

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Макаревич Александра Андреевна

**Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пародонта
больных ревматоидным артритом**

14.01.14 – Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
профессор Тарасенко С.В.

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ПАРОДОНТА И РЕВМАТОИДНОМУ АРТРИТУ В РОССИИ И МИРЕ.....	13
1.1. Распространенность и современные аспекты этиологии и патогенеза болезней пародонта.....	13
1.2. Разнообразные этиологические и патогенетические факторы развития ревматоидного артрита.....	19
1.3. Взаимосвязь болезней пародонта и ревматоидного артрита.....	23
1.4. Комплексное обследование больных пародонтитом на фоне ревматоидного артрита.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Исследование стоматологического статуса.....	44
2.2. Определение минеральной плотности костной ткани.....	53
2.3. Микробиологическое исследование.....	56
2.4. Молекулярно-биологическое исследование.....	60
2.5. Анализ крови на АЦЦП в диагностике ревматоидного артрита.....	60
2.6. Методы статистического анализа.....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	64
3.1. Результаты клинического стоматологического обследования больных РА и пациентов без соматической патологии с различной степенью хронического пародонтита.....	64
3.2. Оценка минеральной плотности костной ткани челюстей в группах исследования.....	75
3.3. Сравнительный анализ теста АЦЦП в группах исследования.....	82
3.4. Сравнительный анализ денситометрии в группах исследования.....	84

3.5. Сравнительный анализ качественного и количественного состава микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов с РА и без соматической патологии.....	87
3.6. Корреляционный анализ изучаемых показателей основной и контрольной групп.....	94
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ведущую роль в развитии патологии пародонта большинство исследователей отводят микробному фактору (Ламонт, Р. Дж. и соавт., 2010; Луцкая И.К., 2010; Marchant S. et al., 2001). Авторы указывают на прямую связь между воспалением десны и плохой гигиеной рта, сопровождающейся количественными и качественными изменениями микробиоценоза десны. При нарастании степени тяжести заболевания доказано увеличение в пародонтальных карманах анаэробных представителей патогенной микрофлоры, таких как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* (Грудянов А.И. с соавт., 2011; Зорина О.А. с соавт., 2011; Кулаков А.А. с соавт., 2011; Socransky S. et al., 2005).

Ученые из многих стран мира в формировании соматической патологии важную роль отводят одонтогенной инфекции. Пародонтальные патогены, продукты их жизнедеятельности, а также воспалительные медиаторы, производящиеся в тканях пародонта, попадая в кровоток, вызывают системные эффекты и/или способствуют развитию системных заболеваний. На основе этого механизма хронический пародонтит был предложен в качестве фактора риска не только сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, но и бактериального эндокардита, ревматоидного артрита и т. д. (Mustapha I. Z. et al., 2007; Madianos P. N. et al., 2013).

Проводимые исследования показывают, что у пациентов с ревматоидным артритом в 8 раз чаще развивается пародонтит, по сравнению с пациентами без артрита в анамнезе. В свою очередь очаги хронической инфекции во рту могут стать пусковым и поддерживающим фактором в развитии системной болезни (Fowler E.B. et al., 2001). Пациенты с болезнями пародонта тяжелой степени имеют более высокий риск развития ревматоидного артрита (Dissick A. et al., 2010).

Согласно международным эпидемиологическим данным в мире ревматоидным артритом страдает более 20 миллионов человек (World Health Organization 2004). Оценка распространенности ревматоидного артрита, проведенная в рамках исследования Глобальное бремя болезней 2010, выявила глобальный показатель распространенности на уровне 0,24%, при этом данная характеристика для женского населения равна 0,35%, для мужского — 0,13%. Наибольшая распространенность, стандартизованная по возрасту, наблюдается в Австралии (0,46%), Западной Европе и Северной Америке (по 0,44%), а наименьшая — в Восточной и Юго-Восточной Азии, а также на Среднем Востоке и в Северной Африке (по 0,16%).

Заболевания пародонта представляют значимую медико-социальную проблему ввиду увеличения их распространенности в современной популяции и связанной с ними потерей зубов, нарушениями акта жевания и речи, ухудшением качества жизни и общего состояния организма. Поскольку хронический пародонтит часто сопутствует ревматоидным заболеваниям и имеет с ними общие патогенетические механизмы развития, особенно актуальным становится изучение аспектов совместного естественного течения данных патологических состояний. Особую роль в понимании взаимного влияния этих заболеваний может сыграть изучение клинических и лабораторно-инструментальных характеристик пародонта и состава микрофлоры рта при ревматоидном артрите, что поможет разработать конкретные лечебные и диагностические шаблоны, позволяющие определять тяжесть повреждения пародонта и проводить оптимальную диагностику и лечение заболеваний пародонта при ревматоидном артрите.

Степень разработанности темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) является самым распространенным и дорогостоящим ревматическим заболеванием, характеризующимся высокой частотой госпитализаций, инвалидизацией пациентов, утратой ими трудоспособности и досрочным выходом на пенсию. Отсутствие полномасштабных эпидемиологических данных о распространенности и

тяжести данной нозологии в Российской Федерации также затрудняет оценку текущей ситуации организаторами здравоохранения (Зинчук И.Ю. и соавт., 2014).

РА относится к аутоиммунным заболеваниям, при которых в соединительной хрящевой ткани происходит воспалительный процесс, и поражаются суставы. Сегодня этиология ревматоидного артрита еще до конца не выяснена. Поэтому решение данного вопроса является актуальной проблемой. Однако последние данные все больше заставляют задуматься о роли микробиома в данном процессе (Галушко Е.А. и соавт., 2016).

Многие ученые пытаются найти взаимосвязь РА и хронического генерализованного пародонтита (ХГП): персистенция пародонтопатогенов, провоспалительные цитокины, генетический фактор и др.

В свою очередь и ХГП имеет важную медицинскую и социальную значимость. В последнее время отмечается значительный рост числа заболеваний пародонта у лиц молодого возраста. Хроническое течение пародонтита часто сопровождается временной нетрудоспособностью, что выливается в огромные экономические затраты.

Исследователи пытаются найти оптимально эффективные методы профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний у больных РА.

И.В. Кочиева с соавторами (2015) поставили своей целью изучить вопросы эффективности оказания терапевтической стоматологической помощи больным РА для совершенствования ее оказания. Они установили существенные нарушения минерального обмена у больных РА (уменьшение содержания кальция в слюне), снижение экскреции со слюной фосфата; выделение слюнными железами ионов магния (0,02—0,27 ммоль/л), железа (0,32—2,00 ммоль/л), что не встречается в норме. Выделение ионов хлора слюнными железами у больных РА более, чем в 2,5 раза превышало норму (82,1 ммоль/л), ионов кальция — почти в 3 раза (0,33 ммоль/л), что свидетельствует о глубоких нарушениях микроэлементного баланса в организме, повышении активности

супероксид-дисмутаза (в 5 раз), о глубоких нарушениях процессов перекисного окисления, накопления недоокисленных продуктов и свободных радикалов, активизирующих процессы разрушения клеток (Кочиева И.В. и соавт., 2015).

Н.Н. Колотова (2013) изучала состояние твердых тканей зубов и пародонта у пациентов с РА и взаимосвязи с особенностями течения основного заболевания, анализировала иммунологические показатели ротовой жидкости. Она установила, что у пациентов с РА выявлен высокий, не соответствующий возрасту, уровень интенсивности кариеса зубов ($19,87 \pm 0,65$) с преобладанием в структуре КПУ удаленных зубов и осложненных форм, в 52,1% случаев требовавших хирургического лечения; в 100 % случаев отмечен ХГП, преимущественно средней и тяжелой степени. Иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с РА характеризуются повышением содержания лизоцима в 3,4 раза ($p < 0,001$), снижением секреторного иммуноглобулина А в 4,3 раза ($p < 0,001$), которое прогрессирует по мере увеличения длительности основного заболевания и нарастания воспалительной активности. Уровень Апй-МСУ в ротовой жидкости превышает показатель контрольной группы в 3,6 раза ($p < 0,001$) и взаимосвязан с величиной пародонтального индекса ($r = 0,48$, $p < 0,05$) (Колотова Н.Н. и соавт., 2012).

Ранее В.М. Гринин, А.Р. Гришкян (2008) и А.А. Скворцова (2014) изучали особенности оказания терапевтической стоматологической помощи больным РА (без поражения слюнных желез) и, в частности, лечения хронического периодонтита у больных РА (Гринин В.М. и соавт., 2007; Гришкян А.Р., 2008).

Данные исследования помогут найти более эффективные методы диагностики и лечения РА и ХГП, своевременно выявлять таких больных, снизить частоту и степень инвалидизации и поддержать их качество жизни на достойном уровне, тем самым обеспечить экономию бюджетных средств.

Цель исследования

Совершенствование алгоритма диагностики и лечения пациентов с заболеваниями пародонта на фоне ревматоидного артрита.

Задачи исследования

1. Оценить состояние пародонта у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от возраста и стадии заболевания с использованием индексов: Green-Vermillion, Silness-Loe, РМА, ПИ, Muhlemann, CPI, а также определение биотипа и рецессий десны.
2. Изучить минеральную плотность альвеолярной кости челюстей и осевого скелета у больных ревматоидным артритом.
3. Оценить биоценоз рта у больных ревматоидным артритом в зависимости от стадии заболевания.
4. Оценить взаимосвязь наличия высоких титров АЦЦП со степенью тяжести пародонтита у больных ревматоидным артритом.
5. Разработать алгоритм клинико-диагностических мероприятий с целью профилактики заболеваний пародонта у больных с ревматоидным артритом.

Научная новизна исследования

Впервые проведена комплексная клиническая и лабораторно-инструментальная оценка состояния тканей пародонта у больных ревматоидным артритом.

Впервые изучена минеральная плотность альвеолярного отростка челюсти и осевого скелета у больных ревматоидным артритом.

Установлена взаимосвязь тяжести пародонтита с количественным составом патогенной микрофлоры пародонтальных карманов у больных ревматоидным артритом.

Дана оценка взаимосвязи титров АЦЦП в сыворотке крови со степенью тяжести хронического пародонтита у больных ревматоидным артритом.

Теоретическая и практическая значимость

Изучены особенности клинического течения пародонтита у больных ревматоидным артритом.

Изучена взаимосвязь показателей теста-АЦЦП и степени тяжести пародонтита у больных ревматоидным артритом.

Обнаружены специфика количественного и качественного состава патогенной микрофлоры пародонтальных карманов у больных ревматоидным артритом.

Выявлены особенности минеральной плотности альвеолярной кости челюстей и осевого скелета у больных ревматоидным артритом.

Разработаны практические рекомендации для врачей–стоматологов по обследованию больных ревматоидным артритом для расширения возможности ранней диагностики и оценки эффективности лечения пародонтита.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Использованы клинические, рентгенологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования. Объектом исследования были больные ревматоидным артритом и пациенты с хроническим пародонтитом обоих полов в возрасте от 18 до 59 лет.

Предметом исследования явились клиническая и лабораторно-инструментальная оценка состояния тканей пародонта, представленность качественного и количественного содержания 5 пародонтопатогенов (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia*) в содержимом пародонтальных карманов, минеральная плотность альвеолярного отростка челюсти и осевого скелета у больных ревматоидным артритом и пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести.

Положения, выносимые на защиту

1. По результатам полного клинического и лабораторно-инструментального обследования состояния тканей пародонта у больных ревматоидным артритом установили: у всех пациентов основной группы выявлена коморбидность с ХГП различной степени тяжести. Среди пациентов с ревматоидного артрита преобладают женщины (79,5%). Для пациентов с РА, в основном, характерен тонкий биотип десны. Значения индекса РМА, кровоточивости десен, PI у пациентов с РА выше, чем у пациентов без ревматоидного артрита. Причем, отмечаются достоверные гендерные особенности со стороны индексов Green—

Vermillion и кровоточивости Muhlemann, более значительный их рост характерен для мужчин.

2. Выявлено, что у пациентов с повышением значений теста – АЦЦП возрастает степень тяжести пародонтита.
3. При изучении минеральной плотности альвеолярного отростка челюсти и осевого скелета выявлено значительное ее снижение у больных ревматоидным артритом по сравнению с группой сравнения.
4. Установлена взаимосвязь тяжести пародонтита и степени активности РА.
5. Выявлено значительное превалирование частоты встречаемости и титра основных пародонтопатогенов (*A. actinomycetemcomitans*; *P. gingivalis*) и *Candida spp.* в содержимом пародонтальных карманов больных РА по сравнению с пациентами с ХГП без соматической патологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности определяется достаточным количеством пациентов группы исследования (74 человека), современными методами исследования (клинические, лабораторно-инструментальные, в том числе молекулярно-генетические исследования ДНК-маркеров 5 пародонтопатогенов методом ПЦР, определения минеральной плотности осевого скелета и челюстей), применением адекватных методов статистической обработки данных (критерии Фишера и Стьюдента, коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось их письменным согласием.

Основные положения диссертации были доложены на межрегиональной научно-практической конференции «Онкопатология и роль врача-стоматолога в её профилактике и ранней диагностике» (15-16 мая 2018 года, Рязань), XV Всероссийском стоматологическом форуме выставки-ярмарки «Дентал-Ревю» (12-14 февраля 2018 года, Москва), Научно-практической конференции СТАР «Современные подходы, тенденции и достижения при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями лица и шеи» (24 сентября 2018, Москва).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры хирургической стоматологии, кафедры ортопедической стоматологии, кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, кафедры терапевтической стоматологии, кафедры челюстно-лицевой хирургии Института стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 29.04.2019 (пр. №17)).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в практику отделения хирургической стоматологии Стоматологического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также включены в лекционный курс и практические занятия студентов Образовательного департамента Института стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора в выполнение работы

Автором проведены все этапы выполнения данного исследования: анализ научной литературы по теме диссертации; отбор пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование; проведение стоматологического обследования 74 человек (44 больных ревматоидным артритом и 30 пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести) с индексной оценкой состояния тканей пародонта; получение биологических образцов из пародонтального кармана; формирование электронных массивов и статистическая обработка полученных данных с применением параметрических и непараметрических методов; анализ полученных результатов; подготовка материалов диссертации, публикаций и докладов.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 6 научных работ, из них 4 в изданиях, утвержденных ВАК РФ.

1. Тарасенко С.В., Макаревич А.А. Современная концепция взаимосвязи этиологии и патогенеза болезней пародонта и ревматоидного артрита (обзор литературы) // **Институт стоматологии.** – 2017. – №2(75). – С. 42-45.

2. Тарасенко С.В., Макаревич А.А. Индексная оценка состояния пародонта у больных ревматоидным артритом // **Российский стоматологический журнал.** – 2018. – Т. 22. – №4. – С. 199-202.
3. Тарасенко С.В., Макаревич А.А. Характеристика микробиоценоза пародонтальных карманов больных ревматоидным артритом // **Российский стоматологический журнал.** – 2018. – Т. 22. – №5. – С. 245-248.
4. Макаревич А.А. Контаминация микробной флоры пародонтальных карманов у больных ревматоидным артритом // **Стоматология.** - 2018. – Т. 97. – №6. – С. 44.
5. Тарасенко С.В., Дыдыкина И.С., Николаева Е.Н., Царев В.Н., Макаревич А.А. Значение дополнительных методов обследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с ревматоидным артритом // **Клиническая стоматология.** – 2019. – №3(91). – С. 34-37.
6. S. Tarasenko, A. Makarevich, I. Makarevich. The modern concept of the relationship of etiology and pathogenesis on the course of periodontal diseases in patients with rheumatoid arthritis – a review of the literature // **IAJPS.** – 2019. – №06 (02). – P. 4452-4457.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа содержит 24 таблицы и иллюстрирована 27 рисунками. Список литературы включает 233 источников, из них 96 отечественных и 137 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ БОЛЕЗНЕЙ ПАРОДОНТА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.

1.1. Распространенность и современные аспекты этиологии и патогенеза болезней пародонта.

Воспалительно-деструктивные болезни пародонта являются серьезной проблемой общественного здравоохранения (Baehni P. et al., 2010; Eke P.I. et al., 2012). Они снижают качество жизни, отрицательно влияют на эстетику, приводят к инвалидности и потере зубов, являются причиной большинства случаев полной потери зубов, имеют финансовые последствия и являются хроническими заболеваниями с потенциальными негативными последствиями для здоровья (Tonetti M.S. et al., 2013).

Проведенное эпидемиологическое исследование Всемирной организацией Здравоохранения в 35 экономически развитых странах среди лиц в возрасте 31-44 лет, показали высокую – свыше 75% распространенность болезней пародонта, что свидетельствует не только о высоком уровне заболеваемости, но и значительном снижении возраста пациентов, страдающих этой патологией (Храмцова Н.А. и соавт., 2009).

По мнению большинства исследователей, ведущая роль в развитии патологии пародонта принадлежит микробному фактору (Луцкая И.К., 2010; Ламонт Р.Дж. и соавт., 2010; Marchant S. et al. 2001). Авторы указывают на прямую связь между воспалением десны и плохой гигиеной рта, сопровождающейся количественными и качественными изменениями микробиоценоза десны. Бактериальная флора зубного налета в настоящее время рассматривается как доминирующий фактор воспалительных заболеваний пародонта, хотя для реализации ее повреждающего потенциала имеет значение состояние защитных механизмов организма (Алиева М.С. и соавт., 2013). Болезни пародонта возникают в результате накопления зубного налета, с развитием или без развития воспалительного процесса, разрушением пародонта, в том числе самой десны, периодонтальной связки и альвеолярной кости. Клинически десневая бороздка углубляется, образуя пародонтальный карман,

нарушается прикрепление десны к корневой поверхности, в то время как биопленка на поверхности зубов мигрирует апикально, происходит прикрепление соединительной ткани и альвеолярная потеря костной ткани, убыль десны (Kawar N. et al., 2011; Lockhart P.B. et al., 2012).

Профессор А.И. Грудянов (2006) с соавторами утверждают, что воспалительные заболевания тканей пародонта, как правило, сопровождаются дисбиозом рта, выраженность которого соответствует степени поражения пародонта. При этом на фоне выраженного роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов концентрация представителей нормальной микрофлоры уменьшается (Грудянов А.И. и соавт., 2008).

Различные микроорганизмы колонизируют гликопротеинсодержащий слой (зубная бляшка) выше и ниже края десны, чтобы сформировать над- и поддесневые слои зубного налета. Наддесневой налет в первую очередь заселяется *Streptococcus Sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces naeslundii* и *Actinomyces odontolyticus*. Далее присоединяются вторичные колонизаторы, например, *Fusobacterium nucleatum*, и вскоре образуется конгломерат, состоящий из миллионов грамположительных, грамотрицательных бактерий и кокков, формирующий биопленку. С течением времени микрофлора области прикрепленной десны переходит от преимущественно грамположительных к первично грамотрицательным совокупностям, включающим большее количество облигатных, анаэробных, грамотрицательных микробов, например, *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella Forsythia* (T.f.), *Treponema denticola* (T.d.), *Selenomonas noxia*, *Campylobacter rectus*, микроаэрофилы *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (A.a.), *Prevotella intermedia* (P.i.), а также спирохеты десны (Lockhart P.B. et al., 2012).

Кроме того, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Helicobacter pylori*, *Candida species*, вирусы Эпштейна-Барр, цитомегаловирусы, вирусы герпеса, амёбы, метанобразующие прокариотические микробы (метаногены,

классифицированные как archaea), а также сульфатредуцирующие бактерии (SRB) обнаруживаются в пародонтальных карманах (Ван дер Билль П., 2014).

В настоящее время из пародонтального кармана изолировано около 500 видов бактерий, но только 12 из них связаны с этиологией пародонтита. Эти возбудители (генотипы бактерий) пародонтита получили название маркерных микроорганизмов. Обнаружение и анализ их на диагностическом приеме являются одним из наиболее сложных инструментов в оценке не только клинического состояния заболеваний пародонта, но и их прогноза (Иорданишвили А.К., 2008).

Бактериально-эндотелиальные клеточные взаимодействия происходят в пародонтальных карманах, создавая и обмениваясь сигналами между микроорганизмами и соседствующими клетками иммунной системы. Провоспалительные цитокины, а также хемокины высвобождаются, что привлекает дендритные клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы, которые вовлечены во врожденные и приобретенные иммунные ответы и воспалительный процесс десны (Lockhart P.V. et al., 2012).

Некоторые микроорганизмы *P. g.*, *A. a.* и *P. i.* активно участвуют в возникновении болезней пародонта, притягиваются и усваиваются через рецептор-опосредованный эндоцитоз в клетках эпителия, выстилающего десневую борозду. Таким образом, эндотоксин (например, липополисахарид) – продуцирующие микроорганизмы, например, *P. g.*, защищены от иммунной системы и могут размножаться внутри клеток и, возможно, распространяться системно через кровообращение, вызывая генерализованный иммунный ответ. *A. a.* вырабатывает факторы, способные изменять или подавлять защитные механизмы организма-хозяина, может подавлять хемотаксис нейтрофилов, а его капсулярный антиген — противостоять фагоцитозу. У *A. a.* имеется не менее 3 факторов, вызывающих резорбцию костной ткани. Модулирующее действие данного микроорганизма на иммунную систему нарушает гомеостаз и способствует развитию заболевания (Ламонт Р. Дж. и соавт., 2010). Ge X. оценил поддесневой микробиом при здоровом пародонте и его патологии с помощью

пиросеквенирования гена 16S рибосомальной РНК у больных пародонтитом и в контрольной группе. В пародонтальных карманах были обнаружены *P. g.*, *Porphyromonas endodontalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens*, *T.d.*, *Treponema medium* и *T. f.* (Bizzaro S. et al., 2013; Dewhirst F.E. et al., 2010; Ge X. et al., 2013; Kumar P.S. et al., 2003; Wade W.G., 2013).

Т.А. Гайдарова с соавторами установили, что результаты исследований молекулярно-генетического метода и культурального анализа в 66,4 % случаев выявили хронический генерализованный пародонтит, ассоциированный с пародонтопатогенами, включающими пигментообразующие бактероиды *Bacteroides forsythus*, *P. i.*, *P. g.* и *Actinobacillus actinomycetem comitans*, встречающихся при средней и тяжелой степени заболевания. На пародонтит легкой степени тяжести с преобладанием смешанной флоры, представленной патогенными стрептококками и энтеробактериями – *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, приходились 19,4 % случаев (Гайдарова Т.А. и соавт., 2011).

О.А. Зориной с соавторами установлено, что среди изученных микроорганизмов лидерами роста по мере развития пародонтита являются *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *T. forsythensis*, демонстрирующие устойчивое увеличение относительного содержания в общей бактериальной массе более чем в 100 раз. Одновременно происходит постепенное снижение относительного содержания *T. denticola*. Количество *A. actinomycetemcomitans* не имеет достоверных отличий у здоровых лиц и у пациентов с разной степенью тяжести пародонтита (Зорина О.А. и соавт., 2011; Зорина О.А. и соавт., 2013).

Профессор А.И. Грудянов с коллегами впервые установили, что профиль пародонтопатогенов микробиального биоценоза пародонтального кармана существенно меняется в ходе развития пародонтита: у практически здоровых лиц показатель общей бакмассы составляет порядка 10⁶ геном-эквивалентов на реакционную пробирку, в то время как для пациентов с ХГП легкой степени тяжести этот показатель выше примерно на порядок величины, достигая 10⁷, а у

пациентов с ХГП средней степени тяжести и с ХГП тяжелой степени – составляет уже около 108 (Грудянов А.И. и соавт., 2011).

Исход и течение инфекционного процесса в пародонте могут быть предопределены не только вирулентностью микробов, но и генетическим полиморфизмом организма человека (Kornman K.S., 2008; Laine M.L. et al., 2010; Takashiba S. et al., 2003). Исследование полиморфизма генов HLA и IL - 1 может играть важную роль для выявления предрасположенности и прогнозирования течения воспалительных заболеваний пародонта (Николаева Е.Н. и соавт., 2006; Николаева Е.Н. и соавт., 2007; Царев В.Н. и соавт., 2007). Ген IL1 стал одним из первых генов, для которых показали ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов с воспалительными заболеваниями пародонта (Kornman K.S., 2008). Гены HLA характеризуются высоким полиморфизмом, что обеспечивает выживание человека в инфекционном окружении. Установлено, что они являются маркерами заболеваний, в патогенезе которых иммунная система играет ключевую роль, причем на 70% определяют развитие таких заболеваний.

Н.А. Вишнягова в своем исследовании выяснила, что в десневой жидкости у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом выявлены нарушения как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета во рту: отмечается повышение содержания иммуноглобулина G, снижение иммуноглобулина M, увеличение количества CD-8 лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса, увеличение циркулирующих иммунных комплексов А снижение фагоцитарного индекса и индекса завершённости фагоцитоза по сравнению с показателями лиц без клинически выраженных признаков воспаления в тканях пародонта. Трансформация степени тяжести хронического генерализованного пародонтита ассоциируется со снижением концентрации иммуноглобулина А, увеличением циркулирующих иммунных комплексов, снижением фагоцитарного индекса и индекса завершённости фагоцитоза (Вишнягова Н.А., 2009).

А.В. Сафонова с соавторами установили, что у пациентов с ХГП выявлена повышенная частота варианта -1562Т гена MMP-9, что свидетельствует об

участии генетически детерминированной системы «протеолиз-антипротеолиз» в патогенезе указанной патологии. Фенотипическая частота встречаемости аллеля Т среди пациентов с ХГП составляет 47,0% по сравнению с 25,7% в контрольной группе ($\chi^2=29,03$; $p=710-8$). Согласно аутосомно-доминантной модели, наличие аллеля Т является фактором риска ХГП: OR= 7,97 (2,84 – 22,42). Частота встречаемости генотипа ТТ среди пациентов с ХГП в 6 раз выше, чем среди здоровых пациентов ($\chi^2=16,95$; $p=410-5$). Согласно аутосомно-рецессивной модели фактором риска ХГП является генотип ТТ: OR=2,57 (1,63 – 4,05) (Кулаков А.А. и соавт., 2011; Сафонова А.В. и соавт., 2011). Особую роль в развитии и поддержании хронического воспаления играют матриксные металлопротеиназы (ММП) - это Zn^{2+} и Ca^{2+} - зависимые эндопептидазы – ферменты катаболизма большинства белков внеклеточного матрикса на различных этапах воспалительного процесса. ММП наряду с другими внеклеточными протеиназами способны осуществлять такие процессы как коагуляция, реализация иммунного ответа, физиологическая перестройка тканей. Они секретируются различными клетками: нейтрофилы, фибробласты, эпителиоциты, макрофаги, гладкомышечные клетки эндотелия сосудов, остеобласты и др. Одна и та же клетка может синтезировать разные ММП (Eba N. et al., 2012), которые выступают в роли ключевого медиатора повреждения тканей при пародонтите, в эрозии дентина. Причиной увеличения активности ММП при данной патологии является нарушение баланса между ММП и их ингибиторами – TIMP (Busalaf M.A. et al., 2012). Предполагают, что желатиназы разрушают ткани периодонта при пародонтите, что подтверждается обнаружением их повышенного количества в десневой жидкости, которое уменьшается при лечении (Зорина О.А., 2011). В клинических исследованиях доказано, что ММП 8 является маркером хронического пародонтита, вызывающего разрушение альвеолярной кости, нарушение секреции нейтрофилов (Gursoy U.K. et al., 2013). Возрастание количества ММП 25 наблюдается в десневой жидкости при гингивите, хроническом и агрессивном пародонтите, в отличие от здоровых лиц (Emingil G. et.al., 2006).

Многочисленные исследования доказали, что табакокурение является одним из факторов риска развития пародонтита, оно подавляет сосудистую реакцию, обычно сопутствующую гингивиту и пародонтиту, и снижает иммунный ответ организма. Никотин вызывает деструкцию тканей пародонта, регулируя выброс цитокина, это служит объяснением менее выраженного воспаления и кровоточивости десен у курильщиков (Костригина Е.Д. и соавт., 2017; Лукиным Л.М. и соавт. 2011).

Таким образом, на развитие болезней пародонта влияют многочисленные факторы: нарушение микробиоценоза во рту, нейрорегуляторные нарушения, изменения гемодинамики, метаболизма соединительной ткани, минерального обмена, дефицит витаминов, нерациональное питание, травмирующие аномалии прикуса, вредные привычки (Грудянов А.И. и соавт., 2009).

1.2. Разнообразные этиопатогенетические факторы развития ревматоидного артрита.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом, а также поражением внутренних органов (Насонов Е.Л., 2008). РА встречается у 0,5–2% взрослого населения и является гетерогенным по активности болезни, степени костной деструкции и развитию внесуставных (системных) проявлений болезни. Некоторые этнические группы, например, люди, принадлежащие к различным племенам коренного населения Америки, имеют поразительно высокую распространенность данного заболевания, что привело к созданию теорий, относящих РА к болезням Нового Света, распространившимся в другие крупные популяции мира в результате колонизации Америки (Scher J.U. et al., 2011). Заболеваемость РА в России в 2013 году имела тенденцию к повышению, по сравнению с предыдущим годом, относительно средней по России в республиках Карелия и Коми, Архангельской области, Ненецком автономном округе, республиках Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Самарской, Новгородской областях (более 300 на 100 тыс. населения). Обращает

на себя внимание высокая заболеваемость РА в республиках Ингушетия (738,2), Кабардино-Балкария (593,2), Якутия (658,8) (Балабанова Р.М. и соавт., 2015). Е.А. Насонов считает, что прирост распространенности РА может быть результатом активного информирования практикующих врачей о новых достижениях в его диагностике и лечении, особенно ранней стадии. Включение в стандарты новых методов обследования (компьютерная и магнитно-резонансная томография) способствует своевременной постановке диагноза (Каратеев Д.Е. и соавт., 2010; Насонов Е.Л. и соавт., 2013).

В основе патогенеза РА лежат два тесно взаимосвязанных процесса: антиген-специфическая активация CD4⁺ Т-лимфоцитов по Th1-типу, характеризующаяся синтезом интерлейкина (ИЛ) 2, интерферона γ (ИФ γ) и ИЛ17, а также возникновение дисбаланса между гиперпродукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза первых над вторыми. При РА в синовиальной мембране значительно увеличивается количество активированных В- и Т-лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов, обеспечивающих персистирующее течение хронического воспаления (McInnes I.B. et al., 2007).

А.А. Новиков с соавторами установил, что функционирование «цитокиновой сети» при РА определяется сложными взаимодействиями между двумя ее звеньями: провоспалительным и противовоспалительным. В качестве основных провоспалительных цитокинов, принимающих участие в патогенезе заболевания, следует выделить ФНО α , ИЛ 6 и 1, отвечающие за прогрессирование тканевого повреждения, а также играющие ключевую роль в развитии системных проявлений при РА (Новиков А.А. и соавт., 2010).

По мнению некоторых ученых в развитии аутоиммунных заболеваний фундаментальную роль, кроме генетических, имеют и экологические факторы в виде микробных инфекций. Для целого ряда ревматических заболеваний показана пусковая роль микробной инфекции. При РА, анкилозирующем спондилоартрите и болезни Крона, как правило, не хватает такой явной ассоциации с микробной инфекцией. Но имеются данные о роли при РА

бессимптомной инфекции мочевыводящих путей, вызванной *Proteus*; а при анкилозирующем спондилоартрите и болезни Крона — субклинических инфекций кишечника, вызванных *Klebsiella* (Кунст М.А. и соавт., 2014). Молекулярная мимикрия рассматривается как основной механизм, который приводит к развитию этих заболеваний. У генетически предрасположенных лиц причинный микроб может инициировать заболевание с последующей выработкой антимикробных и перекрестных аутоантител, которые связываются с антигенами и повреждают ткани путем активации системы комплемента и выработки воспалительными клетками цитотоксических продуктов (Rashid T. et al., 2012).

Всё больше данных указывает на то, что состав микробиоты кишечника — еще один важный фактор, влияющий на вероятность развития ревматоидного артрита (Zhang X. et al., 2015). В модельных системах удалось убедительно показать, что определенные виды бактерий ассоциированы с ревматоидным артритом. Возможно, в недалеком будущем нас ждет разработка специальной диеты, позволяющей держать их под контролем и этим снижать риск развития аутоиммунитета.

Феномен апоптоза рассматривают как одно из ведущих звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний, в частности РА. При углубленном изучении роли апоптоза в патогенезе РА и зависимости активности программированной клеточной смерти от стадии РА рядом исследователей получены интересные результаты (Dubicov A.I. et al., 2010). Оказалось, что распространенность апоптоза коррелирует с длительностью и выраженностью воспалительной инфильтрации синовиальной оболочки. На ранних стадиях РА зарегистрирована низкая интенсивность апоптоза. Эта особенность прослеживалась также и в экспериментальной модели адьювантного артрита у мышей линии C57 Black/6, что иллюстрируется небольшим количеством TUNEL-позитивных клеток в образцах синовиальной оболочки. На поздней стадии выявлена значительная активация апоптоза (Дорошевская А.Ю. и соавт., 2012; You X. et al., 2006).

РА является мультифакториальным заболеванием, при котором взаимодействие генетической составляющей и факторов внешней среды обуславливает не только развитие болезни, но и его выраженный клинический полиморфизм. В исследованиях было показано, что такие лабораторные маркеры, как антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), антитела к модифицированному цитруллинированному виментину, ревматоидный фактор — антитела класса IgM (IgM РФ) — в большей степени, С-реактивный белок и аллели HLA-DRB1 (SE+) — в меньшей степени, являются не только предикторами развития РА, но и прогностическими маркерами деструктивного поражения суставов (Nielen M.M. et al., 2004; De Rooy D.P. et al., 2010; Shellekens G.A. et al., 2000). Среди иммунологических показателей АЦЦП являются на сегодня наилучшим, апробированным на практике лабораторным маркером для диагностики и прогнозирования заболевания (Aggarwal R. et al., 2009; Niewold T.N. et al., 2007; Van Venrooij W.J. et al., 2008). АЦЦП обладают аналогичной чувствительностью и более высокой специфичностью по сравнению с IgM РФ. АЦЦП наряду с РФ включены в новые классификационные критерии РА с градацией уровней этих серологических маркеров в баллах (Новиков А.А. и соавт., 2012; Aletaha D. et al., 2010; Van de Sande M.G. et al., 2012; Sokolove J. et al., 2012). Несомненный как научный, так и практический интерес представляет факт взаимодействия АЦЦП и SE, первоначально обнаруженный шведскими и голландскими учеными (Berglin E.A. et al., 2004; Deane K.D. et al., 2017), а затем подтвержденный в ряде других зарубежных (Gourraud P.A. et al., 2007; Huiziga T.W. et al., 2005; Karlson E.W. et al., 2008; Ligeiro D. et al., 2007; Vander Cruyssen B. et al., 2007). Необходимо отметить тот факт, что в ряде исследований установлена взаимосвязь между носительством SE, продукцией АЦЦП и табакокурением (Kallberg H. et al., 2007; Lee H.S. et al., 2007; Michou L. et al., 2008; Pedersen M. et al., 2007; Van der Helm-van Mil A.H. et al., 2007). В исследовании L. Podyukov с соавторами показано, что риск развития серопозитивного РА у курящих больных, носителей двойной дозы SE, повышен в 34 раза по сравнению с некурящими (Padyukov L.A. et al., 2004). Эти выводы

важны для практического здравоохранения, устранение такого предрасполагающего к РА фактора внешней среды, как табакокурение (в нашей стране, почти половина населения имеет эту вредную привычку), позволит снизить заболеваемость. В то же время данные о взаимосвязи иммуногенетических, иммунологических параметров, а также табакокурения представляют научный интерес - данная цепочка экзогенных и эндогенных факторов позволит приблизиться к пониманию особенностей патогенеза РА (Гусева И.А. и соавт., 2008; Bizzarro S. et al., 2013; Klareskog L.A. et al., 2006; Wade W.G., 2013).

Принимая во внимание данные о возможной роли гипометилированной ДНК, следует скорректировать представления о патогенезе РА и других аутоиммунных заболеваний. Источниками такой ДНК в организме больного РА могут быть ядерная ДНК из синовиальных фибробластов и лимфоцитов, митохондриальная и рибосомальная ДНК из разных клеток, бактериальная ДНК и клеточная ДНК ретровирусного генома. Эти данные следует учитывать при разработке методов лечения РА. В онкологии уже имеются лекарственные препараты, влияющие на активность ДНК метилтрансфераз и гистоновых деацетилаз с позитивным эффектом на течение основного заболевания (Ma X. et al., 2009). В эксперименте были получены данные о позитивном влиянии этих медикаментов на течение аутоиммунных процессов (Wiech N.L. et al., 2009). Не исключено, что такие средства могут быть использованы в лечении РА. Не менее важны и данные, указывающие на модифицирующее влияние окружения во все периоды онтогенетического развития организма на эпигенетические регуляторные механизмы. Изучение этого влияния может способствовать разработке системы мероприятий по профилактике заболеваний, связанных с нарушениями в эпигеноме (Козлов В.А., 2011).

1.3. Взаимосвязь болезней пародонта и ревматоидного артрита.

Ученые из многих стран мира в формировании соматической патологии важную роль отводят одонтогенной инфекции. Пародонтальные патогены и их

продукты, а также воспалительные медиаторы, производящиеся в пародонтальной ткани, могут попадать в кровоток, вызывая системные эффекты и/или способствовать развитию системных заболеваний. На основе этого механизма, хронический пародонтит был предложен в качестве фактора риска не только сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, но и бактериального эндокардита, ревматоидного артрита, респираторных заболеваний, преждевременных родов, невынашивания беременности, рождения маловесных детей и т. д. (Madianos P.N. et al., 2013; Mustapha I.Z. et al., 2007; Reyes L. et al., 2013).

При наличии РА болезни пародонта протекают со значительными нарушениями микроциркуляции в тканях пародонта. В свою очередь очаги хронической инфекции во рту могут стать пусковым и поддерживающим фактором в развитии системной болезни (Fowler E.B. et al., 2001;). Пациенты с болезнями пародонта тяжелой степени имеют более высокий риск развития ревматоидного артрита (Dissik A. et al., 2010; Kinane D.F. et al., 2001), а его прогрессирование приводит к быстрому развитию воспалительного процесса в тканях пародонта, слизистой оболочки рта, слюнных железах. Диспансерное наблюдение врачом-стоматологом больных РА представляет собой как важный профилактический фактор, так и социально-реабилитационное мероприятие, способствующее повышению качества жизни этих больных (Гринин В.М. и соавт., 2009; Гринин В.М. и соавт., 2014).

А.В. Митронин с Д.Р. Аваковой считают, что проявления РА и остеопороза в челюстно-лицевой области необходимо рассматривать как часть общего патологического процесса с особенной клинической картиной, которая на сегодняшний день мало изучена. Они в своем исследовании установили, что у пациентов с РА уровень гигиены снижается по мере прогрессирования основного заболевания (Митронин А.В. и соавт., 2016).

Л.М. Теблосева с соавторами считают, что болезни пародонта имеют значение в развитии системных заболеваний, таких как атеросклероз, диабет и неблагоприятный исход беременности. XXI век обещает перспективное будущее

в профилактике и лечении болезней пародонта, затрагивающее не только органы и ткани рта, но и весь организм в целом (Теблосева Л.М. и соавт., 2011).

Проведенные в различных странах мира – Финляндия, Норвегия, Германия, Австралия – исследования, в которых определялась взаимосвязь между пародонтитами и РА показали, что пациенты с РА имели значительно более высокую распространенность заболеваний пародонта, большую степень потери прикрепления, частоту потери зубов по сравнению с пациентами без артрита (Bartold P.M. et al., 2005). При изучении этой проблемы среди населения Беларуси поражения периодонта обнаружены у 93,2% больных РА.

В ходе исследования 1412 пациентов клиники Университетской Квинслендской школы дантистов (Австралия) обнаружено, что распространенность РА среди пациентов, направленных на лечение к пародонтологу, составила 3,95%, что значительно выше уровня заболеваемости РА в группе индивидуумов без патологии пародонта. Среди больных РА, нуждающихся в пародонтологической помощи, 62,5% имели тяжелые формы патологии пародонта. Таким образом, индивидуумы с выраженным поражением тканей пародонта имеют более высокий риск развития РА и наоборот (Bartold P.M. et al., 2003; Mercado F.V. et al., 2000).

Связь РА и пародонтита объясняется тем, что они являются хроническими воспалительными заболеваниями соединительной ткани, и механизмы ее разрушения одинаковы. При РА в десне увеличивается содержание гликогена, что свидетельствует об активности воспалительного процесса, патоморфологической основой которого являются отложения иммунных комплексов в стенках сосудов. Резорбция межальвеолярных перегородок и альвеолярного края имеет равномерный характер. Порой отмечается отсутствие глубоких пародонтальных карманов и подвижности зубов даже при значительном обнажении корней, что, вероятно, может быть связано с систематическим применением противовоспалительных средств. Местные факторы — обильные зубные отложения, нависающие пломбы, края искусственных коронок, перегрузка зубов нерациональным протезированием и

другое усугубляют воспалительно-деструктивные процессы в пародонте (Дедова Л.Н. и соавт., 2005).

Большинство исследований по изучению РА сосредоточены на изучении роли *P. gingivalis*. Впервые комплексная гипотеза патогенеза РА с участием данной бактерии была сформулирована уже в XXI веке и содержала предположение, что гуморальный иммунный ответ на *P. gingivalis* обеспечивает стимул к развитию синовиального воспаления (Rosenstein E.D. et al., 2004). Исследования, проводившиеся по различным направлениям, подтвердили связь болезней пародонта, *P. gingivalis*, АЦЦП и РА (Scher J.U. et al., 2013).

Иммуногенетические исследования, проводимые учеными разных стран, доказывают роль генетических факторов и нарушений иммунного ответа в возникновении, развитии и тяжести хронических воспалительных заболеваний. При РА наблюдается выраженная ассоциация с антигенами системы HLA. Установлена связь с антигенами II класса гистосовместимости, в частности, с локусами D, DR, DQ и DP. Специфичность и сила иммунного ответа определяются экспрессией антигенов на поверхности Т-лимфоцитов. Теория взаимосвязи системы HLA и генов иммунного ответа IR (Immune response) рассматривает способность индивида к клеточно-опосредованному иммунному ответу и синтезу специфических антител. Иммуногенетические исследования больных ХП также подтверждают связь заболевания с антигенами системы HLA. У пациентов с активным пародонтитом встречаются антигены HLA I и II классов A9, A28, BW 15 и отмечается повышение частоты носительства DR4 антигена (Mercado F. et al., 2000; Mercado F.B. et al., 2001).

Болгарские ученые М. Панчовска и Е. Фиркова, основываясь на том, что патогенез РА и ХП представляет собой ряд сходных взаимосвязанных иммунных нарушений, делают вывод, что создание новых лечебных препаратов при РА и ХП будет иметь направление на восстановление нарушенного равновесия между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Терапевтический эффект должен подавлять провоспалительные цитокины и деструктивные протеазы. С помощью биоактивных молекул, генной терапии и ингибиторов

металлопротеиназы возможно контролирование обоих хронических воспалительных заболеваний (Верлюченко Е.А. и соавт., 2012; Панчовска М. и соавт., 2007; Смиян С.И. и соавт., 2014; Berthelot J.M. et al., 2010; Liao F et al., 2009).

С.А. Dinarello определил, что цитокины интерлейкина-1 (IL-1) (IL-1 α , IL-1 β и IL-1Ra) играют важную роль в иммунной регуляции и воспалительных процессах за счет индукции экспрессии множества эффекторных белков, например, цитокинов/хемокинов, синтетазы оксида азота и матричных металлопротеиназ (ММП) (Dinarello С.А., 2002).

G.E. Salvi, D. Burger с соавторами установили, что чрезмерная или разрегулированная активность этих медиаторов связана с разрушением тканей, таким образом, синтез, выделение и биологическая активность цитокинов IL-1 являются мишенями терапевтического воздействия при таких распространенных воспалительных заболеваниях, как РА и пародонтит. Хорошо известно, что блокирование фактора некроза опухолей (TNF)- α обладает значимой эффективностью при лечении РА, и, хотя ингибирование IL-1 (и IL-6) еще не нашло широкого клинического применения, при ряде воспалительных заболеваний блокирование IL-1 способно дать дополнительные терапевтические преимущества (Burger D., et al., 2006; Salvi G.E. et al., 2005).

Зарубежными учеными доказано, что лечение пародонтита улучшает состояние пациента при тяжелом ревматоидном артрите и снижает провоспалительные лабораторные показатели активности артрита, включая С-реактивный белок, СОЭ, ФНО и IL-1 β (Biyikoğlu B. et al., 2013). Пациенты с ревматоидным артритом и активным пародонтитом также оказались менее восприимчивы к лечению ингибиторами ФНО- α , что подчеркивает потенциальную пользу лечения заболеваний пародонта у ФНО-рефрактерных пациентов (Savioli C. et al., 2012).

Профессор Л.А. Дмитриева с зарубежными и отечественными учеными считает, что РА в анамнезе пациента – это системный фактор риска, приводящий к снижению резистентности организма и создающий предрасположенность к

возникновению заболеваний пародонта. Патогенез ревматоидного артрита отличается выраженной гетерогенностью, однако общепризнанная ведущая роль принадлежит сочетанным изменениям клеточного и гуморального звеньев иммунитета. По результатам проведенных научных исследований установлено, что клинические проявления генерализованного пародонтита обусловлены формой и вариантом течения РА. Выраженные воспалительно-деструктивные изменения в тканях пародонта, характерные для генерализованного пародонтита I-II степени тяжести, были выявлены только у больных с системными проявлениями РА. У больных генерализованным пародонтитом, ассоциированным с суставной формой РА (серонегативный вариант), преобладали клинические признаки хронического течения, при котором ведущими были деструктивные процессы в альвеолярной кости с менее выраженными признаками воспаления в мягких тканях пародонта (Дмитриева Л.А. и соавт., 2009; Romano F. et al., 2007).

В последнее время распространенность системных аутоиммунных заболеваний возросла в 2,2 раза (Баташвили Ш.М., 2010). Проведенные обследования челюстно-лицевой области больных с ревматическими заболеваниями показали, что частота стоматологической патологии у них составляет 98-100%. В современной ревматологии чаще всего встречаются 4 группы системных заболеваний соединительной ткани (Козлитина Ю.А. и соавт., 2011): ревматизм, диффузные болезни (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит и др.), системные васкулиты, ревматоидный артрит. Среди них особое место занимает ювенильный идиопатический артрит, начало которого вызывает тотальное поражение суставов, торможение, а также в последующем значительно отставание пациента в росте.

Л.А. Аветисян сделал выводы, что распространенность основных стоматологических заболеваний выше среди больных с наличием общей соматической патологии, чем среди здоровых пациентов и тяжесть течения болезней пародонта находится в прямой зависимости от тяжести соматической патологии (Аветисян Л.А. и соавт., 2014).

Л.Г. Тарановой с соавторами установлено, что динамика течения патологического процесса при хроническом пародонтите в сочетании с ревматоидным артритом тесно связана с состоянием иммунной системы, о чем свидетельствует снижение CD3, CD4, показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличение CD8, иммуноглобулинов А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов. В формировании хронического пародонтита у пациентов с ревматоидным артритом установлено участие иммунных механизмов. Различия в иммунологических показателях зависят от возраста пациентов, продолжительности болезни и активности воспалительного процесса (Таранова Л.Г. и соавт., 2014).

Т.И. Джанаев установил в своем исследовании, что при 100% распространённости у больных РА с синдромом Шёгрена генерализованных форм воспалительных заболеваний пародонта достоверно преобладал пародонтит средней и тяжёлой степени (92,8%, $p < 0,01$). Гигиеническое и клиническое состояние тканей пародонта у данных больных было хуже, чем у соматически здоровых лиц ($1,80 \pm 0,61$ баллов, $p < 0,01$ и $4,02 \pm 0,89$ баллов, $p < 0,05$) и достоверно коррелировало со стойким угнетением функции ВНС и суставов кисти ($p < 0,001$), уровнем системного остеопороза ($p < 0,05$), стадией РА ($p < 0,05$) и степенью клинико-лабораторной активности ($p < 0,05$) (Джанаев Т.И., 2008).

А.Р. Гришкян, изучая клинические особенности, распространённость и интенсивность кариеса зубов, патологии пародонта у больных РА, что при 100%-ной распространённости у больных РА генерализованных форм воспалительных заболеваний пародонта достоверно преобладал пародонтит средней или тяжёлой степени (49,4% и 45,5%). Гигиеническое и клиническое состояние тканей пародонта у данных больных было хуже, чем у соматически здоровых лиц ($1,80 \pm 0,61$ баллов, $p < 0,01$ и $4,02 \pm 0,89$ баллов, $p < 0,05$) и достоверно коррелировало со стойким угнетением функции ВНС и суставов кисти ($p < 0,001$), уровнем системного остеопороза ($p < 0,05$), стадией РА ($p < 0,05$) и степенью клинико-лабораторной активности ($p < 0,05$) (Гринин В.М. и соавт., 2014; Гришкян А.Р., 2008). Повышенная распространенность пародонтита у

пациентов с РА даже в момент первой клинической манифестации (Dietrich T. et al., 2013; Dissick A. et al., 2010; De Pablo P. et al., 2008; Scher J.U. et al., 2014; Scher J.U. et al., 2013) подтверждает причинно-следственную связь или как минимум общий этиопатогенетический источник данных заболеваний.

Было доказано, что АЦЦП возникают в результате появления новых для организма эпитопов при цитруллинировании аргининовых остатков таких белков, как виментин, кератин и альфа-енолаза, в человеческих тканях ферментом пептидил аргинин дезаминазой (ПАД). Этот факт имеет особое значение, поскольку *P. g.* является, по-видимому, единственной бактерией, содержащей в числе вырабатываемых ферментов ПАД (McGraw W.T. et al., 1999; Rosenstein E.D. et al., 2004), а АЦЦП являются одним из наиболее специфических маркеров ревматоидного артрита, поскольку обнаруживаются у 70–80% пациентов с худшим прогнозом (Barra L. et al., 2013; McInnes I.B. et al., 2011). ПАД, полученная из *P. gingivalis*, способна цитруллинировать человеческие белки, а человеческие цитруллинированные пептиды, такие как альфа-енолаза, провоцируют воспалительный артрит в животных моделях (Kinloch A.J. et al., 2011). Более того, присутствие антител к *P. g.* также коррелировало с уровнем циркулирующих АЦЦП и клинически выраженным РА, а лечение пародонтита при РА было способно снижать уровень циркулирующих АЦЦП и антител к *P. g.* (Okada M. et al., 2013). Это верно не только для пациентов с поставленным диагнозом РА (Arvikar S.L. et al., 2013; Mikuls T.R. et al., 2009; De Smit M. et al., 2012), но и для пациентов из группы риска развития данной болезни, например, для родственников первой линии (Hitchon C.A. et al., 2004). Однако продемонстрированная распространенность подобного гуморального ответа сильно варьировала во время исследований ввиду гетерогенности используемых тест-систем (Brusca S.B. et al., 2014).

С помощью высокопроизводительного секвенирования бактериальной ДНК было показано, что около 55% впервые диагностированных нелеченых случаев ревматоидного артрита были ассоциированы с уровнем *P. gingivalis* как минимум вдвое выше, чем у здоровых людей (Scher J.U. et al., 2014; Scher J.U. et

al., 2013; Scher J.U. et al., 2011). Однако данная разница не достигала статистической значимости и была наиболее вероятно связана с высоким преобладанием запущенных форм пародонтита в группе ревматоидного артрита, чем с вторичным фенотипом артрита. Данные находки позволяют предположить, что, хотя, и пародонтит, и присутствие *P. g.* могут провоцировать формирование аутоантител при ревматоидном артрите, но только пародонтит обладал независимой корреляцией с диагностированным серопозитивным артритом как в момент манифестации, так и при хроническом течении заболевания. Данные наблюдения были подтверждены в крупном исследовании типа случай-контроль с использованием ПЦР-технологии с низкой пропускной способностью (Mikuls T.R. et al., 2014). Wolff B. в исследовании также была показана тенденция к увеличению *P. g.* при раннем РА (Wolff B. et al., 2014).

Зарубежные ученые обнаружили дополнительные бактериальные виды, коррелировавшие с АЦЦП (*Anaeroglobus geminatus*) или ранним РА (виды родов *Prevotella*, *Leptotrichia* и *Tannerella*) (Scher J.U. et al., 2014), что показывает взаимосвязь РА с другими триггерными антигенами в контексте пародонтита. Так, одна из групп ученых показала на мышинной модели пародонтита и РА, что как *P. g.*, так и *Prevotella nigrescens* способны вызывать поддесневое и синовиальное воспаление, хотя и различающимися иммунными механизмами (Aquino S.G. et al., 2014; Mikuls T.R. et al., 2014).

Таким образом, взаимодействие и взаимозависимость соматической и стоматологической патологии отражает их коморбидность. В связи с этим актуальной проблемой современной медицины становится развитие междисциплинарного взаимодействия врачей-стоматологов с врачами других специальностей, направленное на выработку единых подходов к лечению пациентов, имеющих соматические и стоматологические заболевания (Маслак Е.Е. и соавт., 2015; Наумова В.Н. и соавт., 2016).

1.4. Комплексное обследование больных пародонтитом на фоне ревматоидного артрита.

Болезни пародонта и РА имеют много идентичных характеристик в этиологии и патогенезе. Выявление пародонтопатогенной флоры важно в диагностике болезней пародонта и определении прогноза (Грудянов А.И. и соавт., 2008). Среди методов диагностики болезней пародонта выделяют клиническое обследование пациентов, включающее опрос, осмотр пациентов, также инструментальное с определением пародонтальных индексов. Оценка пародонтального статуса включает определение уровня гигиены полости рта с использованием индекса Green – Vermillion ОНI-S. Наличие, распространенность и тяжесть воспалительного процесса в десне оценивается по индексу РМА, пародонтальному индексу Russel ПИ и индексу кровоточивости SBI (Вольф Ф.Г. и соавт., 2008; Грудянов А.И., 2009; Кунин А.А. и соавт., 2012).

Учеными из Республики Беларусь проводились исследования с участием 78 стоматологических пациентов, которые были разделены на три группы: 1-я группа — пациенты с РА — 23 человека, 2-я группа — пациенты, имеющие доклинические стадии РА — 34 человека, 3-я группа — пациенты с наследственной предрасположенностью (родственники пациентов с РА) — 21 человек. В общей выборке пациенты имели неудовлетворительный уровень гигиены рта по индексу ОНI-S — $2,54 \pm 1,01$. В группе у пациентов с РА индекс гигиены ОНI-S составил $2,1 \pm 0,78$, что соответствует неудовлетворительной гигиене. В группе у пациентов, имеющих доклинические стадии РА, индекс гигиены ОНI-S составил $2,3 \pm 0,87$. В группе у пациентов с наследственной предрасположенностью индекс гигиены ОНI-S составил $1,54 \pm 0,91$, что соответствует удовлетворительной гигиене. В общей выборке пациенты имели среднюю степень тяжести воспаления десны по индексу GI — $2 \pm 0,68$. В группе у пациентов с РА десневой индекс GI составил $1,9 \pm 0,81$. В группе у пациентов, имеющих доклинические стадии РА, десневой индекс GI составил $2,2 \pm 0,6$. В группе пациентов с наследственной предрасположенностью десневой индекс GI составил $1,45 \pm 0,37$. В общей выборке ДНК P. g. обнаружен у 24 пациентов из 40

обследованных (60%). В преобладающем числе случаев ДНК *P. g.* выявлялась у лиц, страдающих хроническим пародонтитом. При анализе выявляемости ДНК *P. g.* у близких родственников установлено наследование ДНК *P. g.* старшими детьми в 100% случаев (Яковлева-Малых М.О. и соавт., 2015; Ahn J et al., 2012; Atanasova K.R. et al., 2014; Bartold P.M. et al., 2005; Kinane D.F. et al., 2001; Havemose-Poulsen A. et al., 2006).

Пилотные исследования, проводимые Н.А. Юдиной с коллегами, с участием 48 пациентов с хроническим пародонтитом показали, что у молодых пациентов с его агрессивным течением пародонтит чаще отмечался как моноинфекция, обусловленная *Aggregatibacter actinomycetem comitans* или *Tannerella forsythensis*, устойчивыми к антибактериальным препаратам. В старшей группе с быстро прогрессирующим течением хронического пародонтита преобладала смешанная пародонтопатогенная флора, при этом основным возбудителем являлся *P. g.* – 79,2% пациентов. Ревматологическое обследование данных пациентов показало превышение уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду у пяти женщин из группы взрослого населения с тяжелыми формами болезней пародонта. У пациентов обеих групп установлена суставная патология: у молодых с агрессивной патологией пародонтита преобладала гипермобильность суставов, в старшей группе пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием пародонта – остеоартроз (Юдина Н.А. и соавт., 2013).

О.П. Галкиной при обследовании 307 человек в возрасте 5-16 лет, страдающих ювенильным РА, при внешнем осмотре челюстно-лицевой области была отмечена диспропорция нижней трети лица (V-образная зауженная или заостренная форма подбородка, в некоторых случаях – выступающие углы нижней челюсти, нос крупной формы – «птичье лицо») в 66,45 % случаях – типичный признак, характерный для данной соматической патологии. Аномалии прикрепления мягких тканей (укороченные уздечки губ и языка) отмечались в 48,53 %. Мелкое преддверие рта наблюдалось в 25,41%. Зубочелюстные аномалии (аномалии положения отдельных зубов, аномалии положения группы

зубов, патологический прикус) отмечались в 92,51%. Гигиена рта (индекс ОНI-S Green-Vermillion) на уровне «удовлетворительной» как в сменном, так и в постоянном прикусе. В структуре патологии твердых тканей зубов нами был отмечен кариес в 92,51 % случаях, гипоплазия эмали – в 20,19 % и патологическая стираемость – в 1,95 %. У больных со сменным и постоянным прикусом в 48,42 % случаях диагностирован хронический катаральный гингивит легкой и средней степени тяжести, у 1,05 % больных с постоянным прикусом диагностирован хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести (Галкина О.П., 2016).

Огромное значение в изучении разных форм и вариантов челюстно-лицевой патологии с выделением клинико-патогенетических симптомокомплексов при ревматоидных заболеваниях (РЗ) принадлежит профессору В.М. Гринину. Им дана детальная характеристика патологии ВНЧС, тканей и органов рта при различных РЗ, уточнены особенности поражения сустава в дебюте большинства РЗ. Он доказал, что тяжесть и ряд особенностей поражения сустава являются отражением активности системного процесса, выделил основную роль синдрома Шегрена в комплексном влиянии разных факторов на формировании высокой интенсивности кариеса у больных РЗ (Гринин В.М., 2001).

Ю.А. Козлитина с коллегами, обследуя детей от 4 до 17 лет, установили, что местный иммунитет отражает общую иммунологическую реактивность на уровне слизистых оболочек и проявляется местной продукцией антител. У детей с ювенильным РА высока интенсивность и распространенность кариеса зубов (100%), имеются воспалительные заболевания пародонта на фоне снижения концентрации секреторного IgA. При системном аутоиммунном заболевании, таком, как ЮРА, нарушается функционирование местного иммунитета рта, что является фактором развития кариеса зубов, множественной очаговой деминерализации эмали, а также развития воспалительных заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки рта. Наблюдается омоложение ревматических

заболеваний (Козлитина Ю.А. и соавт., 2011; Козлитина Ю.А., 2012; Willershausen B. et al., 2010).

Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи тяжести течения воспалительных заболеваний пародонта и степени потери минеральной плотности костной ткани (МПК) (Persson G.R. et al., 2011; Sultan N. et al., 2011).

В.В. Нахмановым было установлено, что у пациентов с остеопорозом чаще, чем в его отсутствие, отмечаются: кровоточивость десны (89,2%), болевые ощущения при пережевывании пищи и чистке зубов (66,2%), подвижность зубов (63,1%). У них же в среднем отмечено отсутствие 11,1 зуба, причем в молодом возрасте, а индекс КПУ составил $18,7 \pm 6,2$ против $13,0 \pm 5,4$ у пациентов без потери МПК. Средняя глубина ПК при остеопорозе $4,7 \pm 1,5$ мм, при остеопении – $2,6 \pm 0,9$ мм, у пациентов без потери МПК – $2,1 \pm 0,3$ мм. Выявлена статистически достоверная взаимосвязь степени потери МПК периферического скелета и глубины ПК ($p=0,008$). ХГП тяжелой степени в 41,5% случаев диагностировался у пациентов с остеопорозом, в то время как ХГП легкой степени наиболее часто отмечался у пациентов без потери МПК (в 60,9% случаев). На ортопантомограмме у всех пациентов с остеопорозом отмечена резорбция межальвеолярных перегородок, у 43,1% – до 2/3 длины корня зубов; при этом у пациентов без потери МПК она наблюдалась лишь в 13,1% случаев и только до 1/3 длины корня, у 4 (6,2%) лиц с тяжелой степенью остеопороза выявлена атрофия альвеолярных отростков (Намханов В.В., 2014; Храмцова Н.А. и соавт., 2009).

Проблемой диагностики и лечения остеопороза занимаются врачи ревматологи, в ряде случаев эндокринологи и гинекологи. По данным зарубежных авторов в реальной практике у пациентов, перенесших остеопоротический перелом шейки бедра, распространенность патологии пародонта составляет более 70% (K. Horner, H. Devlin, C.W. Alsop, I.M. Hodgkinson and J.E. Adams, 2005 – 2006), следовательно, наличие патологии пародонта является поводом к обследованию пациентов на предмет выявления

остеопороза. У всех пациентов с низкой МПК отмечается та или иная степень поражения тканей пародонта. При этом, тяжесть поражения пародонта нарастает с увеличением потери МПК в периферическом скелете: отмечено большее число тяжелых форм пародонтита у пациентов с остеопорозом, в сравнении с пациентами без потери МПК (Остаев Ю.А. и соавт., 2009).

Зарубежные ученые пытались оценить взаимосвязь между деструкцией костной ткани запястья и пародонта при ревматоидном артрите (Marotte H. et al., 2006). Степень повреждения суставов оценивалась клинически по шкале DAS 28 и рентгенологически с оценкой индекса Ларсена. После этого пациенты разделялись на группу деструктивного артрита (индекс Ларсена ≥ 2) и недеструктивного артрита (индекс Ларсена < 2). Степень деструкции костной ткани при пародонтите оценивалась на основе рентгеновского снимка челюстно-лицевого отдела черепа. Для оценки использовались критерии Hugoson и Jordan, за деструкцию костной ткани принималось уменьшение костной ткани альвеол более чем на одну треть от нормальной высоты на уровне первых моляров обеих челюстей. Из 147 пациентов с РА 83 (56,5%) имели заболевания пародонта. Наблюдалась сильная ассоциация пародонтита с деструкцией костной ткани запястья, однако распределение деструкции в обеих областях было неравномерным: у 63 пациентов (42,9%) наблюдалась деструкция и в запястье, и в области пародонта, у 33 пациентов (22,4%) деструкции не было ни в одной из областей, у 31 пациента (21,1%) наблюдалась деструкция только костной ткани запястья, а у 20 (13,6%) — только пародонтальной костной ткани.

В.Г. Мартиросян с коллегами оценивая состояние МПК периферического скелета, выявили отклонения от нормальных значений МПК у 145 пациентов с хроническим пародонтитом: у 73 пациентов данные денситометрии соответствовали остеопении, у 72 обследованных — остеопорозу. У лиц контрольной группы при костной денситометрии снижение МПК не выявлено (Ahn J. et al., 2012).

В ходе исследования А.Г. Васильевым были получены данные, свидетельствующие о достаточно высокой распространенности низкой МПК у

пациентов с РА. Так остеопороз и остеопения в поясничном отделе позвоночника выявлены в 29 и 56% случаев, а в проксимальном отделе бедра — в 25 и 46% случаев соответственно. По данным литературы, распространенность остеопороза при РА варьирует в значительной степени (Weitzmann M.N. et al., 2005). Такая вариабельность результатов объясняется как особенностями исследуемых популяций (возраст, половой состав, длительность РА и т.д.), так и различными подходами к оценке степени снижения МПК и разными способами ее определения (Васильев А.Г. и соавт., 2014). Снижение МПК у пациентов с пародонтитом и РА обусловлено тем, что происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов 1 и 6, которые приводят к повышению активности остеокластов и резорбции костной ткани (Weitzmann M.N. et al., 2005).

А.П. Сорокин с коллегами определили показатели нормы оптической плотности костной ткани периапикальной области различных групп зубов с помощью методов радиовизиографии и дентальной компьютерной томографии, так как эти показатели позволят выявить патологические изменения. По данным дентальной компьютерной томографии ими установлено: плотность костной ткани в области одного и того же зуба может быть различной. Так, плотность апикальной области жевательного зуба на нижней челюсти может колебаться от 1546 до 1663 единиц, в связи с анатомическим строением губчатой кости (Сорокин А.П. и соавт., 2013).

Количественно определить уровень костной ткани для диагностики болезней пародонта позволяет рентгенологическая диагностика на конусно-лучевом компьютерном томографе. Методика синхронной визуализации позволяет не только увидеть уровень костной ткани, но и определить ее плотность в условных единицах. Учеными уже выявлена плотность при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени тяжести (ХГПЛСТ) – 1550-1300 у. ед.; при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести (ХГПССТ) – 1300-1108 у. ед.; при хроническом генерализованном тяжелом пародонтите (ХГТП) – 1200-1065 усл. ед. (Чибисова

М.А. и соавт., 2014). Однако измерения плотности костной ткани проводились точечно и не соотносились со всем массивом костной ткани челюстей (Bar-Shavit Z., 2007; Miley D.D. et al., 2009; Offenbacher S. et al., 2008; Aspriello S.D. et al., 2009; Verdugo F. et al., 2009).

Профессор Г.И. Ронь с соавторами определили, что повышению эффективности диагностики и лечению больных пародонтитом способствует объективная оценка минеральной плотности межальвеолярной кости (межзубных промежутков), а также компактного слоя костной ткани верхней и нижней челюстей до и после лечения (Ронь Г.А. и соавт., 2015).

При заболеваниях пародонта происходят нарушения кровотока в тканях десны (Кречина Е.К. и соавт., 2007). В исследовании состояние кровотока определялось методом ультразвуковой доплерографии на границе между прикрепленной десной и переходной складкой в 4 точках, в области зубов 16, 25, 36 и 45. У обследованных пациентов с пародонтитом среднее значение максимальной систолической скорости кровотока (V_{as}), характеризующего величину скорости тканевого кровотока в тканях десны, было выше, чем у пациентов контрольной групп. Средние объемные характеристики кровотока Q_{am} и Q_{as} у пациентов 1-й группы были выше, чем у пациентов 2-й группы, а индекс пульсации PI был на 21% достоверно ниже нормы, что могло свидетельствовать о снижении упруго-эластических свойств микрососудов и их структурных изменениях (Мартиросян В.Г. и соавт., 2012).

Зарубежными учеными производилась оценка микроциркуляции в тканях пародонта у больных РА. Капилляроскопия тканей пародонта оценивала видимость, направление и извилистость капилляров, наличие возможных кровоизлияний, средний размер капиллярных петель и их видимое количество на единицу площади. Архитектура капиллярной системы у здоровых добровольцев и больных с ревматоидным артритом характеризовалась образованием сети с полигональными ячейками и параллельной ориентацией по отношению к поверхности. У пациентов с РА можно было обнаружить

уменьшенный поперечный размер капилляров в сочетании с повышением количества и длины капилляров (Scardina G.A. et al., 2007).

В клинико-иммунологических исследованиях у больных РА основным биоматериалом являются периферическая кровь или синовиальная жидкость (Hitchon C.A. et al., 2004), что, несомненно, объясняется относительной доступностью этого биоматериала для анализа. При воспалительных заболеваниях суставов важнейшим патологическим процессом является гипертрофия синовиальной оболочки (СО) и ее инфильтрация клетками воспаления (Firestein G.S. et al., 2009) и сопровождающие их процессы ангиогенеза. Исследования с использованием СО немногочисленны и в основном представлены работами зарубежных авторов. Ученые из Санкт-Петербурга провели исследование при небольшом числе наблюдений (21 человек) методом количественного определения экспрессии мРНК ангиогенных и ангиостатических хемокинов и их рецепторов в СО с помощью ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией. Данный метод информативен для оценки внутрисуставной экспрессии мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов при изучении воспалительных заболеваний суставов различной этиологии: выявлено достоверное увеличение экспрессии трех из шести проанализированных СС-хемокинов: CCL5/RANTES, CCL11/эотаксина-1 и CCL24/эотаксина-2. Для СХС-хемокинов не было обнаружено значимого изменения экспрессии, хотя наблюдалась тенденция к повышению экспрессии для CXCL7/NAP-2, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG. Также повышенная экспрессия по сравнению с «нормой» была обнаружена для рецепторов CCR2 и CCR5, что достаточно закономерно, учитывая, что первый является одним из основных рецепторов для CCL11/эотаксина-1, а второй – для CCL5/RANTES. Несмотря на отсутствие значимых различий в экспрессии изученных СХС хемокинов, экспрессия мРНК CXCR1 и CXCR2 была выше в группе с признаками воспаления (Жебрун Д.А. и соавт., 2013).

Г.Ф. Каримова с коллегами изучили показатели иммунной системы – субпопуляция лимфоцитов, хемокины моноцитов / макрофагов, определили

основные пути иммунного реагирования и предикторы воспаления. Результаты их исследования показали, что с нарастанием активности процесса и аутоиммунного воспаления при РА развивается дисбаланс иммунной системы со значимым нарастанием цитотоксических лимфоцитов CD4+, на фоне снижения CD3+T – лимфоцитов, повышение уровня иммуноглобулина G. Отмечено, что формирование иммунного ответа идет по двум путям: Th1 клеточном и Th2 гуморальном. Однако с нарастанием активности РА определяется понижение активации Th1 пути, что свидетельствует о формировании Th2 пути иммунного ответа, где высоко значимо повышаются показатели цитокиновой сети – интерлейкин 1 β (IL-1 β) и моноцитарно-хемотаксический протеин (MCP-1). По мере нарастания активности РА IL-1 β и MCP-1 становятся основными предикторами аутоиммунного воспаления, определяя хронизацию процесса (Каримова Г.Ф. и соавт., 2013; Firestein G.S. et al., 2004; Kotzin B.L., 2005; Scott D.L. et al., 2006; zhand Z. et al., 2001).

Ученые из институтов ревматологии и иммунологии изучая частоты встречаемости иммуногенетических (аллели HLA-DRB1) и иммунологических (АЦЦП, IgM РФ) параметров и их значимость как маркеров раннего РА, пришли к выводам, что аллели HLA-DRB1(SE+), АЦЦП, РФ являются значимыми маркерами риска развития раннего РА, однако диагностическую ценность имеют АЦЦП и РФ (Гусева И.А. и соавт., 2008).

Э.Р. Тамарова с соавторами провели молекулярно-генетическое исследование содержимого пародонтального кармана у больных хроническим пародонтитом и выявили все основные виды пародонтопатогенов: P. g., T. d., Streptococcus oralis, Streptococcus sanguis, Streptococcus mutans, Streptococcus salivarius, Streptococcus sobrinus, Streptococcus macacae. Наиболее часто обнаруживались Streptococcus mutans – у 79 (74,5 %) из 106 обследованных. Отмечена высокая (более 50 %) встречаемость Streptococcus sanguis, Streptococcus oralis и Streptococcus sobrinus – 65,1; 63,2 и 50,9 % соответственно. Другие виды бактерий, ассоциируемых с пародонтитом, обнаруживались реже. Так, P. g. были выявлены в 24 (22,6 %) случаях, T. d. – в 19 (17,9 %), Streptococcus

macasaе – в 14 (13,2 %) и *Streptococcus salivarius* – в 12 (11,3 %) (Тамарова Э.Р. и соавт. 2014; Тарасенко С.В. с соавт., 2017, Dietrich T. et al., 2013; Tarasenko S. et al., 2019).

Анализ литературных источников показал значительное сходство в этиологии и патогенезе пародонтита и РА, в клинико-лабораторных характеристиках, а также значимость взаимосвязи данных патологий в экономическом благосостоянии страны. Экономические последствия РА, приводящие к стойкому поражению опорно-двигательного аппарата, весьма существенны. РА являются одной из основных причин временной нетрудоспособности трудящегося населения России. Его медико-социальная значимость обусловленная, во-первых, прогрессирующим нарушением функции суставов, которое ведет к существенному снижению качества жизни больных; во-вторых, поражением лиц трудоспособного и профессионально зрелого возраста. Естественным является факт ухудшения всех жизненных характеристик пациентов РА в сочетании с патологией пародонта. В связи с этим, актуальным является изучение стоматологического статуса, выявление его особенностей у больных РА для совершенствования алгоритма диагностики и лечения стоматологической патологии, а также обоснование внесения дополнений в Клинические рекомендации (протоколы лечения) по диагностике и лечению ревматоидного артрита медицинские услуги: прием первичный, диспансерный (осмотр, консультация) и профилактический (осмотр, консультация) врача-стоматолога и актуализации приказа Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при ревматоидном артрите» от 24.12.2012 г. №1470н.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Клиническое исследование проводили на базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Молекулярно-биологическое исследование выполняли на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Для исследования минеральной плотности костной ткани пациенты направлялись на кафедру лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В исследовании приняли участие 100 человек, из них 70 - пациенты с РА (основная группа) и 30 – пациенты с пародонтитом различной степени тяжести без сопутствующей соматической патологии в возрастном диапазоне основной группы (контрольная). По различным причинам (смена места жительства, семейные обстоятельства, невозможность приезжать на обследования, др.) из исследования выбыли 26 человек основной группы. Пациенты обеих групп были ознакомлены с целью и задачами исследования, отсутствием рисков для их здоровья. Каждому выдавалась памятка «Информация для пациента».

Объем необходимой выборки был рассчитан по формуле А.М. Меркова и Л.Е. Полякова [61].

$$n = \frac{t^2 pq}{\Delta^2}$$

где p – величина показателя изучаемого признака, в %; $q = (100-p)$;

t – доверительный коэффициент, показывающий, какова вероятность того, что размеры показателя не будут выходить за границы предельной ошибки (обычно берется $t = 2$, что обеспечивает 95% вероятность безошибочного прогноза)

Δ — предельная ошибка показателя.

Критерии включения пациентов в основную группу:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Мужчины и женщины с установленным диагнозом РА молодого и среднего возраста (18-59 лет).
3. Количество пациентов: 44 человека, проживающие в Москве и Московской области.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Не соответствующая возрастная группа.
2. Наличие хронической инфекции.
3. Злокачественные новообразования любой локализации.
4. Психические заболевания, злоупотребление алкоголем или наркотиками в анамнезе, табакокурение.
5. Пациенты с сахарным диабетом.
6. Пациенты с артериальной гипертензией.
7. Наличие инсульта, инфаркта миокарда в анамнезе.
8. Пациенты, получающие антирезорбтивную терапию.
9. Пациенты, получающие антибактериальную терапию и глюкокортикостероиды.
10. Наличие у пациента искусственного водителя ритма.
11. Пациенты, получающие терапевтическое лечение генно-инженерными биологическими препаратами.
12. Пациенты с болезнью Шегрена.
13. Беременность, кормление грудью.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
2. Беременность.
3. Перенесенное суб- и декомпенсированное сопутствующее соматическое заболевание (кроме РА и пародонтита).
4. Нарушение рекомендаций врача, этапов диспансерного наблюдения.

Таблица 1 – Распределение пациентов по группам в зависимости от тяжести течения пародонтита

Группы	Количество пациентов (n=74)					
	ХГП л. ст.		ХГП ср. ст.		ХГП тяж. ст.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основная (n=44)	5	11,4±1	35	79,5±4	4	9,1±1
Контрольная (n=30)	6	20,0±1	16	53,3±3	8	26,7±1

Таблица 2 – Распределение больных ревматоидным артритом в зависимости от стадии основного заболевания и тяжести течения пародонтита (%)

Стадия РА	ХГП л. ст.	ХГП ср. ст.	ХГП тяж. ст.
1 ст. РА (n=5)	80±4	20±1	0
2 ст. РА (n=27)	4±0	96±5	0
3 ст. РА (n=12)	0	67±3	33±2

Рентгенологические стадии РА (по Штейнброкеру, в модификации):

I - околосуставной остеопороз

II - остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии

III - признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах

IV - признаки предыдущей стадии + костный анкилоз.

2.1. Исследование стоматологического статуса.

Клиническое обследование пациентов обеих групп включало: выявление жалоб, сбор анамнеза, осмотр органов и тканей рта. Изучение

пародонтологического статуса проводили по общепринятой методике: оценка гигиенического статуса, для визуализации налета использовали ревелаторы, рассчитывали пародонтальный индекс, оценивали тяжесть и распространенность гингивита, индекс кровоточивости десны. Определяли подвижность зубов, цвет, плотность и рецессию десны.

Индекс гигиены Грин – Вермиллиона.

Индекс состоит из двух компонентов:

I - это индекс зубного налета (DI-S):

Критерии оценки DI-S:

- 0 - нет налета;
- 1 - налет покрывает не более $\frac{1}{3}$ поверхности зуба;
- 2 - налет покрывает от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ поверхности зуба;
- 3 - налет покрывает более $\frac{2}{3}$ поверхности зуба;

II - это индекс зубного камня (CI-S):

Критерии оценки CI-S:

- 0 - нет камня;
- 1 - наддесневой камень покрывает менее $\frac{1}{3}$ поверхности зуба;
- 2 - наддесневой камень покрывает от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ поверхности зуба или имеются отдельные частицы поддесневого камня;
- 3 - наддесневой камень покрывает более $\frac{2}{3}$ поверхности зуба.

Исследования проводили на вестибулярной поверхности зубов 16 11 26 31 и язычной поверхности зубов 36 и 46 с помощью стоматологического зонда и красителя эритрозин.

Формула для вычисления:

$$\text{ОHI-S} = \sum \text{ЗН} / n + \sum \text{ЗК} / n,$$

где:

ЗН - зубной налет,

ЗК - зубной камень,

n - количество обследованных зубов (6).

Критерии оценки:

0,0-0,6 - хорошая гигиена рта;

0,7-1,8 - удовлетворительная гигиена рта;

1,9-3,0 - неудовлетворительная гигиена (Янушевич О.О., 2018).



Рисунок 1 – Определение индекса гигиены Грин – Вермиллиона

Индекс гигиены Силнесс-Лое.

Определяет уровень гигиены, толщину зубного налета в придесневой области зуба. Данная методика не требует окрашивания зубов (рисунок 2). После высушивания зуба воздухом для выявления зубного налета используют стоматологическое зеркало и зонд. Для определения индекса осматривали только 6 индексных зубов: 16, 21, 24, 44, 41, 36. В области каждого зуба осматривали 4 участка: дистально - вестибулярный; вестибулярный; медиально - вестибулярный; язычный.

Коды и критерии:

0 – нет налета.

1 – небольшое количество налета, выявляется только зондом;

2 – умеренный слой зубного налета в десневой области, видимый невооруженным глазом;

- 3 – обильный налет, заполняющий нишу, образованную десневым краем и поверхностью зуба, а также межзубной промежутки;
- 4 – интенсивное отложение зубного налета в области десневого кармана и/или на десневом крае и прилегающей поверхности зуба.



Рисунок 2 – Определение индекса гигиены Силнесс-Лое

Полученные результаты складывали для всех зубов и делили на количество исследованных зубов.

Индекс кровоточивости Мюллемана (в модификации Коуэла).

Используется для определения воспаления в тканях пародонта. В области «зубов Рамфьерда» (16, 21, 24, 36, 41, 44) с щечной и язычной (небной) сторон кончиком пародонтального зонда без давления прижимали к стенке бороздки и медленно вели от медиальной к дистальной стороне зуба (рисунок 3).

Придерживались оценочной шкалы:

- 0 – если после этого кровоточивость отсутствует;
- 1 – если кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 с;
- 2 – если кровоточивость возникает или сразу после проведения кончиком зонда по стенке бороздки, или в пределах 30 с;
- 3 – если кровоточивость пациент отмечает при приеме пищи или чистке зубов.

Полученные результаты для всех зубов складывали и делили на количество исследованных зубов, получали значение индекса.



Рисунок 3 – Определение индекса кровоточивости Мюллемана

Оценка степени поражения тканей пародонта.

Для оценки тяжести гингивита применяли индекс РМА в модификации Parma (папиллярно-маргинально-альвеолярный, 1960 г.). В основе этого метода лежит проба Шиллера-Писарева на обнаружение воспаления в десне. Обследуемый участок десны высушивали тампоном, изолировали от слюны и смазывали раствором Люголя. Йод, находящийся в составе раствора, вступает в реакцию гликогеном, который накапливается в тканях при хроническом воспалении. В результате реакции десна приобретает оттенки от светло-коричневого до темно-бурого.

Коды и критерии оценки:

- 0 – отсутствие воспаления;
- 1 – воспаление десневого сосочка (Р);
- 2 – воспаление десневого сосочка и маргинальной десны (М);
- 3 – воспаление десневого сосочка, маргинальной и альвеолярной десны (А).

Индекс РМА рассчитывали по формуле:

$$\text{индекс РМА} = (\text{сумма показателей} \times 100) / (3 \times \text{число зубов}).$$

Интерпретация индекса:

- менее 30% легкая степень тяжести гингивита;
- 31 – 60 % средняя степень тяжести;
- 61% и выше тяжелая степень.

В норме индекс равен 0. Чем больше цифровое значение, тем выше интенсивность гингивита.

Пародонтальный индекс Рассела (PI Russel, 1956).

ПИ учитывает тяжесть гингивита, наличие пародонтальных карманов, подвижность зубов, деструкцию костной ткани.

В разработанной нами пародонтальной карте в зубной формуле напротив каждого зуба проставляли баллы (от 0 до 8), отражающие состояние тканей пародонта:

- 0 – пародонт интактный;
- 1 – легкий гингивит, воспаление распространяется не на всю десну;
- 2 – десна воспалена вокруг всего зуба, но кармана нет, зубодесневое соединение сохранено;
- 6 – воспаление всей десны, имеется пародонтальный карман, жевательная функция зуба не нарушена, резорбция костной ткани на 1/3, но зуб устойчив;
- 8 – выраженная деструкция тканей пародонта, резорбция костной ткани на 1/2, жевательная функция зуба нарушена, зуб подвижен, может быть смещен, при перкуссии дает глухой звук.

$$PI = \sum (\text{сумма баллов возле каждого зуба}) / n (\text{число обследованных зубов})$$

Оценка результатов:

- 0,1 - 1,5 балла — начальная и I стадия заболевания;
- 1,5 - 4,0 балла — II стадия;
- 4,0 - 8,0 балла — III стадия.

Обследовались все зубы у пациентов.

Коммунальный пародонтальный индекс CPI (1995).

Для определения индекса CPI рот делили на секстанты, обследовали у каждого пациента окружающие ткани в области десяти зубов, представленных ниже:

17 / 16	11	26 / 27
47 / 46	31	36 / 37

Оценка индекса CPI:

- 0 — здоровая десна, нет признаков патологии;
- 1 — кровоточивость через 30—40 с после зондирования при глубине кармана менее 3 мм;
- 2 — поддесневой зубной камень;
- 3 — патологический карман глубиной 4—5 мм;
- 4 — патологический карман глубиной 6 мм и более.

Выявление пародонтальных карманов и зубного камня проводится с помощью пародонтального зонда. При зондировании в участке индексного зуба зонд используется как «чувствительный» инструмент для определения глубины кармана и выявления поддесневого зубного камня и кровоточивости. Сила, с которой производили зондирование, не должна превышать 20 г (тестом для установления этой силы - помещение зонда под ноготь большого пальца и нажатие до появления чувства дискомфорта). Выявление поддесневого зубного камня проводили с минимальным усилием, позволяющим шарик зонда продвигаться вдоль поверхности зуба.

Определение рецессии десны (P.D. Miller, 1985).

Учитывали помимо убыли мягких тканей десны и потерю костной ткани (рисунок 4 (а, б)).



Рисунок 4 (а) – Определение рецессии десны (высота)

I класс – рецессия десны отмечается в пределах слизисто-десневого соединения (мелкая). Потеря интрапроксимальной кости и десны (т.е. в межзубных промежутках) отсутствует (подкласс А – узкая, подкласс Б – широкая)

II класс – рецессия десны выходит за пределы слизисто-десневого соединения (глубокая). Потери костной ткани и/или десны в межзубных промежутках не отмечается (подкласс А – узкая, подкласс Б – широкая).

III класс – десневая рецессия класса 1 или 2 с сопутствующей потерей интрапроксимальной кости, при этом десна в межзубных промежутках находится апикальнее цементно-эмалевого соединения, но корональное десневого края с вестибулярной поверхности зуба.

IV класс – потеря десны и кости в межзубных промежутках - циркулярная (подкласс А – у ограниченного количества зубов, подкласс Б – генерализованная горизонтальная потеря десны).



Рисунок 4 (б) — Определение рецессия десны (ширина)

Результаты клинического исследования заносятся в разработанную нами пародонтологическую карту ревматологического больного (рисунок 5), где учитывались все данные, необходимые для решения задач исследования.

В Пародонтологическую карту помимо клинического статуса заношили результаты всех анализов согласно составленного плана обследования, согласованного с участниками исследования.

Пародонтологическая карта ревматологического больного

ФИО _____ Дата _____

1. Жалобы пациента _____

2. Внешний осмотр _____

3. Прикус _____

3. Состояние слизистой оболочки полости рта, языка
*курение (указать количество сигарет в сут. _____)

4. Десневой фенотип(толстый/тонкий) _____

5. Соматическая патология(кроме ревматоидного артрита) _____

6. Уровень гигиены полости рта (высокий/средний/низкий) _____

Индексная оценка:

- упрощенный индекс гигиены полости рта Грина и Вермиллона(Green, Vermillion, 1969) - Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S)
Значение _____

- индекс Silness-Loe(1962)
Значение _____

- папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации Parma(1960)
Значение _____

- пародонтальный индекс (ПИ) (Russel 1956)
Значение _____

индекс кровоточивости Muhlemann(1971) в модификации Cowell(1975)
Значение _____

индекс CPITN (1982)
Значение _____

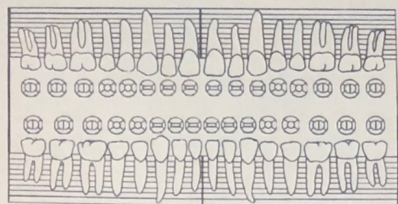
СТАТУС РЕЦЕССИЙ

16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26
						Глубина рецессии						
						Ширина рецессии						
						Глубина эрозирования						
						ЗПКД						
						Толщина десны						
						Класс по Миллеру						
						Глубина рецессии						
						Ширина рецессии						
						Глубина эрозирования						
						ЗПКД						
						Толщина десны						
						Класс по Миллеру						

Диагноз _____

Сопутствующие заболевания(кр. РА) _____

46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36
----	----	----	----	----	----	--	----	----	----	----	----	----



План обследования

Методы исследования	ОКПГ	Панорамная компьютерная томография	КТ	Денситометрия	Оценка биомеханики полости рта методом ПЦР
Дата					
Результаты					

Рисунок 5 – Пародонтологическая карта ревматологического больного

2.2. Определение минеральной плотности костной ткани.

Денситометрия костей — один из методов исследования костной системы. Определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) возможно только с помощью денситометрии костей.

При денситометрии измеряют не саму минеральную плотность костей, а оцениваются Т- и Z-критерии.

Т-критерий — это количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин в возрасте 30-35 лет. Снижение этого критерия происходит со снижением костной массы при увеличении возраста.

Z-критерий — это количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя от средневозрастной нормы. С помощью этого критерия учитывают и нормальное снижение костной плотности с возрастом.

Однако, критерии наличия или отсутствия остеопороза, а также степень выраженности разработаны ВОЗ и основаны на определении Т-критерия.

Норма: Т-критерий не более -1 стандартного отклонения (SD) от пиковой костной массы.

Остеопения (начальные проявления):

1 степень: Т-критерий от -1 до -1,5 SD

2 степень: Т-критерий от -1,5 до -2 SD

3 степень: Т-критерий от -2 до -2,5 SD

Остеопороз: Т-критерий более -2,5 SD

Тяжелый остеопороз: Т-критерий более -2,5 SD при наличии переломов в анамнезе.

Для определения состояния костных структур применяли МСКТ, которую проводили на аппарате «Aquilion One» 640 срезов, фирмы TOSHIBA, (Япония) (рисунок 6), позволяющий создать всестороннюю диагностику, включающую все функциональные обследования, способные уменьшить необходимость в последующих постоянных тестах и инвазивных процедурах.

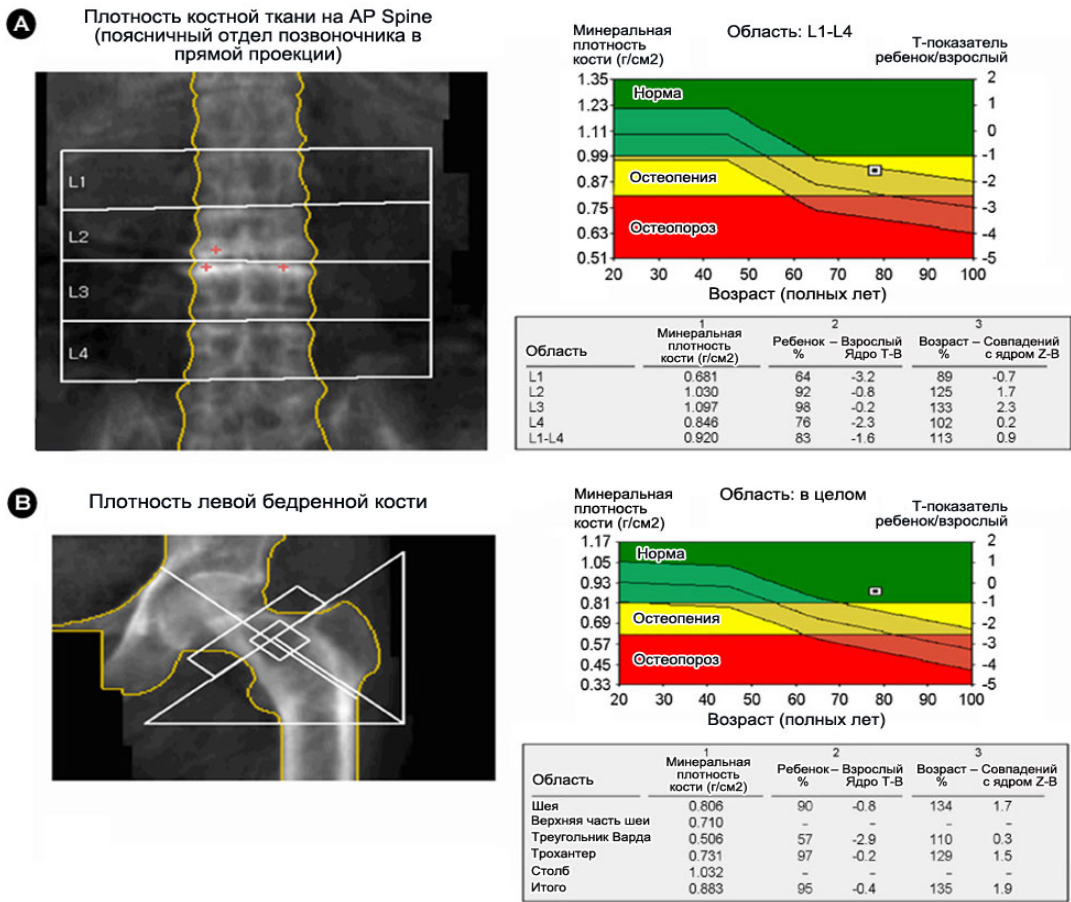


Рисунок 6 — Определение состояния костных структур

Измерение плотности костной ткани челюстей производили в идентичных точках челюстей – «зоны интереса» – у всех пациентов: две точки на нижней челюсти (вырезка нижней челюсти, область между корнями зубов 33 и 34, 43 и 44

на уровне верхушек) и две на верхней (справа или слева в боковых отделах челюстей при наличии зубов и во фронтальном отделе в области корней 12 и 13).

Для количественной, визуальной оценки плотности костных структур используются индексы Хаунсфилда, и называются шкалой Хаунсфилда (шкала денситометрических показателей, HU), которая представляет собой шкалу ослабления рентгеновского излучения по отношению к дистиллированной воде.

Результаты исследования минеральной плотности в «зонах интереса» на компьютерных томограммах верхней челюсти у здоровых людей позволили установить уровни «нормы», что составило $439,48 \pm 41,24$ HU (Писаревский И.Ю. и соавт., 2012).

Дмитриенко Д.С. с коллегами определили, что относительная плотность костной ткани в группе моляров на верхней челюсти достоверно больше, чем на нижней челюсти.

При сравнении показателей оптической плотности в области моляров, премоляров и фронтальных зубов верхней челюсти между собой оказалось, что плотность уменьшается в направлении от дистальных отделов к центральной линии. В группе премоляров плотность меньше, чем в группе моляров, а во фронтальном участке меньше, чем в группе премоляров. При аналогичном сравнении показателей на нижней челюсти обнаружено, что костная ткань во фронтальном участке более плотная, чем в области премоляров. Различия между группами премоляров и моляров оказались недостоверны (Дмитриенко Д.С. и соавт., 2009).

2.3. Методы микробиологического исследования.

Для выявления факультативно-анаэробных, облигатно-анаэробных условно-патогенных видов микроорганизмов и грибов исследовали видовой и количественной состав микрофлоры пародонтальных карманов.

Забор материала для исследования проводился из наиболее глубоких участков пародонтального кармана (рисунок 7). Предварительно зуб изолировали и высушивали стерильными тампонами, избегая контаминации

биологического материала посторонней микрофлорой. Для получения микробного содержимого ПК стерильный бумажный штифт (№25) стерильным пинцетом помещали в ПК (тах глубины) и оставляли на 7-10 сек., исключая контакт с коронкой зуба и слизистой оболочкой десны, затем его помещали в пробирку с жидкой питательной средой. Для выращивания грибов наиболее распространенной селективной средой является среда Сабуро (в ее состав входят глюкоза или мальтоза и дрожжевой экстракт) и HiCrome.



Рисунок 7 – Получение образцов биологического материала

Полученный материал помещали в две пробирки с транспортной угольной средой Amies. Первичный посев для количественной оценки роста микроорганизмов проводили на дифференциально – диагностические питательные среды. Клинический материал, взятый в одну пробирку с

транспортной средой Amies, засеивали по методу Gold тампоном на чашки с 5% кровяным и 5% шоколадным агаром, маннит – солевой агар, среду Эндо и Сабуро, По той же методике посева клинический материал, взятый во вторую пробирку с транспортной средой засеивали на чашки для культивирования в анаэробных условиях. Анаэробные условия создавали путем помещения газогенераторных пакетов в специальные контейнеры Gas Pak.

На основе эмпирических исследований была проведена полуколичественная оценка микробного роста в зависимости от количества выросших колоний при прямом посеве биоматериала, в перерасчёте в КОЕ/см³ (Колонеобразующие единицы).

Идентификация выделенных штаммов выполнена на автоматическом бактериологическом анализаторе WalkAway (Simens, USA) (рисунок 8).



Рисунок 8 – Автоматический бактериологический анализатор WalkAway с принадлежностями

Для нашего исследования по видовой идентификации выделенных микроорганизмов использовались следующие виды панелей:

1. Панели брейкпойнт для грамотрицательных микроорганизмов (NEG BP Combo Type 41).

2. Панели брейкпойнт для грамположительных микроорганизмов (POS BP Combo Type 29).
3. Панели быстрой идентификации анаэробных бактерий (Rapid Anaerobe ID Panel).
4. Панели для идентификации нейссерий и гемофил (HNID Panel).
5. Панели быстрой идентификации грибов (Rapid Yeast ID Panel).

2.4. Молекулярно-биологические исследования.

Молекулярно-биологические исследования включали определение маркерной ДНК 5 пародонтопатогенных видов: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Actinobacillus*), *Tannerella* (*Bacteroides*) *forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для этого использовали отечественный набор реагентов «Мультидент-5» (НПФ «Генлаб», Россия). Все процедуры проводились строго согласно указанным в комплектах реагентов инструкциям производителя.

2.5. Анализ крови на АЦЦП в диагностике ревматоидного артрита.

При помощи данного анализа точность определения диагноза возрастает до 98%. АЦЦП представляет собой специфичный тест, посредством которого удастся на ранних стадиях развития патологии выявить признаки ревматоидного процесса у пациентов в организме.

Пациентам, которым назначается тест на АЦЦП при РА, должны придерживаться следующих правил:

- за 4-5 часов до процедуры рекомендуется воздержаться от употребления любой пищи, ограничившись питьем чистой воды. Возбраняется заменять напитки чаем, кофе или соками;
- за 2 часа до процедуры также потребуется отказаться и от курения.

Алгоритм проведения анализа

Пробу крови брали из локтевой вены. Далее необходимо отфильтровать сыворотку при помощи специализированной центрифуги по методу оптической цитофлуориметрии (рисунок 9). Исследование проводили путем рассеивания лазерного луча в жидких средах. Тест совершенно безопасен и безболезнен для пациентов. Подготовленные компоненты могут храниться на протяжении 7 дней при соблюдении постоянного температурного режима от 2 до 8°C. Допускается однократное замораживание образцов (до -200°C).

Для анализа АЦЦП при РА нормой показателей является менее 3 единиц. Однако уже столь небольшое число подобных антител в крови может свидетельствовать о склонности и перспективе появления у человека суставной болезни в дальнейшем. Идеальными считаются результаты, в которых численные показатели находятся как можно ближе к нулю. В нашем исследовании количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobase 411 («Roche», Швейцария) и методом ИФА с помощью коммерческих наборов реактивов («Axis-Shield», Великобритания).



Рисунок 9 – Взятие крови для анализа АЦЦП

2.6. Статистические методы.

Статистическую обработку полученных в ходе исследования данных производили с помощью программ Microsoft Office Excel и пакета статистических программ SPSS Statistics, версия 21.

Для проверки гипотезы о нормальном распределении первичных данных нами был использован тест Шапиро-Вилка (Shapiro-Wilk's, W-test). Этот критерий был разработан специально для проверки нормальности распределения малых, численностью от трех до пятидесяти элементов выборок, что позволило нам использовать этот метод в своей работе (Ковалевский А.П., 2017). Shapiro-Wilk's test основан на оптимальной линейной, несмещённой оценке дисперсии к её обычной оценке при помощи метода максимального правдоподобия. Если рассчитанная величина W меньше $W(\alpha)$, полученная из таблицы, то нулевая гипотеза о нормальности распределения отклонялась. Уровнем значимости, при котором нулевая гипотеза о том, что первичные данные распределены согласно распределению Гаусса, отклонялась было выбрано p -значение меньше 0,05. В этом случае для сравнения соответствующих массивов первичных данных применялись непараметрические тесты. Поскольку в нашем исследовании распределение ряда изучаемых параметров отличалось от нормального, то сравнение межгрупповых значений проводили с использованием непараметрического анализа Манна-Уитни и его вероятности (p). В других случаях был использован Т-критерий Стьюдента. Достоверность различий устанавливалась при $p < 0,05$.

Для определения особенностей, связанных со степенью тяжести ревматоидного артрита, весь массив первичных данных, полученных в основной группе, был ранжирован в соответствии со степенью тяжести заболевания. Таким образом, были сформированы три группы.

Первичная статистическая обработка включала описательную статистику количественных признаков. Были вычислены среднее арифметическое значение (M), ошибка среднего арифметического ($\pm m$), достоверность различия средних

арифметических (p) с помощью t -критерия Стьюдента или Манна-Уитни в зависимости от результата теста Шапиро-Вилка.

Для установления корреляционной связи между изучаемыми параметрами нами рассчитывался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). В связи с тем, что вычисление коэффициента корреляции Спирмена представляет собой метод непараметрического анализа, проверка на нормальность распределения для его применения не требуется. Вместе с тем его ценным свойством является то, что коррелируемые показатели могут быть измерены как в непрерывной шкале, так и в полуколичественной – порядковой (этому требованию удовлетворяет балльная оценка гигиенических индексов ротовой полости). Коэффициент корреляции может приобретать положительные или отрицательные значения, изменяясь в диапазоне от -1 до 1 , при этом отрицательный коэффициент корреляции означает, что при возрастании значений одного из показателей корреляционной пары значения другого убывают. Многие исследователи при использовании коэффициента ранговой корреляции качественно оценивают тесноту связи между признаками, условно, принимая значения коэффициента по модулю равные $0,3$ и менее - показателями слабой тесноты связи; значения по модулю более $0,4$, но менее $0,7$ - показателями умеренной тесноты связи, а значения по модулю $0,7$ и более - показателями высокой тесноты связи. Нами кроме этого оценивалась достоверность коэффициента корреляции, последний считался достоверным при $p < 0,05$. В дальнейшем нами рассматривались только достоверные коэффициенты корреляции. На основании достоверных корреляций нами были построены таблицы – матрицы корреляций, в которых выявлялись группы коррелированных параметров.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Результаты клинического стоматологического обследования больных РА и пациентов без соматической патологии с различной степенью ХГП.

Для решения первой задачи было проведено комплексное стоматологическое обследование 44 больных РА (основная группа) и 30 пациентов без соматической патологии с ХГП (контрольная группа). Оно включало клинические, рентгенологические и лабораторные методы. У всех пациентов брали письменное согласие на участие в исследовании.

При клиническом обследовании оценивали общее состояние пациентов, стоматологический и пародонтологический статусы: выясняли жалобы, определяли подвижность зубов, наличие рецессий, биотип десны, оценивали гигиеническое состояние рта на основании индексов (индексы гигиены Грин-Вермиллиона, Силнесс-Лое, кровоточивости Мюллемана, папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, пародонтальный индекс Рассела, коммунальный пародонтальный индекс CPI).

На первичном приеме все пациенты предъявляли жалобы, типичные для той или иной степени тяжести пародонтита: на кровоточивость дёсен, их болезненность при чистке зубов, наличие неприятного запаха изо рта, подвижность зубов. Пациенты с ХГПТС жаловались на гноетечение из пародонтальных карманов, подвижность зубов, иногда - выпадение зубов, обнажение корней зубов, на косметические дефекты (чаще пациенты из контрольной группы). Лечение пародонтита заключалось только в удалении зубных отложений в ходе всего исследования.

Основным показателем для регистрации диагноза ХГП у обследуемых двух групп являлось отсутствие зубодесневого соединительнотканного прикрепления. Степень тяжести определяли по клинико-рентгенологической картине: основные критерии - степень деструкции альвеолярных отростков костей челюстей и глубина пародонтальных карманов. При ХГПЛС глубина пародонтальных карманов составляла до 3 мм, отсутствие вершин межзубных перегородок, при ХГПСС глубина пародонтальных карманов - до 6 мм,

фиксируют внекостные и костные пародонтальные карманы, уменьшение высоты межзубных перегородок на 1/3 длины корня, при ХГПТС - наличие пародонтальных карманов более 6 мм, деструкция кортикальной пластинки и костной ткани - более 1/3 длины корня.

Средний возраст основной группы составил $47,5 \pm 2,6$, контрольной - $47,9 \pm 2,4$ лет. В основную группу входили 35 (79,5%) женщин и 9 (20,5%) мужчин, контрольную – 14 (46,7%) женщин и 16 (53,7%) мужчин (рисунок 10). Из литературных источников известно, что РА встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст - 40–55 лет, а соотношение женщин к мужчинам — 3:1.

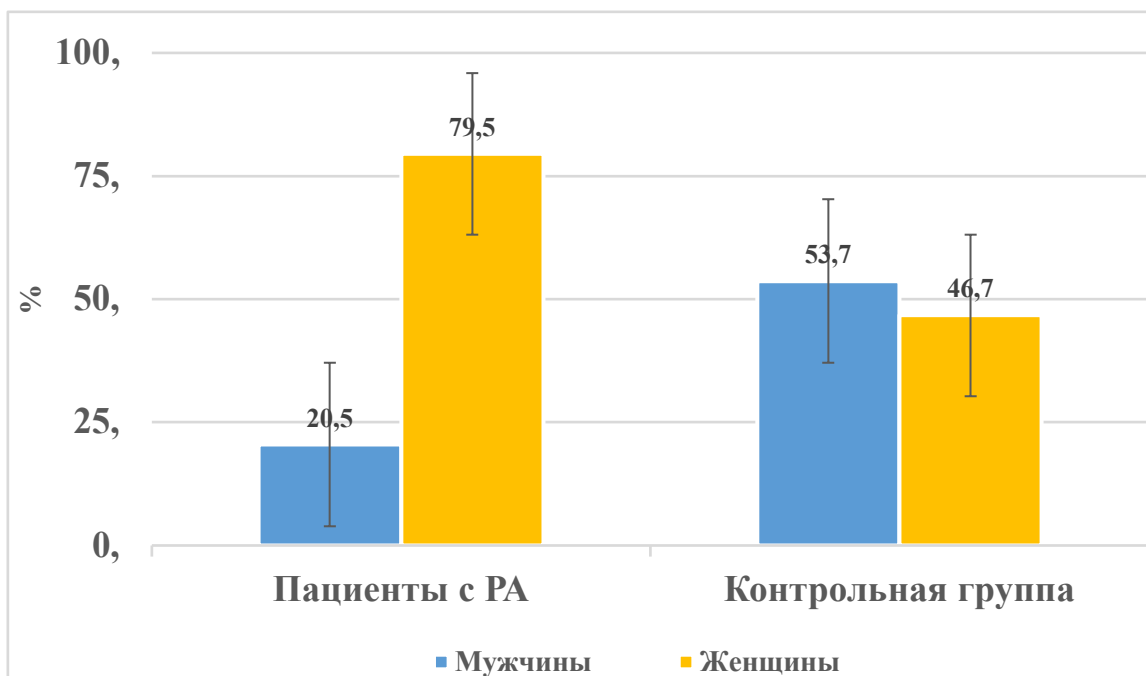


Рисунок 10 – Распределение пациентов по полу

Пациенты обеих групп не имели вредной привычки – курение. Все пациенты основной группы принимали противоревматические препараты и находились под наблюдением врача-ревматолога.

Распределение пациентов по гендерно – возрастному признаку в зависимости от степени тяжести ХГП представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Гендерно-возрастное распределение участников исследования в зависимости от степени тяжести ХГП

ХГП	Группы исследования (%)		Средний возраст (лет)		Пол (%)			
					Ж		М	
	РА	К	РА	К	РА	К	РА	К
Легкая степень	11	20	37,8±1,9	48,8±2,4	60±3	50±3	40±2	50±3
Средняя степень	80	53	47,3±2,4	48,8±2,4	86±4	50±3	14±1	50±3
Тяжелая степень	9	27	57,3±2,9	45,4±2,3	67±3	38±2	33±2	63±3

Возраст пациентов основной группы увеличивается с нарастанием патологических процессов в пародонте: легкая степень – 37,8±1,9, средняя - 47,3±2,4, тяжелая - 57,3±2,9 лет. Для контрольной группы не наблюдается той же тенденции, а, наоборот, возраст контрольной группы с ХГПЛС и ХГПСС идентичен и равен 48,8±2,4 лет, молодеют пациенты с ХГПТС - 45,4±2,3 лет. При распределении пациентов обеих групп в зависимости от степени тяжести пародонтита прослеживается преобладание женщин в основной группе (60%; 86%; 67%), в контрольной группе этого явления не отмечалось.

Таблица 4 – Характеристика биотипа десны в зависимости от степени тяжести ХГП

ХГП	Биотип-толстый (%)		Биотип-тонкий (%)	
	РА	Контроль	РА	Контроль
Легкая степень	20±1	83±4	80±4	17±1
Средняя степень	26±1	38±2	74±4	63±3
Тяжелая степень	0	25±1	100±5	75±4

При определении биотипа десны выяснили, что для пациентов с РА, в основном, характерен тонкий биотип десны: при ХГПЛС в 80%, при ХГПСС 74%, при ХГПТС в 100% случаев. В контрольной группе зафиксирован толстый биотип десны при ХГПЛС в 83%, а при ХГПСС и ХГПТС – в основном, тонкий (63% и 75%, соответственно) (таблица 4).

Таблица 5 – Характеристика биотипа десны у пациентов с РА

Стадия РА	Биотип-толстый (%)	Биотип-тонкий (%)
1 ст.	20±1%	80±4%
2 ст.	30±2%	70±4%
3 ст.	17±1%	83±4%

При сравнении биотипов десны в основной группе обнаружили, что независимо от стадии РА у пациентов с РА чаще встречается тонкий биотип десны (80%, 70%, 83%, соответственно) (таблица 5).

Надежность результатов любого хирургического вмешательства во многом зависит от биотипа десны, поэтому важно учитывать данный показатель особенно у пациентов с тонким биотипом. Также наличие тонкого биотипа способствует формированию множественных рецессий при нарушении

распределения жевательной нагрузки, поэтому при лечении ХГП у пациентов с тонким биотипом требуется их устранение параллельно с углублением мелкого преддверия рта и восстановление костных дефектов альвеолярного отростка.

Регистрацию патологических изменений в пародонте в обследуемых группах оценивали с использованием индекса CPI (рисунок 11).

Для пациентов с 1 ст. РА индекс CPI составлял 2, что соответствовал коду наличия поддесневого зубного камня, со 2 ст. РА и контрольной группой (код 2,7) – наличие поддесневого зубного камня и пародонтального кармана глубиной 4мм. Для пациентов с 3 ст. РА характерен более высокий код 3,2 – пародонтальный карман приближен к отметке 6 мм.

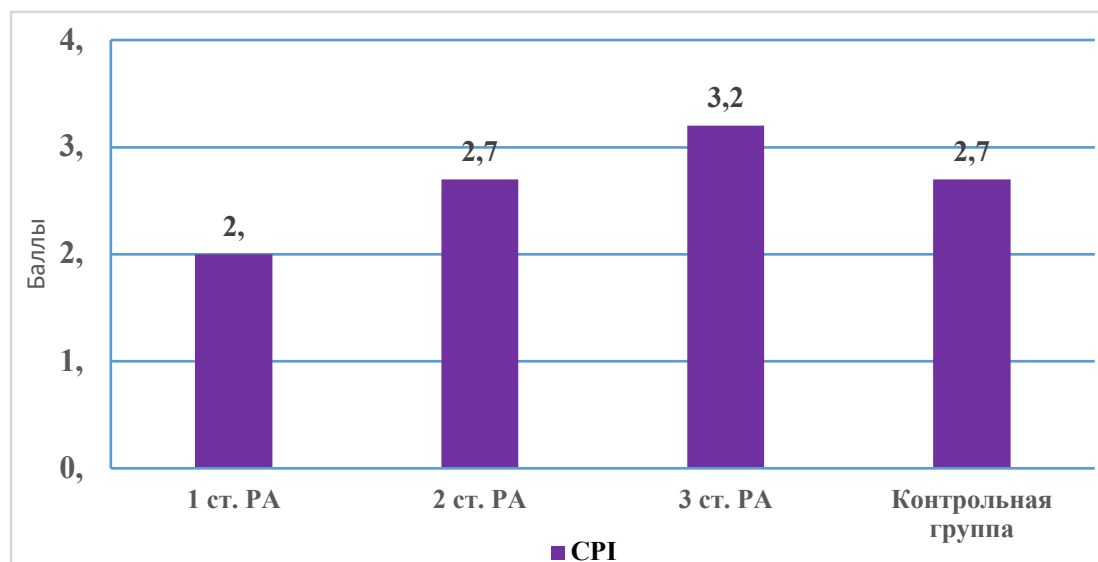


Рисунок 11 – Значение индекса CPI в основной и контрольной группах

Из диаграммы на рисунке 12 заметно, что показатели индекса CPI адекватно отражают клиническую картину болезней пародонта.

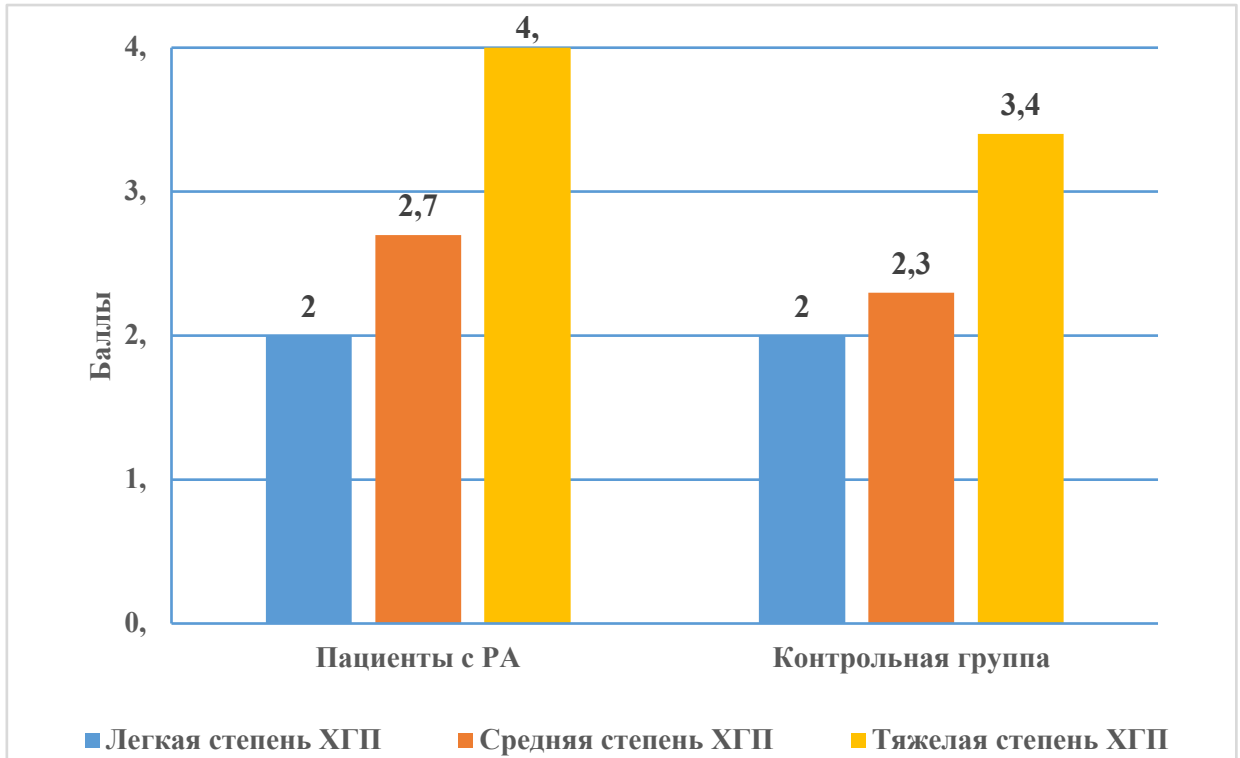


Рисунок 12 — Значение индекса CPI в основной и контрольной группах в зависимости от степени тяжести пародонтита

Важным для оценки состояния тканей пародонта является определение гигиенического состояния рта. Для этого определяли индексы Green-Vermillion и Silnes-Loe. Для пациентов обеих групп данный показатель указывает на удовлетворительную гигиену рта независимо от степени тяжести ХГП, хотя в основной группе он несколько выше, чем в контрольной (1,71 против 1,09; 2,08 – 1,46; 2,55 – 2,31). Индекс Silnes-Loe, характеризующий толщину зубного налета, также имеет более высокие значения у пациентов с РА по сравнению с контролем (1,0 против 0,58; 1,3 – 0,89; 1,85 – 1,79). Многочисленными исследованиями доказана зависимость степени тяжести поражения пародонта от количества микробного налета, а также времени его фиксации на зубах.

С помощью индексов РМА, ПИ и Muhlemann определяют степень поражения тканей пародонта. Индекс РМА определяет выраженность воспалительных процессов в тканях пародонта и помогает оценить эффективность лечебных мероприятий. Как и два ранее анализируемых индекса, происходит увеличение значений РМА с нарастанием воспалительных

процессов в пародонте. При оценке данного индекса у пациентов с РА значительно выше его значения, чем у пациентов без РА (25% против 14%; 34% - 23%; 53% - 43%). В основной группе с ХГПСС и ХГПТС значение индекса соответствует среднетяжелой степени гингивита.

Таблица 6 – Индексные показатели в зависимости от степени тяжести пародонтита

ХГП	Green-Vermillion		Silnes-Loe		РМА (%)		ПИ		Muhlemann	
	РА	К	РА	К	РА	К	РА	К	РА	К
Легкая степень	1,71± 0,09	1,09± 0,05	1,0± 0,05	0,58± 0,03	25± 1	14± 1	1,32 ± 0,07	0,81± 0,04	1,05± 0,05	0,5± 0,03
Средняя степень	2,08± 0,1	1,4± 0,07	1,3± 0,07	0,89± 0,04	34± 2	23± 1	2,48 ± 0,12	2,49± 0,12	1,51± 0,08	1,04± 0,05
Тяжелая степень	2,55± 0,13	2,3± 0,12	1,8± 0,09	1,79± 0,09	53± 3	43± 2	5,21 ± 0,26	4,69± 0,23	2,03± 0,1	1,73± 0,09

При оценке показателей кровоточивости десен установили, что с ХГПЛС у больных РА значение индекса в 2,1 раза больше, чем в контрольной группе, с ХГПСС – в 1,5 раза, с ХГПТС – в 1,2 раза, соответственно.

Для определения тяжести пародонтита, оценивая степень воспаления, глубину пародонтальных карманов, подвижность зубов, использовали пародонтальный индекс РІ, который показал, что его значение при ХГПЛС у пациентов с РА составляет $1,32 \pm 0,07$, это в 1,6 раза больше, чем в контрольной группе. При ХГПСС значения индекса практически равны: $2,48 \pm 0,12$ и $2,49 \pm 0,12$, соответственно. При ХГПТС у пациентов основной группы оно равно $5,21 \pm 0,26$, контрольной - $4,69 \pm 0,23$ (таблица 6).

При прогрессировании основного заболевания (РА) значения всех индексных показателей имеют тенденцию к повышению (таблица 7) (Тарасенко С.В. и соавт., 2018).

Таблица 7 – Индексы гигиены основной группы в зависимости от стадии ревматоидного артрита

	Green-Vermillion	Silnes-Loe	PMA	ПИ	Muhlemann	CPI
Контроль	1,61 ±0,08	1,07 ±0,05	0,26 ±0,01	2,74 ±0,14	1,11 ±0,06	2,67 ±0,13
1 ст. РА	1,77 ±0,09	1,13 ±0,06	0,27 ±0,01	1,27 ±0,06	1,14 ±0,06	2 ±0,1
2 ст. РА	2,05 ±0,1	1,26 ±0,06	0,32 ±0,02	2,35 ±0,12	1,43 ±0,07	2,67 ±0,13
3 ст. РА	2,25 ±0,11	1,53 ±0,08	0,43 ±0,02	3,4 ±0,17	1,78 ±0,09	3,17 ±0,16

На рисунке 13 представлены значения индексов в зависимости от принадлежности к группам исследования. Все показатели основной группы выше, чем контрольной, исключением является пародонтальный индекс PI.

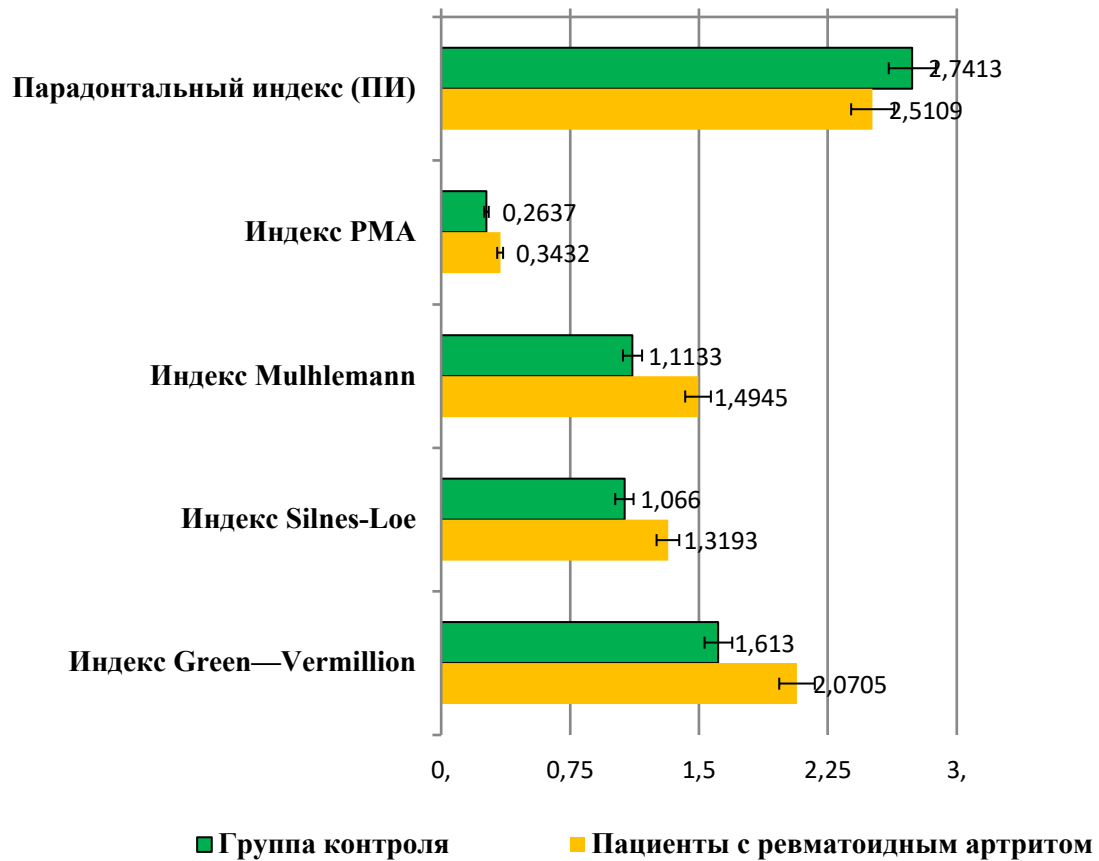


Рисунок 13 – Индексные показатели в группах исследования

Отмечаются достоверные гендерные особенности со стороны индексов Green-Vermillion и кровоточивости Muhlemann. Более значительный рост указанных индексов характерен для мужчин: со стороны индекса кровоточивости в 1,6 раза (у женщин это только 1,3 раза), со стороны индекса Green-Vermillion в 1,4 раза (у женщин 1,3 раза) (рисунок 14).

При сборе жалоб практически все пациенты (91,9%) с рецессией десны жаловались на косметический дефект, удлинение коронки зубов, повышенную их чувствительность, причем пациенты из группы сравнения основополагающей считали эстетическую проблему. Пациенты с РА имели рецессию десны в 88,6%, в контрольной группе она была зафиксирована в 96,6% случаев (таблица 8).

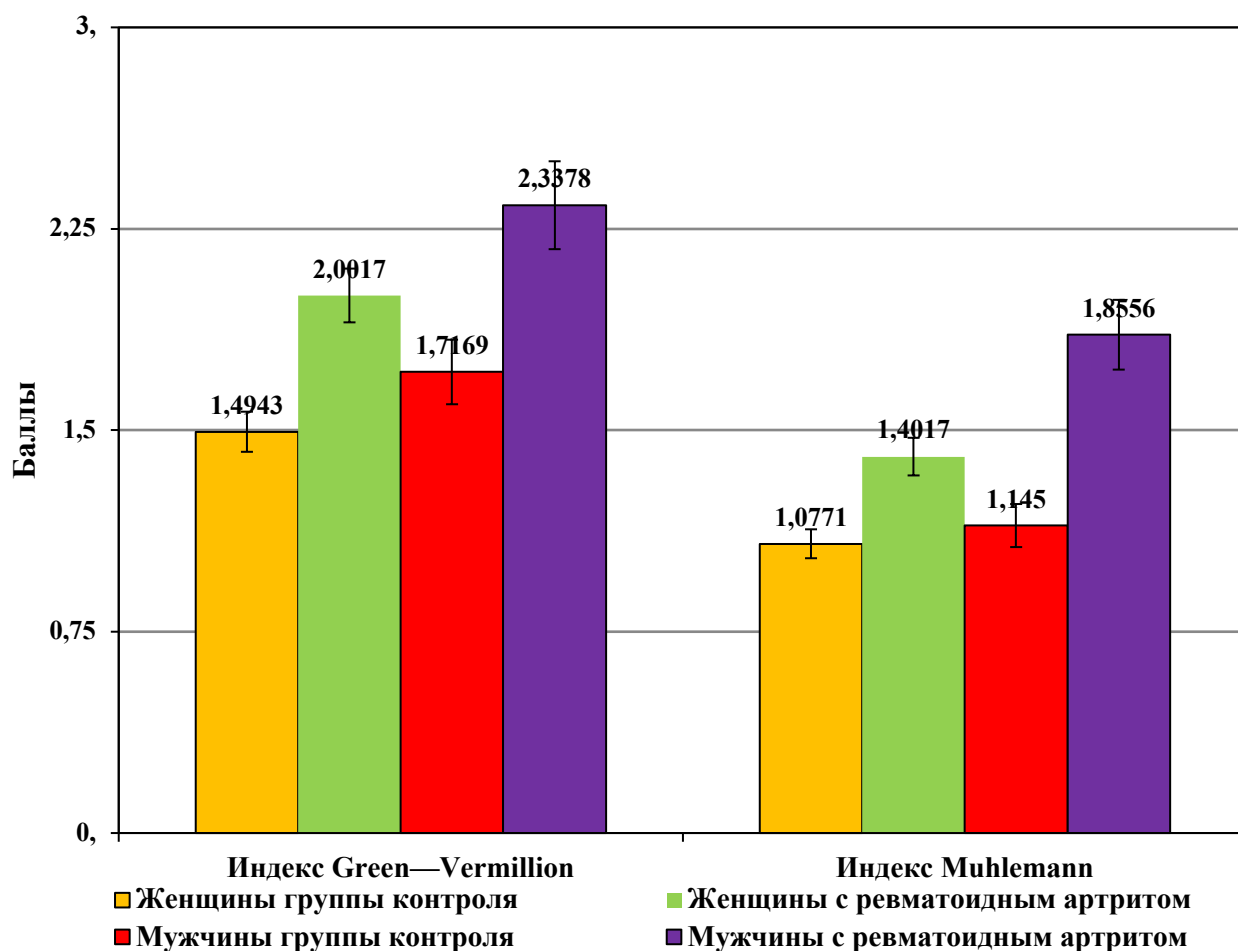


Рисунок 14 – Значение индексов Green-Vermillion и кровоточивости Muhlemann в зависимости от гендерного признака в группах исследования

Таблица 8 – Распределение частоты встречаемости рецессии десны в группах исследования

Признак		Пациенты с РА (%)	Пациенты без РА (%)
Рецессия десны	Есть	88,6	96,6
	Нет	11,4	3,4

У пациентов из основной группы, имеющих рецессию десны, в среднем она была отмечена на 7 зубах с шириной $2,7 \pm 0,07$ мм, в контрольной группе – на 8 зубах с шириной $2,4 \pm 0,12$ мм (таблица 9).

Таблица 9 – Показатели рецессии десны в группах исследования

Группы исследования	Ширина рецессии (мм)	Количество зубов с рецессией
Контроль	$2,4 \pm 0,12$	$8 \pm 0,40$
Пациенты с РА	$2,7 \pm 0,07$	$7 \pm 0,15$

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

Зависимость показателей рецессии десны от степени тяжести ХГП представлена в таблице 10, из которой видно, что количество зубов с рецессией десны больше в контрольной группе независимо от степени тяжести пародонтита ($5,00 \pm 0,25$ против $3,6 \pm 0,18$; $8,25 \pm 0,41$ - $6,43 \pm 0,32$; $9,5 \pm 0,48$ - $8,67 \pm 0,43$, соответственно), однако ее ширина больше только при легкой степени ХГП, а при ХГПСС и ХГПТС меньше, чем у пациентов с РА ($2,38 \pm 0,12$ против $2,26 \pm 0,11$; $4,0 \pm 0,2$ - $2,85 \pm 0,14$).

Таблица 10 – Показатели рецессии десны в группах в зависимости от степени тяжести ХГП

ХГП	Ширина рецессии (мм)		Кол-во зубов с рецессией	
	РА	К	РА	К
Легкая степень	$1,76 \pm 0,09$	$2,18 \pm 0,11$	$3,6 \pm 0,18$	$5,00 \pm 0,25$
Средняя степень	$2,38 \pm 0,12$	$2,26 \pm 0,11$	$6,43 \pm 0,32$	$8,25 \pm 0,41$
Тяжелая степень	$4,0 \pm 0,2$	$2,85 \pm 0,14$	$8,67 \pm 0,43$	$9,5 \pm 0,48$

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

Таким образом, у всех пациентов основной группы выявлена коморбидность с ХГП различной степени тяжести: ХГПЛС – 11%; ХГПСС – 80%; ХГПТС – 9%. Возраст пациентов с РА равен $47,5 \pm 2,6$. Среди пациентов с РА преобладают женщины (79,5%). Для пациентов с РА, в основном, характерен тонкий биотип десны: при ХГПЛС в 80%, при ХГПСС 74%, при ХГПТС в 100% случаев. Значения индекса РМА у пациентов с РА значительно выше его значения, чем у пациентов без РА (25% против 14%; 34% - 23%; 53% - 43%). При оценке показателей кровоточивости десен установили, что с ХГПЛС у больных РА значение индекса в 2,1 раза больше, чем в контрольной группе, с ХГПСС – в 1,5 раза, с ХГПТС – в 1,2 раза, соответственно. Значение пародонтального индекса РІ при ХГПЛС у пациентов с РА составляет $1,32 \pm 0,07$, это в 1,6 раза больше, чем в контрольной группе, при ХГПСС значения индекса практически равны, при ХГПТС у пациентов основной группы оно равно $5,21 \pm 0,26$, контрольной - $4,69 \pm 0,23$. Рецессия десны у пациентов с РА была диагностирована в 88,6%, в контрольной группе - в 96,6% случаев. Ширина рецессии десны больше у пациентов с РА при ХГПСС и ХГПТС ($2,38 \pm 0,12$ против $2,26 \pm 0,11$; $4,0 \pm 0,2$ - $2,85 \pm 0,14$) при меньшем количестве зубов, подверженных рецессии.

3.2. Оценка минеральной плотности костной ткани челюстей в группах исследования.

Для решения очередной задачи исследования по изучению минеральной плотности (МП) костей челюстей были проанализированы ее показатели в основной и контрольной группах, полученные на аппарате «Aquilion One». Измерения проводили в пяти идентичных областях у всех участников исследования (вырезка нижней челюсти, область между корней зубов 33 и 34, 43 и 44 на уровне верхушек) и две на верхней (справа или слева в боковых отделах челюстей при наличии зубов и во фронтальном отделе в области корней 12 и 13).

Таблица 11 – Показатели компьютерной томографии в основной и контрольной группах (усл. ед.)

Группы исследования	Вырезка н/ч	Зубы 33/34	Зубы 43/44	Зубы 12/13	Бок. отд. в/ч
Контроль	485±24	277±14	266±13	237±12	214±11
1 стадия РА	423±21	237±12	231±12	212±11	171±9
2 стадия РА	419±21	188±9	208±10	176±9	146±7
3 стадия РА	355±18	164±8	145±7	158±8	114±6

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

Из таблицы 11 видно, что в контрольной группе значительно выше МПКТ челюстей во всех точках по сравнению с больными РА: в области вырезки н/ч от 62 до 130 усл. ед.; между корней зубов 33/34 от 40 до 113 усл. ед.; между корней зубов 43/44 от 35 до 121 усл. ед.; между корней зубов 12/13 от 25 до 79 усл. ед.; в боковых отделах в/ч от 43 до 100 усл. ед.

В свою очередь, при сравнении МПКТ в основной группе заметно ее снижение в зависимости от стадии РА: в области вырезки н/ч до 68 усл. ед.; между корней зубов 33/34 до 73 усл. ед.; между корней зубов 43/44 до 86 усл. ед.; между корней зубов 12/13 до 54 усл. ед.; в боковых отделах в/ч до 57 усл. ед. (рисунок 15).

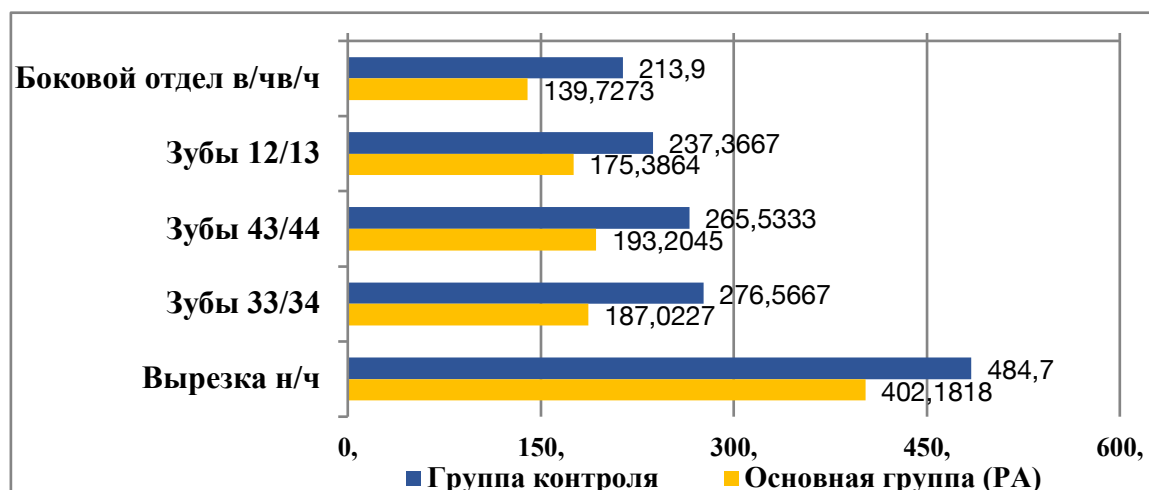


Рисунок 15 – Сравнение данных компьютерной томографии основной и контрольной групп (усл. ед.)

При патологии пародонта из-за деструктивных изменений костной ткани челюстей снижается уровень ее МП. У больных РА при наличии у них ХГП это снижение происходит более выражено по сравнению с контрольной группой.

При ХГПЛС различия между группами варьируют от 36 до 63 усл. ед.; при ХГПСС – от 68 до 102 усл. ед.; при ХГПТС – от 87 до 189 усл. ед.

Таким образом, наиболее значительное уменьшение показателей МП костной ткани происходят у больных РА в сочетании с ХГПТС.

Таблица 12 – Показатели компьютерной томографии (усл. ед.) в зависимости от тяжести ХГП

ХГП	Вырезка н/ч		Зубы 33/34		Зубы 43/44		Зубы 12/13		Боковой отдел в/ч	
	РА	К	РА	К	РА	К	РА	К	РА	К
Легкая степень	433 ±22	496 ±25	238 ±12	291 ±15	225 ±11	285 ±14	217 ±11	253 ±13	167 ±8	221±11
Средняя степень	407 ±20	493 ±25	183 ±9	285 ±14	194 ±10	276 ±14	172 ±9	240 ±12	138 ±7	218±11
Тяжелая степень	270 ±14	459 ±23	146 ±7	249 ±12	111 ±6	230 ±12	134 ±7	221 ±11	87 ±4	201 ±10

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

В Таблице 13 представлена зависимость МПКТ челюстей у больных РА от степени тяжести ХГП, возраста и показателей теста-АЦЦП. Полученные данные позволяют утверждать, что с увеличением возраста, уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду, утяжеления патологии пародонта среднее значение МПКТ челюстей снижается в 1,7 раз. Это необходимо учитывать при стоматологических вмешательствах хирургического и ортопедического профиля у пациентов с РА.

Таблица 13 – Зависимость минеральной плотности костной ткани челюстей у больных РА от возраста и показателей теста -АЦЦП

ХГП	АЦЦП (ед/мл)	Возраст (лет)	Среднее значение МПКТ челюстей
Легкая степень	12,7±0,6	37,8±1,9	256±13
Средняя степень	107,4±5,4	47,3±2,4	218±11
Тяжелая степень	191±9,6	57,3±2,9	149,6±7

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

По данным многочисленных источников известно, что на фоне разрушительных изменений костной ткани челюстей при патологии пародонта, при длительном отсутствии зубов после их удаления в области дефекта зубного ряда происходит снижение уровня минеральной плотности альвеолярного отростка. При равных условиях у пациентов с РА (возраст, наличие зубов в зонах измерения МПКТ, отсутствие вредных привычек) происходит более выраженное снижение МПКТ челюстей по сравнению с пациентами контрольной группы (рисунки 16-20).

Вырезка нижней челюсти

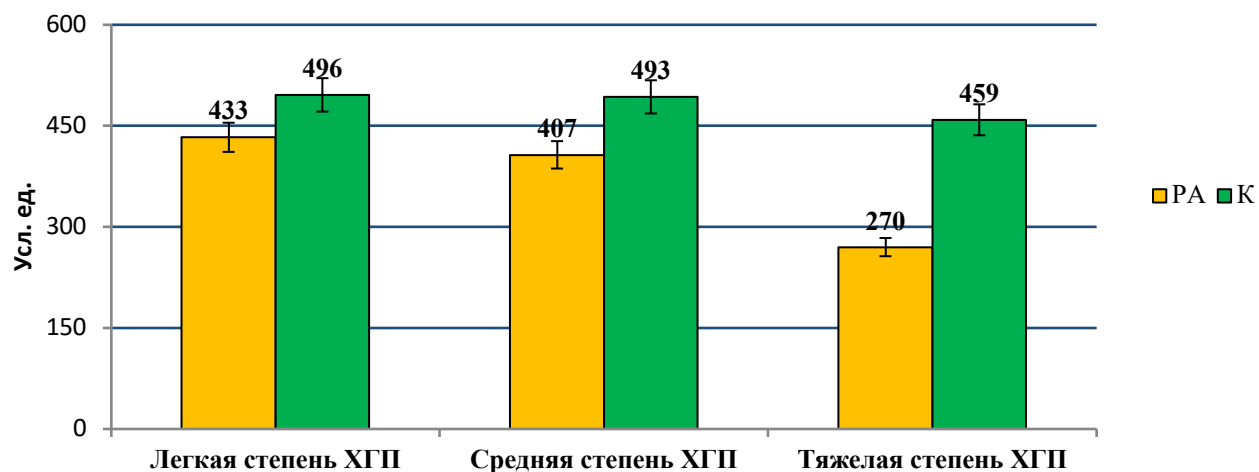


Рисунок 16 – Сравнение МПКТ челюстей в области вырезки нижней челюсти в зависимости степени тяжести ХГП

Зубы 33/34

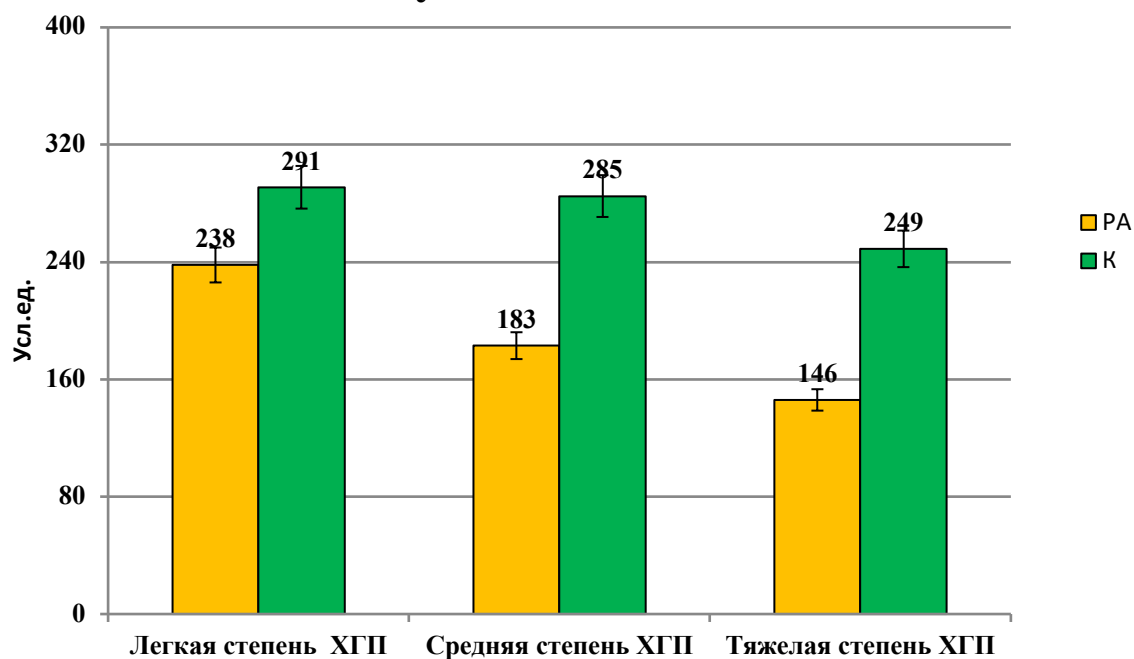


Рисунок 17 – Сравнение МПКТ челюстей в области зубов 33 и 34 в зависимости степени тяжести ХГП

Зубы 43/44

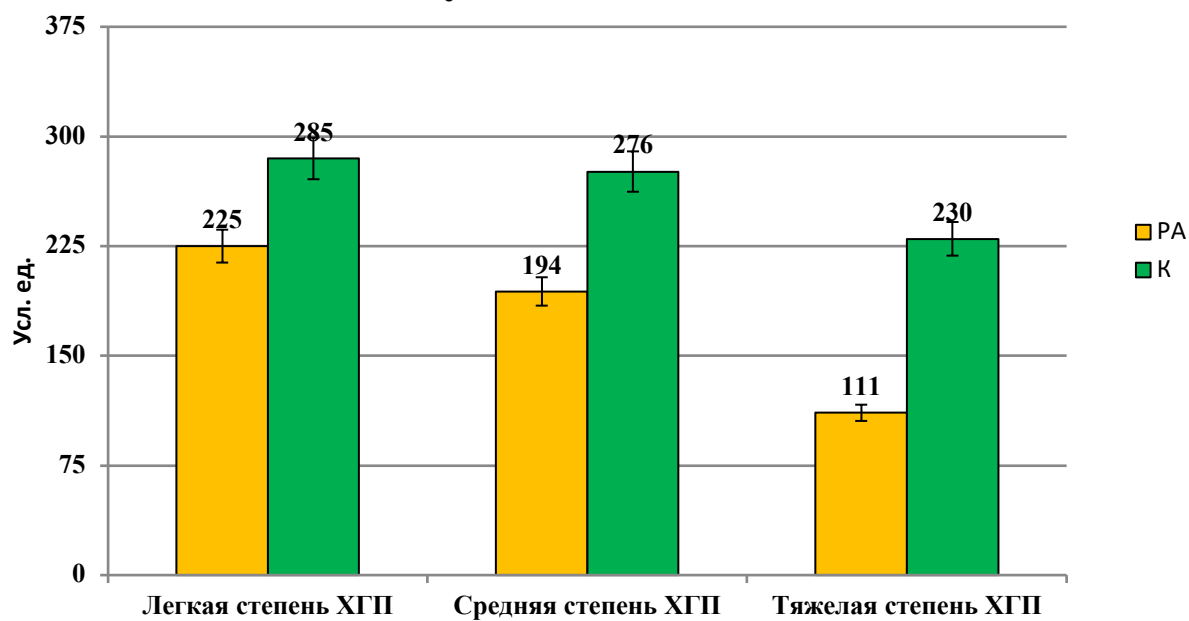


Рисунок 18 – Сравнение МПКТ челюстей в области зубов 43 и 44 в зависимости степени тяжести ХГП

Зубы 12/13

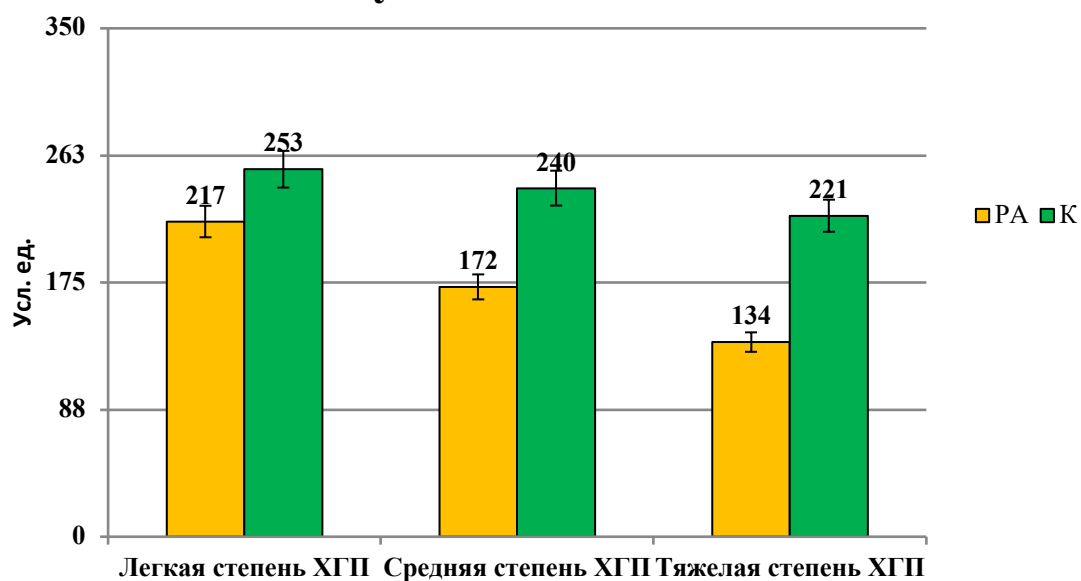


Рисунок 19 – Сравнение МПКТ челюстей в области зубов 12 и 13 в зависимости степени тяжести ХГП

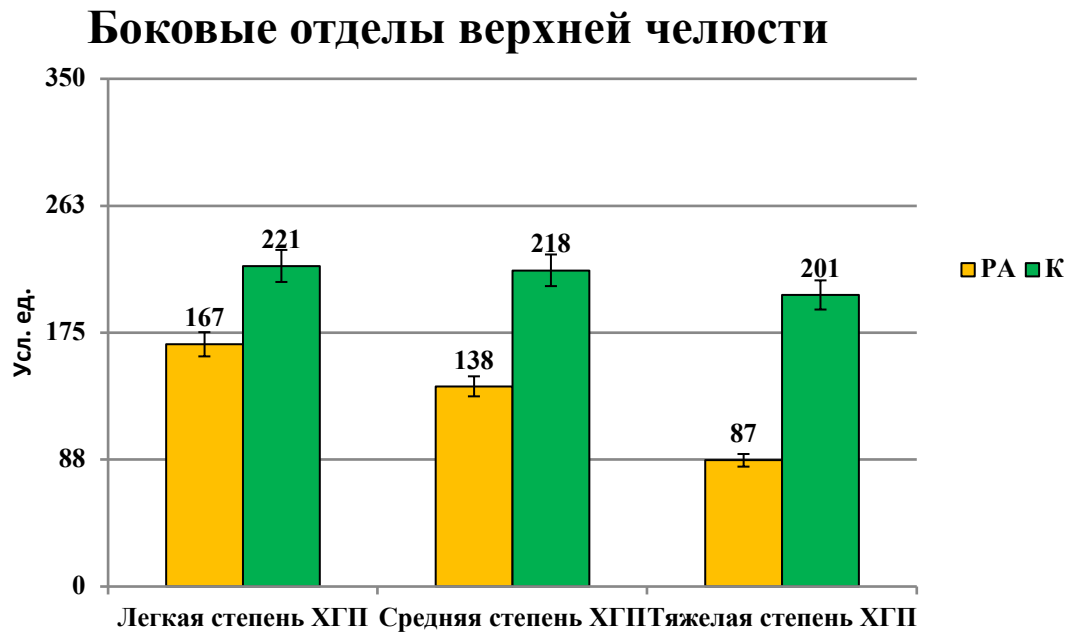


Рисунок 20 – Сравнение МПКТ в области боковых отделов верхней челюсти в зависимости степени тяжести ХГП

Таким образом, у пациентов с РА установлено снижение МПКТ челюстей по сравнению с контрольной группой, а также значительное снижение данного показателя в зависимости от степени активности основного заболевания (РА) во всех областях исследования. Денситометрия костной ткани - информативный для диагностики метод исследования, который должен использоваться в ходе лечения и для оценки его отдаленных результатов. Самая низкая МПКТ зарегистрирована в боковых отделах верхней челюсти в зависимости от степени тяжести ХГП (167 ± 8 ; 138 ± 7 ; 87 ± 4 усл. ед.), что необходимо учитывать при проведении стоматологических манипуляций.

3.3. Сравнительный анализ теста АЦЦП в группах исследования.

Определение АЦЦП имеет важное значение для диагностики РА, а также для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, прогноза тяжелого эрозивного поражения суставов и риска кардиоваскулярных осложнений. АЦЦП являются наиболее высокоспецифичным и клинически информативным лабораторным диагностическим маркером РА (Черкасова М.В. и соавт., 2015).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика показателей теста - АЦЦП в группах исследования

Группы исследования	Средний возраст пациентов (лет)	АЦЦП (ед/мл)	Гендерный состав	
			Женщины	Мужчины
Пациенты без РА	47,9±2,4	2,5±0,1	47±2%	53±3%
1 ст. РА	37,8±1,9	6,3±0,3	60±3%	40±2%
2 ст. РА	46,9±2,3	121,6±6,1	85±4%	15±1%
3 ст. РА	51,7±2,6	106,2±5,3	75±4%	25±1%

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

Установлено, что у пациентов с 1 ст. РА показания теста - АЦЦП составляют $6,3 \pm 0,3$ ед/мл, их средней возраст равен $37,8 \pm 1,9$; со 2 ст. РА у пациентов значения теста превышает норму в 40 раз ($121,6 \pm 6,1$ ед/мл), их возраст - $46,9 \pm 2,3$, с 3 ст. РА тест показал снижение уровня антител по сравнению со 2 ст. РА ($106,2 \pm 5,3$ ед/мл), но повышение возраста пациентов ($51,7 \pm 2,6$). Данные исследований относительно влияния базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) на уровень АЦЦП носят противоречивый характер: одни не выявляют снижения концентрации данных аутоантител, несмотря на улучшение клинических параметров, уменьшение активности заболевания, другие - применение БПВП способствует снижению уровня АЦЦП у незначительного процента пациентов (Zendman A.J. et al., 2006).

В контрольной группе показатели теста - АЦЦП находятся в пределах нормы независимо от возраста и пола пациентов (таблица 14).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика показателей теста - АЦЦП в группах исследования в зависимости от степени тяжести пародонтита

ХГП	АЦЦП (ед/мл)		Возраст (лет)	
	РА	Контроль	РА	Контроль
Легкая степень	12,7±0,6	0,5±0	37,8±1,9	48,8±2,4
Средняя степень	107,4±5,4	4,2±0,2	47,3±2,4	48,8±2,4
Тяжелая степень	191±9,6	0,5±0	57,3±2,9	45,4±2,3

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

У пациентов с РА при нарастании воспалительных и деструктивных процессов в пародонте установлено значительное повышение уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (от 12,7 до 191 ед/мл) (таблица 15).

В контрольной группе отмечено повышение показателей теста – АЦЦП (4,2±0,2 Ед/мл) у пациентов с ХГПСС. Многими исследованиями было доказано, что выявление АЦЦП происходит задолго до появления первых симптомов РА. Например, через год наблюдения за пациентами с недифференцированным артритом (НА) достоверный РА развился у 75% положительных по АЦЦП больных, а еще через 3 года — у 93% (Van Gaalen F.A. et al., 2004). Только у пожилых людей возможно повышение уровня АЦЦП до 5 Ед/мл. По классификации ВОЗ пожилыми считаются люди в возрасте 60-75 лет.

Таким образом, достоверно выявлено, что у пациентов с повышением значений теста – АЦЦП усугубляется течение пародонтита. Необходимо пациентов контрольной группы с ХГПСС направить на консультацию к врачу-ревматологу.

3.4. Сравнительный анализ денситометрии в группах исследования.

Основными характеристиками прочности костной ткани являются костная масса, или ее эквивалент — МПК, и качество кости.

Периартикулярный остеопороз — одно из наиболее ранних рентгенологических проявлений РА, а генерализованная потеря МПКТ отмечается в начале болезни у больных РА (Goekoop-Ruierman Y.P. et al., 2005).

Нарушения метаболизма костной ткани при ревматических заболеваниях являются отражением хронического иммуновоспалительного процесса, который лежит в основе их патогенеза. Также большое значение имеет и противоревматическая терапия (Camacho P.M> et al., 2007).

Таблица 16 – Показатели денситометрии в группах исследования

	Пациенты без РА	1 ст. РА	2 ст. РА	3 ст. РА
BMD (L1-L4)	1,10±0,06	1,03±0,05	0,99±0,05	0,96±0,05
T (L1-L4)	-0,40±0,02	-0,64±0,04	-0,86±0,03	-0,76±0,04
Z (L1-L4)	0,013±0,001	-0,020±0,001	-0,070±0,004	-0,117±0,006
BMD (left hip)	0,99±0,05	0,95±0,05	0,96±0,04	0,86±0,04
T (left hip)	-0,33±0,02	-0,54±0,03	-1,08±0,05	-1,77±0,04
Z (left hip)	0,060±0,003	-0,160±0,008	-0,379±0,019	-1,243±0,012
BMD forearm	0	0	0,48±0,03	0,49±0,05
T forearm	0	0	-1,5±0,03	-2,75±0,05
Z forearm	0	0	0,3±0,008	-1,26±0,08

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

Результаты анализа МПКТ в группах исследования представлены в таблице 16. Все пациенты с РА имеют более низкие показатели Т-критерия в различных областях (поясничном отделе позвоночника, шейке бедра,

дистальном отделе предплечья), чем в контрольной группе, также снижение денситометрических показателей происходит по мере утяжеления стадии основного заболевания.

Частота встречаемости изменений МПКТ у пациентов основной группы в зависимости от стадии РА отражены на рисунке 21.

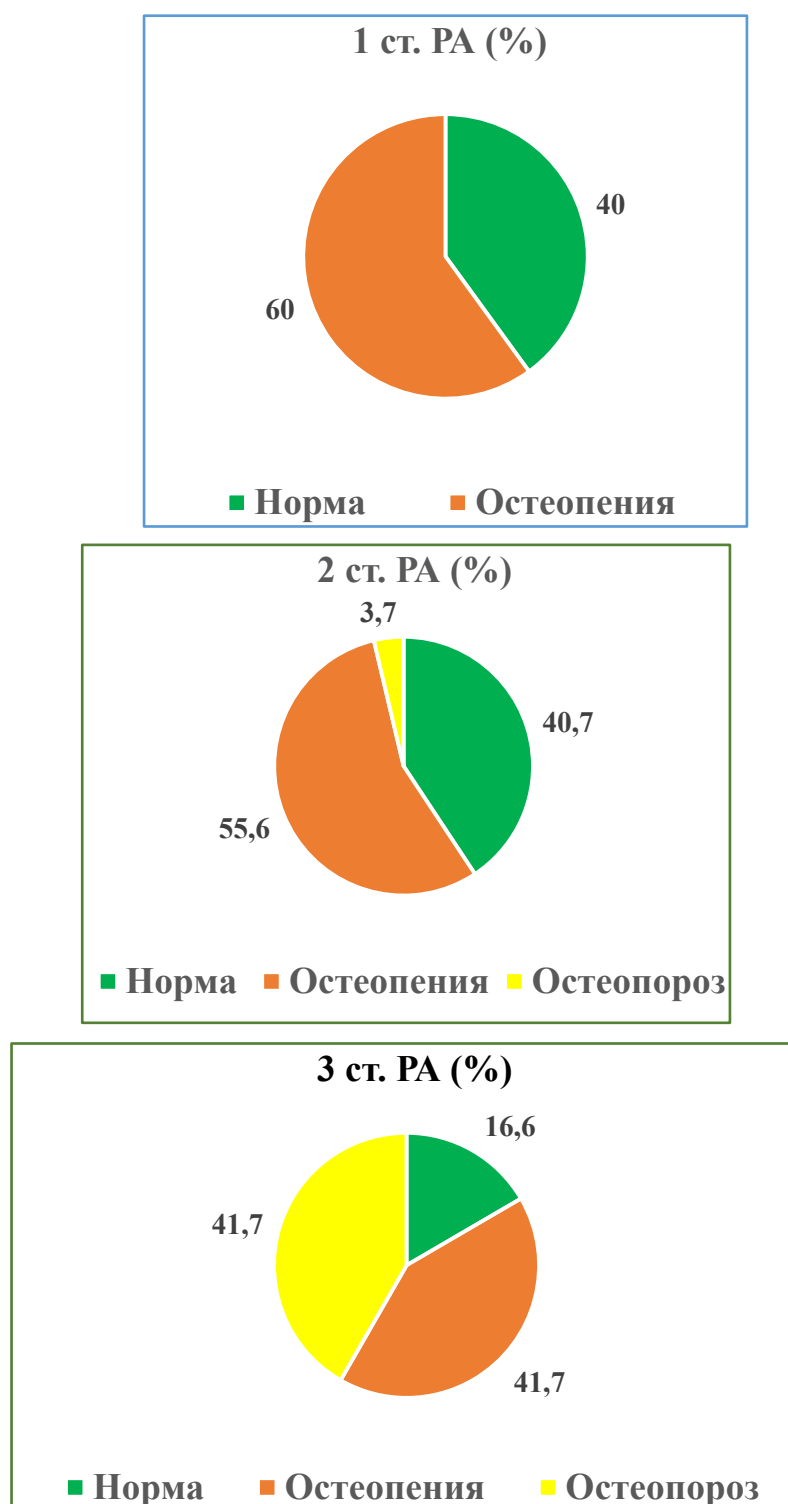


Рисунок 21 – Изменение МПКТ в зависимости от стадии РА

Таблица 17 - Показатели денситометрии у пациентов обеих групп в зависимости от степени тяжести ХГП

Показатель	ХГП					
	Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень	
	РА	К	РА	К	РА	К
BMD (L1-L4)	1,038 ±0,052	1,010 ±0,06	0,979 ±0,049	1,141 ±0,057	0,929 ±0,046	1,033 ±0,052
T (L1-L4)	-0,78 ±0,039	-0,417 ±0,021	-0,736 ±0,037	-0,325 ±0,016	-1,09 ±0,045	-0,55 ±0,028
Z (L1-L4)	0 ±0,005	0,013 ±0,001	-0,097 ±0,005	0,075 ±0,004	-0,87 ±0,003	-0,1±0,01
BMD (left hip)	0,958 ±0,048	1,039 ±0,052	0,856 ±0,043	1,039 ±0,052	0,999 ±0,05	0,975 ±0,049
T (left hip)	-0,36 ±0,018	-0,033 ±0,002	-1,087 ±0,054	-0,288 ±0,014	-1,5 ±0,025	-0,638 ±0,03
Z (left hip)	0 ±0,005	0,367 ±0,018	-0,427 ±0,021	0,075 ±0,004	1,2 ±0,06	-0,2 ±0,01
BMD forearm	0	0	0	0	0,72	0
T forearm	0	0	0	0	-2,46 ±0,06	0
Z forearm	0	0	0	0	-1,73 ±0,06	0

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

Анализ данных из таблицы 17 показал, что изменение МПКТ у пациентов с РА происходят в сторону снижения при утяжелении пародонтита: показатели Т-критерия в зоне left hip при ХГПСС соответствуют остеопении также, как и в зонах L1-L4 и left hip при ХГПТС, а в зоне forearm при ХГПТС – остеопорозу (Тарасенко С.В. и соавт., 2019).

В контрольной группе только 6,7% пациентов, возраст которых составлял $56,5 \pm 0,5$, имели показания Т-критерия в зоне L1-L4-1,1, причем, из них $\frac{1}{2}$ была с диагнозом ХГПТС, другая часть – с диагнозом ХГПСС; в других зонах показатели соответствовали норме.

3.5. Сравнительный анализ качественного и количественного состава микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов с РА и без соматической патологии.

В ходе микробиологического исследования были идентифицированы 26 микроорганизмов у больных РА и 32 – у пациентов с ХГП без соматической патологии. Для удобства сравнения некоторые из них объединили в группы по принадлежности к роду.

Анализ образцов содержимого пародонтальных карманов больных РА с ХГПЛС показал наличие в 47,3% присутствие *Streptococcus* spp., по 5,3% - *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp., по 5,0% - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.) и *Prevotella intermedia* (P.i.), в 26,3% - *Candida* spp.; с ХГПСС - *Streptococcus* spp. в 37,2%, *Fusobacterium* spp. - 8,3%, A.a. – 3,4%, по 6,2% P.i. и P. g., в 9,7% - *Candida* spp.; с ХГПТС - *Streptococcus* spp. в 38,4%, *Enterobacter* spp. и *Candida* spp. по 15,4%, *Klebsiella* в 7,7%, присутствие данного микроорганизма не является характерным для рта, он активизируется, когда иммунитет у человека ослабевает. Наибольшее разнообразие представителей микрофлоры получено у больных РА с ХГПСС.

Обсемененность пародонтальных карманов грибами рода *Candida* у больных РА с ХГПЛС оказалась выше, чем у лиц с более тяжелой степенью заболеваний пародонта. Количественный состав пародонтогенов, выявленных

при классической микробиологии, равен А.а. – 10^5 - 10^6 , Р.і. - 10^5 - 10^6 , Р. g. – 10^7 и *Candida spp.*- 10^5 - 10^7 (таблица 18).

Таблица 18 – Характеристика микробиоценоза пародонтальных карманов у пациентов РА

№ п/п	Виды микроорганизмов	Частота выделения								
		Легкая степень			Средняя степень			Тяжелая степень		
		Абс. (n=19)	%	LgKOE /см3	Абс. (n=145)	%	lg KOE /см3	Абс. (n=13)	%	lgKOE /см3
1.	Streptococcus spp.	9	47,3	7,0	54	37,2	7,1	5	38,4	7,4
2.	Staphylococcus spp.	1	5,3	4,0	8	5,5	0	0	0	0
3.	Peptostr. anaerobius	0	0	0	9	6,2	7,7	0	0	0
4.	Enterococcus spp.	1	5,3	8,0	7	4,8	7,0	1	7,7	7,0
5.	Acinetobacter spp.	0	0	0	1	0,7	6,3	0	0	0
6.	Actinomyces spp.	0	0	0	4	2,8	6,2	0	0	0
7.	Corynebacterium spp.	0	0	0	2	1,4	6,0	0	0	0
8.	Haemophilus spp.	0	0	0	1	0,7	8,0	0	0	0
9.	Propionibacterium spp.	0	0	0	1	0,7	2,0	0	0	0
10.	Neisseria spp.	0	0	0	3	2,1	6,6	1	7,7	5,3
11.	Micrococcus spp.	0	0	0	0	0	0	1	7,7	6,0
12.	Enterobacter spp.	0	0	0	5	3,4	6,6	2	15,4	7,6
13.	Klebsiella	0	0	0	1	0,7	7,0	1	7,7	6,0
14.	Fusobacterium spp.	0	0	0	12	8,3	6,2	0	0	0
15.	A.a.	1	5,3	5,0	5	3,4	6,3	0	0	0
16.	P. intermedia	2	10,5	5,0	9	6,2	6,3	0	0	0
17.	P. gingivalis	0	0	0	9	6,2	6,7	0	0	0
18.	Candida spp.	5	26,3	7,1	14	9,7	6,5	2	15,4	5,0

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

Анализ полученных результатов в контрольной группе позволяет отметить, что при ХГП по мере утяжеления процесса происходят изменения микробиоценоза содержимого пародонтальных карманов: увеличение выделения *Fusobacterium* spp. от 3,4% до 21,9%, в количественном содержании от 10^3 до 10^5 , *Actinomyces* spp. от 10,3% до 9,4%, *Peptostreptococcus* spp. от 2,7% до 6,3%. Пародонтопатогены не обнаруживались при ХГПЛС, при ХГПСС выявлены *A.a.* (2,7%), *P. intermedia* (4,1%), *P. gingivalis* (1,4%), *T. denticola* (12,5%), кроме *T. forsythia*, при ХГПТС – все 5 пародонтогенов (*A.a.*- 9,4%, *P. i.* – 6,3%, *P. g.* – 12,5%, *T. d.* – 3,1%, *T. f.* – 3,1%) и их количественный состав равен *A.a.* - 10^5 , *P.i.* - 10^3 , *T. f.* - 10^3 , *P. g.* - 10^4 , *T. d.* - 10^5 . Причем, при нарастании воспалительно-деструктивного проявлений частота выделений *Candida* spp. идет на спад от 10,3% до 3,1% (в количестве 10^3 - 10^4). В большом количестве были выделены *Streptococcus* spp. при ХГПСС (89,7%) среди остальных микроорганизмов (таблица 19).

Таблица 19 – Частота выделения патогенов в содержимом пародонтальных карманов у контрольной группы с ХГП различной степени тяжести (%)

№ п/п	Представители микробиоценоза	ХГП легк. ст. (n=29)			ХГП средн. ст. (n=74)			ХГП тяж. ст. (n=32)		
		Абс. (n=19)	%	LgKOE /см3	Абс. (n=145)	%	lg KOE /см3	Абс. (n=13)	%	lgKOE /см3
1.	Streptococcus spp.	10	34,5	6,6	26	89,7	5,9	3	9,4	5,1
2.	S. epidermidis	2	6,9	2,0	5	6,8	4,7	2	6,3	4,1
3.	Staphylococcus aureus	0	0	0	3	4,1	2,2	0	0	0
4.	Neisseria spp.	4	13,8	5,8	1	1,4	2,8	0	0	0
5.	Actinomyces spp.	3	10,3	3,3	8	10,8	2,9	3	9,4	3,4
6.	Veilonella spp	3	10,3	3,1	3	4,1	4,0	2	6,3	3,7
7.	Enterobacter spp.	0	0	0	0	0	0	1	3,1	3,0
8.	Corynobacterium spp.	0	0	0	1	1,4	4,3	0	0	0
9.	Lactobacillus spp.	2	6,9	3,7	0	0	0	0	0	0
10.	Enterococcus spp.	0	0	0	1	1,4	7,0	0	0	0
11.	Fusobacterium spp.	1	3,4	2,6	11	14,9	3,6	7	21,9	5,0
12.	Peptostreptococcus spp.	1	3,4	3,0	2	2,7	5,5	2	6,3	4,0
13.	A.a.	0	0	0	2	2,7	2,8	3	9,4	5,1
14.	P. intermedia	0	0	0	3	4,1	4,4	2	6,3	2,8
15.	T. forsythia	0	0	0				1	3,1	3,3
16.	P. gingivalis	0	0	0	1	1,4	3,3	4	12,5	4,0
17.	T. denticola	0	0	0	2	12,5	3,3	1	3,1	4,7
18.	Candida spp.	3	10,3	4,4	5	6,8	2,7	1	3,1	4,0

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

Существуют определенные сложности в культивировании некоторых микроорганизмов в лабораторных условиях, особенно это относится к анаэробам, к которым относится большинство пародонтопатогенов. В связи с этим, дополнительно к классическому микробиологическому исследованию пациентам обеих групп проводили ПЦР–анализ, позволяющий идентифицировать микроорганизмы, оказывающие наиболее агрессивное действие на ткани пародонта: *P.i.*, *T.d.*, *A.a.*, *P.g.*, *P.f.*

Таблица 20 – Частота встречаемости пародонтопатогенов в основной и контрольной группах (%) при использовании метода ПЦР

ХГП	<i>P. intermedia</i>		<i>T. forsythia</i>		<i>T. denticola</i>		<i>A.a.</i>		<i>P. gingivalis</i>	
	РА	К	РА	К	РА	К	РА	К	РА	К
Легкая степень	20±1	67±3	40±2	83±4	40±2	67±3	60±3	33±2	100±5	67±3
Средняя степень	5,7±0,3	43,8±2,2	31±2	38±2	20±1	63±3	63±3	50±3	77±4	50±3
Тяжелая степень	0	63±3	0	75±4	100±5	38±2	50±3	50±3	100±5	63±3

A.a., грамотрицательная неподвижная факультативно анаэробная коккобацилла, которая вырабатывает сильный лейкотоксин, разрушающий лейкоциты, моноциты и нейтрофилы, тем самым уничтожая факторы врожденного иммунного ответа, она вызывает образование пор в клеточных мембранах и лизис клеток. Частота ее встречаемости у больных РА варьирует от 50±3% до 63±3%. Установлено, что *A.a.* встречается чаще в 1,8 раз у пациентов с РА при ХГПЛС, в 1,2 раза чаще при ХГПСС, чем в контрольной группе, при ХГПТС различий не выявлено (таблица 20).

Пародонтопатоген *P. gingivalis* обнаружен у всех пациентов с РА при ХГПЛС и ХГПТС и в 77% случаев – при ХГПСС против контрольной группы

67%, 50%, 63%, соответственно. Также *T. denticola* при утяжелении деструктивного процесса в тканях пародонта (ХГПТС) обнаружен у всех пациентов с РА, что больше в 2,6 раза по сравнению с группой без соматической патологии.

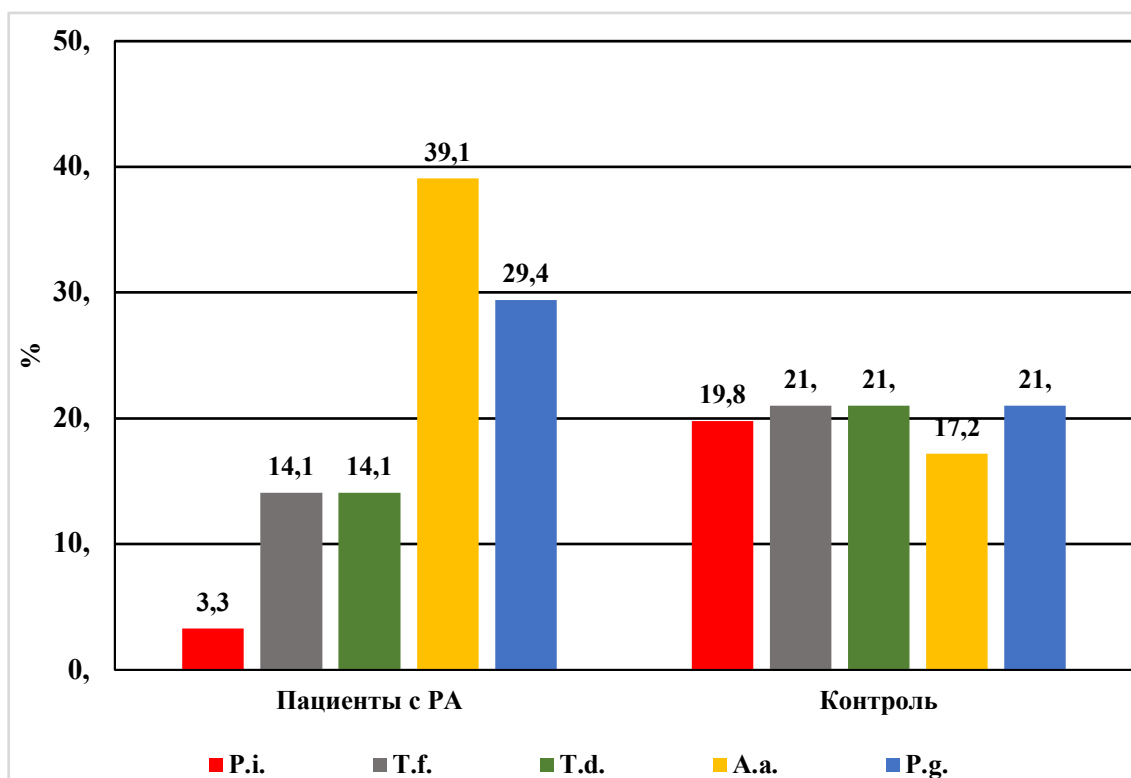


Рисунок 22 – Встречаемость пародонтогенов в исследуемых группах

Из рисунка 22 видно, что два пародонтопатогена *A.a.* и *P.g.* чаще встречаются у пациентов с РА независимо от степени тяжести пародонтита, а у пациентов без соматической патологии пять микроорганизмов имеют тенденцию к равномерному распределению в группе. Также установлено, что у пациентов с РА в 29,5% встречалась ассоциация *A.a.* и *P. gingivalis*, в 6,8% к комплексу присоединяется *T. denticola*. В контрольной группе ассоциация из трех микроорганизмов встретила в 3,3% случаев. Именно наличие в пародонтальных карманах ассоциаций *A.a.* и *P. gingivalis* приводят к быстрому и злокачественному течению ХГП.

Анализ видового состава биоценоза пародонтальных карманов на основе ПЦР – анализа показал, что у пациентов контрольной группы были

обнаружены все представители основных пародонтопатогенов (таблица 19) (Макаревич А.А., 2018).

Таким образом, анализ результатов нашего исследования показал значительное превалирование частоты встречаемости и титра основных пародонтопатогенов (A.a.; P.g.) и *Candida spp.* в содержимом пародонтальных карманов больных РА по сравнению с пациентами с ХГП без соматической патологии. При снижении иммунной реактивности организма (тяжесть основного заболевания, применение лекарственных препаратов, др.) возрастает этиологическая роль условно-патогенных возбудителей, чаще всего – вирусно-бактериальных и грибковых ассоциаций.

3.6. Корреляционный анализ изучаемых показателей между основной и контрольной группами.

При статистическом анализе полученных данных в контрольной и основной группах, нами было выявлено превышение доли женщин в группе пациентов с ревматоидным артритом, по отношению к контрольной группе (80% в группе пациентов с ревматоидным артритом и только 47% в контрольной группе). Это соответствует классическим представлениям о факторах риска данного заболевания (Deane K.D. et al., 2017). Достоверных отличий по возрасту и другим типологическим характеристикам выявлено не было. В связи с этим, нами в последующих статистических исследованиях достоверность отличия в изучаемых группах определялась отдельно для мужчин и для женщин.

Со стороны индексов гигиены ротовой полости было выявлено значительное достоверное повышение индексов Green-Vermillion, Silnes-Loe, РМА, кровоточивости Mulhlemann. Это согласуется с данными других авторов (Gambino A. et al., 2017; Hashimoto H. et al., 2018) о связи заболевания РА с нарушением гигиены рта.

По другим изучаемым гигиеническим индексам достоверных отличий выявлено не было (рисунок 23).

По всей видимости, большая чувствительность вышеуказанных индексов связана с особенностями патогенеза ревматоидного артрита, при котором аутоиммунные воспалительные процессы вызывают повреждение структур гемомикроциркуляторного русла (Atehortúa L. et al., 2017). При этом последние становятся более ломкими (Vázquez-Del Mercado M. et al., 2017) и легче травмируются пищевым комком, что становится морфологическим субстратом для развития воспаления тканей периодонта.

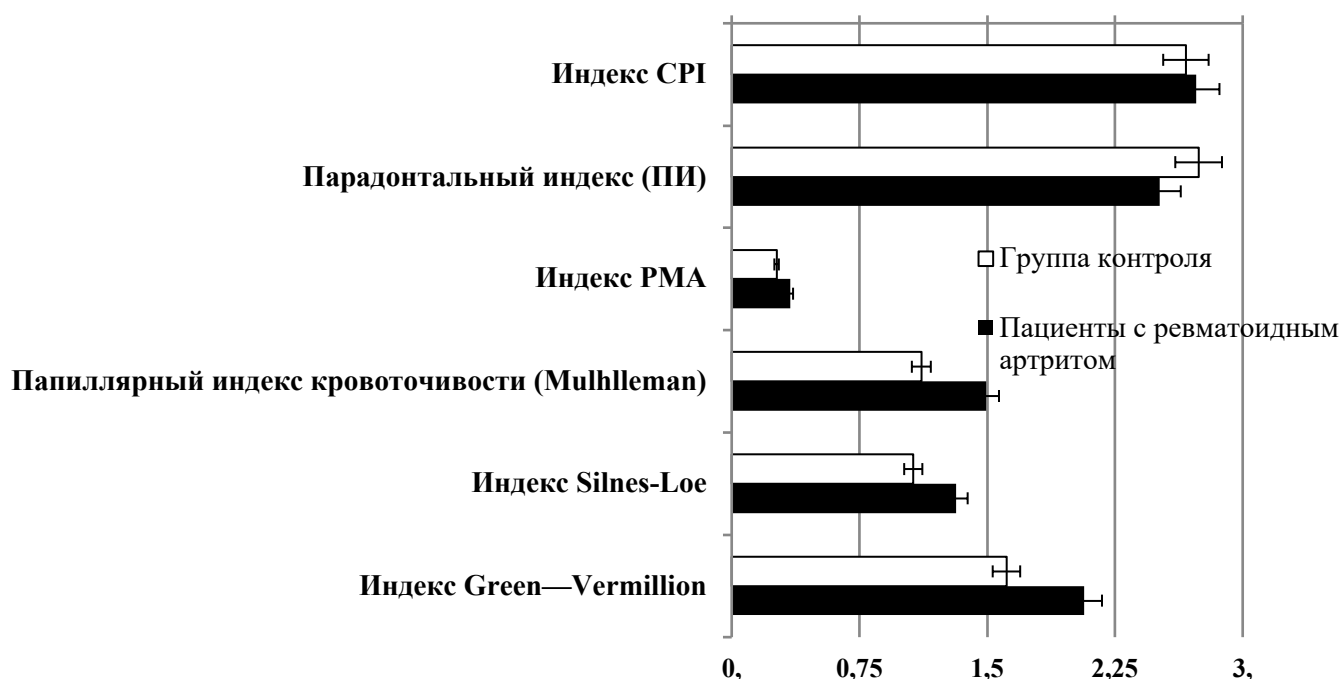


Рисунок 23 – Динамика гигиенических индексов

Для РА характерны процессы костного ремоделирования: провоспалительные цитокины стимулируют дифференцировку остеокластов, активно резорбирующих костную ткань и, параллельно, подавляют функцию остеобластов, приводя к потере межклеточного вещества костей (Bugatti S. et al., 2016; Schett G., 2017).

Таким образом, патогенез РА затрагивает состояние всех структур пародонта, при этом, изменения покровного эпителия носят вторичный характер (Anić B. et al., 2014).

Отмечаются достоверные половые особенности со стороны индексов Green-Vermillion и кровоточивости Mulhlemann. Более значительный рост указанных индексов характерен для мужчин: со стороны индекса

кровоточивости в 1,6 раза (у женщин это только 1,3 раза), со стороны индекса Green-Vermillion в 1,4 раза (у женщин 1,3 раза) (рисунок 24). Из литературных данных известно, что в целом у женщин ревматоидный артрит отличается более тяжелым течением патологического процесса. Однако, существуют локальные особенности, определяющие большую тяжесть протекания патологического процесса у мужчин, со стороны ряда структур и органов. Например, у мужчин наблюдается более частое поражение легких и периферической нервной системы (Zohal M.A. et al., 2012), в то время как у женщин более интенсивно повреждаются соединительно-тканые структуры суставов (Гончар Г.А., 2013). Это обусловлено гормональными эффектами эстрогенов, приводящих к формированию поверхностных высоко дифференцированных эпителиоцитов, лишенных ядра с максимальными защитными свойствами (Тверской А.В. и соавт., 2017). Данный эффект реализуется через гормональные рецепторы локализованные, на клетках соединительных структур слизистой оболочки щеки (Abusleme L. et al., 2013), так как буккальные эпителиоциты не имеют рецепторов к эстрогенам. В частности, у женщин эстрогены снижают уровни как молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM), так и молекул адгезии воспалительных клеток (ICAM) (Сметник В.П. и соавт., 2011), что препятствует патогенетическим механизмам пародонтита, связанным с микробной инвазией.

Со стороны показателей бактериальной обсемененности пародонтальных карманов отмечается достоверный рост. Об этом же свидетельствуют литературные данные об участии микроорганизмов в патогенезе болезней пародонта, столь характерных для РА (Marotte H., 2016). Также, как и со стороны индексов гигиены рта, выявлены гендерные особенности – рост бактериальной обсемененности у мужчин выше для верхней части таблицы *Candida* spp., *Prevotella* spp., а у женщин для нижней части таблицы: *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Treponema* spp. (таблица 21).

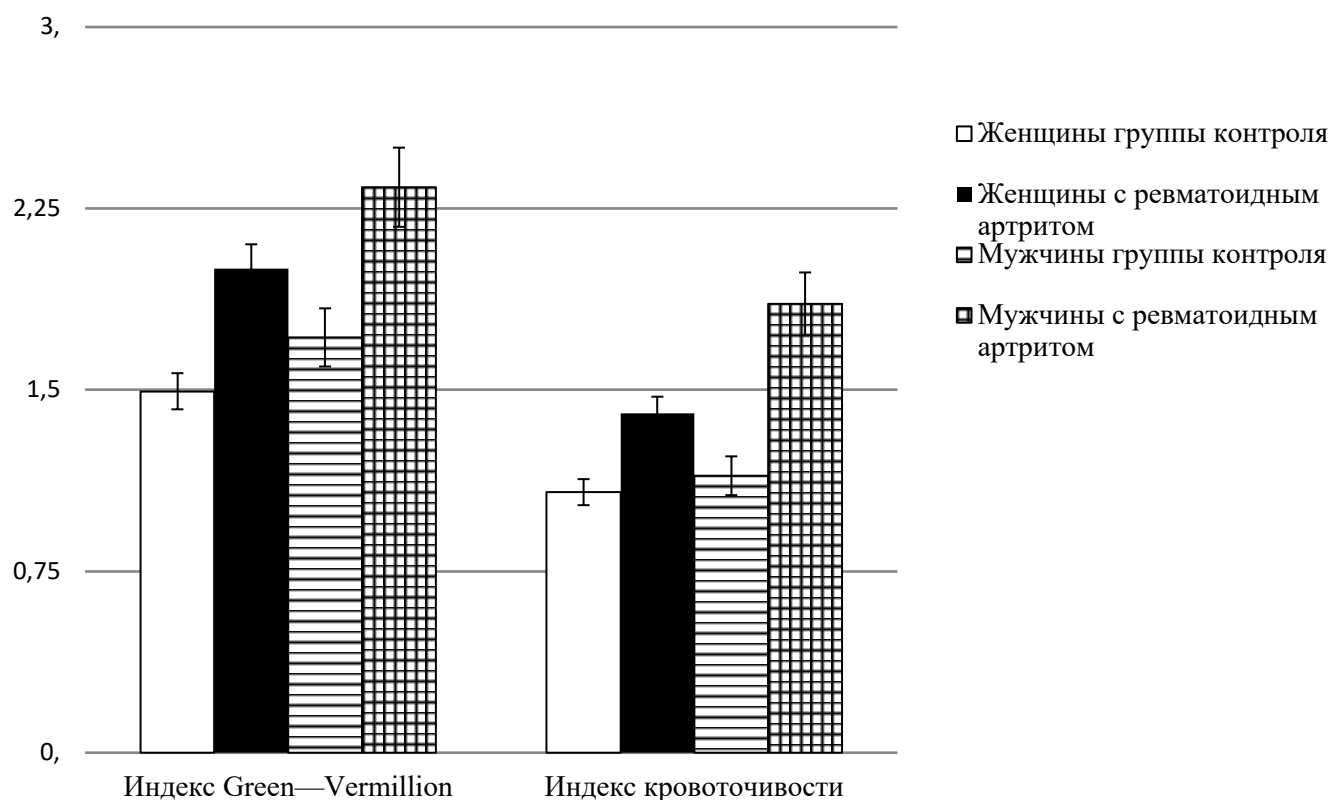


Рисунок 24 – Достоверные половые особенности динамики гигиенических индексов

Таким образом, разные популяции микроорганизмов у женщин в группе пациентов с РА более сбалансированы по численности, а у мужчин разнообразие микроорганизмов меньше, при большей бактериальной обсемененности, это характеризует состояние, соответствующее определению дисбактериоза, как состояния микробного дисбаланса. Следует отметить, что по данным литературы и *Candida spp.* и *Prevotella spp.* преимущественно повреждают клетки эпителиального пласта (Feller L. et al., 2014; Gursoy U.K. et al., 2009). Поэтому относительно высокие цифры *Streptococcus sanguinis* у женщин могут рассматриваться с позиций саногенеза, поскольку существуют данные исследований ряда авторов о том, что развитие агрессивного пародонтита связано с потерей колонизации *S. sanguinis* (Stingu C.S. et al., 2008). На сегодняшний день *Streptococcus sanguis* рассматривается как неотъемлемая часть комменсальной микробной флоры рта. Она сформировалась эволюционно и в настоящее время поддерживает колонизацию различных интраоральных участков, не вызывая значительного иммунного ответа. Кроме того,

комменсальные микробы выполняют защитную функцию по отношению к патогенным микроорганизмам (таблица 21).

Таблица 21 – Микробиологические показатели в изучаемых группах

Представители микроорганизмов	Бактериальная обсемененность в % к значениям контроля
Enterobacter spp.	14045455% или $1,4 \cdot 10^7\%$
Candida spp.	275039% или $2,7 \cdot 10^5\%$ (у мужчин в 8,5 раз выше, чем у женщин)
Prevotella spp.	28224% или $2,8 \cdot 10^4\%$ (у мужчин в 2,5 раза выше, чем у женщин)
Corynebacterium spp.	4091% и $4,1 \cdot 10^3\%$
Streptococcus sanguis	1834% или $1,8 \cdot 10^3\%$ (у женщин в 22 раза выше, чем у мужчин)
Actinomyces spp.	824% или $8,2 \cdot 10^2\%$ (у женщин в 6,7 раза выше)
Enterococcus spp.	818% или $8,2 \cdot 10^2\%$
Staphylococcus epidermidis	678% или $6,8 \cdot 10^2\%$ (у женщин в 2,3 раза выше, чем у мужчин)
Fusobacterium spp.	194% или $1,9 \cdot 10^2\%$
Treponema spp.	52% (у женщин в 3,1 раза выше)
Neisseria spp.	21% (выявляется только у женщин)

Данные корреляционного анализа подтверждают ведущую роль обсемененности Enterobacter spp., которая не зависимо от пола, оказывает влияние на рост индексов: Silnes-Loe, РМА, ПИ и Mulhlemann. Увеличение

количества этих микроорганизмов в микрофлоре желудочно-кишечного тракта типично для пациентов с РА (Гульнева М.Ю. и соавт., 2016). У пациентов с РА важным маркером роста, которого ассоциирован с ростом индексов гигиены рта (Green-Vermillion, Silnes-Loe, PMA) является *Enterococcus* spp., играющий огромную роль в хронизации процесса и устойчивый к хлоргексидину. Следует отметить взаимосвязь *Candida* spp. с показателями денситометрии костной ткани левого (BMD – left hip, T – left hip, Z – left hip), которая, по всей вероятности, вызвана системными патогенетическими механизмами, реализующимися при РА и одновременно приводящими к развитию разных патогенетических процессов во рту и костной ткани нижних конечностей.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между бактериальной обсемененностью и уровнем соответствующих антител колеблется в диапазоне от 0,82 до 1, что характеризуется как сильная корреляционная связь. Соответственно, все корреляционные связи между уровнем антител и изучаемыми параметрами, полностью аналогичны описанным выше корреляционным связям между бактериальной обсемененностью и другими изучаемыми параметрами (таблица 22).

Таблица 22 – Ранговые корреляции Спирмена между показателями бактериальной обсемененности и другими изучаемыми параметрами (в таблице приведены только достоверные корреляции)

	BMD L1-L4	BMD – lefthip	T – left hip	Z – left hip	Green- Vermil- lion	Silnes- Loe	PMA	ПИ	Mulh- lemann	CPI	Нет рецес- сии
Prevotella spp.	0,38										
Candida spp.		0,37	0,35	0,51							
Actinomyces spp.											
Treponema spp.											0,43
Fusobacterium spp											
Enterococcus spp.					0,30	0,30	0,32				0,34
Enterobacter spp.						0,37	0,42	0,36	0,32	0,43	
Corynebacterium spp.			0,34								
Neisseriaspp.											
Streptococcus sanguis											
Staphylococcus epidermidis	0										0,30

Динамика показателей денситометрии челюстей характеризуется снижением всех изучаемых параметров в группе пациентов с РА, это снижение

составляет от 65% для боковых отведений верхней челюсти до 83% от показателей группы контроля – для вырезки нижней челюсти и отражает сущность патогенетических изменений при РА (рисунок 25).

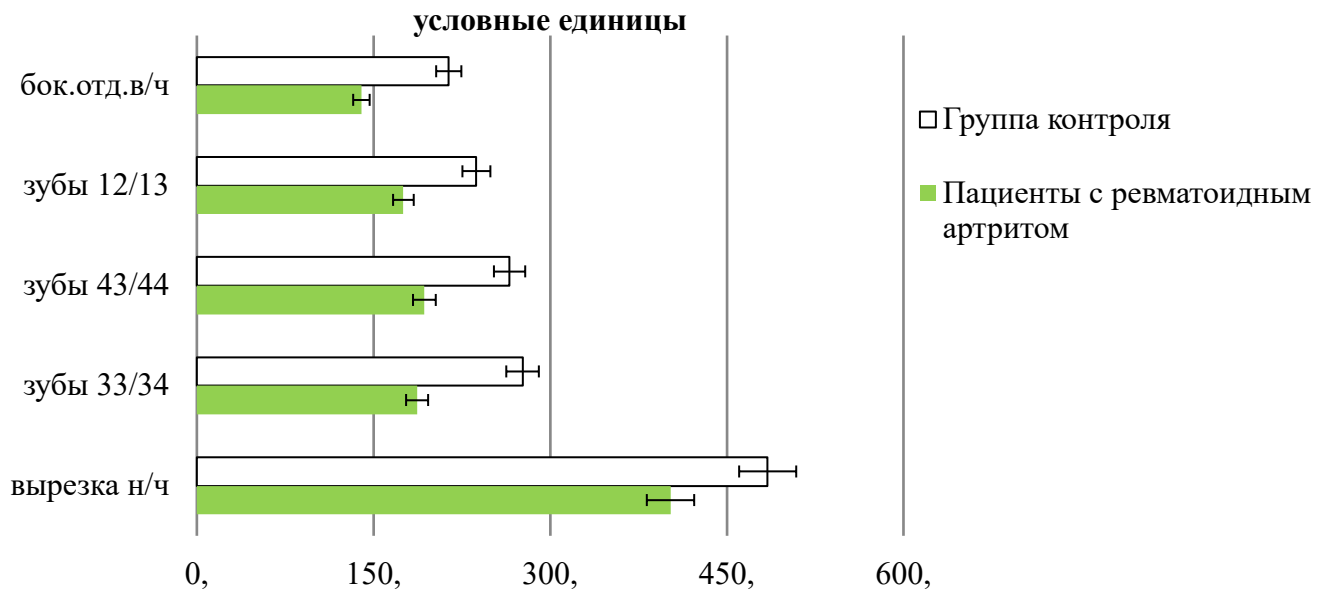


Рисунок 25 – Гендерные особенности динамики показателей денситометрии в группе пациентов с РА

Данное снижение МПКТ между вторым резцом и клыком более выражено для мужчин из группы с РА, это можно связать с гормональными эффектами (Heikkinen T. et al., 2013; Ribeiro D.C. et al., 2013).

Показатели денситометрии также характеризуются существенным достоверным снижением показателей, за исключением Z левого бедра (рисунок 26).

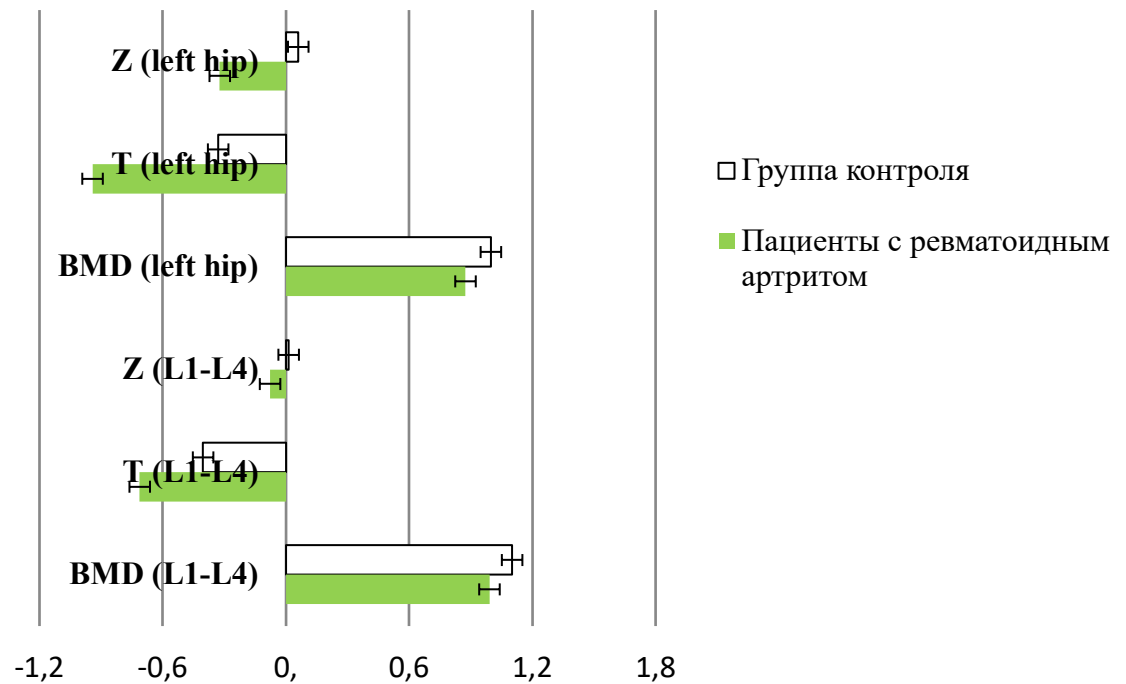


Рисунок 26 – Динамика показателей денситометрии

Половые особенности денситометрии в группе пациентов с РА разнообразны: для ряда параметров достоверные отличия отсутствуют Z – left hip, BMD-left hip, T – L1-L4, BMD - L1-L4. Более значительное снижение у мужчин достоверно для Z - L1-L2, а у женщин для T-left hip, что согласуется с описанными в литературе половыми особенностями денситометрии при РА (рисунок 27) (Гончар Г.А., 2013).

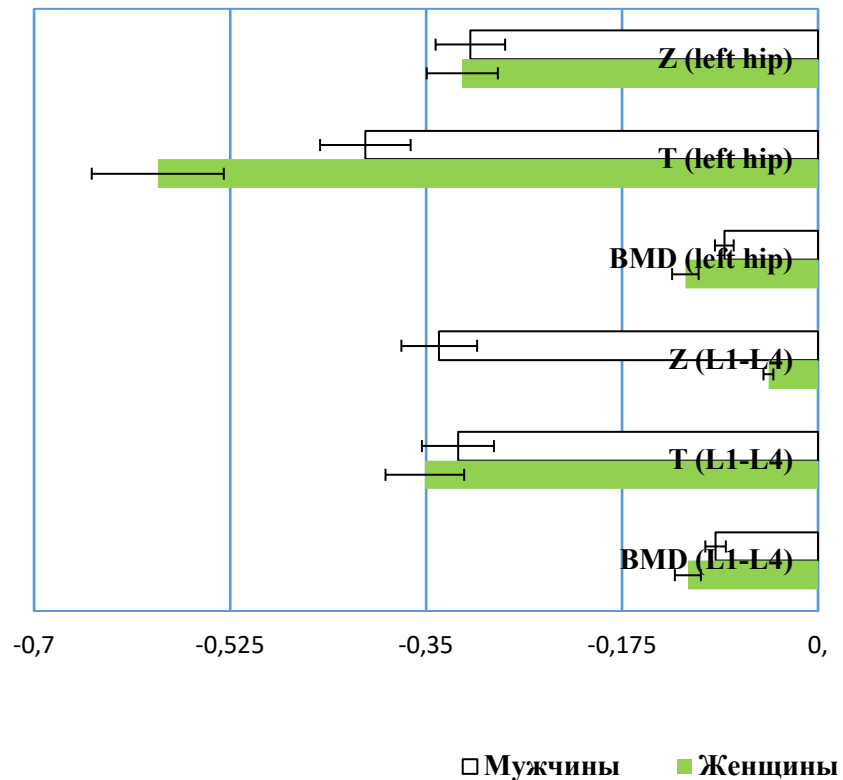


Рисунок 27 — Гендерные особенности динамики показателей денситометрии в группе пациентов с РА (усл. ед.)

Проведенное выше исследование продемонстрировало качественное влияние РА на состояние микробиоценоза, гигиенические индексы рта. Однако, выявлена и количественная зависимость вышеуказанных параметров и стадии РА и уровня АЦЦП, который так же является критерием степени тяжести и прогностическим критерием для данного заболевания (таблица 23).

Обращает на себя внимание отсутствие достоверной корреляции между стадией РА, а также АЦЦП и микробиологическими показателями. Однако и те, и другие коррелируют с индексами гигиены рта.

Таблица 23 – Ранговые корреляции Спирмена между изучаемыми параметрами (в таблице приведены только достоверные корреляции)

Показатели	АЦЦП	Стадия РА
Green-Verm		0,30
Silnes-Loe		0,39
PMA		0,48
ПИ		0,53
Muhlemann		0,36
CPI	0,31	0,54
Рецессия в мм.		0,35
МПКТ в области вырезки нижней челюсти		-0,39
МПКТ в области зубов 33/34		-0,34
МПКТ в области зубов 43/44		-0,53
МПКТ в области зубов 12/13		-0,31
МПКТ в области бокового отдела верхней челюсти		-0,38
BMD (left hip)		-0,36

Таблица 24 – Корреляционная зависимость между возрастом пациентов и минеральной плотностью костной ткани в зависимости от степени тяжести ХГП

	вырезка н/ч	зубы 33/34	зубы 43/44	зубы 12/13	бок. отд. в/ч	BMD L1-L4	T L1-L4	Z L1-L4	BMD - left hip	T - left hip	Z – left hip
РА ХГПЛС	0,67	-0,72	-0,71	-0,36	0,34	0,87	-0,21	-0,05	-0,36	0,00	-0,21
РА ХГПСС	-0,09	-0,08	0,04	-0,30	-0,41	-0,19	-0,25	-0,07	0,05	0,67	0,49
РА ХГПТС	-0,80	-1,00	-1,00	-0,80	-1,00	-0,80	-0,80	-0,60			
К ХГПЛС	-0,83	-0,94	-0,55	0,09	-0,83	-0,09	-0,50	-0,43	-0,54	-0,55	-0,49
К ХГПСС	-0,29	-0,60	-0,80	-0,45	-0,75	-0,29	-0,34	-0,72	-0,43	0,00	-0,15
К ХГПТС	-0,89	0,27	-0,27	0,05	0,12	-0,49	-0,81	-0,86	-0,23	-0,51	-0,50

По данным корреляционного анализа выявлена сильная достоверная отрицательная зависимость между показателями, характеризующими МПКТ, и возрастом в группах с ХГПЛС. Известно, что ХГП у соматически отягощенных больных отличается частыми обострениями, быстрой потерей костной ткани альвеолярного отростка, трудностью достижения стойкой ремиссии. МПКТ и возраст пациентов находятся в зависимости близкой к линейной, не зависимо от группы. Учитывая известную патогенетическую связь между снижением синтетической функции остеобластов по мере старения и развитием остеопороза, представляется возможным связать снижением плотности с возрастными изменениями в этой группе (таблица 24).

Одним из механизмов патогенеза пародонтита многие авторы считают нарушение кальциевого обмена, приводящее к остеопорозу. Снижение минерализации так же захватывает структуры пародонта, вызывая нарушение микроархитектоники костной ткани, что приводит к ослаблению прочности костного и связочного аппарата [90]. Таким образом, снижение количества достоверных корреляций между возрастом и МПКТ в группе пациентов с ХГПСС представляется объяснить именно этим.

ХГПТС в отличие от ХГПСС характеризуется развитием необратимых процессов, затрагивающих пародонтальные структуры, содержащие мощные сосудистые сплетения, обеспечивающие трофику тканей зуба. С возрастом скорость ангиогенеза и гемато-тканевого транспорта значительно снижается из-за генетически детерминированных процессов (Голубцова Н.Н. и соавт., 2015). Однако развитие системных васкулитов при РА, так же приводит к значимым нарушениям транскапиллярного транспорта (Кривенцов М.А. и соавт., 2017). Все это обеспечивает взаимный потенцирующий эффект возраста пациента и патогенетических механизмов РА, реализующийся на морфологическом субстрате, характеризующем третью стадию ХГП. Вероятно, благодаря этому в группе больных с РА имеется 5 достоверных корреляций между МПКТ в различных областях и возрастом пациентов, в отличие от контрольной группы, где только одна достоверная корреляция возраст – МПКТ в области вырезки нижней челюсти.

Наиболее чувствительными у пациентов с РА являются индексы Green-Vermillion, Silnes-Loe, РМА, кровоточивости Mulhlemann. Несмотря на то, что состояние рта при РА характеризуется ростом бактериальной обсемененности, преимущественно микроорганизмами семейства *Enterobacter* spp. достоверной связи между их количеством и тяжестью РА нет, однако, это косвенно может свидетельствовать об их влиянии на снижение локального иммунитета. Явления дисбактериоза рта сильнее выражены у мужчин, и обусловлены микроорганизмами, преимущественно повреждающими эпителий, это ассоциируется с более высокими индексами гигиены рта и может определять

гендерные особенности лечебных мероприятий. Таким образом, видится перспективным использование местных стоматологических мероприятий для коррекции индексов гигиены рта у пациентов с РА.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Современные методы диагностики хронического генерализованного пародонтита позволяют выявлять на ранних стадиях признаки поражения пародонта и проводить своевременное лечение. Хотя, по-прежнему, с медицинской и социальной точки зрения болезни пародонта представляют собой важную проблему. Согласно данным ВОЗ, распространенность заболеваний пародонта в целом по миру составляет в среднем 94,3%.

По современным представлениям значимым в этиологии и патогенезе пародонтита являются такие факторы, как патогенное действие микрофлоры зубного налета (биопленки) и токсических продуктов обмена микроорганизмов на ткани пародонта; нарушение местной защиты полости рта, в норме направленной на устранение пародонтопатогенного действия микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности; нарушение общих (системных) факторов, участвующих в метаболизме тканей и органов рта и ответственных за реакцию организма и пародонтального комплекса на патогенные воздействия (Graswinckel J.E. et al., 2004; Lafaurie G.I. et al., 2007).

Из литературы известно мнение многих авторов о взаимосвязи этиологии и патогенеза ревматоидного артрита и пародонтита. Хроническое иммуно-воспалительное заболевание, которым является РА, проявляется прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и высокой коморбидностью (атеросклероз, инфекция, остеопороз, лимфопролиферативные заболевания) (Smolen J.S. et al., 2016).

Ouedraogo D.D. с соавторами (2016) продемонстрировали в своей работе, что вероятность развития болезней пародонта при РА в 4,26 раза выше, чем в популяции. Однако в нашем исследовании выявлена 100% (70 человек) коморбидность РА с ХГП. Из основной группы 26 человек после проведения клинических методов исследования и установления диагноза (ХГП) по состоянию здоровья отказались от участия в нашей работе.

Havemose-Poulsen A. с группой ученых (2005) показали, что у больных РА ХГП протекает значительно агрессивнее.

Полученные нами данные также свидетельствуют о том же, что при сопоставимых условиях по полу, возрасту, отсутствию вредных привычек (курение), времени последнего визита к врачу-стоматологу при клиническом обследовании установили: показатели индекса Green-Vermillion и РМА у больных РА с легкой степенью ХГП в 1,6 и 1,8 раз выше, чем в контрольной, со средней степенью – в 1,4 и 1,5 раза, с тяжелой степенью – в 1,1 и 1,2 раза соответственно; индекс Muhlemann выше у больных РА в среднем в 1,5 раза. Причем, отмечаются достоверные гендерные особенности со стороны индексов Green-Vermillion и кровоточивости Muhlemann. Более значительный рост указанных индексов характерен для мужчин: со стороны индекса кровоточивости в 1,6 раза, со стороны индекса Green—Vermillion в 1,4 раза. Анализ наших результатов установил тенденцию повышения значений всех индексов в зависимости от степени активности РА: Green-Vermillion – от $1,77 \pm 0,09$ до $2,25 \pm 0,11$; ПИ – от $1,27 \pm 0,06$ до $3,4 \pm 0,17$; Muhlemann – от $1,14 \pm 0,06$ до $1,78 \pm 0,09$; CRITN – от $2 \pm 0,1$ до $3,17 \pm 0,16$.

Н.Н. Колотова (2013) в своем исследовании также показала, что у пациентов с РА уровень гигиены рта ухудшается по мере нарастания степени воспалительной активности РА, функциональных ограничений суставов и ассоциированный с низким уровнем гигиенических знаний, согласуется и с нашими данными.

При характеристике архитектоники тканей пародонта мы обращали внимание на биотип десны и наличие рецессий, выяснив, что чаще у больных РА встречается тонкий биотип десны (в среднем в 85%). У пациентов из основной группы, имеющих рецессию десны, в среднем она была отмечена на 7 зубах с шириной $2,7 \pm 0,07$ мм, в контрольной группе – на 8 зубах с шириной $2,4 \pm 0,12$ мм. Эти характеристики необходимо учитывать при проведении хирургических, ортопедических и ортодонтических манипуляциях у данной категории пациентов.

Интерес к проблеме ревматических заболеваний за последние десятилетия значительно увеличивается в связи с неуклонным ростом их

распространенности, а следствием этого увеличением финансовых затрат здравоохранения, снижения работоспособности населения и его инвалидизации, а также развитием тяжелых осложнений. Поэтому следующее обследование пациентов заключалось в определении АЦЦП в сыворотке крови, которое имеет диагностическую ценность для раннего выявления РА.

Нами установлено, что у пациентов с РА при нарастание воспалительных и деструктивных процессов в пародонте выявлено значительное повышение уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (от 12,7 до 191 ед/мл). Непредвиденным оказался установленный факт повышения показателей теста – АЦЦП ($4,2 \pm 0,2$ ед/мл) у пациентов контрольной группы с ХГПСС, не имеющих жалоб и симптомов РА. Им было рекомендовано обратиться для консультации к врачу ревматологу.

Полиморбидность и полисиндромность РА в значительной степени представлена существенными нарушениями минерального обмена, проявляющиеся остеопенией и остеопорозом, существенно отягощающие симптоматику и течение РА (Silvestre-Rangil et al., 2016).

В нашей исследовании установлена взаимосвязь присутствия и титра *Candida spp.* с показателями денситометрии костной ткани левого бедра (BMD – left hip, T – left hip, Z – left hip) у больных РА. Показатели денситометрии также характеризуются существенным достоверным снижением показателей, за исключением Z левого бедра в сравнении с пациентами без соматической патологии. Динамика показателей КТ характеризуется снижением всех изучаемых параметров в группе пациентов с РА, это снижение составляет от 65% для боковых отведений верхней челюсти до 83% от показателей группы контроля – для вырезки нижней челюсти и отражает сущность патогенетических изменений при РА.

Нами установлено, что имеется зависимость МПКТ челюстей у больных РА от степени тяжести ХГП, возраста и показателей теста-АЦЦП. Полученные данные позволяют утверждать, что с увеличением возраста, уровня антител к

циклическому цитруллинированному пептиду, утяжеления патологии пародонта среднее значение МПКТ челюстей снижается в 1,7 раз.

Полученные нами данные могут быть использованы врачами-стоматологами для диагностики и лечения профильных заболеваний, расширение диагностических мероприятий должно заключаться в необходимости скрининга МПКТ челюстей для предотвращения ошибок в выборе методов лечения. Нами установлено, что для пациентов с 1 и 2 стадии РА необходимо проведение профессиональной чистки, устранение факторов задержки налета на эмали зубов, осуществление обучающих курсов по гигиеническому воспитанию и контроля за качеством индивидуальной гигиены рта, а также стоит задуматься о проведении кюретажа. Для пациентов с 3 стадией РА возможно уже применение комплексного лечения пародонта.

И.Ю. Писаревский, изучая оптическую плотность челюстей для планирования лечения пациентов с частичной потерей зубов, рекомендует перед дентальной имплантацией предусматривать наложение съемного пластиночного иммедиат-протеза на протезное ложе в области удаленных зубов сроком на 1 год. Низкие уровни оптической плотности челюстей в области протезного ложа (~250 NU) свидетельствуют о нецелесообразности планирования дентальной имплантации. Для больных РА, у которых зарегистрированы более низкие показатели МПКТ по сравнению с контрольной группой, это обстоятельство имеет важное значение при планировании хирургического лечения.

Важность проблемы остеопороза при РА диктует необходимость предотвращения снижения МПКТ. Среди методов медикаментозной профилактики наиболее безопасным является использование комбинации солей кальция и витамина D (Наумов А.В., 2012), особенно при наличии дефицита витамина D₃ в организме.

Зарубежные ученые при исследовании МПКТ у больных РА и в сопоставимой по возрасту когорте без заболеваний, которые влияют на состояние структуры кости, остеопороз выявлен у 32%, остеопения – у 52% женщин с РА. Повышенный риск переломов шейки бедра в результате падения

был отмечен у 74% больных РА с остеопорозом по сравнению с 49% без него. Риск падения у женщин старшей возрастной группы, страдающих РА, составил 89% [150]. В нашем исследовании остеопения выявлена у 60% больных с 1 ст. активности РА, со 2 ст. – у 55,6%, с 3 ст. – у 33%, остеопороз со 2 ст. – у 3,7%, с 3 ст. – у 50%.

До сих пор нет единых взглядов на этиологию РА. Пока не удалось доказать связь РА с тем или иным конкретным этиологическим фактором, однако последние данные говорят о роли микробиома в данном процессе: микробиом может оказывать влияние на доклиническую фазу болезни несколькими способами, в том числе путем отклонения в составе микрофлоры (дисбиоз), а также действуя в качестве мишени для иммунной системы организма, вызывая ее дисбаланс, в кишечнике он проявляется в виде спондилоартритов, а аналогичные процессы во рту активно рассматриваются в качестве возможного предиктора развития РА (Галушко Е.А. и соавт., 2016; Гордеев А.В. и соавт., 2018).

Исследование, проведенное американскими учеными в Небраске, показали, что существует взаимосвязь между наличием в крови *P. gingivalis* и аутоантител, типичных для РА (Mikuls T.R. et al., 2014). Они определили центральную роль *P. gingivalis* в индуцировании и сохранении РА у некоторых пациентов (Soory M., 2007). В работах зарубежных ученых было показано, что *P. gingivalis* имеет возможность манипулировать иммунной системой своего хозяина (Jahn S. et al., 2010), было сделано предположение, что это не только облегчают ее собственное выживание и размножение, но и всего микробного сообщества. В отличие от доминирующих видов, которые могут вызвать воспаление за счет присутствия в больших количествах, для основных патогенов необходимо малое их количество (Hajishengallis G., 2014; Abe T. et al., 2012). Когда заболевание прогрессирует, на продвинутой его стадии данные патогены обнаруживаются в более высоких количествах (Socransky S.S. et al., 2005). Важно отметить, что даже при абсолютном увеличении их числа, происходит уменьшение в сравнении с уровнем общей бактериальной нагрузки, а

накопление зубного налета увеличивается (Abusleme L. et al., 2013). При этом принцип «красного комплекса» соблюдается. Исследования на мышах показали, что низкий уровень присутствия *P. gingivalis* (<0,01% от общего количества бактерий бляшки) может привести к изменению состава зубного налета и развитию пародонтита (Hajishengallis G., 2014). В эксперименте у стерильных мышей *P. gingivalis* смог колонизировать сам по себе, но не смог вызвать заболевание без присутствия других видов бактерий. В ходе микробиологического исследования в нашей работе были идентифицированы 26 микроорганизмов у больных РА и 32 – у пациентов с ХГП без соматической патологии. Анализ образцов содержимого пародонтальных карманов больных РА с ХГПЛС показал наличие в 47,3% присутствие *Streptococcus* spp., по 5,3% - *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp., по 5,0% - А.а. и Р.и., в 26,3% - *Candida* spp.; с ХГПСС - *Streptococcus* spp. в 37,2%, *Fusobacterium* spp. - 8,3%, А.а. – 3,4%, по 6,2% Р.и. и Р. г., в 9,7% - *Candida* spp.; с ХГПТС - *Streptococcus* spp. в 38,4%, *Enterobacter* spp. и *Candida* spp. по 15,4%, *Klebsiella* в 7,7%. Наибольшее разнообразие представителей микрофлоры получено у больных РА с ХГПСС. Обсемененность пародонтальных карманов грибами рода *Candida* у больных РА с ХГПЛС оказалась выше, чем у лиц с более тяжелой степенью заболеваний пародонта. Количественный состав пародонтогенов, выявленных при классической микробиологии, равен А.а. – 10^5 - 10^6 , Р.и. - 10^5 - 10^6 , Р. г. – 10^7 и *Candida* spp.- 10^5 - 10^7 .

В нашем исследовании установлено, что у всех больных РА *P. gingivalis* обнаруживался у всех больных ХГПЛС И ХГПТС. А.а. чаще встречается у тех же больных при ХГПЛС И ХГПТС в сравнении с контрольной группой. Также *T. denticola* при утяжелении деструктивного процесса в тканях пародонта (ХГПТС) обнаружен у всех пациентов с РА, что больше в 2,6 раза по сравнению с группой без соматической патологии. Обсемененность пародонтальных карманов грибами рода *Candida* у больных РА с ХГПЛС оказалась выше (26,3%), чем у лиц с более тяжелой степенью заболеваний пародонта (9,7% и 15,4%). Количественный состав пародонтогенов, выявленных при классической

микробиологии, равен *A.a.* – 10^5 - 10^6 , *P.i.* – 10^5 - 10^6 , *P. g.* – 10^7 и *Candida spp.* – 10^5 - 10^7 . Частота встречаемости *A.a.* у больных РА варьирует от $50 \pm 3\%$ до $63 \pm 3\%$. Установлено, что *A.a.* встречается чаще в 1,8 раз у пациентов с РА при ХГПЛС, в 1,2 раза чаще при ХГПСС, чем в контрольной группе, при ХГПТС различий не выявлено. Пародонтопатоген *P. gingivalis* обнаружен у всех пациентов с РА при ХГПЛС и ХГПТС и в 77% случаев – при ХГПСС против контрольной группы 67%, 50%, 63%, соответственно. Также *T. denticola* при утяжелении деструктивного процесса в тканях пародонта (ХГПТС) обнаружен у всех пациентов с РА, что больше в 2,6 раза по сравнению с группой без соматической патологии.

И.С. Беркутовой установлено, что высокие показатели микробной обсемененности пародонтальных карманов *P. gingivalis* коррелировали с количеством зубных отложений, глубиной ПК, степенью подвижности зубов, костной деструкцией. Наличие его в содержимом пародонтальных карманов является фактором, обуславливающим тяжелые деструктивные поражения пародонтальной связки и альвеолярной кости. С нарастанием деструкции тканей пародонта создаются еще более благоприятные условия для персистенции *P. gingivalis*, поскольку данный вид относится к облигатным анаэробам. При этом клинически выраженные признаки активного воспалительного процесса у пациента могут отсутствовать, что затрудняет диагностику на ранних стадиях и приводит к развитию тяжелой степени деструкции пародонтального комплекса. Полностью устранить *P. gingivalis* в ходе механической и антисептической обработки ПК практически невозможно, что приводит к быстрой повторной колонизации и дальнейшему прогрессированию заболевания (Беркутова И.С., 2015). Полученные нами данные согласуются с показателями И.С. Беркутовой.

О.А. Зорина отмечает, что с развитием пародонтита наблюдалась тенденция к увеличению процента положительных образцов по всем микроорганизмам. Из видов пародонтопатогенной микрофлоры в содержимом пародонтальных карманов наиболее часто выявлялась ДНК таких «маркеров», как *P. intermedia*, *T. forsythensis*, *T. denticola*. При пародонтите тяжелой степени

резко возрастала частота выявления *P. gingivalis* и *C. albicans*. При ХГП тяжелой степени возрастало также количество грибов *C. albicans* – до $2 \cdot 10^2$, что свидетельствовало о выраженном дисбактериозе во рту. В нашем исследовании у пациентов с РА количество грибов *Candida spp.* доходило до 10^5 - 10^7 .

Грибы рода *Candida* обладают высокой степенью адгезии к поверхности слизистой оболочки рта, что является начальным этапом их колонизации, затем они начинают размножаться, образуя плотно соединенные с поверхностью слизистой оболочки пленки, в которых и развиваются цитотоксические реакции. Их токсины приводят к высвобождению гистамина из тучных клеток, одного из медиаторов воспаления. Данные литературы доказывают, что грибы *Candida* способны изменять нормальный иммунный ответ с участием Th1–хелперов на патологический – с клетками Th2. *C. albicans* могут проникать в клетки многослойного эпителия и образовывать фагосы, в которых грибы способны существовать и размножаться долгое время, будучи защищенными от лекарственного воздействия. Кроме того, в присутствии грибов резко возрастает патогенность присутствующих во рту бактерий (Зорина О.А., 2011).

Таким образом, полноценная оценка состояния пародонта, клинических анализов крови, изучение МПКТ челюстей и осевого скелета, определение качественного и количественного состава микробиоценоза пародонтальных карманов у больных РА, у которых выявлена 100% коморбидность с ХГП, позволит назначить этиотропную антибактериальную терапию, создать оптимальные условия для последующего дифференцированного и персонифицированного стоматологического лечения с последующим диспансерным наблюдением.

Объем запланированной работы нами выполнен, получены интересные данные, но ставить точку на этом рано, потому что проблема коморбидности болезней (РА и ХГП) является многогранной и требует дальнейших исследований с целью повышения качества оказания медицинской помощи и качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У всех больных ревматоидным артритом выявлена коморбидность с ХГП различной степени тяжести. У всех больных ревматоидным артритом (70 человек) был установлен диагноз хронический генерализованный пародонтит различной степени тяжести на основании отсутствия зубодесневого соединительнотканного прикрепления.
2. Для пациентов с ревматоидным артритом, в основном, характерен тонкий биотип десны: при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени в 80%, при средней степени 74%, при тяжелой степени в 100% случаев. Значения индекса РМА у пациентов с ревматоидным артритом значительно выше его значения, чем у пациентов без соматической патологии (25% против 14%; 34% - 23%; 53% - 43%). При оценке показателей кровоточивости десен установили, что при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени у больных ревматоидным артритом значение индекса в 2,1 раза больше, чем в контрольной группе, при средней степени – в 1,5 раза, при тяжелой степени – в 1,2 раза, соответственно. Значение пародонтального индекса РІ при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени у пациентов с ревматоидным артритом составляет $1,32 \pm 0,07$, это в 1,6 раза больше, чем в контрольной группе, при средней степени значения индекса практически равны, при тяжелой степени у пациентов основной группы оно равно $5,21 \pm 0,26$, контрольной - $4,69 \pm 0,23$. Рецессия десны у пациентов с ревматоидным артритом была диагностирована в 88,6%, в контрольной группе - в 96,6% случаев. Ширина рецессии десны больше у пациентов с ревматоидным артритом при хроническом генерализованном пародонтите средней и тяжелой степени ($2,38 \pm 0,12$ против $2,26 \pm 0,11$; $4,0 \pm 0,2$ - $2,85 \pm 0,14$) при меньшем количестве зубов, подверженных рецессии.
3. Все пациенты с ревматоидным артритом имеют более низкие показатели Т-критерия в различных областях (поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, дистальном отделе предплечья), чем в контрольной группе, также снижение денситометрических показателей происходит по мере утяжеления основного заболевания.

4. У пациентов с ревматоидным артритом установлено снижение МПКТ челюстей по сравнению с контрольной группой, а также значительное снижение данного показателя в зависимости от степени активности основного заболевания во всех областях исследования. Денситометрия костной ткани - информативный для диагностики метод исследования, который должен использоваться в ходе лечения и для оценки его отдаленных результатов. Самая низкая МПКТ зарегистрирована в боковых отделах верхней челюсти в зависимости от степени тяжести ХГП (167 ± 8 ; 138 ± 7 ; 87 ± 4 усл. ед.), что необходимо учитывать при проведении стоматологических манипуляций.

5. Необходимо проводить метод ПЦР у пациентов с ревматоидным артритом, имеющий точность не ниже 98% для определения наиболее значимых пародонтопатогенов: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythensis*, *T. denticola*, *C. albicans*. Пародонтопатоген *A. actinomycetemcomitans* встречается чаще в 1,8 раз у пациентов с РА при ХГПЛС, в 1,2 раза чаще при ХГПСС, чем в контрольной группе, при ХГПТС различий не выявлено. *P. gingivalis* обнаружен у всех пациентов с РА при ХГПЛС и ХГПТС и в 77% случаев – при ХГПСС против контрольной группы 67%, 50%, 63%, соответственно. *T. denticola* при утяжелении деструктивного процесса в тканях пародонта (ХГПТС) обнаружен у всех пациентов с ревматоидным артритом, что больше в 2,6 раза по сравнению с группой без соматической патологии. Обсемененность пародонтальных карманов грибами рода *Candida* у больных ревматоидным артритом с ХГПЛС оказалась выше, чем у лиц с более тяжелой степенью заболеваний пародонта. Количественный состав пародонтогенов, выявленных при классической микробиологии, равен *A.a.* – 10^5 - 10^6 , *P.i.* – 10^5 - 10^6 , *P.g.* – 10^7 и *Candida spp.* – 10^5 - 10^7 .

6. Возрастание уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (от $12,7 \pm 0,6$ до $191 \pm 9,6$) у больных РА происходит с увеличением возраста (от $37,8 \pm 1,9$ до $57,3 \pm 2,9$), утяжелением патологии пародонта, снижением МПКТ челюстей (от 256 ± 13 до $149,6 \pm 7$). Это необходимо учитывать

при стоматологических вмешательствах хирургического и ортопедического профиля у данной категории пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» внести в Клинические рекомендации (протоколы лечения) по диагностике и лечению ревматоидного артрита дополнительную медицинскую услугу – Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-терапевта первичный.
2. Врачам-стоматологам-хирургам и врачам-стоматологам-ортопедам всем пациентам с заболеваниями пародонта в сочетании с ревматоидным артритом необходимо проводить скрининг МПТК челюстей для персонифицированного подбора методов лечения, а пациентам с тяжелыми деструктивными изменениями пародонта рекомендовать пройти тест-АЦЦП.
3. Врачам-стоматологам при лечении пациентов с ревматоидным артритом необходимо иметь заключение врача ревматолога о стадии и активности болезни для составления комплексного плана по санации рта, назначении профилактических осмотров с проведением профессиональной гигиены (не реже 1 раза в 3 месяца) и подбором средств индивидуальной гигиены рта.
4. Включить в программу дополнительного профессионального образования медицинских работников модуль, включающий вопросы комплексного лечения болезней пародонта у больных ревматоидным артритом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

ВЗП – воспалительные заболевания пародонта

ИГ – индекс гигиены

ИК – индекс кровоточивости

ПИ – пародонтальный индекс

ПК – пародонтальный карман

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РА – ревматоидный артрит

ТФР- β – трансформирующий фактор роста β

ФНО- α – фактор некроза опухолей α

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ХГПЛС –хронический генерализованный пародонтит легкой степени

ХГПСС –хронический генерализованный пародонтит средней степени

ХГПТС – хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени

A. a. – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

F. n. – *Fusobacterium nucleatum*

P. e. – *Porphyromonas endodontalis*

P. g. – *Porphyromonas gingivalis*

P. i. – *Prevotella intermedia*

T. d. – *Treponema denticola*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян, Л.А. Распространенность основных стоматологических заболеваний у детей с сочетанной общесоматической патологией [Текст] / Л.А. Аветисян, Н.А. Мартынова, Л.С. Михайлова, К.М. Бакиева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т.4. – №12. — С. 1363-1364.
2. Алиева, М.С. Современные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита [Текст] / М.С. Алиева, И.М. Расулов, М.А. Магомедов, Р.Д. Мейланова // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2013. – №1(22). – С. 25-29.
3. Балабанова, Р.М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. [Текст] / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – Т. 53. – №2. – 2015. – С. 120-124.
4. Баташвили, Ш.М. Клинико-функциональная характеристика и комплексная реабилитация больных с поражением височно-нижнечелюстного сустава при ювенильном идиопатическом артрите: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.01.14 [Текст] / Баташвили Шмуэл Мэирович. – Москва, 2010. – 25 с.
5. Беркутова, И.С. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита с применением современных антибактериальных препаратов: дисс. ... канд. мед. наук. 14.01.14 [Текст] / Беркутова Ирина Сергеевна. – Москва, 2015. – 155 с.
6. Ван дер Бийль П. Взаимосвязь заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой системы [Текст] / Петер ван дер Бийль // Проблемы стоматологии. – №6. – 2014. – С. 4-8.
7. Васильев, А.Г. Оценка минеральной плотности кости и риска падений у пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / А.Г. Васильев, Д.И. Абдулганиева, А.А. Садриева, Р.Г. Мухина // Практическая медицина. – 2014. – №4-1 (80). – С. 25-30.
8. Верлюченко, Е.А. Содержание цитокинов провоспалительного действия в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом [Текст] / Е.А.

Верлюченко, О.В. Гришина, А.В. Безгин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – №1-1. – С. 21-22.

9. Вишнягова, Н.А. Особенности основных показателей состояния местного иммунитета полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести [Текст] / Н.А. Вишнягова // Материалы IV Сибирского конгресса «Стоматологи и челюстно-лицевая хирургия» и Всероссийского Симпозиума «Новые технологии в стоматологии». – Новосибирск, 2009. – С. 33-38.

10. Вольф, Ф.Г. Пародонтология [Текст]/ Ф.Г. Вольф, Э.М. Ратейцхак, К. Ратейцхак; пер. с нем.; под ред. проф. Г.М. Барера. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с. : ил.

11. Гайдарова, Т.А. Результаты микробиологического обследования больных хроническим генерализованным пародонтитом [Текст] / Т.А. Гайдарова, Н.В. Попова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – №1-1(77). – С. 45-49.

12. Галкина, О.П. Стоматологический статус больных ювенильным ревматоидным артритом [Текст] / О.П. Галкина // Научный вестник Крыма. – 2016. – №2(2). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/stomatologicheskiiy-status-bolnyh-yuvenilnym-revmatoidnym-artritom> (дата обращения: 14.09.2019).

13. Галушко, Е.А. Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов [Текст] / Е.А. Галушко, А.В. Гордеев // Научно- практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – №2. – С. 199-205.

14. Голубцова, Н.Н. Возрастные изменения содержания ангиотина и эндостатина в коже человека [Текст] / Н.Н. Голубцова, О.В. Васильева, В.В. Петров, Филиппов Ф.Н., Гунин А.Г. // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28. – № 4. – С. 762-768.

15. Гончар, Г.А. Гендерные особенности течения ревматоидного артрита [Текст] / Г.А. Гончар // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – № 2(10). – С. 75-79.

16. Гордеев, А.В. Пародонтит – предвестник ревматоидного артрита? [Текст] / А.В. Гордеев, Е.А. Галушко, Н.М. Савушкина, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – №5. – С. 613-621.
17. Гринин, В.М. Клинико-патогенетическая оценка патологии височно-нижнечелюстного сустава, тканей и органов полости рта при ревматических заболеваниях: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. 14.00.21 [Текст] / Гринин Василий Михайлович. – Москва, 2001. – 51 с.
18. Гринин, В.М. Особенности стоматологической диспансеризации иммунокомпрометированных больных (ВИЧ-инфекцией, ревматоидным артритом) [Текст] / В.М. Гринин, А.И. Шатохин // Институт стоматологии. – 2009. – № 1(42). – С. 84-86.
19. Гринин, В.М. Особенности стоматологической диспансеризации лиц, страдающих ревматическими заболеваниями [Текст] / В.М. Гринин, Л.С. Ковалева // Стоматология. – 2014. – Т. 93. – №4. – С. 68-73.
20. Гринин, В.М., Факторы, влияющие на интенсивность кариеса зубов при ревматоидном артрите [Текст] / В.М. Гринин, М.В. Симонова, Т.И. Джанаев, А.Р. Гришкян, К.И. Ашуров // Стоматология для всех. – 2007. – №4. – С. 16-19.
21. Гришкян, А.Р. Особенности оказания терапевтической стоматологической помощи больным ревматоидным артритом: без поражения слюнных желез: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.21 [Текст] / Гришкян Анаит Рубеновна. – Москва, 2008. – 23 с.
22. Грудянов, А.И. Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта: руководство для врачей [Текст] / А.И. Грудянов, О.А. Зорина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 112 с. : ил.
23. Грудянов, А.И. Заболевания пародонта [Текст] / А.И. Грудянов. – М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2009. – 336 с. : ил.
24. Грудянов, А.И. Количественная оценка микробиоценозов полости рта при заболеваниях пародонта [Текст] / А.И. Грудянов, О.А. Зорина, А.А. Кулаков, О.А. Борискина, Д.В. Ребриков // Пародонтология. – 2011. – Т. 16. – №2(59). – С. 18-21.

25. Грудянов, А.И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта [Текст] / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В. Фоменко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 112 с.
26. Грудянов, А.И. Состав пародонтопатогенной микрофлоры при пародонтите разных степеней тяжести по данным полимеразной цепной реакции [Текст] / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова // Стоматология. – 2008. – Т. 87. – №3. – С. 20-23.
27. Гульнева, М.Ю. Микробиоценоз кишечника и его особенности при применении пробиотиков у больных ревматоидным артритом [Текст] / М.Ю. Гульнева, С.М. Носков, Е.М. Потапова, Э.В. Малафеева // Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы. – 2016. – №1. – С. 53-58. Режим доступа: <http://www.journal-nutrition.ru/ru/article/view?id=35715> (дата обращения: 14.09.2019).
28. Гусева, И.А. Иммуногенетические и иммунологические маркеры раннего ревматоидного артрита (результаты первого этапа исследований по программе РАДИКАЛ) [Текст] / И.А. Гусева, Н.В. Демидова, Е.Л. Лучихина и др. // Научно-практическая ревматология. – 2008. – №6. – С. 17-26.
29. Дедова, Л.Н. Симптоматический периодонтит как проявление системных заболеваний (часть 1) / Л.Н. Дедова, И.Н. Федорова, Л.В. Шебеко // Стоматологический журнал. – 2005. – №2. – С. 3-9.
30. Джанаев, Т.И. Особенности стоматологической заболеваемости больных ревматоидным артритом, сочетающемся с синдромом Шёгрена: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.21 [Текст] / Джанаев Тимур Ирбекович. – Москва, 2008. – 25 с.
31. Дмитриева, Л.А. Сравнительная оценка состояния минерального обмена у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и системным остеопорозом [Текст] / Л.А. Дмитриева, В.Г. Атрушкевич // Маэстро стоматологии. – 2009. – №1. – С. 30-33.

32. Дмитриенко, Д.С. Сравнительный анализ плотности костной ткани верхней и нижней челюстей (по данным ортопантомограмм) [Текст] / Д.С. Дмитриенко, Е.В. Филимонова, Л.А. Хорольская // Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии: Сб. науч. трудов Волгоградского государственного медицинского университета. – Волгоград: ООО «Бланк». – 2009. – Т.66. – С. 53-56.
33. Дорошевская, А.Ю. Малые молекулы — ключевые участники патогенеза ревматоидного артрита [Текст] / А.Ю. Дорошевская, П.М. Кондратовский, А.И. Дубиков // Клиническая медицина. – №6. – 2012. – С. 12-18.
34. Жебрун Д.А. Определение мРНК ангиогенных и ангиостатических хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке методом количественной ПЦР в реальном времени [Текст] / Д.А. Жебрун, А.Л. Маслянский, А.Г. Титов и др. // Медицинская иммунология. – 2013. – Т.15. – № 6. – С. 525-534.
35. Зинчук, И.Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита [Текст] / И.Ю. Зинчук, В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – №3. – С. 331-335.
36. Зорина, О.А. Взаимосвязь генетических полиморфизмов коллагена типа COL1A1, COL2A1 и COL3A1 с типичными формами пародонтита [Текст] / О.А. Зорина, А.А. Кулаков, О.А. Борискина, Д.В. Ребриков // Медицина и качество жизни. – 2011. – № 2. – С. 33-34.
37. Зорина, О.А. Количественная оценка соотношения патогенных представителей микробиоценоза полости рта в норме и при пародонтите [Текст] / О.А. Зорина, А.А. Кулаков, Д.В. Ребриков // Стоматология. – 2011. – Т. 90. – №3. – С. 40-42.
38. Зорина, О.А. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ... докт. мед. наук. 14.01.14, 03.02.07 [Текст] / Зорина Оксана Александровна. – Москва, 2011. – 42 с.

39. Зорина, О.А. Анализ взаимосвязи частот аллелей с риском развития агрессивного пародонтита [Текст] / О.А. Зорина, О.А. Борискина, Д.В. Ребриков, Н.К. Аймадинова // Сборник научных трудов по материалам международной заочной научно-практической конференции Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. – 2013. – №1 (1). – С. 238-244.
40. Иорданишвили, А.К. Заболевания эндодонта, пародонта и слизистой оболочки полости рта [Текст] / под ред. проф. А.К. Иорданишвили. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 344 с. : ил.
41. Каратеев, Д.Е. Современное состояние проблемы раннего артрита [Текст] / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4, прил.2. – С. 27-31.
42. Каримова, Г.Ф. Предикторы воспаления при ревматоидном артрите [Текст] / Г.Ф. Каримова, А.М. Кабилова, З.М. Исламгалеева и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – №7-1. – С. 101-104.
43. Козлитина, Ю.А. Особенности местного иммунитета полости рта у детей с ревматическими заболеваниями [Текст] / Ю.А. Козлитина, У.Ю. Чугаева, О.И. Адмакина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7. – №1. – С. 300-301.
44. Козлитина, Ю.А. Клинико-лабораторное обоснование эффективности комплексных методов профилактики и лечения стоматологических заболеваний у детей с ювенильным ревматоидным артритом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.01.14 [Текст] / Козлитина Юлия Александровна. – Москва, 2012. – 25 с.
45. Козлов, В.А. Проблемы эпигенома при ревматоидном артрите [Текст] / В.А. Козлов // Научно-практическая ревматология. – №3. – 2011. – С. 9-13.
46. Ковалевский, А.П. Тестирование нормальности очень малых выборок [Текст] / А.П. Ковалевский // Сибирские электронные математические известия. – 2017. – Т.14. – С.1207-1214.
47. Колотова, Н.Н. Иммунологические показатели ротовой жидкости у больных ревматоидным артритом [Текст] / Н.Н. Колотова, Г.И. Ронь, Г.Б. Колотова и др. // Уральский медицинский журнал. – 2012. – №8(100). – С. 9-12.

48. Колотова, Н.Н. Состояние полости рта у больных ревматоидным артритом [Текст] / Н.Н. Колотова, Т.М. Еловикова, Т.А. Соколова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 63-ей межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Екатеринбург, 2008. – С. 349-351.
49. Костригина, Е.Д. Современный взгляд на этиопатогенез пародонтита (обзор литературы) [Текст] / Е.Д. Костригина, Л.А. Зюлькина, П.В. Иванов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – №3(43). – С. 118-128.
50. Кочиева, И.В. Изменения в ротовой жидкости при ревматоидном артрите [Текст] / И.В. Кочиева, С.Н. Мкртчян, Т.И. Джанаев // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – №2. – С. 25-26.
51. Кречина, Е.К. Микроциркуляция в тканях десны пародонта [Текст] / Е.К. Кречина, В.И. Козлов, В.В. Маслова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 80 с.
52. Кривенцов, М.А. Экспериментальные модели системного васкулита и ревматоидного артрита [Текст] / М.А. Кривенцов, К. Дери, И.Н. Касич // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2017. – Т.42. – С. 145-147.
53. Кулаков, А.А. Генетические факторы в развитии заболеваний пародонта [Текст] / А.А. Кулаков, О.А. Зорина, О.А. Борискина // Российский стоматологический журнал. – 2011. – №1. – С. 48-51.
54. Кунин, А.А. Клинико-микробиологическое обоснование применения низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении начальных форм воспалительных заболеваний пародонта [Текст] / А.А. Кунин, А.Н. Коровкина, О.И. Олейник, Е.Г. Мухина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – №.2 – С. 356-358.
55. Кунст, М.А. Роль микробной инфекции и проницаемости кишечника в патогенезе ревматоидного артрита [Текст] / М.А. Кунст, С.П. Якупова, О.Д. Зинкевич, Р.З. Абдракипов, М.А. Афанасьева, Е.В. Сухорукова // Практическая медицина. – 2014. – Т.1.– №4 (80). – С. 56-58.

56. Ламонт, Р. Дж. Микробиология и иммунология для стоматологов, [пер. с англ.] / Под ред. Р. Дж. Ламонта, М. С. Лантц, Р. А. Берне, Д. Дж. Лебланка; пер. с англ. под ред. В. К. Леонтьева. – М.: Практическая медицина, 2010. – 502 с.: ил. Лукиных, Л.М. Хронический генерализованный пародонтит. Часть I. Современный взгляд на этиологию и патогенез [Текст] / Л.М. Лукиных, Н.В. Круглова // Современные технологии в медицине. – 2011. – №1. – С. 123-125.
57. Луцкая, И.К. Болезни пародонта [Текст] / И.К. Луцкая // М.: Мед. лит., 2010. – 256 с., ил.
58. Макаревич, А.А. Контаминация микробной флоры пародонтальных карманов у больных ревматоидным артритом [Текст] / А.А. Макаревич // Стоматология. – 2018. – Т. 97. – №6. – С. 44.
59. Мартиросян, В.Г. Клинико-микробиологические особенности диагностики хронического генерализованного пародонтита [Текст] / В.Г. Мартиросян, Н.В. Плескановская, Л.Н. Николаева, др. // Российский стоматологический журнал. – 2012. – Т. 16. – №4. – С. 29-34.
60. Маслак, Е.Е. Позиция врачей-терапевтов по вопросам взаимодействия с врачами-стоматологами при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] / Е.Е. Маслак, В.Н. Наумова // Социология медицины. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 62-64.
61. Мерков, А.М. Санитарная статистика (пособие для врачей) [Текст] / А.М. Мерков, Л.Е. Поляков // Москва: издательство «Медицина», 1974. – 383 с.
62. Митронин, А.В. Стоматологический статус пациентов с остеопорозом на фоне ревматоидного артрита [Текст] / А.В. Митронин, Д.Р. Авакова // Стоматология. – 2016. – Т.95. – №6. – С. 15.
63. Намханов, В.В. Влияние потери минеральной плотности костной ткани на пародонтальный статус пациентов [Текст] / В.В. Намханов // Вестник бурятского государственного университета. – 2014. – №12. – С. 93-96.
64. Насонов, Е.Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы [Текст] / Е.Л. Насонов,

- Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51. – №6. – С. 609-622.
65. Насонов, Е.Л. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
66. Наумов, А.В. Кальций и витамин D3: от остеопороза до полиморбидности сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / А.В. Наумов // Лечащий врач. – 2012. – №4. – С. 36-39.
67. Наумова, В.Н. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы [Текст] / В.Н. Наумова, С.В. Туркина, Е.Е. Маслак // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – №2. – С. 25-28.
68. Николаева, Е.Н. Полиморфизм генов HLA II класса в норме и у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (Часть I) [Текст] / Е.Н. Николаева, В.Н. Царев, Е.А. Горбачева, Е.В. Ипполитов, Н.А. Логунов // Институт стоматологии. – 2006. – №4(33). – С. 58-60.
69. Николаева, Е.Н. Полиморфизм генов HLA II класса в норме и у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (Часть II) [Текст] / Е.Н. Николаева, В.Н. Царев, Е.А. Горбачева, Е.В. Ипполитов, Н.А. Логунов // Институт стоматологии. – 2007. – №1(34). – С. 74-75.
70. Новиков, А.А. Диагностическое значение определения аутоантител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите: новые данные [Текст] / А.А. Новиков, М.В. Черкасова, Е.Н. Александрова, др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 9. – С. 38-39.
71. Новиков, А.А. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита [Текст] / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.А. Диатроптова, др. // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 2. – С. 71-82.
72. Остаев, Ю.А. Состояние тканей пародонта у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани периферического скелета [Текст] / Ю.А. Остаев, Т.Н. Сиукаева, С.К. Хетагуров // Здоровье и образование в XXI веке. – 2009. – Т.11. – №4. – С. 344-345.

73. Панчовска, М. Ревматоидный артрит и хронический пародонтит – хронические заболевания с общим патогенезом [Текст] / М. Панчовска, Е. Фиркова // Научно-практическая ревматология. – 2007. – №1. – С. 63-68.
74. Писаревский, И.Ю. Клиническое значение уровней минеральной плотности челюстных костей при планировании дентальной имплантации [Текст] / И.Ю. Писаревский, И.И. Бородулина, Ю.Л. Писаревский, А.Б. Сарафанова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 54-56.
75. Ронь, Г.А. Возможности проведения денситометрии на конусно-лучевом компьютерном томографе у пациентов с заболеваниями пародонта [Текст] / Г.И. Ронь, Т.М. Еловикова, Л.В. Уварова, М.А. Чибисова // Dental Magazine. – 2015. – Режим доступа: <https://dentalmagazine.ru/posts/vozmozhnosti-provedeniya-densitotomometrii-na-konusno-luchevom-kompyuternom-tomografe-u-pacientov-s-zabolevaniyami-parodonta.html>
76. Сафонова, А.В. Ассоциация аллелей генов цитокинов с заболеваниями пародонта у человека [Текст] / А.В. Сафонова, А.Н. Петрин, С.Д. Арутюнов, др. // Акта Натура. – 2011. – Т. 3. – №1(8). – С. 123-129.
77. Сметник, В.П. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система [Текст] / В.П. Сметник, А.А. Сметник // Медицинский совет. – 2011. – № 3-4. – С. 40-45.
78. Смиян, С.И. Генерализованный пародонтит и ревматоидный артрит: иммунологические аспекты взаимоотношения [Текст] / С.И. Смиян, И.П. Мазур, И.И. Билозецкий // Патология. – 2014. – №3(32). – С. 16-21.
79. Сорокин, А.П. Оптическая денситометрия периапикальной области по данным радиовизиографии и дентальной компьютерной томографии [Текст] / А.П. Сорокин, Л.П. Герасимова // Практическая медицина. – 2013. – №5(74). – С. 150-153.
80. Тамарова, Э.Р. Клинико-лабораторные параллели между видовым составом микробиоты полости рта и общесоматической патологией у больных пародонтитом [Текст] / Э.Р. Тамарова, А.Р. Мавзютов // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 31. – №6. – С. 68-73.

81. Таранова, Л.Г. Клинико-иммунологические особенности хронических пародонтитов у пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Л.Г. Таранова, Е.Г. Артемьева // Здоровоохранение Чувашии. – 2014. – №1(37). – С. 70-75.
82. Тарасенко, С.В. Современная концепция взаимосвязи этиологии и патогенеза болезней пародонта и ревматоидного артрита (обзор литературы) [Текст] / С.В. Тарасенко, А.А. Макаревич // Институт стоматологии. – 2017. – №2(75). – С. 42-45.
83. Тарасенко, С.В. Индексная оценка состояния пародонта у больных ревматоидным артритом [Текст] / С.В. Тарасенко, А.А. Макаревич // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22. – №4. – С. 199-202.
84. Тарасенко, С.В. Характеристика микробиоценоза пародонтальных карманов больных ревматоидным артритом [Текст] / С.В. Тарасенко, А.А. Макаревич // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22. – №5. – С. 245-248.
85. Тарасенко, С.В. Значение дополнительных методов обследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / Тарасенко С.В., И.С. Дыдыкина, Е.Н. Николаева, В.Н. Царев, А.А. Макаревич // Клиническая стоматология. – 2019. – №3(91). – С. 34-37.
86. Теблосева, Л.М. Распространенность, тяжесть, история заболевания пародонта [Текст] / Л.М. Теблосева, Л.А. Дмитриева, К.Г. Гуревич // Российский стоматологический журнал. – 2011. – №6. – С. 44-45.
87. Тверской, А.В. Морфологические особенности эпителия слизистой оболочки щеки студенток белгородской области в разные фазы менструального цикла [Текст] / А.В. Тверской, М.И. Киданова, Е.Н. Морозова, др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – №1(61). – С. 114-116.
88. Успенская, О.А. Изменение гормонального статуса на фоне лечения быстропрогрессирующего пародонтита [Текст] / О.А. Успенская, Е.С. Качесова

// Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т.20. – № 1. – С. 60-64.

89. Фукс, Е.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза заболеваний пародонта [Текст] / Е.И. Фукс, Ю.А. Карева, О.А. Гализина, Е.С. Таболина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – №3. – С. 153-160.

90. Храмцова, Н.А. Минеральная плотность костной ткани и кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите [Текст] / Н.А. Храмцова, Н.В. Земляничкина, Е.В. Трухина, Л.В. Меншикова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 85. – №2. – С. 54-56.

91. Царев, В.Н. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-1 и ИЛ-1ВЕТА у больных с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта [Текст] / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2007. – № 3. – С. 43-47.

92. Черкасова, М.В. Клиническая информативность определения антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите [Текст] / Черкасова М.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – №2. – С. 46-49.

93. Чибисова, М.А. Особенности методики диагностического обследования пациентов с заболеваниями пародонта на конусно-лучевом компьютерном томографе [Текст] / М.А. Чибисова, Орехова Л.Ю., Серова Н.В. // Институт стоматологии. – 2014. – №1(62). – С. 84-87.

94. Юдина, Н.А. Взаимосвязь заболеваний периодонта и ревматоидного артрита [Текст] / Н.А. Юдина, С.А. Костюк, Н.А. Мартусевич, О.С. Полуян // Медицинские новости. – 2013. – №8. – С. 72-76.

95. Яковлева-Малых, М.О. Комплексное обследование пациентов с заболеваниями периодонта и ревматоидным артритом [Текст] / М.О. Яковлева-Малых, Н.А. Юдина, С.А. Костюк, Н.А. Мартусевич // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. – Минск: ГУ РНМБ, 2015. – №5. – С. 237-239.

96. Янушевич, О.О. Пародонтология: национальное руководство / Под ред. О.О. Янушевича, Л.Д. Дмитриевой. – 2-е изд., перер. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 752 с.
97. Abe, T. Local complement-targeted intervention in periodontitis: proof-of-concept using a C5a receptor (CD88) antagonist / T. Abe, K.B. Hosur, E. Hajishengallis et al. // J Immunol. – 2012. – Vol. 189, № 11. – P. 5442-5448.
98. Abusleme, L. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation / L. Abusleme, A.K. Dupuy, N. Dutzan et al. // ISME J. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 1016-1025. Aggarwal, R. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis [Text] / R. Aggarwal, K. Liao, R. Nair et al. // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61, №11. – P. 1472-1483.
99. Ahn, J. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigtstive cancer mortality [Text] / J. Ahn, S. Segers, R.B. Hayes // Carcinogenesis. — 2012. — Vol. 33, №5. – P. 1055-1055.
100. Aletaha, D. The 2010 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis [Text] / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman et al. // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62, №9. – P. 2569-2581.
101. Anić, B. Pathogenesis of rheumatoid arthritis [Text] [in Croatian] / B. Anić, M. Mayer // Reumatizam. – 2014. – Vol. 61, №2. – P. 19-23. Aquino, S.G. Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2- and IL-1-driven Th17 response [Text] / S.G. de Aquino, S. Abdollahi-Roodsaz, M.I. Koenders et al. // J. Immunol. – 2014. – Vol.192, № 9. – P. 4103-4111.
102. Arvikar, S.L. Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis / S.L. Arvikar, D.S. Collier, M.C. Fisher et al. // Arthritis Res. Ther. – 2013. – Vol. 15, № 5. – R109.
103. Aspriello, S.D. Vascular endothelial growth factor and microvessel density in periodontitis patients with and without diabetes / S.D. Aspriello, A. Zizzi, G. Lucarini et al. // J Periodontol. – 2009. – Vol. 80, №11. – P. 1783-1789.

104. Atanasova, K.R. Looking in the *Porphyromonas gingivalis* cabinet of curiosities: the microbium, the host and cancer association [Text] / K.R. Atanasova, O. Yilmaz // *Mol Oral Microbiol.* — 2014. — Vol. 29, №2. — P. 55-66.
105. Atehortúa, L. Endothelial Alterations in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Potential Effect of Monocyte Interaction [Text] / L. Atehortúa, M. Rojas, G.M. Vásquez, D. Castaño // *Mediators Inflamm.* — 2017. — Article ID 9680729.
106. Baehni, P. Conclusions and consensus statements on periodontal health, policy and education in Europe: A call for action-consensus view 1. Consensus report of the 1st European Workshop on Periodontal Education [Text] / P. Baehni, M.S. Tonetti. Group 1 of the European Workshop on Periodontology // *Eur J Dent Educ.* — 2010. — №14; Suppl 1. — P. 2-3.
107. Barra, L. Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients [Text] / L. Barra, M. Scinocca, S. Saunders et al. // *Arthritis Rheum.* — 2013. — Vol. 65, № 6. — P. 1439-1447.
108. Bar-Shavit, Z. The osteoclast: A multinucleated, hematopoietic origin, bone-resorbing osteoimmune cell [Text] / Z. Bar-Shavit // *J Cell Biochem.* — 2007. — №102(5). — P. 1130-1139.
109. Bartold, P.M. Заболевания пародонта и здоровье [Текст] / P.M. Bartold, R.I. Marshal, T. Georgiou, F.B. Mercado // *Пародонтология.* — 2003. — № 3. — С. 3-9.
110. Bartold, P.M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review [Text] / P.M. Bartold, R.I. Marshall, D.R. Haynes // *J Periodontol.* — 2005. — № 76, 11 Suppl. — P. 2066-2074.
111. Berglin, E. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis [Text] / E. Berglin, L. Padyukov, U. Sundin et al. // *Arthritis Res Ther.* — 2004. — Vol. 6, № 4. — R303-308.
112. Berthelot, J.M. Rheumatoid arthritis and periodontal disease [Text] / J.M. Berthelot, B. Le Goff // *Joint Bone Spine.* — 2010. — Vol. 77, № 6. — P. 537-541.

113. Biyikoğlu, B. Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1beta and DAS28 in rheumatoid arthritis patients [Text] / B. Biyikoğlu, Buduneli N., Aksu K. et al. // *Rheumatol Int.* – 2013. – Vol. 33, № 10. – P. 2607-2616.
114. Bizzarro, S. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in periodontitis: an exploratory study using traditional targeted techniques and a next-generation sequencing [Text] / S. Bizzarro, B.G. Loos, M.L. Laine et al. // *J Clin Periodontol.* – 2013. – Vol. 40, №5. – P. 483-492.
115. Brusca, S.B. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity [Text] / S.B. Brusca, S.B. Abramson, J.U. Scher // *Curr Opin Rheumatol.* – 2014. – Vol. 26, №1. – P. 101-107.
116. Bugatti, S. B cell autoimmunity and bone damage in rheumatoid arthritis [Text] / S. Bugatti, L. Bogliolo, C. Montecucco, A. Manzo // *Reumatismo.* – 2016. – Vol. 68, №3. – P. 117-125.
117. Burger, D. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? [Text] / D. Burger, J.M. Dayer, G. Palmer, C. Gabay // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* — 2006. – Vol. 20, №5. – P. 879-896.
118. Buzalaf, M.A. The role of matrix metalloproteinases in dental erosion [Text] / M.A. Buzalaf, M.T. Kato, A.R. Hannas // *Adv Dent Res.* – 2012. – Vol. 24, №2. – P. 72-76.
119. Camacho, P.M. Osteoporosis: a guide for clinicians [Text] / P.M. Camacho, P.D. Miller. – Philadelphia, PA, Lippincott. – 2007. – P.81-106.
120. Deane, K.D. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis [Text] / K.D. Deane, M.K. Demoruelle, L.B. Kelmenson et al. // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2017. – Vol. 31, №1. – P. 3-18.
121. Dewhirst, F.E. The human oral microbiome [Text] / F.E. Dewhirst, T. Chen, J. Izard et al. // *J Bacteriol.* – 2010. – Vol. 192, №19. – P. 5002-5017.
122. Dietrich, T. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease [Text] / T. Dietrich, P.

- Sharma, C. Walter, P. Weston, J.T. Beck // J Periodontol. – 2013. – Vol. 84, 4 Suppl. – S70-84.
123. Dinarello, C.A. The IL-1 family and inflammatory diseases [Text] / C.A. Dinarello // Clin Exp Rheumatol. – 2002. – Vol. 20, №5, Suppl. 27. – S1-13.
124. Dissick, A. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study [Text] / A. Dissick, R.S. Redman, M. Jones et al. // J Periodontol. – 2010. – Vol. 81, №2. – P. 223-230.
125. Dubikov, A.I. Small molecules regulating apoptosis in the synovium in rheumatoid arthritis [Text] / A.I. Dubikov, S.G. Kalinichenko // Scand J Rheumatol. – 2010. – Vol. 39, №5. – P. 368-372.
126. Eba, H. The anti-inflammatory effects of matrix metalloproteinase-3 on irreversible pulpitis of mature erupted teeth [Text] / H. Eba, Y. Murasawa, K. Iohara et al. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, №12. – P. e52523.
127. Eke, P.I. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010 [Text] / P.I. Eke, B.A. Dye, L. Wei et al. // J Dent Res. – 2012. – Vol. 91, №10. – P.914-920.
128. Emingil, G. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-25 and -26 levels in periodontal disease [Text] / G. Emingil, H. Kuula, T. Sorsa, G. Atilla // J Periodontol. – 2006. – Vol. 77, №4. – P. 664-671.
129. Feller, L. Oral candidosis in relation to oral immunity [Text] / L. Feller, R.A. Khammisa, R. Chandran, M. Altini, J. Lemmer // J Oral Pathol Med. – 2014. – Vol. 43, №8. – P.563-569.
130. Firestein, G.S. The T-cell cometh: interplay between adaptive immunity and cytokine networks in rheumatoid arthritis [Text] / G.S. Firestein // J Clin Invest. – 2004. – Vol. 114, №4. – P. 471-474.
131. Firestein, G.S. Kelley's textbook of rheumatology [Text] / G.S. Firestein et al. – 8th ed. – Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier. – 2009. – P.1035-1086.
132. Fowler, E.B. Periodontal disease and its association with systemic disease [Text] / E.B. Fowler, L.G. Breault, M.F. Cuenin // Mil Med. – 2001. – Vol. 166, №1. – P. 85-89.

133. Gambino, A. Impact of a sodium carbonate spray combined with professional oral hygiene procedures in patients with Sjögren's syndrome: an explorative study [Text] / A. Gambino, R. Broccoletti, A. Cafaro et al. // Gerodontology. – 2017. – Vol. 34, №2. – P.208-214.
134. Ge, X. Oral microbiome of deep and shallow dental pockets in chronic periodontitis [Text] / X. Ge, R. Rodriguez, M. Trinh, J. Gunsolley, P. Xu // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, №6. – P. e65520.
135. Graswinckel, J.E. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls [Text] / J.E. Graswinckel, U. van der Velden, A.J. van Winkelhoff et al. // J Clin Periodontol. – 2004. – Vol.31, №7. – P.562-568.
136. Goekoop-Ruiterman, Y.P. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial [Text] / Y.P. Goekoop-Ruiterman, J.K. de Vries-Bouwstra, C.F. Allaart et al. // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52, №11. — P. 3381-3390.
137. Gourraud, P.A. A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for autoantibody production in rheumatoid arthritis [Text] / P.A. Gourraud, P. Dieudé, J.F. Boyer et al. // Arthritis Res Ther. – 2007. – Vol. 9, №2. – R27.
138. Gursoy, U.K. Salivary type I collagen degradation end products and related matrix metalloproteinases in periodontitis [Text] / U.K. Gursoy, E. Könönen, S. Huuonen et al. // J Clin Periodontol. – 2013. – Vol. 40, №1. – P. 18-25.
139. Gursoy, U.K. Prevotella intermedia ATCC 25611 targets host cell lamellipodia in epithelial cell adhesion and invasion [Text] / U.K. Gursoy, E. Könönen, V.J. Uitto // Oral Microbiol Immunol. – 2009. – Vol. 24, №4. – P.304-309.
140. Hajishengallis, G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response [Text] / G. Hajishengallis // Trends Immunol. – 2014. – Vol. 35, №1. – P. 3-11.
141. Hashimoto, H. Influence of plaque control on the relationship between rheumatoid arthritis and periodontal health status among Japanese rheumatoid arthritis

- patients [Text] / H. Hashimoto, S. Hashimoto, A. Muto et al. // J Periodontol. – 2018. – Vol. 89, №9. – P.1033-1042.
142. Havemose-Poulsen, A. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis [Text] / A. Havemose-Poulsen, J. Westergaard, K. Stolze et al. // J Periodontol. — 2006. — Vol. 77, № 2. — P. 280-288.
143. Hitchon, C.A. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis [Text] / C.A. Hitchon, P. Alex, L.B. Erdile et al. // J Rheumatol. – 2004. – Vol. 31, №12. – P. 2336-2346.
144. Heikkinen, T. Masculinization of the eruption pattern of permanent mandibular canines in opposite sex twin girls [Text] / T. Heikkinen, V. Harila, J.S. Tapanainen, L. Alvesalo // Am J Phys Anthropol. – 2013. – Vol. 151, №4. – P.566-572.
145. Huizinga, T.W. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins [Text] / T.W. Huizinga, C.I. Amos, A.H. van der Helm-van Mil et al. // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, №11. – P.3433-3438.
146. Jain, S. Contribution of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide to periodontitis [Text] / S. Jain, R.P. Darveau // Periodontol 2000. – 2010. – Vol. 54, №1. – P. 53-70.
147. Kallberg, H. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis [Text] / H. Kallberg, L. Padyukov, R.M. Plenge et al. // Am J Hum Genet. – 2007. – Vol. 80, №5. – P.867-875.
148. Karlson, E.W. Associations between human leukocyte antigen, PTPN22, CTLA4 genotypes and rheumatoid arthritis phenotypes of autoantibody status, age at diagnosis and erosions in a large cohort study [Text] / E.W. Karlson, L.B. Chibnik, J. Cui et al. // Ann Rheum Dis. – 2008. – Vol. 67, №3. – P.358-363.
149. Kavar, N. Periodontal disease for the primary care physician [Text] / N. Kavar, P.K. Gajendrareddy, T.C. Hart et al. // Dis Mon. – 2011. – Vol. 57, № 4. – P. 174-183.

150. Kaz Kaz, H. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis [Text] / H. Kaz Kaz, D. Jonson, S. Kerry et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2004. – Vol. 43, №10. – P. 1267-1271.
151. Kinane, D.F. Periodontal manifestations of systemic disease [Text] / D.F. Kinane, G.J. Marshall // *Aust Dent J*. — 2001. — Vol. 46, №1. — P. 2-12.
152. Kinloch, A.J. Immunization with *Porphyromonas gingivalis* enolase induces autoimmunity to mammalian α -enolase and arthritis in DR4-IE-transgenic mice [Text] / A.J. Kinloch, S. Alzabin, W. Brintnell et al. // *Arthritis Rheum*. – 2011. – Vol. 63, №12. – P. 3818-3823.
153. Klareskog, L. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination [Text] / L. Klareskog, P. Stolt, K. Lundberg et al. // *Arthritis Rheum*. – 2006. – Vol. 54, №1. – P. 38-46.
154. Klareskog, L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis [Text] / L. Klareskog, L. Padyukov, J. Rönnelid, L. Alfredsson // *Curr Opin Immunol*. – 2006. – Vol. 18, №6. – P.650-655.
155. Kornman, K.S. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look [Text] / K.S. Kornman // *J Periodontol*. – 2008. – Vol. 79, 8 Suppl. – P. 1560-1568.
156. Kotzin, B.L. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [Text] / B.L. Kotzin // *J Rheumatol Suppl*. – 2005. – Vol 73. – P. 14-18.
157. Kumar, P.S. New bacterial species associated with chronic periodontitis [Text] / P.S. Kumar, A.L. Griffen, J.A. Barton et al. // *J Dent Res*. – 2003. – Vol. 82, №5. – P. 338-344.
158. Lafaurie, G.I. Demographic, clinical, and microbial aspects of chronic and aggressive periodontitis in Colombia: a multicenter study [Text] / G.I. Lafaurie, A. Contreras, A. Barón et al. // *J Periodontol*. – 2007. – Vol.78, №4. – P. 629-739.
159. Laine, M.L. Gene polymorphisms in chronic periodontitis [Text] / M.L. Laine, B.G. Loos, W. Crielaard // *Int J Dentistry*. – 2010. – Article ID 324719.
160. Lee, H.S. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid

- arthritis cohorts [Text] / H.S. Lee, P. Irigoyen, M. Kern et al. // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, №6. – P. 1745-1753.
161. Liao, F. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis [Text] / F. Liao, Z. Li, Y. Wang et al. // *Med Hypotheses.* – 2009. – Vol.72, № 6. – P. 732-735.
162. Ligeiro, D. Influence of human leucocyte antigen-DRB1 on the susceptibility to rheumatoid arthritis and on the production of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in a Portuguese population [Text] / D. Ligeiro, J.E. Fonseca, O. Abade et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66, №2. – P. 246-248.
163. Lockhart, P.B. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? : a scientific statement from the American Heart Association [Text] / P.B. Lockhart, A.F. Bolger, P.N. Papapanou et al. // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125, №20. – P. 2520-2544.
164. Ma, X. Histone deacetylase inhibitors: current status and overview of recent clinical trials [Text] / X. Ma, H.H. Ezzeldin, R.B. Diasio // *Drugs.* – 2009. – Vol. 69, №14. – P. 1911-1934.
165. Madianos, P.N. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms [Text] / P.N. Madianos, Y.A. Bobetsis, S. Offenbacher // *J Clin Periodontol.* – 2013. – Vol. 40 (Sup. 14). – S. 170-180.
166. Marchant, S. The predominant microflora of nursing caries lesions [Text] / S. Marchant, S.R. Brailsford, A.C. Twomey et al. // *Caries Res.* – 2001. – Vol. 35, №6. – P. 397-406.
167. Marotte, H. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction [Text] / H. Marotte, P. Farge, P. Gaudin et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65, №7. – P. 905-909.
168. Marotte, H. Tooth-brushing: An impact on rheumatoid arthritis [Text] / H. Marotte // *Joint Bone Spine.* – 2016. – Vol. 83, №6. – P. 619-621.
169. McGraw, W.T. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase

- [Text] / W.T. McGraw, J. Potempa, D. Farley, J. Travis // *Infect Immun.* – 1999. – Vol. 67, №7. – P. 3248-3256.
170. McInnes, I.B. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [Text] / I.B. McInnes, G. Schett // *Nat Rev Immunol.* – 2007. – Vol. 7, №6. – P. 429-442.
171. McInnes, I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [Text] / I.B. McInnes, G. Schett // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365, № 23. – P. 2205-2219.
172. Mercado, F. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? [Text] / F. Mercado, R.I. Marshal, A.C. Klestov, P.M. Bartold // *J Clin Periodontol.* — 2000. – Vol. 27, №4. – P. 267-272.
173. Mercado, F.B. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease [Text] / F.B. Mercado, R.I. Marshal, A.C. Klestov, P.M. Bartold // *J Periodontol.* – 2001. – Vol. 72, №6. – P. 779-787.
174. Michou, L. Association between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis [Text] / L. Michou, V.H. Teixeira, C. Pierlot et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – Vol. 67, №4. – P. 466-470.
175. Mikuls, T.R. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis [Text] / T.R. Mikuls, J.B. Payne, R.A. Reinhardt et al. // *Int Immunopharmacol.* – 2009. – Vol. 9, №1. – P. 38-42.
176. Mikuls, T.R. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis [Text] / T.R. Mikuls, J.B. Payne, F. Yu et al. // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, № 5. – P. 1090-1100.
177. Mikuls, T.R. *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis [Text] / T.R. Mikuls, G.M. Thiele, K.D. Deane et al. // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64, №11. – P. 3522-3530.
178. Miley, D.D. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis [Text] / D.D. Miley, M.G. Garcia, C.F. Hildebolt et al. // *J Periodontol.* – 2009. – Vol. 80, №9. – P. 1433-1439.
179. Mustapha, I.Z. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis [Text] / I.Z.

- Mustapha, S. Debrey, M. Oladubu, R. Ugarte // *J Periodontol.* – 2007. – Vol. 78, № 12. – P. 2289-2302.
180. Nielen, M.M. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors [Text] / M.M. Nielen, D. van Schaardenburg, H.W. Reesink et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, № 2. – P.380-386.
181. Niewold, T.B. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis [Text] / T.B. Niewold, M.J. Harrison, S.A. Paget // *QJM.* – 2007. – Vol. 100, №4. – P. 193-201.
182. Offenbacher, S. Rethinking periodontal inflammation [Text] / S. Offenbacher, S.H. Barros, J.D. Beck // *J Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, Suppl 8. – P. 1577-1584.
183. Okada, M. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis [Text] / M. Okada, T. Kobayashi, S. Ito et al. // *J Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, № 12. – P. e74-84.
184. De Pablo, P. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population [Text] / P. de Pablo, T. Dietrich, T.E. McAlindon // *J Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35, № 1. – P. 70-76.
185. Padyukov, L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis [Text] / L. Padyukov, C. Silva, P. Stolt et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, №10. – P. 3085-3092.
186. Pedersen, M. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark [Text] / M. Pedersen, S. Jacobsen, P. Garred et al. // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, №5. – P. 1446-1453.
187. Romano, F. Periodontal pathogens in periodontal pockets and in carotid atheromatous plaques [Text] / F. Romano, A. Barbui, M. Aimetti // *Minerva Stomatol.* – 2007. – Vol. 56, №4. – P. 169-179.

188. Persson, G.R. Prediction of hip and hand fractures in older persons with or without a diagnosis of periodontitis [Text] / G.R. Persson, J. Berglund, R.E. Persson, S. Renvert // *Bone*. – 2011. – Vol. 48, №3. – P. 552-556.
189. Rashid, T. Autoimmunity in Rheumatic Diseases Is Induced by Microbial Infections via Crossreactivity or Molecular Mimicry [Text] / T. Rashid, A. Ebringer // *Autoimmune Dis.* — 2012. — Article ID 539282.
190. Reyes, L. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology [Text] / L. Reyes, D. Herrera, E. Kozarov et al. // *J Clin Periodontol.* – 2013. – Vol. 40, Suppl. 14. – S. 30-50.
191. Ribeiro, D.C. Intrauterine hormone effects on tooth dimensions [Text] / D.C. Ribeiro, A.H. Brook, T.E. Hughes et al. // *J Dent Res.* – 2013. – Vol. 92, №5. – P. 425-431.
192. De Rooy, D.P. Predicting arthritis outcomes — what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? [Text] / D.P. de Rooy, M.P. van der Linden, R. Knevel et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – Vol. 51, №1. – P. 93-100.
193. Rosenstein, E.D. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis [Text] / E.D. Rosenstein, R.A. Greenwald, L.J. Kushner, G. Weissmann // *Inflammation*. – 2004. – Vol. 28, № 6. – P. 311-318.
194. Salvi, G.E. Host response modulation in the management of periodontal diseases [Text] / G.E. Salvi, N.P. Lang // *J Clin Periodontol.* – 2005. – Vol. 32, Suppl. 6. – P. 108-129.
195. Van de Sande, M.G. The features of the synovium in early rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria [Text] / M.G. van de Sande, M.J. de Hair, Y. Schuller et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. e36668.
196. Savioli, C. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis [Text] / C. Savioli, A.C. Ribeiro, G.M. Fabri et al. // *J Clin Rheumatol.* – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 180-184.

197. Scardina, G.A. Microvascular periodontal alterations: A possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis [Text] / G.A. Scardina, P. Messina // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2007. – Vol. 37, № 3. – P. 229-235.
198. Schellekens, G.A. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide [Text] / G.A. Schellekens, H. Visser, B.A. de Jong et al. // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43, № 1. – P. 155-163.
199. Scher, J.U. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis [Text] / J.U. Scher, A. Sczesnak, R.S. Longman et al. // *Elife.* – 2013. – Vol. 2. – P. e01202.
200. Scher, J.U. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? [Text] / J.U. Scher, W.A. Bretz, S.B. Abramson // *Curr Opin Rheumatol.* – 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 424-429.
201. Scher, J.U. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis*, and rheumatoid arthritis: what triggers autoimmunity and clinical disease? [Text] / J.U. Scher, S.B. Abramson // *Arthritis Res Ther.* – 2013. – Vol. 15, № 5. – P. 122.
202. Scher, J.U. The microbiome and rheumatoid arthritis [Text] / J.U. Scher, S.B. Abramson // *Nat Rev Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7, №10. – P. 569-578.
203. Schett, G. Autoimmunity as a trigger for structural bone damage in rheumatoid arthritis [Text] / G. Schett // *Mod Rheumatol.* – 2017. – Vol. 27, №2. – P. 193-197.
204. Scott, D.L. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis [Text] / D.L. Scott, G.H. Kingsley // *New Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355, №7. – P. 704-712.
205. Silvestre-Rangil, J. Oral manifestations of rheumatoid arthritis. A cross-sectional study of 73 patients [Text] / J. Silvestre-Rangil, L. Bagán, F.J. Silvestre, J.V. Bagán // *Clin Oral Investig.* – 2016. – Vol. 20, №9. – P. 2575-2580.
206. De Smit, M. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study [Text] / M. de Smit, J. Westra, A. Vissink et al. // *Arthritis Res Ther.* – 2012. – Vol. 14, №5. – R.222.
207. Smolen, J.S. Rheumatoid arthritis [Text] / J.S. Smolen, D. Aletaha, I.B. McInnes // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, №10055. – P. 2023-2038.

208. Socransky, S.S. Periodontal microbial ecology [Text] / S.S. Socransky, A.D. Haffajee // *Periodontology* 2000. – 2005. – Vol. 38, № 1. – P. 135-187.
209. Sokolove, J. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis [Text] / J. Sokolove, R. Bromberg, K.D. Deane et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. e35296.
210. Soory, M. Periodontal diseases and rheumatoid arthritis: a coincident model for therapeutic intervention? [Text] / M. Soory // *Curr Drug Metab*. – 2007. – Vol. 8, №8. – P. 750-757.
211. Sultan, N. Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: A cross sectional study [Text] / N. Sultan, J. Rao // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2011. – Vol. 16, №3. – P. e440-447.
212. Stingu, C.S. Periodontitis is associated with a loss of colonization by *Streptococcus sanguinis* [Text] / C.S. Stingu, K. Eschrich, A.C. Rodloff et al. // *J Med Microbiol*. – 2008. – Vol. 57, Pt. 4. – P. 495-499.
213. Takashiba, S. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology [Text] / S. Takashiba, K. Naruishi, Y. Murayama // *J Periodontol*. – 2003. – Vol. 74, № 1. – P. 103-110.
214. Tarasenko, S. The modern concept of the relationship of etiology and pathogenesis on the course of periodontal diseases in patients with rheumatoid arthritis – a review of the literature [Text] / S. Tarasenko, A. Makarevich, I. Makarevich // *IAJPS*. – 2019. – №06(02). – P. 4452-4457.
215. Thompson, I.O. Human vaginal epithelium and the epithelial lining of a cyst model constructed from it: comparative light microscopic and electron microscopic study [Text] / I.O. Thompson, C.W. van Wyk, M.R. Darling // *SADJ*. — 2001. — Vol. 56, № 11. — P. 517-520.
216. Tonetti, M.S. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases [Text] / M.S. Tonetti, T.E. Van Dyke, working group of the joint EFP/AAP workshop // *J Periodontol*. – 2013. – Vol. 84, Suppl. 4. – S. 24-29.

217. Van der Helm-van Mil, A.H. The HLA–DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide [Text] / A.H. van der Helm-van Mil, K.N. Verpoort, S. le Cessie et al. // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, №2. – P. 425-432.
218. Van Gaalen, F.A. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis [Text] / F.A. van Gaalen, J. van Aken, T.W. Huizinga et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, №7. – P. 2113-2121.
219. Van Gaalen, F.A. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study [Text] / F.A. van Gaalen, S.P. Linn-Rasker, W.J. van Venrooij et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, №3. – P. 709-715.
220. Van Venrooij, W.J. Anti-CCP2 antibodies: an overview and perspective of the diagnostic abilities of this serological marker for early rheumatoid arthritis [Text] / W.J. van Venrooij, A.J. Zendman // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2008. – Vol. 34, №1. – P. 36-39.
221. Vander Cruyssen, B. Prediction models for rheumatoid arthritis during diagnostic investigation: evaluation of combinations of rheumatoid factor, anti-citrullinated protein/peptide antibodies and the human leucocyte antigen-shared epitope [Text] / B. Vander Cruyssen, I.E. Hoffman, I. Peene et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66, №3. – P. 364-369.
222. Vázquez-Del Mercado, M. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: a cross-sectional study in patients without known cardiovascular comorbidities: A STROBE-compliant article [Text] / M. Vázquez-Del Mercado, E. Gomez-Bañuelos, E. Chavarria-Avila et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96, №33. – P. e7862.
223. Verdugo, F. Bone microbial contamination influences autogenous grafting in sinus augmentation [Text] / F. Verdugo, A.Castillo, M.D. Moragues, J. Pontón // *J Periodontol.* – 2009. – Vol. 80, №8. – P. 1355-1364.

224. Wade, W.G. The oral microbiome in health and disease [Text] / W.G. Wade // *Pharmacol Res.* – 2013. – Vol. 69, № 1. – P. 137-143.
225. Weitzmann, M.N. The role of T lymphocytes in bone metabolism [Text] / M.N. Weitzmann, R. Pacifici // *Immunol Rev.* — 2005. — Vol. 208. — P. 154-68.
226. Wiech, N.L. Inhibition of histone deacetylases: a pharmacological approach to the treatment of non-cancer disorders [Text] / N.L. Wiech, J.F. Fisher, P. Helquist, O. Wiest // *Curr Top Med Chem.* – 2009. – Vol. 9, №3. – P. 257-271.
227. Willershausen, B. Oral hygiene, prophylaxis and therapy in patients with inflammatory rheumatic diseases [Text] [in German] / V. Willershausen, A. Kasaj // *Z Rheumatol.* – 2010. – Vol. 69, №2. – P. 117-123.
228. Wolff, B. Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: a prospective, case-control study [Text] / B. Wolff, T. Berger, C. Frese et al. // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Vol. 53, № 3. – P. 526-531.
229. You, X. PUMA-mediated apoptosis in fibroblast-like synoviocytes does not require p53 [Text] / X. You, D.L. Boyle, D. Hammaker, G.S. Firestein // *Arthritis Res Ther.* – 2006. – Vol. 8, №6. – R. 157.
230. Zendman, A.J. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis [Text] / A.J. Zendman, W.J. van Venrooij, G.J. Pruijn // *Rheumatology (Oxford).* – 2006. – Vol. 45, №1. – P. 20-25.
231. Zhand, Z. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes [Text] / Z. Zhand, S.L. Bridges Jr. // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2001. – Vol. 27, №2. – P. 335-353.
232. Zhang, X. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment / X. Zhang, D. Zhang, H. Jia et al. // *Nat Med.* – 2015. – Vol. 21, №8. – P. 895-905.
233. Zohal, M.A. Small airways involvement in patients with rheumatoid arthritis [Text] / M.A. Zohal, Z. Yazdi, A.P. Ghaemi, M. Abbasi // *Glob J Health Sci.* — 2012. — Vol. 5, № 2. — P. 166-170.