

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Колотова Наталья Николаевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

14.01.14 - стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Г.И. Ронь

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Я.Б. Бейкин

Екатеринбург – 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. Обзор литературы. Стоматологические аспекты ревматоидного артрита.....	11
1.1 Ревматоидный артрит как классическая модель системного аутоиммунного заболевания.....	11
1.2 Стоматологические заболевания у пациентов с ревматоидным артритом.....	13
1.3 Иммунологические показатели ротовой жидкости.....	19
1.4 Возбудители заболеваний пародонта и ревматоидный артрит.....	22
Глава 2. Материал и методы исследования.....	27
2.1 Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов.....	27
2.2 Методы клинического обследования.....	30
2.3 Лабораторные методы исследования.....	36
2.3.1.Иммунологические методы исследования ротовой жидкости.....	36
2.3.2.Иммунологические исследования периферической крови.....	37
2.3.3. Молекулярно-биологическое исследование содержимого пародонтальных карманов.....	38
2.4. Статистическая обработка.....	39
Глава 3. Состояние полости рта у пациентов с ревматоидным артритом.....	40
3.1. Оценка интенсивности кариеса зубов у пациентов с ревматоидным артритом.....	40

3.2. Оценка гигиены полости рта у пациентов с ревматоидным артритом.....	47
3.3. Состояние тканей пародонта у пациентов с ревматоидным артритом.....	53
Глава 4. Иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с ревматоидным артритом.....	59
4.1. Результаты исследования иммунологических показателей периферической крови и ротовой жидкости у пациентов с ревматоидным артритом.....	59
4.2. Результаты исследования иммунологических показателей ротовой жидкости в зависимости от особенностей течения ревматоидного артрита.....	62
4.3. Взаимосвязи между иммунологическими показателями ротовой жидкости и стоматологическим статусом пациентов с ревматоидным артритом.....	67
Глава 5. Результаты молекулярно-биологического исследования пародонтальных карманов у пациентов с ревматоидным артритом.....	73
Глава 6. Алгоритм ведения врачом-стоматологом пациентов с ревматоидным артритом.....	82
6.1. Динамическая оценка состояния полости рта у пациентов с ревматоидным артритом	82
6.2. Алгоритм ведения врачом-стоматологом пациентов с ревматоидным артритом.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

КПУ - индекс интенсивности кариеса

ПИ - пародонтальный индекс

ПК - пародонтальный карман

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РА - ревматоидный артрит

РМА - папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

РФ - ревматоидный фактор

СРП - С - реактивный протеин

ХГП - хронический генерализованный пародонтит

Anti-MCV (antibodies to modified citrullinized vimentin) - антитела к модифицированному цитруллинированному виментину

DAS 28 (Disease Activity Score) – шкала воспалительной активности ревматоидного артрита

IL-1 - интерлейкин-1

IL-10 - интерлейкин-10

OHI-S (Simplified Oral Hygiene Index) (Green, Vermillion, 1969) - упрощенный гигиенический индекс Грина и Вермильона

sIgA - секреторный иммуноглобулин А

TNF- α - фактор некроза опухоли α

A. actinomycetemcomitans - Aggregatibacter actinomycetemcomitans

P. gingivalis - Porphyromonas gingivalis

T. denticola - Treponema denticola

T. forsythensis - Tannerella forsythensis (Bacteroides forsythus)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Кариес зубов, его осложнения и воспалительные заболевания пародонта занимают ведущее место в структуре стоматологических заболеваний [14,17].

Несмотря на имеющиеся достижения в стоматологической науке и практике, остается актуальным вопрос изучения состояния полости рта у пациентов с хронической соматической патологией, включая системные воспалительные заболевания соединительной ткани [173, 105,148,149,131].

Самым распространенным хроническим системным аутоиммунным заболеванием соединительной ткани является ревматоидный артрит (РА), частота которого в популяции достигает 1% [19,34]. РА характеризуется поражением людей любого возраста, в том числе наиболее трудоспособного, тенденцией к неуклонному прогрессированию и частой инвалидизацией [41].

Проведенные единичные исследования указывают на высокую интенсивность кариеса зубов у пациентов с РА [12]. При анализе исследований, посвященных механизму повреждения тканей пародонта у больных РА, не представляется возможным сделать однозначный вывод о причинах тяжелого течения пародонтита у данной категории пациентов [137,166,83,159,97,184,].

Ряд авторов высказывает предположение, что патогенетические механизмы пародонтита и синовита как основного клинического проявления РА - едины [66,157,201,68]. При этом ведущая роль в поддержании хронического воспаления как тканей пародонта, так и синовиальной оболочки суставов, отводится провоспалительным цитокинам [87,188,73,67,103].

Несмотря на то, что ротовая жидкость играет важную роль в поддержании гомеостаза полости рта, исследования показателей ротовой жидкости у пациентов с ревматоидным артритом крайне малочисленны,

носят фрагментарный характер [116,191,190]. В доступной литературе отсутствуют сведения о возможности проникновения основных серологических маркеров ревматоидного артрита (РФ, Anti-MCV) в ротовую жидкость и их влиянии на состояние пародонта.

Результаты проведенных единичных исследований содержимого пародонтальных карманов у пациентов с РА носят противоречивый характер [195,155,194], отсутствуют данные о количественном содержании основных пародонтопатогенов.

Таким образом, представленные немногочисленные литературные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения клинико-лабораторных особенностей заболеваний полости рта у пациентов с ревматоидным артритом и уточнении взаимосвязей между интенсивностью кариеса, состоянием тканей пародонта и особенностями течения основного заболевания у данной категории больных. Изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет усовершенствовать методику диагностики и наблюдения за пациентами с РА врачом-стоматологом.

Цель исследования: установить клинико-лабораторные особенности основных стоматологических заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом

Задачи исследования:

1. Изучить состояние твердых тканей зубов и пародонта у пациентов с ревматоидным артритом и взаимосвязи с особенностями течения основного заболевания.
2. Оценить знания пациентов с ревматоидным артритом по уходу за ротовой полостью и уровень гигиены полости рта в зависимости от степени воспалительной активности ревматоидного артрита.
3. Проанализировать иммунологические показатели ротовой жидкости и их взаимосвязи с воспалительным процессом в тканях пародонта у пациентов с ревматоидным артритом.

4. Исследовать качественный и количественный состав пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов с ревматоидным артритом и взаимосвязи со степенью тяжести пародонтита.
5. Разработать алгоритм диагностики и лечения стоматологических заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом.

Научная новизна исследования

Впервые показано, что интенсивность кариеса, воспалительно-деструктивный процесс в пародонте нарастают по мере увеличения воспалительной активности ревматоидного артрита.

Установлено, что неудовлетворительная гигиена полости рта у больных РА связана с функциональной недостаточностью суставов кистей рук и воспалительной активностью основного заболевания.

Впервые проведено определение антител к модифицированному цитруллинированному виментину (Anti-MCV) в ротовой жидкости и выявлено высокое их содержание у пациентов с ревматоидным артритом, которое взаимосвязано с показателем пародонтального индекса.

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

Практическая значимость работы

Высокая интенсивность кариеса зубов с преобладанием осложненных форм, тяжесть воспалительных заболеваний пародонта, взаимосвязанные с воспалительной активностью ревматоидного артрита, обосновывают необходимость преемственного лечения данной группы пациентов врачом-стоматологом и врачом-ревматологом.

Неудовлетворительная гигиена полости рта, коррелирующая с функциональными ограничениями со стороны суставов, прежде всего кистей рук, высокое количественное содержание основных пародонтопатогенов

обосновывает целесообразность более частого проведения профессиональной гигиены при ревматоидном артрите.

Разработан алгоритм ведения врачом-стоматологом пациентов с ревматоидным артритом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Высокая интенсивность кариеса зубов и генерализованное поражение тканей пародонта на фоне неудовлетворительной гигиены полости рта у пациентов с ревматоидным артритом прогрессируют по мере увеличения воспалительной активности основного заболевания.
2. Ротовая жидкость пациентов с ревматоидным артритом характеризуется снижением содержания секреторного иммуноглобулина А, повышением уровня лизоцима и появлением антител к модифицированному цитруллинированному виментину, уровень которых коррелирует с тяжестью пародонтита.
3. Микробиологический состав пародонтальных карманов пациентов с ревматоидным артритом представлен частой ассоциацией (50,9%) трех микроорганизмов: *Porphyromonas gingivalis*, *Tanerella forsythensis* и *Treponema denticola* с нарастанием количественного содержания *Porphyromonas gingivalis* и *Tanerella forsythensis* в пародонтальных карманах при увеличении воспалительно-деструктивного процесса в пародонте.
4. Пациенты с ревматоидным артритом нуждаются в регулярном наблюдении врача-стоматолога с периодичностью осмотров не реже 1 раза в 3 месяца.

Личный вклад автора

Участие автора осуществлялось на всех этапах выполнения диссертационной работы. Изучение отечественной и зарубежной литературы, разработка карт обследования, набор пациентов в ревматологических отделениях, изучение историй болезней стационарного больного, проведение

сиалометрии, забор ротовой жидкости и содержимого пародонтальных карманов, клиническая оценка полости рта с последующим анализом полученных результатов выполнены лично автором.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность стоматологической поликлиники ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, ООО Медион стоматологической клиники «Леонардо» (г. Екатеринбург), ООО стоматологической поликлиники «Визави» (г. Екатеринбург), городского ревматологического центра МАУ ГKB №40. Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России.

Апробация работы

Материалы исследования были представлены на конференции «Пути повышения качества жизни жителей крупного индустриального центра» (Екатеринбург, 3-5 декабря 2008); на 65-ой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Екатеринбург, 14-15 апреля 2010 г.); на I Международной научно-практической конференции «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий» (Екатеринбург, 11 марта 2011); на 66-ой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Екатеринбург, 6-7 апреля 2011г.); на 67-ой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Екатеринбург, 11-12 апреля 2012 г.).

Диссертация обсуждена на заседании кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России (протокол №66 от 12.02.13г.) и на заседании проблемной комиссии стоматологического факультета ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России (протокол №1 от

01.03.13г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 1 - в рецензируемом научном журнале перечня ВАК. Оформлена заявка на изобретение "Способ диагностики ревматоидного артрита по наличию антител к модифицированному цитруллинированному виментину (Anti-MCV) в ротовой жидкости", регистрационный № 2012154521.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 124 страницах, содержит введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список из 225 источников (в том числе 51 отечественный и 174 иностранных), иллюстрирована 32 таблицами и 24 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

1.1. Ревматоидный артрит как классическая модель системного аутоиммунного заболевания

Ревматоидный артрит (РА) - одно из наиболее распространенных хронических системных воспалительных заболеваний соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита [1,42,132,125]. Течение заболевания имеет неуклонно прогрессирующий характер, уже в первые 2-3 года болезни 20-30% пациентов теряют трудоспособность [203], через 10-15 лет от начала болезни нетрудоспособными становятся около 90% пациентов, а 1/3 - полными инвалидами [33,46]. РА приводит не только к ранней инвалидизации, но и к снижению продолжительности жизни пациентов [21,79].

Прогноз жизни у 1/3 больных столь же неблагоприятен, как и при таких тяжелых заболеваниях как лимфогранулематоз, инсулинзависимый сахарный диабет, тяжелый коронарный атеросклероз и мозговой инсульт [169].

В зависимости от наличия в сыворотке крови ревматоидного фактора (РФ) выделяют серопозитивный и серонегативный варианты заболевания, которые имеют отличия в клинической картине, течении, реакции на терапию, морфологии, генетической предрасположенности [41]. Известно также, что высокие титры РФ в дебюте РА коррелируют с тяжестью, прогрессированием деструкции суставов и развитием системных проявлений [31].

Наряду с вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата, важное значение при РА имеет поражение внутренних органов и систем [1,224].

Ревматоидные факторы (РФ) - аутоантитела IgM, IgA и IgG классов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. Положительные результаты обнаружения IgM РФ в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА. IgM РФ в высокой концентрации является прогностически неблагоприятным маркером быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА [185,43,63].

Другим важным серологическим признаком РА является выявление в сыворотке крови антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). На сегодняшний день накоплено большое количество данных, позволяющих считать АЦЦП наиболее диагностически эффективным маркером РА, а также прогностическим маркером тяжести течения РА [204, 100,186].

АЦЦП относят к гетерогенной группе аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филлагрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин. Цитруллиновые белки образуются в результате модификации остатков аргинина под действием фермента пептидиларгинин деиминазы. Антитела против цитруллинированных белков высокоспецифичны для диагностики РА, являются маркером эрозивных процессов и могут отражать патогенетические механизмы развития РА [34,59,115].

Помимо АЦЦП, современная диагностика РА осуществляется с определением антител к модифицированному цитруллинированному виментину (Anti-MCV), которые обладают также высокой чувствительностью и специфичностью для данного заболевания [78,82,56,213].

Виментин - широко распространенный в организме цитруллинированный белок, который синтезируется и модифицируется макрофагами под регуляцией провоспалительных цитокинов и встречается в синовиальной ткани пациентов с РА. Цитруллинирование виментина ферментом пептидиларгинин деиминазой приводит к изменению структуры

белка и росту возможных эпитопов – мишеней аутоантител, связанных с РА [126].

Данные последних лет свидетельствуют об активном участии цитокиновой сети и ее компонентов в регуляции эффекторных звеньев аутоиммунной агрессии у больных РА [44,55,151]. В развитии ревматоидного воспаления важная роль отводится повышенной выработке таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин – 1 (IL1), 6 (IL6), фактор некроза опухолей α (TNF- α) [1,122,30]. Повышенный уровень TNF- α в сыворотке крови и синовиальной жидкости коррелирует у больных РА с активностью процесса [76].

1.2. Стоматологические заболевания у пациентов с ревматоидным артритом

Последние десятилетия в литературе активно обсуждается взаимосвязь между состоянием полости рта и соматическими болезнями [119,58,216,35,174,51].

Отдельными авторами высказывается предположение о системных последствиях хронической инфекции полости рта и возможных механизмах ее влияния на развитие соматических заболеваний [54,146,219,207,128].

Так, Pizzo G. et.al. (2010) предполагают, что существуют взаимосвязи между заболеваниями пародонта и риском развития таких системных заболеваний как атеросклероз, сахарный диабет, РА [92].

Другие авторы не исключают роль хронической одонтогенной инфекции как возможного этиологического фактора развития, в частности, ишемической болезни сердца [50,197].

С другой стороны, наличие длительно существующего хронического соматического заболевания, сопровождающегося нарушениями в иммунной системе, может оказать негативное влияние на состояние ротовой полости [65,138,27,22,225].

В большинстве случаев заболевания внутренних органов и пародонта тесно взаимосвязаны патогенетически [161,146]. С одной стороны, воспалительные заболевания тканей пародонта часто встречаются при хронических соматических заболеваниях, причем поражаемость пародонта при различной патологии внутренних органов тем чаще, чем тяжелее форма заболевания и чем длительнее его течение. С другой стороны, длительный воспалительный процесс в пародонте, являясь источником хронической интоксикации и сенсибилизации организма, может быть фактором, отягощающим течение многих заболеваний внутренних органов [47].

Ряд исследований был посвящен оценке состояния полости рта и тканей пародонта при системных воспалительных заболеваниях [173,148,149,131,11]. Достаточно подробно исследован стоматологический статус пациентов, страдающих болезнью (синдромом) Шегрена [10,198,150,110]. При болезни Шегрена наиболее частыми клиническими проявлениями являются сухость слизистой оболочки полости рта, слизистой глаз, носоглотки, увеличение слюнных желез. На фоне ксеростомии наблюдается снижение резистентности твердых тканей зубов к кариесу, активируются процессы деминерализации зуба. Характерной локализацией кариеса является пришеечная область зубов [40,200,206].

Предметом дискуссий остается вопрос участия хронической инфекции ротовой полости в происхождении РА, а также влиянии данного аутоиммунного заболевания на состояние твердых тканей зубов, височно-нижнечелюстного сустава и пародонта [133,179,15,177]. В последнее время появился ряд исследований, посвященных изучению состояния твердых тканей зубов и пародонта у пациентов с РА без клинического проявления функциональной недостаточности слюнных желез [193,71].

Существует точка зрения о возможном участии в развитии РА пародонтопатогенов и их определяющем влиянии на тяжесть и течение системного заболевания соединительной ткани [39,95,171].

De Pablo P. и соавторы (2009) отметили частую встречаемость

пародонтита с тяжелым течением у лиц, страдающих РА. Авторы высказывают предположение о том, что очаги хронической инфекции могут инициировать развитие аутоиммунного ответа при РА [167].

В литературе представлены единичные исследования о негативном влиянии стоматологических заболеваний на течение уже развившегося РА [218].

Некоторые исследователи полагают, что санация хронической инфекции полости рта улучшает течение РА [178,136,196,164].

Так, Al-Katma МК и соавторы (2007) изучали влияние на частоту обострений РА очагов пародонтальной и периодонтальной инфекции у 29 больных РА. 17-ти пациентам было проведено эндодонтическое лечение и лечение заболеваний пародонта, 12-ти пациентам стоматологических вмешательств не проводилось. Обе группы исследуемых принимали базисную терапию по поводу основного заболевания. Авторами установлено, что у 10 больных РА (58,8%) после санации полости рта снизилась активность РА [85].

Рядом авторов высказывается предположение, что развитие хронического пародонтита является внесуставным проявлением РА как системного воспалительного заболевания, при этом патогенетические механизмы пародонтита и основного клинического проявления РА - синовита - едины [201,157,68].

Хронический пародонтит и синовиальное воспаление имеют много общих патологических, клеточных и молекулярных особенностей. При этом ведущая роль в поддержании хронического воспаления, как тканей пародонта, так и синовиальной оболочки суставов отводится провоспалительным цитокинам [67,103,87,188].

По данным, полученным Queiroz-Junior и соавторами (2011), развитие экспериментального артрита у мышей влияло на степень потери альвеолярной кости, миграцию остеокластов и увеличение провоспалительных цитокинов в верхней челюсти. Превентивной мерой

профилактики развития артрита и пародонтита была анти -TNF- α терапия [101].

Pischoп N. и соавторами (2008) были изучены гигиенический индекс, РМА, глубина пародонтальных карманов, уровень костной ткани у 57 пациентов с РА. На основании проведенного исследования авторы сделали вывод, что степень активности и возраст пациентов РА существенно влияют на состояние тканей пародонта [66].

Остается малоизученным вопрос влияния степени активности РА, серопозитивности по ревматоидному фактору, функциональных ограничений, длительности заболевания, проводимой базисной терапии на состояние тканей пародонта.

Gleissner C. и соавторы (1998) исследовали у 50 пациентов с РА С - реактивный белок в сыворотке крови, уровень гигиены полости рта, индекс кровоточивости, глубину пародонтальных карманов, убыль костной ткани. Авторами было установлено, что пациенты с РА, принимающие цитостатические препараты (92%), кортикостероиды (76%) и НПВС (86%) имели выраженную кровоточивость десен (+50%), глубину пародонтальных карманов (+26%), клиническую потерю прикрепления (+173%), большее количество удаленных зубов (+29%) по сравнению с группой контроля [214].

Dissick A. и соавторы (2010) провели сравнительную оценку состояния пародонта у 69 пациентов с РА и 35 пациентов с остеоартрозом (ОА). Авторами было показано, что пародонтит средней и тяжелой степени превалировал у пациентов с РА (51%) по сравнению с группой больных ОА (26%) ($P = 0,03$). У серопозитивных по ревматоидному фактору больных РА пародонтит средней и тяжелой степени встречался чаще (59%), чем у серонегативных (15%) ($P = 0,02$). У пациентов с наличием в крови антител к циклическому цитруллинированному пептиду пародонтит тяжелой степени был отмечен чаще (56%) по сравнению с группой, у которой не было выявлено АЦЦП (22%) ($P = 0,01$) [70].

С другой стороны, Abdelsalam S.K. и соавторы (2011) не обнаружили

статистически значимой разницы в значениях гигиенического индекса и индекса гингивита у больных РА по сравнению с контрольной группой [163].

Han J.Y., Reynolds M.A. (2012) не отметили значимой разницы при оценке течения хронического пародонтита в группе больных РА и группе пациентов с хроническим пародонтитом без аутоиммунной патологии. Однако, авторы не исключают возможности влияния принимаемой базисной терапии на уменьшение местной выработки цитокинов и воспалительного процесса в пародонте [108].

В последние годы появились единичные зарубежные исследования, в которых показана корреляция между повышением титра антител к *P. gingivalis* и уровнем АЦЦП у пациентов с РА [57,172]. Это позволило авторам высказать предположение, что инфекция в полости рта и иммунный ответ к *P. gingivalis* может нарушать иммунологическую толерантность к цитруллинированным антигенам и принимать участие в развитии РА.

Данные последних лет свидетельствуют об активном участии цитокиновой сети и ее компонентов в патогенезе РА и пародонтита [44,55,151,75].

В литературе представлены единичные публикации по оценке связи между содержанием провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных РА и поражением пародонта.

Так, Nilsson M., Kopp S. (2008) исследовали взаимосвязь между уровнем TNF- α , IL-1 бета, простагландина E(2), серотонина, ревматоидного фактора в сыворотке крови и состоянием пародонта у больных РА. Стоматологическое обследование включало оценку уровня костной ткани, глубину пародонтальных карманов, кровоточивость десен, оценку поражения фуркации. Все пациенты были некурящие. Авторами установлено, что высокий уровень TNF- α в плазме крови ассоциирован с высокой степенью тяжести пародонтита, на основании чего сделан вывод о том, что воспалительно-деструктивный процесс в пародонте у пациентов с РА взаимосвязан с высоким уровнем TNF- α [140].

В другом исследовании отмечено увеличение значения индекса кровоточивости десны и более высокая степень клинической потери прикрепления у пациентов РА с высоким уровнем TNF- α в плазме крови [135].

Пациенты с РА постоянно принимают медикаментозную терапию, включая метотрексат [192,32], глюкокортикостероиды [88,129].

Достижением последнего десятилетия в базисном лечении больных РА является активное внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, включая ингибиторы TNF- α [34,217,117]. В литературе имеются единичные работы по изучению влияния ингибиторов TNF- α на состояние пародонта у больных РА.

Так, Pers J.O. и соавторы (2008) изучали влияние биологического препарата «инфликсимаб» на пародонтологические показатели пациентов, страдающих РА. Авторами отмечено негативное влияние данного вида терапии на ткани пародонта - повышение значения индекса кровоточивости десны [60].

Другими авторами высказывается предположение, что хронический воспалительный процесс в пародонте может препятствовать полноценному терапевтическому действию ингибиторов TNF- α [168].

При изучении влияния метотрексата на течение и прогрессирование пародонтита в ходе экспериментального исследования не было получено достоверных данных о воздействии данного препарата на костную ткань [222].

Предметом дискуссий остается вопрос характеристики стоматологических заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом и влияния системного аутоиммунного воспаления на состояние твердых тканей зубов и пародонта [160,123, 205,104,61].

Все вышеизложенное обосновывает необходимость проведения дальнейшего изучения особенностей поражения твердых тканей зубов и пародонта при РА с учетом характера течения аутоиммунного заболевания и

проводимой медикаментозной терапии с целью оптимизации стоматологической помощи данным пациентам.

1.3. Иммунологические показатели ротовой жидкости

Ротовая жидкость - это биологическая среда, содержащая секрет слюнных желёз, десневую жидкость, микрофлору и продукты их жизнедеятельности, десквамированный эпителий, полиморфно-ядерные лейкоциты, пищевой детрит. Она выполняет целый ряд функций: пищеварительную, трофическую, защитную, регуляторную [5,8,153].

По мнению ряда авторов, ротовая жидкость представляет собой структурированную систему, ответственную за поддержание гомеостаза полости рта, а колебания показателей параметров ротовой жидкости могут манифестировать его изменения [127,112].

Одним из важных компонентов слюны является секреторный иммуноглобулин А (sIgA), который будучи агглютинином, состоит из двух мономеров и секреторного компонента (SC). К основным функциям sIgA относят предотвращение адгезии микробов к слизистой оболочке и проникновение через нее антигенов, нейтрализация вирусов, токсинов и ферментов. Кроме того, sIgA участвует в регуляции иммунного ответа на чужеродные вещества [7,20,36].

Секреторный IgA внедряется в зубную бляшку и пелликулу, в результате чего уменьшается фиксация микроорганизмов на поверхности зуба и ускоряется их фагоцитоз нейтрофилами [29].

Альтерация эпителиального покрова слизистой оболочки полости рта, обусловленная непрерывным воздействием бактериальных, вирусных и других антигенов, приводит к снижению выработки sIgA. Происходит нарушение дифференцировки эпителия, нарушается сборка и синтез секреторного компонента sIgA [24,30].

Другим важным защитным фактором слюны является лизоцим.

Лизоцим синтезируется эпителиальными клетками протоков околоушных слюнных желез, а также нейтрофилами. Помимо бактерицидного и бактериолитического действия, лизоцим обладает способностью к агрегации бактерий и подавлению адгезии к поверхности зубов и слизистой оболочке [8,16,25].

При воспалительных заболеваниях пародонта происходит активация нейтрофилов и миграция к очагу воспаления с увеличением их количества в десневой жидкости [139,102,162,81,124].

У пациентов с заболеваниями пародонта активность лизоцима в десневой жидкости и нестимулированной смешанной слюне коррелирует с глубиной пародонтальных карманов [130].

В группе ревматических заболеваний наибольшее количество исследований по изучению ротовой жидкости, ее биохимических и иммунологических характеристик проведено у пациентов, страдающих синдромом (болезнью) Шегрена [9,208,187,144,209].

Было показано, что уровень .IL-10 в ротовой жидкости пациентов с синдромом Шегрена коррелировал с тяжестью ксеростомии и показателем СОЭ [118].

Отмечено увеличение концентрации sIgA в смешанной слюне у пациентов с «сухим синдромом» [111].

Выявлен дисбаланс цитокинов в ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите у больных первичным гипотиреозом [49].

Данные по исследованию ротовой жидкости у больных РА крайне малочисленны и неоднозначны.

Так, Chopra M. и соавторы (2012) при оценке уровня секреторного IgA в ротовой жидкости у 48 больных РА не выявили статистически значимых различий с контрольной группой [191].

Zalewska A. и соавторы (2011) изучали концентрацию лизоцима в смешанной слюне у больных РА с нарушением функции слюнных желез (30 человек) и пациентов с РА без патологии слюнных желез (30 человек).

Авторами отмечено снижение концентрации лизоцима у больных РА с гипосаливацией и установлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией лизоцима и индексом КПУ. У пациентов с РА без нарушения функции слюнных желез была выявлена тенденцию к снижению уровня лизоцима [116].

Mirrielees J. и соавторы (2010) оценивали содержание IL-1 β , TNF- α в ротовой жидкости у 35 больных РА в зависимости от проводимой базисной терапии. Авторами было выявлено значительное повышение уровня IL-1 β и TNF- α в смешанной слюне у пациентов с РА, не получавших анти- TNF- α терапию, по сравнению с группой больных РА, принимавших терапию генно-инженерными биологическими препаратами - ингибиторами TNF- α . На основании полученных данных сделан вывод, что проводимая терапия при системном аутоиммунном воспалительном процессе оказывает влияние на уровень биомаркеров заболеваний пародонта в ротовой жидкости [183].

Имеются данные об увеличении интерлейкина-1 и эластазы в десневой жидкости у больных РА [90]. При этом авторами высказано предположение о возможном влиянии антиревматических препаратов на воспалительный процесс в пародонте.

С-реактивный белок (англ. C-reactive protein, CRP) - белок плазмы крови, относящийся к группе белков острой фазы, является универсальным биомаркером воспаления. Определение CRP в сыворотке крови широко используется в диагностике системных воспалительных и инфекционных заболеваний, а также изучение CRP проводится в динамике в процессе лечения с целью оценки эффективности последнего [86,25].

Определение CRP в других биологических средах, включая ротовую жидкость, является менее изученным вопросом.

Ряд авторов высказывает предположение, что изучение CRP в ротовой жидкости может являться диагностическим тестом, аналогичной определению CRP в сыворотке крови [220].

В литературе имеются данные о появлении CRP в ротовой жидкости

при различной соматической патологии [189,99].

Так, было отмечено увеличение содержания данного белка в смешанной слюне у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [143,64].

В доступной литературе исследований СРП в ротовой жидкости у больных с ревматическими заболеваниями не представлено.

1.4. Возбудители заболеваний пародонта и ревматоидный артрит

Биоценоз ротовой полости представляет более 700 видов микроорганизмов, которые находятся между собой в состоянии динамического равновесия, поддерживаемого факторами иммунитета [91,107,145,121].

При воспалительных заболеваниях пародонта происходит устойчивое нарушение баланса между микроорганизмами. При этом на фоне выраженного роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов концентрация представителей резидентной микрофлоры уменьшается [29,14,181].

Ряд исследований, проведенных в последнее десятилетие, был направлен на идентификацию возбудителей болезней пародонта [89,134,199,84,45].

Бактериальной колонизации отводится важная роль в этиологии воспалительных заболеваний пародонта [48,98,176,113]. При этом влияние микробной инвазии зависит от защитных реакций организма [147,106,215,38].

Отмечено, что по мере увеличения глубины пародонтального кармана, наряду с грамположительными бактериями, такими как стрептококки, актиномицеты и др., увеличивается число анаэробных грамотрицательных бактерий [114,202,121,210].

Среди грамотрицательных микроорганизмов выделяют специфические виды - «пародонтопатогены», которые могут оказывать влияние на развитие

и прогрессирование заболеваний пародонта. На сегодняшний день к видам, обладающих высокой вирулентностью, относят: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Tannerella forsythensis* (*T. forsythensis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) и др. [199,94,223,18,4]. Высокая вирулентность данных микроорганизмов является пусковым фактором воспалительных и деструктивных процессов в тканях пародонта [16,14].

Особенность действия указанных бактерий заключается в выделении активных эндотоксинов. Липополисахариды грамотрицательных бактерий обладают токсическим действием за счет липида А, который вызывает повышенную продукцию цитокинов. Токсический эффект цитокинов на ткани пародонта связывают прежде всего с подавлением тканевой репарации и гиперактивацией остеокластов. При взаимодействии цитокинов с полиморфно-ядерными лейкоцитами, защитный эффект последних трансформируется в противоположный, что способствует деструкции тканей пародонта [13].

Socransky и соавторы в 1999 году описали так называемый «красный комплекс» микроорганизмов (*P.gingivalis*, *T.forsythia*, *T.denticola*). Обнаружение данного комплекса, по мнению авторов, свидетельствует о «конечной стадии» развития патогенности и устойчивости микробной ассоциации к защитным системам макроорганизма [202].

Протеолитические ферменты *P. gingivalis* могут активировать С – реактивный белок и нейтрофилы [180,170,154].

Установлено, что лизаты *T. denticola* подавляют пролиферативный ответ человеческих лимфоцитов на антигены. Кроме того, липопротеиновая фракция бактерий может оказывать влияние на защитные функции нейтрофилов [29].

Являясь облигатным анаэробом *P. gingivalis*, обнаруживается чаще в глубоких пародонтальных карманах [89,80].

A. actinomycetemcomitans и весь красный комплекс – это

бактериальные факторы риска развития пародонтита. Эти патогены вызывают воспалительный процесс в тканях пародонта у восприимчивых лиц [37].

Представленные в доступной литературе единичные исследования по изучению микробиологического пейзажа содержимого пародонтальных карманов у пациентов с РА носят фрагментарный и противоречивый характер [158,155,195].

В литературе имеются указания о содержании таких анаэробных микроорганизмов как *P. gingivalis*, *T. forsythensis* и *P. intermedia* в сыворотке крови и синовиальной жидкости пациентов с РА [211,77,93,141]. Авторы делают вывод о возможном влиянии данных микроорганизмов на развитие РА.

Существует точка зрения, что появление патогенного микроорганизма *Porphyromonas gingivalis* может служить механизмом повреждения иммунной толерантности или усиливать аутоиммунный ответ и, в конечном итоге, способствовать развитию РА у генетически предрасположенных больных [57,201].

Согласно данным Röhner E. и соавторов (2010), у пациентов с РА часто присутствуют очаги периапикальной инфекции. Авторы изучали прямое влияние *P. gingivalis* на апоптоз человеческих хондроцитов как один из возможных механизмов патогенеза в развитии РА. Молодые хондроциты были инфицированы *P. gingivalis*. Погибшие клетки изучались методом проточной цитометрии и флюорисцентной микроскопии. На основании полученных результатов авторы делают вывод о влиянии *P. gingivalis* на ранние и поздние стадии апоптоза человеческих хондроцитов, что позволяет высказать предположение об участии данного пародонтопатогена в патогенезе РА [120].

Bartold P.M. и соавторы (2010) полагают, что болезни пародонта являются экстрасиновиальными воспалительными заболеваниями, взаимосвязанными с РА. В своей работе авторы изучали влияние

внесуставного хронического воспаления на развитие и активность экспериментального артрита. В ходе эксперимента крысам были имплантированы полиуретановые губки с *P. gingivalis*. Затем была создана модель экспериментального артрита. По результатам исследования установлено, что более быстрое развитие тяжелого артрита отмечено у животных, инфицированных *P. gingivalis*. Авторы предполагают, что существующее ранее экстра-синовиальное хроническое воспаление, вызванное *P. gingivalis*, способствует возникновению артрита на модели животных [96].

В другом экспериментальном исследовании на мышах было показано, что быстрота развития артрита и его тяжесть были выше у мышей с предшествующим пародонтитом [175].

В ходе исследования на мышах с пародонтитом, вызванным *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis*, и экспериментальным артритом было установлено, что степень тяжести пародонтита коррелировала с уровнем цитокинов в сыворотке крови - $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, интерлейкина-17 [165].

Mikuls T.R. и соавторы (2009) выявили антитела к *P. gingivalis* в группах пациентов с РА (n=78), хроническим пародонтитом (n=39) и группе контроля (n=40), при этом частота встречаемости высокого титра антител к *P. gingivalis* статистически значимо не отличалась при сравнении группы пациентов с РА и группы пациентов с пародонтитом (без РА) (67% и 77% соответственно), превышая при этом показатель контрольной группы (40%, $p=0.002$). По мнению данных исследователей, пародонтит является фактором риска развития РА, наличие хронической инфекции (*P. gingivalis*) способствует развитию и прогрессированию РА [58].

Поскольку микроорганизмы зубного налета являются одной из значимых причин воспалительного процесса в пародонте [16,37,38] - первостепенным этапом в лечении заболеваний пародонта является снятие зубных отложений, успех которого зависит от приверженности пациента к назначениям врача, включая, прежде всего, способность поддерживать

адекватную гигиену полости рта [14]. В доступной литературе не представлено данных динамического наблюдения пациентов с ревматоидным артритом после проведения санации полости рта, включая профессиональную гигиену.

Резюме

Представленные немногочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что стоматологические аспекты РА изучены недостаточно. Малочисленность и противоречивость результатов исследований не позволяют оценить взаимосвязь основных стоматологических заболеваний (кариес зубов и его осложнения, воспалительные заболевания пародонта) и особенностей течения РА. В доступной нам литературе не представлено данных о состоянии полости рта у пациентов с РА в зависимости от наличия в крови РФ, маркеров воспаления, уровня Anti-MCV. Остаются практически не изученными вопросы, касающиеся оценки количественного и качественного состава микроорганизмов содержимого пародонтальных карманов у больных РА, взаимосвязи поражения пародонта и иммунологических особенностей смешанной слюны.

Между тем, изучение вышеперечисленных вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение качества оказания стоматологической помощи данной категории пациентов.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов

Настоящая работа выполнена в период с 2009 по 2012 гг. Набор пациентов с РА проводился на базе городского ревматологического отделения МУ «ЦГКБ №6» и городского ревматологического центра МАУ «ГКБ №40». Клиническая оценка полости рта осуществлялась на базе терапевтического отделения №1 стоматологической поликлиники ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России (главный врач - к.м.н., доцент Стати Т.Н.). Иммунологические исследования ротовой жидкости, крови выполнены в МУ «Клинико-диагностический центр» (главный врач – д.м.н., профессор Бейкин Я.Б.). ПЦР - диагностика содержимого пародонтальных карманов проведена в Федеральном государственном учреждении науки Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Роспотребнадзора (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора) г. Москва.

На проведение клинического исследования получено разрешение локального этического комитета УГМА.

Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации (1987г.) [62].

Критериями включения пациентов с РА в исследование являлись:

1. Установленный диагноз ревматоидного артрита.
2. Возраст до 55 лет (включительно).
3. Длительность заболевания не менее 2-х лет.
4. Отсутствие указаний в анамнезе и клинических проявлений иной тяжелой хронической соматической патологии.
5. Согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Наличие анамнестических указаний и клинических проявлений иной тяжелой хронической соматической патологии.

2. Синдром Шегрена.
3. Сахарный диабет.
4. Курение.
5. Отказ пациента участвовать в исследовании на любом из этапов.

У всех пациентов проанализирована имеющаяся медицинская документация (история болезни стационарного больного, выписки из предыдущих историй болезни, амбулаторная карта), результаты предшествующих инструментальных и лабораторных исследований для исключения сопутствующей соматической патологии.

Все пациенты были осмотрены врачом-ревматологом, который проводил объективную оценку воспалительных изменений в суставах, особенностей течения заболевания, степени воспалительной активности и функциональной недостаточности суставов.

С целью исключения сахарного диабета пациентам, вошедшим в исследование, проводилось определение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак.

Для исключения заболеваний, связанных с нарушением функций слюнных желез, выполнялась сиалометрия.

Сбор смешанной слюны (нестимулированной) в состоянии покоя проводился с утра натощак. Пациента в положении сидя просили опустить голову вниз, не глотать слюну и не двигать языком и губами во время всего периода сбора слюны. Слюна аккумулировалась в полости рта в течение двух минут, затем пациента просили сплюнуть все содержимое в пробирку. Процедуру сбора повторяли еще четыре раза, общее время сбора составляло десять минут. Скорость слюноотделения, выраженную в мл/мин, определяли как отношение общего объема собранной слюны ко времени сбора (10 минут).

Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное согласие на участие, доступ и обработку персональных данных, забор материалов для исследования (периферическая кровь, ротовая жидкость, содержимое

пародонтальных карманов).

В соответствии с целью и задачами в исследование были включены 87 пациентов с диагнозом ревматоидный артрит, в возрасте от 24 до 55 лет (средний возраст $40,71 \pm 0,84$ лет), из них 69 женщин (79,3%) и 18 мужчин (20,7%) (основная группа). Длительность заболевания у пациентов составляла в среднем $7,19 \pm 0,69$ лет.

Клиническая характеристика пациентов с РА, включенных в исследование, приведена в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1.

Клиническая характеристика пациентов с ревматоидным артритом

Параметр		Количество больных	
		Абс.	%
Пол	Женский	69	79,3
	Мужской	18	20,7
Средний возраст больных (лет) (M $\pm$ m)	$40,71 \pm 0,84$		
Средняя длительность РА (лет) (M $\pm$ m)	$7,19 \pm 0,69$		
Степень активности (DAS28)	умеренная (DAS28 3,2-5,1)	50	57,5
	Высокая (DAS 28 >5,1)	37	42,5
Функциональный класс	II	29	33,3
	III	58	66,7

У всех пациентов РА был выявлен РФ в сыворотке крови в диагностическом титре.

Активность заболевания оценивалась при помощи индекса DAS 28 [221]. При значениях индекса менее 3,2 активность РА считалась низкой, при значениях 3,2-5,1 - умеренной, при значениях более 5,1 - высокой.

Пациенты с РА, включенные в настоящее исследование, получали медикаментозную терапию по поводу основного заболевания. Из 87 обследованных 24 человека в течение последнего года постоянно принимали

глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе не более 7,5 мг в день (из расчета на преднизолон), 56 пациентов в течение последнего года в постоянном режиме принимали метотрексат в дозе от 7,5 до 15 мг в неделю. 7 пациентов в течение последних 12 месяцев базисной терапии не получали, принимали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Контрольную группу составили 42 человека, в возрасте от 24 до 55 лет (средний возраст $39,43 \pm 1,19$ года), из них 30 женщин (71,4 %) и 12 мужчин (28,6%) без указаний на соматическую патологию.

Пациенты с ревматоидным артритом не отличались по полу и возрасту от контрольной группы.

При изучении у 51 пациента с РА содержимого пародонтальных карманов была введена группа сравнения, в которую вошли 30 человек, средний возраст $40,12 \pm 1,17$ лет (от 24 до 55 лет), из них 6 мужчин (20%) и 24 женщины (80%) с ХГП, не страдающих ревматоидным артритом или другими ревматическими заболеваниями. Группа сравнения была сопоставима с основной группой по полу, возрасту и степени тяжести пародонтита.

30 пациентам основной группы и 22 пациентам контрольной группы была проведена санация полости рта: лечение кариеса и его осложнений, удаление зубов, не подлежащих консервативному лечению, профессиональная гигиена полости рта. Динамическое наблюдение пациентов после профессиональной гигиены полости рта включало оценку индексных показателей через 3 недели, 3 и 6 месяцев.

2.2. Методы клинического обследования

Стоматологическое обследование пациентов проводили по общепринятым методикам, включавшим клинические и рентгенологические методы.

При анализе жалоб обращали особое внимание на наличие кровоточивости десен при чистке зубов, болезненность со стороны десен при

приеме твердой пищи, подвижность зубов, наличие кариозных полостей.

При оценке анамнеза стоматологических заболеваний анализировали период появления их первых признаков и проводимого лечения.

Объективное обследование включало внешний осмотр и осмотр полости рта.

При осмотре полости рта, включая преддверие ротовой полости, определяли состояние слизистой оболочки, проводили оценку зубных рядов, краевое прилегание пломб, коронок, отмечали наличие разрушенных зубов, над - и поддесневых зубных отложений, состояние десны. Осмотр десны включал оценку ее цвета, консистенции, десневых сосочков, наличие пародонтальных карманов, их глубину. При осмотре десны определяли вид воспаления, характер течения (хроническое, в стадии обострения), распространенность (локализованное, генерализованное), тяжесть (легкая, средняя, тяжелая).

Степень поражения зубов определялась распространенностью (%) и интенсивностью кариеса – индексом КПУ и его компонентами: «К» (кариес), «П» (пломба), «У» (удаленный). Индекс КПУ представляет собой интегрированное значение всех стадий кариеса. Для оценки показателя использовали критерии ВОЗ для возрастной группы 35-44-летних [28]. Использовались следующие оценки уровня интенсивности кариеса:

- очень низкий (0,2-1,5)
- низкий (1,6-6,2)
- средний (6,3-12,7)
- высокий (12,8-16,2)
- очень высокий (16,3 и выше)

Для оценки гигиенического состояния полости рта использовался упрощенный индекс Грина и Вермильона (Green, Vermillion, 1969) - Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S). С помощью зубоврачебного зонда обследовались 6 зубов:

- 1.6,1.1,2.6,3.1 – вестибулярные поверхности;

- 3.6,4.6 – язычные поверхности.

Расчет индекса складывался из значений, полученных для каждого компонента индекса, разделенных на количество обследованных поверхностей, с последующим суммированием обоих значений.

Коды и критерии зубного налета и зубного камня:

0 - не обнаружен

1 - покрывает не более 1/3 поверхности коронки зуба

2 - покрывает до 2/3 поверхности зуба

3 - покрывает более 2/3 поверхности зуба

$$\text{ОHI-S} = \frac{\text{Сумма значений налета}}{\text{Количество поверхностей}} + \frac{\text{Сумма значений камня}}{\text{Количество поверхностей}}$$

При интерпретации полученных значений использовались значения, представленные в табл. 2.2.1. [23]:

Таблица 2.2.1.

Оценка значений индекса ОHI-S

Значение	Оценка	Оценка гигиены полости рта
0-0,6	низкий	хорошая
0,7-1,6	средний	удовлетворительная
1,7-2,5	высокий	неудовлетворительная
> 2,5	очень высокий	плохая

Оценка гигиенического статуса пациентов РА проводилась с помощью разработанной нами анкеты, состоящей из 11 вопросов (табл.2.2.2). Анкета включала вопросы по уходу за полостью рта, появление первых признаков заболеваний твердых тканей зубов и пародонта, причины удаления зубов, частоту обращений к стоматологу.

Анкета оценки гигиенического статуса

Вопросы	Варианты ответа
1. Как часто Вы чистите зубы?	1. 2 раза в день 2. 1 раз в день 3. Реже 1-го раза в день
2. Как часто Вы меняете зубную щетку?	1. 1 раз в 3 месяца 2. 1 раз в 6 месяцев 3. Реже, чем раз в 6 месяцев
3. Как часто Вы используете зубную нить?	1. 2 раза в день 2. 1 раз в день 3. Реже 4. Не использую
4. Пользуетесь ли Вы ополаскивателями для полости рта?	1. Да 2. Нет
5. Как часто Вы посещаете стоматолога?	1. 1 раз в 6 месяцев 2. 1 раз в год 3. 1 раз в несколько лет 4. Только при наличии боли
6. Когда впервые появился симптом кровоточивости десен?	1. До 20 лет 2. 20-25 лет 3. 25-30 лет 4. Позже 30 лет
7. Когда появились первые симптомы заболевания твердых тканей зубов?	1. До 20 лет 2. 20-25 лет 3. 25-30 лет 4. Позже 30 лет
8. По поводу чего у Вас имеются удаленные зубы?	1. Периодонтит 2. Разрушение коронки зуба 3. Подвижность зуба
9. Когда был удален первый зуб (постоянный)?	1. До 20 лет 2. 20-25 лет 3. 25-30 лет 4. Позже 30 лет
10. Когда появились первые признаки заболевания суставов?	1. До 20 лет 2. 20-25 лет 3. 25-30 лет 4. Позже 30 лет
11. Отмечаете ли Вы ухудшение состояния зубов и десен в последние годы?	1. Да 2. Нет 3. Затрудняюсь ответить

Для оценки распространенности воспалительного процесса в области десны применяли папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в

модификации Parma (1960) [17]. Оценку воспалительного процесса проводили следующим образом:

- воспаление сосочка — 1 балл;
- воспаление маргинальной десны — 2 балла;
- воспаление альвеолярной десны — 3 балла.

Оценивали состояние десны у каждого зуба. Индекс вычисляли по следующей формуле:

$$PMA = \frac{\Sigma \times 100\%}{3 \times \text{число зубов}}$$

где Σ – сумма показателей всех имеющихся зубов

Степень поражения тканей пародонта оценивали с помощью пародонтального индекса (ПИ) (Russel, 1956) [14].

Использовались следующие критерии оценки:

- 0 - признаки воспаления отсутствуют;
- 1- легкое воспаление десны, не охватывающее зуб со всех сторон;
- 2- гингивит (без нарушения эпителиального прикрепления);
- 4- при возможности рентгенологического исследования: исчезновение замыкающих кортикальных пластинок на вершинах альвеолярного отростка;
- 6-наличие пародонтального кармана, нарушения функции нет, зуб неподвижен;
- 8-выраженная деструкция тканей пародонта, зуб подвижен, может быть смещен.

Проводили исследование всех зубов. Значение индекса определяли делением суммы баллов каждого зуба на общее число имеющихся зубов.

При интерпретации полученных результатов использовали следующие оценки степени тяжести поражения пародонта:

- легкая степень заболевания – ПИ от 0,1 до <1,5;
- средняя степень тяжести – ПИ от 1,5 до 4,0;
- тяжелая степень патологии пародонта – ПИ от 4,0 до 8,0.

Подвижность зубов определяли с помощью стоматологического

пинцета по шкале Miller в модификации Fleszar (1980) [14]:

- 0-зуб устойчив, физиологическая подвижность;
- 1- смещение зуба в вестибулооральном направлении не более 1 мм;
- 2- смещение зуба в вестибулооральном и медиодистальном направлении более 1-2 мм;
- 3- смещение зуба во всех направлениях.

Зондирование пародонтальных карманов проводили с четырех сторон (дистальной, вестибулярной, медиальной, язычной/небной) каждого зуба с помощью пародонтального зонда, маркированного по ВОЗ (0,5; 3,5; 5,5; 8,5; 11,5 мм). Глубину пародонтального кармана измеряли как расстояние от края десны до самой глубокой точки кармана. При наличии рецессии десны клиническую потерю прикрепления определяли, суммируя расстояние от эмалево-цементной границы до края десны и от десневого края до самой глубокой точки пародонтального кармана. Наиболее глубокий карман при зондировании определял окончательную оценку.

Для оценки состояния твердых тканей зубов и пародонта применяли рентгенологический метод обследования - преимущественно ортопантомографию. Ортопантомографию проводили на аппарате Orthophos 3 ("Sirona", Германия). Определяли наличие пломб с нарушением краевого прилегания, очагов периапикальной инфекции, степень деструкции костной ткани межальвеолярных перегородок со снижением их высоты, ее распространенность. Для уточнения возможности консервативного лечения проводили внутривитальные контактные рентгенограммы зубов.

Санация полости рта включала лечение кариеса и его осложнений, удаление зубов, не подлежащих консервативному лечению, профессиональную гигиену полости рта. Профессиональная гигиена проводилась по стандартной схеме [23]. Проводили окрашивание зубов красителем - 4% раствором эритрозина, затем пациенту демонстрировали окрашенные участки, обучали правилам и методике гигиены полости рта. После полоскания полости рта раствором фурацилина 0,02% налет удаляли

циркулярной щеткой и пастой Detartrine (Septodont), для снятия над- и поддесневых зубных отложений применяли пьезоэлектрический ультразвук Pieson MiniMaster (EMS). Затем осуществляли медикаментозную обработку (3% перекись водорода + 0,05% хлоргексидина биглюконат + 0,02% фурацилин в соотношении 1:1). После удаления минерализованных зубных отложений проводили полирование зубов с использованием мягких резиновых чашечек Pro-cup (Kerr) и пастой Cleanic (Kerr), аппроксимальные поверхности очищали флоссами или полировочными полосками. Одновременно со снятием мягких и твердых зубных отложений проводили шлифовку и полировку реставраций, удаление нависающих краев пломб, устраняли естественные ретенционные пункты зубов (желобки, впадины, неровности). В конце процедуры зубы покрывали фторсодержащим лаком – Fluocal (Septodont), проводили аппликацию «Метрогил дента» на десну. Проводили подбор средств индивидуальной гигиены и инструктаж по их применению с демонстрацией на муляжах. После проведения профессиональной гигиены давали рекомендации: чистка зубов 2 раза в день после еды, лечебно-профилактической зубной пастой «Parodontax» (GlaxoSmithKline) в течение 1 месяца; ополаскиватель «Parodontax extra 0,2%» (GlaxoSmithKline) 2 раза в день в течение 7 дней.

2.3. Лабораторные методы исследования

2.3.1. Иммунологические методы исследования ротовой жидкости

Иммунологическое исследование ротовой жидкости и периферической крови проводилось в МУ «Клинико-диагностический центр» (заведующая иммунологической лабораторией - к.м.н. Лагерева Ю.Г.).

Количественное определение секреторного IgA (sIgA) в ротовой жидкости проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем sIgA ELISA («ImmunDiagnostik»).

Количественное содержание лизоцима определяли методом

иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Lysozym ELISA («ImmunDiagnostik»).

В ротовой жидкости определяли содержание цитокинов $\text{TNF}\alpha$, IL-10 методом иммуноферментного анализа с использованием наборов интерлейкин-10-ИФА-Бест (ЗАО «Вектор-Бест» и альфа-ФНО-ИФА-Бест (ЗАО «Вектор-Бест»).

Определение антител класса IgG к модифицированному цитруллинированному виментину (Anti-MCV) в смешанной слюне осуществляли методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа.

2.3.2. Иммунологические исследования периферической крови

Забор периферической крови осуществлялся в утренние часы натощак (время забора крови совпадало с плановым забором в стационаре) в объеме 8 мл в пробирки, не содержащие антикоагулянта. Образцы транспортировались в течение двух часов в лабораторию.

Количественное содержание С-реактивного протеина определяли методом иммунефелометрии с использованием тест-систем Turbox C-reactive protein («Orion Diagnostica Oy») на нефелометре Turbox plus.

Содержание IgM РФ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем IgM Rheumatoid Factor ELISA производства «Euroimmun».

Содержание цитокинов $\text{TNF}\alpha$, IL-10 в сыворотке периферической крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов интерлейкин-10-ИФА-Бест (ЗАО «Вектор-Бест» и альфа-ФНО-ИФА-Бест (ЗАО «Вектор-Бест»).

Определение антител класса IgG к модифицированному цитруллинированному виментину (Anti-MCV) в сыворотке крови осуществляли методом непрямого твердофазного иммуноферментного

анализа.

2.3.3. Молекулярно-биологическое исследование содержимого пародонтальных карманов

Взятие клинического материала для исследования проводили путем погружения стерильного бумажного штифта (размер №25) с помощью пинцета в пародонтальные карманы на 20 секунд. Затем штифты переносили в пробирку с 0,5 мл консервирующего раствора «Транспортная среда с муколитиком (ТСМ)» производства ЦНИИЭ и помещали в термоконтейнеры с хладоэлементами, в течение нескольких часов отправляли в лабораторию, где их подвергали глубокой заморозке в низкотемпературных холодильниках (-70 C) до момента лабораторной обработки.

Молекулярно-биологическое исследование методом полимеразной цепной реакции в количественном формате в режиме реального времени выполнена в научной лаборатории ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва). ДНК маркерных пародонтопатогенов *T. forsythensis*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* экстрагировали с помощью набора реагентов «РИБО-преп» производства ЦНИИЭ в соответствии с инструкцией. Амплификацию специфических участков ДНК перечисленных патогенов выполняли с использованием праймеров, разработанных в ЦНИИЭ, позволяющих идентифицировать данные микроорганизмы. Одновременно с образцами, полученными от пациентов, амплифицировали искусственно синтезированные стандартные образцы, содержащие участки ДНК исследуемых пародонтопатогенов в известной концентрации. Результаты амплификации ДНК-стандартов использовали для построения калибровочных кривых и оценки концентраций пародонтопатогенов в клинических образцах. Для проведения амплификации и детекции в режиме реального времени использовали амплификатор «Rotor Gene 6000» («Corbett Research», Австралия).

2.4. Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Отсутствие достоверных отличий распределения от нормального позволило использовать t-критерий Стьюдента для определения достоверности различий. При использовании критерия Стьюдента для множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Различия выборок по качественным признакам проводились по критерию χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент парной корреляции Пирсона, характеризующий степень линейной взаимосвязи между переменными в выборке.

Глава 3. СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Обследовано 87 пациентов с достоверным ревматоидным артритом в возрасте $42,25 \pm 0,84$ (от 24 до 55 лет), из них 65 женщин (74,7 %) и 22 мужчины (25,3%). Контрольную группу составили 42 человека, средний возраст $39,43 \pm 1,19$ года (от 24 до 55 лет), из них 30 женщин (71,4 %) и 12 мужчин (28,6%) без указаний на соматическую патологию. Пациенты с ревматоидным артритом не отличались по полу и возрасту от контрольной группы ($p > 0,05$).

3.1. Оценка интенсивности кариеса зубов у пациентов с ревматоидным артритом

На первом этапе исследования были изучены стоматологические жалобы пациентов с РА в сравнении с контрольной группой. При анализе жалоб выявлено, что наиболее часто больных основной группы беспокоило частичное отсутствие зубов (89,6%) (табл. 3.1.1). На 2-м месте по частоте встречаемости была жалоба на кровоточивость десен (74,7%), затем по частоте следовало указание на боль от температурных и химических раздражителей (71,3%). Реже пациенты отмечали наличие разрушенных зубов (62,0%), предъявляли жалобы на неприятный запах изо рта (24,1%), обнажение корней зубов (20,6%), подвижность зубов (17,2%), боль в височно-нижнечелюстном суставе (16,1%), изменение положения зубов (10,3%).

При сравнении частоты встречаемости различных стоматологических жалоб у больных РА с контрольной группой выявлено, что практически по всем позициям жалобы доминировали у пациентов основной группы ($p < 0,05$).

Таблица 3.1.1

Стоматологические жалобы пациентов с ревматоидным артритом (абс. и %)

Жалобы	Группа РА (n=87)	Контрольная группа (n=42)	p
Частичное отсутствие зубов	78 (89,6%)	14 (33,3%)	<0,001
Кровоточивость десен	65 (74,7%)	11 (26,1%)	<0,001
Боль от температурных и химических раздражителей	62 (71,3%)	18 (42,8%)	<0,01
Наличие разрушенных зубов	54 (62,0%)	9 (21,4%)	<0,001
Неприятный запах изо рта	21(24,1%)	6 (14,2%)	>0,05
Обнажение корней зубов	18 (20,6%)	3 (7,1%)	<0,05
Подвижность зубов	15(17,2%)	2 (4,8%)	<0,05
Боль в височно-нижнечелюстном суставе	14 (16,1%)	2 (4,8%)	<0,05
Изменение положения зубов	9 (10,3%)	1 (2,4%)	=0,05

При объективном обследовании пациентов с РА выявлена 100% распространенность кариеса.

Значение индекса КПУ был статистически значимо выше в основной группе, чем в группе контроля, и составило соответственно $19,87 \pm 0,65$ и $12,85 \pm 0,83$ ($p < 0,001$). (рис. 3.1.1). Это свидетельствует о том, что у пациентов основной группы степень поражения твердых тканей зубов выше, чем в контрольной группе.

Для оценки нуждаемости в терапевтическом лечении и возможности сохранения пораженных зубов нами был проведен структурный анализ индекса КПУ. Анализ структуры интенсивности кариеса зубов в основной группе выявил неблагоприятную клиническую картину (табл. 3.1.2).

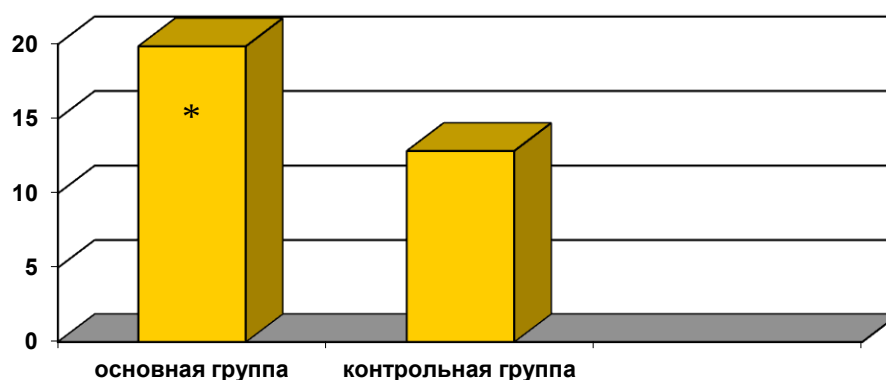


Рис. 3.1.1. Показатели индекса КПУ в основной и контрольной группе

* $p < 0,001$

Таблица 3.1.2.

Структура индекса КПУ в основной и контрольной группах
($M \pm m$)

Структура КПУ	Основная группа n=87	Контрольная группа n=42	p
К	6,29±0,44	2,76±0,40	<0,001
П	5,52±0,47	7,95±0,72	<0,01
У	7,38±0,67	1,95±0,53	<0,001

Так, у пациентов с РА превалировал показатель «У» (удаленных зубов), среднее значение которого составило $7,38 \pm 0,67$, что превышало в 4 раза среднее значение этого показателя в группе сравнения ($1,95 \pm 0,53$) ($p < 0,001$). На втором месте в структуре индекса КПУ находился показатель кариеса («К»), среднее значение которого составило у пациентов с РА $6,29 \pm 0,44$ по сравнению с $2,76 \pm 0,40$ в группе контроля ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о высокой степени кариозного поражения твердых тканей зубов у пациентов с РА.

Средний показатель санированных зубов («П») составил в группе РА $5,52 \pm 0,47$ и был статистически значимо ниже группы контроля - $7,95 \pm 0,72$ ($p < 0,01$).

Таким образом, у лиц с ревматоидным артритом в структуре индекса интенсивности кариеса преобладали удаленные и кариозные зубы. Это может быть обусловлено, с одной стороны, отсутствием или недостаточностью проводимых профилактических и лечебных мероприятий, а, с другой, поздней обращаемостью пациентов за стоматологической помощью.

Для планирования лечебных мероприятий важным аспектом является изучение глубины поражения твердых тканей зубов, в связи с чем проанализированы показатели осложненного и неосложненного кариеса в основной и контрольной группах (табл. 3.1.3). Среднестатистическое значение осложненных форм кариеса в структуре «К» в группе больных РА составило $3,64 \pm 0,31$, тогда как в контрольной группе этот показатель был $0,94 \pm 0,7$ ($p < 0,01$). Неосложненные формы кариеса также преобладали у пациентов основной группы, составляя в среднем $2,66 \pm 0,21$ по сравнению с показателем контрольной группы $1,86 \pm 0,28$ ($< 0,05$).

Таблица 3.1.3.

Формы кариеса у пациентов с ревматоидным артритом
($M \pm m$)

Форма кариеса	Группа РА n=87	Контрольная группа n=42	P
Неосложненный кариес	$2,66 \pm 0,21$	$1,86 \pm 0,28$	$< 0,05$
Осложненный кариес	$3,64 \pm 0,31$	$0,9 \pm 0,16$	$< 0,01$

В структуре осложненного кариеса в основной группе преобладали хронические формы периодонтита, удельный вес которых составил (84,6%).

Следует отметить, что в ряде случаев зубы с осложненными формами кариеса не подлежали консервативному лечению. В основной и контрольной группах клинически и рентгенологически было изучено соотношение зубов, где есть возможность терапевтического лечения зубов, и где показано

удаление (рис. 3.1.2). Согласно полученным данным, у пациентов группы РА в 52,1% случаев осложненных форм кариеса необходимо хирургическое лечение, то есть удаление зубов.

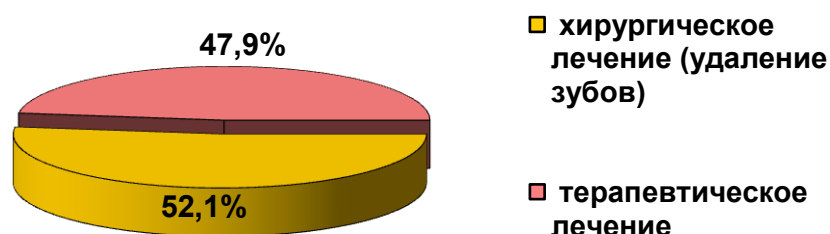


Рис. 3.1.2. Методы лечения осложненных форм кариеса у пациентов с ревматоидным артритом

На рис. 3.1.3. представлены основные причины необходимости удаления зубов с осложненными формами у больных основной группы.



Рис. 3.1.3. Показания к удалению зубов с осложненными формами кариеса у пациентов с ревматоидным артритом

Наиболее частой причиной для формирования показаний к хирургическому лечению в группе больных РА явилось обширное разрушение коронковой части зуба, не подлежащее её восстановлению (44%).

Для оценки влияния длительности ревматоидного артрита на показатель КПУ зубов основная группа была разделена на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили 48 человек с длительностью заболевания 5 лет и более, во вторую подгруппу вошли 39 пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет. При длительности РА 5 лет и более значение показателя КПУ составило $19,85 \pm 0,62$, при давности болезни менее 5 лет - $18,67 \pm 0,51$ ($p > 0,05$).

Данные индекса КПУ проанализированы в зависимости от степени активности воспалительного процесса. Для оценки активности РА был использован комбинированный индекс DAS28. В исследованной группе пациентов с РА у 50 человек определялась умеренная активность заболевания (DAS28- 3,2-5,1), у 37 пациентов имелись признаки высокой степени активности (DAS28 $> 5,1$). При сопоставлении показателя КПУ в указанных подгруппах больных РА выявлено, что интенсивность кариеса зубов статистически значимо увеличивалась по мере нарастания воспалительной активности основного заболевания ($p < 0,05$) (рис. 3.1.4.).

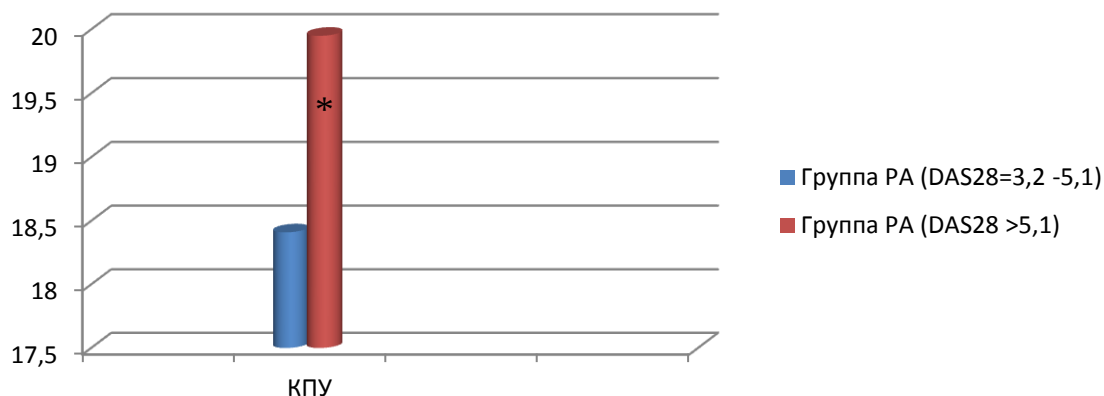


Рис. 3.1.4. Показатель интенсивности кариеса зубов в зависимости от степени активности воспалительного процесса у пациентов с ревматоидным артритом (по DAS 28)

* $p < 0,05$

Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между маркером воспаления СРП и уровнем КПУ ($r=0,42$, $p < 0,05$), что подтверждает

нарастание интенсивности кариеса при увеличении системного воспаления. Статистически значимых корреляционных связей между уровнем РФ в сыворотке крови, содержанием антител к цитрулинированному виментину и показателем КПУ не установлено ($r=0,28$ и $r=0,32$ соответственно, $p>0,05$).

Все пациенты с РА, включенные в настоящее исследование, получали медикаментозную терапию по поводу основного заболевания. Из 87 обследованных больных РА 24 человека (1-я подгруппа) в течение последнего года постоянно принимали глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе не более 7,5 мг в день (из расчета на преднизолон), 56 пациентов (2-я подгруппа) в течение последнего года в постоянном режиме принимали метотрексат в дозе от 7,5 до 15 мг в неделю. 7 пациентов в течение последних 12 месяцев базисной терапии не получали, принимали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), данная подгруппа в сопоставление нами не включена в связи с малочисленностью. При сопоставлении среднего показателя КПУ в подгруппах больных РА, получавших преднизолон или метотрексат, статистически значимо показатель был выше при лечении глюкокортикостероидами ($21,19 \pm 0,84$ и $18,26 \pm 0,58$ соответственно, $p<0,005$) (рис. 3.1.5.).

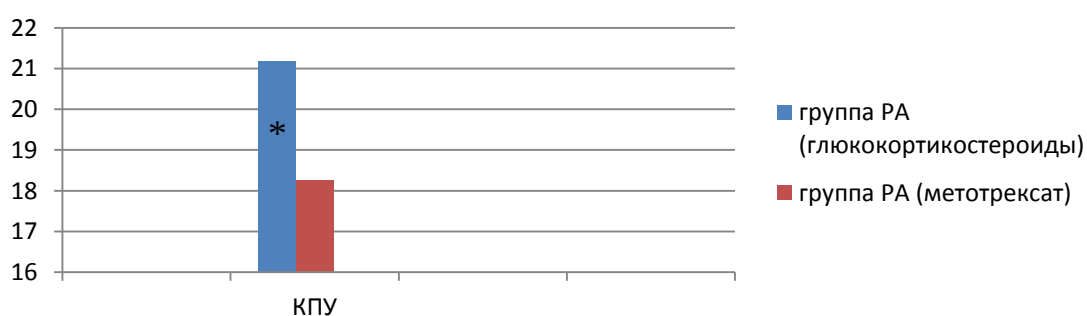


Рис 3.1.5. Показатель интенсивности кариеса зубов у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от проводимой терапии

* $p<0,005$

Это может свидетельствовать о том, что длительный прием глюкокортикостероидов негативно влияет на твердые ткани зубов.

Известно, что ревматоидным артритом болеют преимущественно женщины [34]. Сравнение уровня КПУ у больных РА в зависимости от пола выявило значимые различия (рис. 3.1.6). Так, показатель интенсивности кариеса у женщин составил $19,83 \pm 0,42$, тогда как у мужчин – $17,35 \pm 0,31$ ($p < 0,001$). Возможно, выявленные гендерные различия связаны с особенностями гормонального профиля мужчин и женщин.

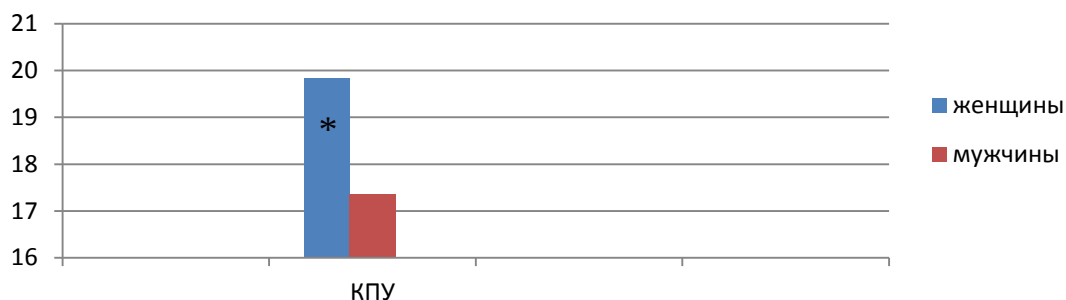


Рис. 3.1.6. Показатель интенсивности кариеса зубов у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от пола

* $p < 0,001$

Таким образом, в результате исследования выявлена высокая интенсивность кариеса у пациентов с РА в сравнении с контрольной группой. Уровень КПУ нарастал по мере увеличения воспалительной активности РА, а также при проведении терапии глюкокортикостероидами. Установлены гендерные различия показателя КПУ у больных РА с более высоким его значением у женщин.

3.2. Оценка гигиены полости рта у пациентов с ревматоидным артритом

Гигиенический уход за полостью рта остается первостепенной мерой профилактики кариеса и заболеваний пародонта [6,26,37]. Поэтому на следующем этапе исследования проведена оценка гигиены полости рта у пациентов, страдающих РА.

Гигиенический статус изучали на основании данных объективного

обследования полости рта и оценки гигиенического индекса ОНІ-S. В основной группе больных РА индекс ОНІ-S статистически значимо превышал показатель контрольной группы и составил $2,18 \pm 0,05$ по сравнению с $1,05 \pm 0,06$ соответственно ($p < 0,001$) (Рис. 3.2.1).

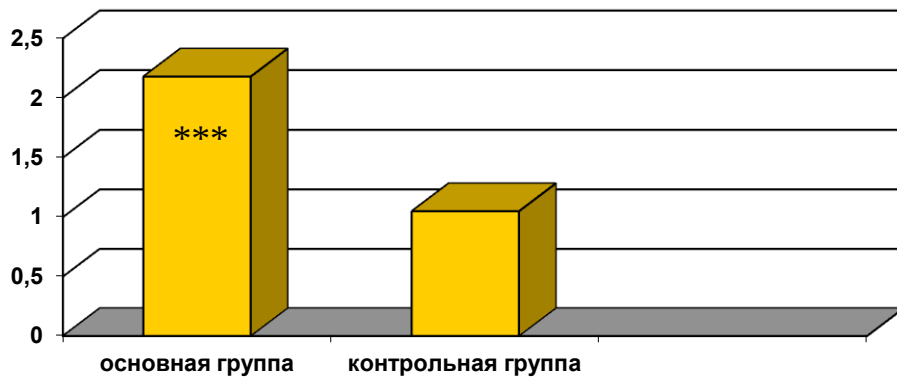


Рис. 3.2.1. Показатель ОНІ-S в основной и контрольной группе

*** $p < 0,001$

Далее подвергли анализу взаимосвязь между гигиеной полости рта и длительностью основного заболевания. Для этого пациенты с РА были разделены на две подгруппы в зависимости от длительности заболевания. Первую подгруппу составили 48 человек с длительностью заболевания 5 лет и более, во вторую подгруппу вошли 39 пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет. Статистически значимых различий в гигиеническом индексе в обеих подгруппах не установлено ($2,27 \pm 0,08$ и $2,19 \pm 0,07$ соответственно, $p > 0,05$).

Для оценки состояния гигиены полости рта у пациентов РА в зависимости от степени активности основная группа была разделена на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили 50 пациентов с умеренной воспалительной активностью (DAS 28 - $3,2-5,1$), вторую - 37 больных с выраженной степенью воспалительной активности (DAS28 $> 5,1$). При сопоставлении среднестатистического значения индекса ОНІ-S в сравниваемых подгруппах установлено, что значение данного показателя возрастало при увеличении воспалительной активности РА ($p < 0,05$) (рис.

3.2.2). Можно полагать, что по мере нарастания воспаления происходит ограничение функции суставов и увеличивается их болезненность, что затрудняет фиксацию и движения зубной щеткой и, соответственно, страдает качество гигиены полости рта.

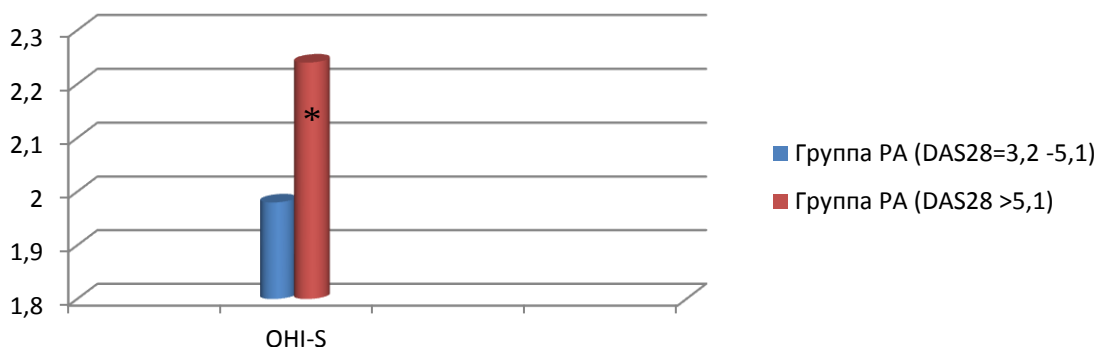


Рис. 3.2.2. ОHI-S в зависимости от степени активности воспалительного процесса у пациентов с ревматоидным артритом (по DAS 28)

* $p < 0,05$

Одной из причин плохой гигиены ротовой полости может являться недостаточный уровень знаний по уходу. Поэтому далее были проанализированы базовые знания по гигиене полости рта пациентов с РА (табл.3.2.1).

При анализе данных анкетирования выявлено, что большинство пациентов - 54 человека (62,1%) чистили зубы 2 раза в день, 28 человек (32,2%) чистили 1 раз в день, 5 человек (5,7%) проводили чистку зубов реже. Замену зубной щетки раз в 3 месяца проводили только 28 человек (32,2%), большинство анкетизируемых меняли зубную щетку раз в полгода - 51 человек (58,6%). В подавляющем большинстве пациенты основной группы не использовали флосс - 72 человека (82,8%).

Таблица 3.2.1.

Результаты анкетирования пациентов с ревматоидным артритом по гигиеническому уходу за полостью рта (1-я часть анкеты)

(абс. число и %)

Вопрос анкеты	Группа РА (n=87)		Контрольная группа (n=42)	
	Абс.	%	Абс.	%
Как часто Вы чистите зубы?				
1. 2 раза в день	54	62,1	33	78,6*
2. 1 раз в день	28	32,2	9	21,4
3. Реже 1-го раза в день	5	5,7	0	0*
Как часто Вы меняете зубную щетку?				
1. 1 раз в 3 месяца	28	32,2	14	33,3
2. 1 раз в 6 месяцев	51	58,6	24	57,1
3. Реже, чем раз в 6 месяцев	8	9,2	4	9,6
Как часто Вы используете зубную нить?				
1. 2 раза в день	2	2,3	2	4,8
2. 1 раз в день	5	5,7	8	19,1*
3. Реже	8	9,2	7	16,6
4. Не использую	72	82,8	25	59,5**
Пользуетесь ли Вы ополаскивателями для полости рта?				
1. Да	56	64,4	20	47,6
2. Нет	31	35,6	22	52,4
Как часто Вы посещаете стоматолога?				
1. 1 раз в 6 месяцев	4	4,6	3	7,1
2. 1 раз в год	11	12,6	12	28,6*
3. 1 раз в несколько лет	19	21,8	11	26,2
4. Только при наличии боли	53	61	16	38,1*

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Вместе с тем, больше половины пациентов основной группы использовали ополаскиватели для полости рта - 56 человек (64,4%). Возможно, такая частота использования ополаскивателя была связана с симптомами кровоточивости десен и попыткой его купирования. Посещаемость стоматолога была очень низкой, в большинстве случаев

пациенты посещали стоматолога только при наличии боли - 53 человека (61%), раз в несколько лет обращались за стоматологической помощью 19 человек (21,8%), раз в год – 11 человек (12,6%), и только 4 человека (4,6%) своевременно наносили визит к специалисту раз в полгода. Пациенты контрольной группы по сравнению с основной чаще чистили зубы 2 раза в день, пользовались 1 раз в день зубной нитью и посещали стоматолога 1 раз в год ($p < 0,05$).

Вторая часть анкеты включала вопросы, касающиеся анамнестических данных стоматологических заболеваний у больных РА: первые признаки заболевания твердых тканей зубов и пародонта, причины удаления зубов, а также длительность основного заболевания.

Как было отмечено ранее, большинство пациентов с РА беспокоила кровоточивость десен - 65 человек (74,7%). Согласно данным анкеты, первые признаки кровоточивости десен 23 человека отметили после 30 лет (35,4%), 21 пациент (32,3%) указали промежуток 25-30 лет, 17 анкетированных (26,1%) отметили появление симптомов кровоточивости в 20-25 лет (табл. 3.2.2). Возраст появления заболеваний твердых тканей постоянных зубов (осложненные и неосложненные формы кариеса) у большинства пациентов основной группы составил до 18 лет (63,2%). Причиной удаления зубов в 49,5% случаев была периапикальная инфекция, в 41,4% - разрушение коронковой части зуба, не подлежащее восстановлению, в 9,2% - подвижность зуба. При изучении анамнестических данных о давности удаления зубов установлено, что в 41,4% удаление было проведено в возрасте 20-25 лет, у 37,9% - в возрасте 25-30 лет.

При проведении корреляционного анализа установлены статистически достоверные связи между индексом ОНІ-S и степенью функциональной недостаточности суставов ($r=0,38$, $p<0,05$), что свидетельствует о том, что по мере прогрессирования деструктивных изменений в суставах кистей рук с нарушением их функций процесс гигиены полости рта затрудняется.

Результаты анкетирования пациентов с РА (n=87) о возникновении первых признаков стоматологических заболеваний и основного заболевания
(2-я часть анкеты) (абс. число и %)

Вопрос анкеты	Абс.	%
Когда впервые появился симптом кровоточивости десен?		
1. До 20 лет	4	6,2
2. 20-25 лет	17	26,1
3. 25-30 лет	21	32,3
4. Позже 30 лет	23	35,4
Когда появились первые симптомы заболевания твердых тканей зубов		
1. До 20 лет	55	63,2
2. 20-25 лет	22	25,3
3. 25-30 лет	8	9,2
4. Позже 30 лет	2	2,3
По поводу чего у Вас имеются удаленные зубы?		
1. Периодонтит	43	49,4
2. Разрушение коронки зуба	36	41,4
3. Подвижность зуба	8	9,2
Когда был удален первый зуб (постоянный)?		
1. До 20 лет	12	13,8
2. 20-25 лет	36	41,4
3. 25-30 лет	33	37,9
4. Позже 30 лет	6	6,9
Когда появились первые признаки заболевания суставов?		
1. До 20 лет	-	-
2. 20-25 лет	2	2,3
3. 25-30 лет	10	11,5
4. Позже 30 лет	75	86,2
Отмечаете ли Вы ухудшение состояния зубов и десен в последние годы		
1. Да	38	43,7
2. Нет	27	31
3. Затрудняюсь ответить	22	25,3

Таким образом, установлено ухудшение гигиены полости рта у пациентов с РА по сравнению с группой контроля по данным индекса ОНI-S. Снижение качества гигиены увеличивалось по мере роста воспалительной

активности РА и функциональных ограничений суставов. Кроме того, неудовлетворительная и плохая гигиена полости рта у пациентов РА может быть обусловлена недостаточными знаниями об индивидуальной гигиене, установленными по результатам анкетирования.

3.3. Состояние тканей пародонта у пациентов с ревматоидным артритом

В основной группе больных РА индекс РМА статистически значимо превышал показатель контрольной группы: $62,96 \pm 3,29$ и $34,25 \pm 4,61$ соответственно, $p < 0,001$ (табл. 3.3.1). Аналогичная тенденция выявлена при оценке ПИ: в основной группе ПИ статистически значимо выше значения индекса контрольной группы: $3,81 \pm 0,11$ и $1,49 \pm 0,08$ соответственно, $p < 0,001$.

Таблица 3.3.1.

Индексная оценка состояния пародонта у пациентов с ревматоидным артритом ($M \pm m$)

Индекс	Группа РА n=87	Контрольная группа n=42	P
РМА	$62,96 \pm 3,29$	$34,25 \pm 4,61$	$p < 0,001$
ПИ	$3,81 \pm 0,11$	$1,49 \pm 0,08$	$p < 0,001$

Далее проанализирована взаимосвязь между длительностью основного заболевания и распространенностью, тяжестью воспалительного процесса в тканях пародонта. Как описано ранее, пациенты РА были разделены на две подгруппы в зависимости от длительности заболевания: 1 подгруппа – 48 человек с длительностью РА 5 лет и более; вторую подгруппу составили 39 человек с давностью анамнеза по РА менее 5 лет. Выявлено, что РМА и ПИ были достоверно выше в подгруппе больных с длительностью РА 5 лет и более ($p < 0,05$) (табл. 3.3.2). Так, среднестатистическое значение РМА в подгруппе пациентов с длительностью РА 5 лет и более составило $64,97 \pm 2,12$, в подгруппе РА с длительностью заболевания менее 5 лет -

58,36±2,34 ($p<0,05$). Значение индекса ПИ у пациентов первой подгруппы составило 4,05±0,17, в то время как у пациентов с РА второй подгруппы - 3,54±0,15($p<0,05$).

Полученные данные дают основание полагать, что при увеличении длительности аутоиммунного заболевания РА нарастает распространенность и степень тяжести заболеваний пародонта.

Таблица 3.3.2.

Индексная оценка состояния пародонта в зависимости от длительности ревматоидного артрита ($M \pm m$)

индекс	Длительность РА 5 лет и более n=48	Длительность РА менее 5 лет n=39	p
РМА	64,97±2,12	58,36±2,34	< 0,05
ПИ	4,05±0,17	3,54±0,15	< 0,05

В таблице 3.3.3 представлены значения РМА и ПИ в зависимости от степени активности воспалительного процесса у больных РА (по DAS 28). Первую подгруппу составили 50 человек с умеренной воспалительной активностью (DAS 28 3,2-5,1), вторая подгруппа сформирована из 37 пациентов с РА, имевших признаки выраженной активности (DAS 28 > 5,1). При сравнительной оценке индекса РМА в подгруппах больных РА с умеренной и выраженной степенью воспалительной активности основного заболевания установлено статистически значимое увеличение индекса РМА в подгруппе больных с высокой степенью активности (DAS 28>5,1): 66,93±2,96 в сравнении с 56,89±4,09 ($p=0,05$). Аналогичный характер имели среднестатистические значения ПИ в сравниваемых подгруппах: 3,56±0,16 и 4,01±0,15 соответственно ($p<0,05$).

Можно предположить, что по мере прогрессирования активности аутоиммунного воспаления соединительной ткани будет нарастать

распространенность и тяжесть воспаления в тканях пародонта.

Таблица 3.3.3.

Индексная оценка состояния пародонта в зависимости от степени активностивоспалительного процесса у пациентов с ревматоидным артритом (по DAS 28) ($M \pm m$)

Индекс	Группа РА DAS 28 – 3,2-5,1 n=50	Группа РА DAS 28 >5,1 n=37	p
РМА	56,89±4,09	66,93±2,96	= 0,05
ПИ	3,56±0,16	4,01±0,15	< 0,05

При сравнительной оценке РМА и ПИ в подгруппах больных РА, получавших базисную терапию метотрексатом (56 человек) и глюкокортикостероидами (24 человека) статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$) (табл. 3.3.4). Возможно, это связано с однонаправленным иммуносупрессивным воздействием данных препаратов, подавляющих системное воспаление.

Таблица 3.3.4.

Индексная оценка состояния пародонта у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от проводимой терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа РА (ГКС) n=24	Группа РА (метотрексат) n=56	p
РМА	63,56±4,13	61,75±3,36	>0,05
ПИ	4,03±0,17	3,65±0,17	>0,05

Установлены статистически значимые положительные корреляционные связи между индексом ОНІ-S и ПИ ($r=0,54$, $p < 0,05$), которые свидетельствуют о том, что чем ниже уровень гигиены полости рта, тем более выражены воспалительные изменения в тканях пародонта. В таблице

3.3.5 представлены коэффициенты корреляции между лабораторными показателями сыворотки крови - СРП, РФ, Anti-MCV и индексной оценкой состояния тканей пародонта - РМА, ПИ.

Таблица 3.3.5.

Коэффициенты корреляции между лабораторными показателями сыворотки крови (СРП, РФ, Anti-MCV) и индексной оценкой состояния тканей пародонта (РМА, ПИ)

Показатель/ коэффициент корреляции	СРП	РФ	Anti-MCV
РМА	0,36*	0,28	0,26
ПИ	0,42*	0,30	0,40*

Примечание: * $p < 0,05$

Выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем универсального маркера воспаления СРП в сыворотке крови и РМА ($r=0,36$, $p < 0,05$), а также аналогичный характер взаимосвязи между СРП и ПИ, что дает основание предполагать участие воспалительных процессов в патогенезе повреждения тканей пародонта.

Отмечена достоверная корреляционная связь между уровнем Anti-MCV в сыворотке крови и ПИ ($r=0,40$, $p < 0,05$). Значимых корреляционных связей между содержанием РФ в сыворотке крови и индексной оценки состояния тканей пародонта не выявлено ($p > 0,05$).

При изучении глубины пародонтальных карманов у больных РА выявлены статистически значимое увеличение глубины ПК по сравнению с группой контроля во всех группах зубов ($p < 0,05$) (табл. 3.3.6).

Показатели глубины пародонтальных карманов у пациентов с ревматоидным артритом
($M \pm m$)

Группы зубов		Глубина ПК (мм)		p
		Основная группа n=51	Группа контроля n=42	
Резцы	Верхняя челюсть	4,5 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,2	<0,05
	Нижняя челюсть	4,9 $\pm$ 0,3	3,7 $\pm$ 0,4	<0,05
Клыки	Верхняя челюсть	4,4 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,3	<0,05
	Нижняя челюсть	4,5 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,2	<0,05
Премоляры	Верхняя челюсть	5,6 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,3	<0,05
	Нижняя челюсть	5,7 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,3	<0,05
Моляры	Верхняя челюсть	6,4 $\pm$ 0,5	4,2 $\pm$ 0,4	<0,05
	Нижняя челюсть	6,5 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,3	<0,05

Резюме

Таким образом, при сравнении стоматологического статуса больных РА с контрольной группой выявлен ряд отличий в показателях, характеризующих состояние твердых тканей зубов, пародонта и гигиенических знаний. У пациентов с РА статистически значимо были выше индексы КПУ, ОНI-S, РМА, ПИ, что подтверждает наличие стоматологических заболеваний с необходимостью их лечения. Следует отметить, что патологический процесс в тканях пародонта у пациентов с РА носил генерализованный характер. Интенсивность кариеса зубов и воспалительный процесс в пародонте нарастали по мере увеличения степени воспалительной активности основного заболевания.

У пациентов с РА, принимавших ГКС, интенсивность кариеса была

достоверно выше, чем у больных, получавших лечение метотрексатом.

В результате исследования выявлена неудовлетворительная гигиена полости рта у пациентов с РА, снижение которой происходило по мере роста воспалительной активности основного заболевания и функциональных ограничений суставов.

Результаты проведенного анкетирования показали неудовлетворительный уровень знаний пациентов с РА по уходу за полостью рта и низкую обращаемость за стоматологической помощью, следствием чего является высокая нуждаемость в стоматологическом лечении.

Глава 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Цель следующего этапа настоящего исследования состояла в оценке иммунологических показателей ротовой жидкости при РА и изучении корреляционных связей между особенностями стоматологического статуса и иммунологическими показателями ротовой жидкости, с одной стороны, и особенностями течения основного заболевания, – с другой.

4.1. Результаты исследования иммунологических показателей периферической крови и ротовой жидкости у пациентов с ревматоидным артритом

Среднестатистический уровень СРП в периферической крови в основной группе был выше в 2,5 раза, чем в группе сравнения ($25,3 \pm 2,31$ и $9,66 \pm 0,79$ соответственно, $p < 0,001$) (табл. 4.1.1). Известно, что основу патогенеза РА составляет системный воспалительный процесс [156,72,125]. В этой связи повышение в крови уровня СРП у больных РА представляется закономерным, поскольку СРП является универсальным маркером воспаления.

Все пациенты основной группы были серопозитивными по РФ. Титр РФ в основной группе составил $367,13 \pm 22,01$ и статистически значимо превышал показатель контрольной группы - $11,83 \pm 1,18$ ($p < 0,001$).

Высокоспецифичным методом для диагностики ревматоидного артрита является определение Anti-MCV в крови [126,69,78,56]. В группе пациентов с РА уровень Anti-MCV составил $516,11 \pm 56,57$, превышая более чем в 82 раза среднее значение показателя в контрольной группе - $6,27 \pm 0,80$ соответственно ($p < 0,001$).

Статистически значимого различия между содержанием IL-10 и TNF-а в основной группе и группе сравнения не обнаружено. Возможно, это

обусловлено иммуносупрессивной терапией, которую получали пациенты (кортикостероиды, метотрексат).

Таблица 4.1.1.

Иммунологические показатели периферической крови у пациентов с
ревматоидным артритом
($M \pm m$)

Показатель	Группа РА (n=52)	Группа контроля (n=42)	p
СРП (мг/л)	25,30±2,31	9,66±0,79	<0,001
РФ (МЕ/мл)	367,13±22,01	11,83±1,18	<0,001
TNF-а (пг/мл)	1,40±0,52	1,85±0,31	>0,05
IL-10 (пг/мл)	7,61±1,60	9,09±0,96	>0,05
Anti-MCV (МЕ/мл)	516,11±56,57	6,27±0,80	<0,001

При анализе иммунологических показателей ротовой жидкости не выявлено значимых отличий в уровне СРП и IL-10 у пациентов группы РА по сравнению с контрольной (табл. 4.1.2).

Таблица 4.1.2.

Иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с
ревматоидным артритом ($M \pm m$)

Показатель	Группа РА (n=52)	Группа контроля (n=42)	p
СРП (мг/л)	4,25±0,20	4,59±0,22	>0,05
TNF-а (пг/мл)	2,06±0,41	2,29±0,73	>0,05
IL-10 (пг/мл)	11,08±2,02	16,2±3,01	>0,05
Anti-MCV(МЕ/мл)	2,48±0,29	0,69±0,12	<0,001
sIgA (нг/мл)	69,18±8,94	296,02±11,79	<0,001
Лизоцим (нг/мл)	302,16±12,08	89,82±13,83	<0,001

Содержание sIgA в ротовой жидкости у пациентов основной группы было снижено по сравнению с контрольной, составляя в среднем 69,18± 8,94 и 296,02± 11,79 соответственно ($p<0,001$). Известно, что секреторному IgA в

системе местного иммунитета отводится ведущая роль [29]. Снижение уровня секреторного IgA у пациентов с РА может свидетельствовать о подавлении гуморального иммунитета и защитных свойств ротовой жидкости.

Выявлено статистически достоверное повышение уровня лизоцима в ротовой жидкости пациентов с РА по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы: $302,16 \pm 12,08$ и $89,82 \pm 13,83$ соответственно ($p < 0,001$). Можно предположить, что увеличение содержания лизоцима в смешанной слюне является компенсаторным процессом. Кроме того, в литературе имеются единичные указания, что активность лизоцима в десневой жидкости увеличивается при воспалительных заболеваниях пародонта [130].

Содержание TNF-а в ротовой жидкости пациентов с РА достоверно не отличалось от группы контроля ($p > 0,05$). Аналогичную тенденцию в содержании TNF-а в ротовой жидкости у пациентов с РА отмечали и другие авторы [183,108]. Возможно, одной из причин полученного результата является активная иммуносупрессивная терапия, проводимая пациентам РА.

В ротовой жидкости пациентов с РА выявлены Anti-MCV, при этом среднестатистическое значение показателя в основной группе было в 3,6 раза выше, чем в группе сравнения ($2,48 \pm 0,29$ и $0,69 \pm 0,12$ соответственно, $p < 0,001$). Появление Anti-MCV в смешанной слюне может являться одним из диагностических признаков основного заболевания. Подобных исследований в доступной литературе не представлено, поэтому приводим собственные данные.

Для обработки полученных показателей Anti-MCV в ротовой жидкости было использовано математическое выражение:

$$F = 0,17 \times \text{Anti-MCV} - 0,2537$$

У пациентов контрольной группы получалось отрицательное значение функции F, в то время как у пациентов с РА значение функции F было положительным. В результате статистической обработки полученных данных установлено, что при значении Anti-MCV в ротовой жидкости более 1,5 Ед/мл диагностируется РА. При значениях меньше 1,5 Ед/мл РА сомнителен.

Таким образом, состав ротовой жидкости у больных РА отличался по сравнению с группой здоровых снижением уровня sIgA и повышением содержания лизоцима, что свидетельствует об изменении защитных свойств ротовой жидкости. Высокоспецифичные для РА Anti-MCV были выявлены не только в периферической крови пациентов, но и в ротовой жидкости.

4.2. Результаты исследования иммунологических показателей ротовой жидкости в зависимости от особенностей течения ревматоидного артрита

На следующем этапе исследования была проведена оценка показателей ротовой жидкости в зависимости от особенностей течения РА и проводимой терапии. Для оценки возможного влияния длительности течения РА на показатели ротовой жидкости пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы: первую составили 24 больных РА с давностью заболевания до 5 лет (включительно), во вторую вошли 28 пациентов с длительностью болезни более 5-ти лет (табл. 4.2.1).

Таблица 4.2.1.

Иммунологические показатели ротовой жидкости при длительности ревматоидного артрита до- и более 5 лет ($M \pm m$)

Показатель	Группа РА с давностью болезни менее 5 лет n= 24	Группа РА с давностью болезни 5 лет и более n=28	p
СРП (мг/л)	4,21± 0,29	4,29±0,28	>0,05
TNF-а (пг/мл)	2,69±0,79	1,54±0,33	>0,05
IL-10 (пг/мл)	15,94 ± 3,63	6,92±1,76	<0,05
Anti-MCV (МЕ/мл)	2,9±0,55	2,15± 0,30	>0,05
sIgA (нг/мл)	83,87±11,93	53,91±6,46	<0,05
Лизоцим (нг/мл)	296,66±19,63	305,82±16,15	>0,05

Содержание IL-10 в ротовой жидкости у пациентов первой подгруппы

достоверно превышало аналогичный показатель 2-й подгруппы: $15,94 \pm 3,63$ и $6,92 \pm 1,76$ ($p < 0,05$).

Среднестатистическое значение sIgA в сравниваемых подгруппах также статистически значимо было выше в подгруппе пациентов с давностью заболевания менее 5-ти лет ($p < 0,05$).

Снижение уровня sIgA по мере нарастания длительности РА может свидетельствовать об ослаблении защитного фактора ротовой жидкости и, соответственно, повышении риска бактериальной адгезии в ротовой полости.

В обследованную группу больных РА вошли 39 женщин и 13 мужчин. В табл. 4.2.2 представлены иммунологические показатели ротовой жидкости в зависимости от пола. Как следует из представленных данных, гендерных различий в иммунологических параметрах ротовой жидкости у пациентов с РА не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 4.2.2.

Иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от пола ($M \pm m$)

Показатель	Группа РА – женщины n=39	Группа РА – мужчины n=13	p
СРП, мг/л	$4,17 \pm 0,23$	$4,38 \pm 0,42$	$> 0,05$
TNF-а, пг/мл	$2,03 \pm 0,49$	$2,75 \pm 0,68$	$> 0,05$
IL-10, пг/мл	$11,04 \pm 2,37$	$11,51 \pm 3,06$	$> 0,05$
Anti-MCV, МЕ/мл	$2,54 \pm 0,29$	$2,52 \pm 0,84$	$> 0,05$
sIgA, нг/мл	$68,25 \pm 10,50$	$75,13 \pm 16,56$	$> 0,05$
Лизоцим, нг/мл	$299,66 \pm 15,03$	$312,16 \pm 19,81$	$> 0,05$

Проанализированы показатели ротовой жидкости в зависимости от возраста пациентов с РА. Для этого обследованную группу РА разделили на три подгруппы: 1-я - в возрасте до 35 лет (13 человек), 2-я – в возрасте от 35 до 44 лет (20 человек), 3-я – старше 45 лет (19 человек) (табл. 4.2.3).

При сравнении показателей ротовой жидкости у пациентов с РА

разных возрастных групп установлено, что наиболее высокий уровень секреторного IgA имелся в возрастной подгруппе до 35 лет. В более старших возрастных подгруппах прослеживалась тенденция к снижению данного показателя, достигая статистически значимого отличия в группе старше 45 лет по сравнению с 1-й и 2-й подгруппами ($p=0,002$ и $p=0,001$ соответственно).

Таблица 4.2.3.

Иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с ревматоидным артритом разных возрастных групп ($M \pm m$)

Показатель	1-ая группа до 35 лет n=13	2-ая группа 35 -44 года n=20	3-я группа 45 лет и более n=19	P1-2	P2-3	P1-3
СРП, мг/л	4,31±0,38	4,35±0,38	4,11±0,30	>0,05	>0,05	>0,05
TNF-α, пг/мл	2,97±1,20	1,14±0,34	2,43±0,64	>0,05	>0,05	>0,05
IL -10, пг/мл	11,74±3,63	10,16±3,83	11,60±2,96	>0,05	>0,05	>0,05
A-MCV, ME/мл	2,69±0,78	2,34±0,44	2,46±0,43	>0,05	>0,05	>0,05
sIgA, нг/мл	87,29±7,84	74,18±6,39	47,23±5,19	>0,05	0,002	0,001
Лизоцим, нг/мл	256,81±29,79	322,23±18,86	307,12±17,35	>0,05	>0,05	>0,05

Достоверных различий в других изучаемых показателях ротовой жидкости в зависимости от возраста не установлено ($p>0,05$).

Результаты корреляционного анализа показали существование статистически значимых ($p<0,05$) корреляционных связей между маркером активности воспалительного процесса в периферической крови СРП, РФ и секреторным IgA в ротовой жидкости у пациентов с РА (рис. 4.2.1). Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень sIgA в смешанной

слюне снижается при нарастании активности воспалительного процесса и высоких титрах РФ в крови.

Коэффициент корреляции (r)

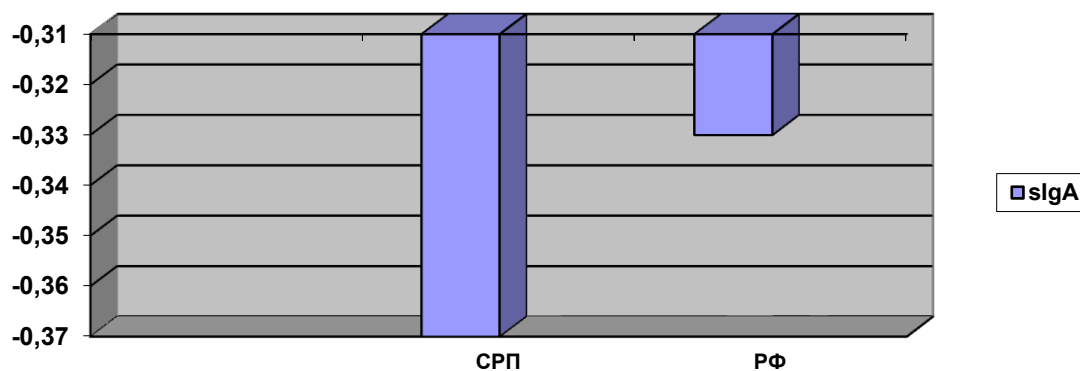


Рис. 4.2.1. Коэффициенты корреляции между sIgA ротовой жидкости, СРП и РФ ($p < 0,05$)

Все пациенты с РА, включенные в настоящее исследование, получали медикаментозную терапию по поводу основного заболевания. Далее были проанализированы показатели ротовой жидкости у больных РА в зависимости от вида проводимого лечения, в связи с чем всех пациентов разделили на 3 подгруппы. Из 52 обследованных больных РА 18 человек (1-я подгруппа) в течение последнего года постоянно принимали глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе не более 7,5 мг в день (из расчета на преднизолон), 29 человек (2-я подгруппа) в течение последнего года в постоянном режиме принимали метотрексат в дозе от 7,5 до 15 мг в неделю. 5 пациентов в течение последних 12 месяцев базисной терапии не получали, принимали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), данная подгруппа в сопоставление нами не включена в связи с малочисленностью. В доступной литературе исследований, посвященных изучению иммунологических показателей ротовой жидкости у больных РА в зависимости от проводимой терапии, не представлено, поэтому приводим результаты собственных исследований (табл. 4.2.4).

При анализе полученных данных статистически значимых различий в иммунологических показателях ротовой жидкости у пациентов с РА в зависимости от принимаемой терапии не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 4.2.4.

Иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от проводимой терапии ($M\pm m$)

Показатель	ГКС n=18	Метотрексат n=29	p
СРП, мг/л	4,47 $\pm$ 0,34	4,18 $\pm$ 0,24	>0,05
TNF- α , пг/мл	1,82 $\pm$ 0,50	2,09 $\pm$ 0,52	>0,05
IL -10, пг/мл	14,21 $\pm$ 4,95	10,08 $\pm$ 1,98	>0,05
Anti-MCV, МЕ/мл	2,30 $\pm$ 0,53	2,47 $\pm$ 0,35	>0,05
sIgA, нг/мл	78,90 $\pm$ 17,53	65,62 $\pm$ 10,19	>0,05
Лизоцим, нг/мл	290,57 $\pm$ 13,21	303,72 $\pm$ 14,86	>0,05

Можно предположить, что глюкокортикостероиды и метотрексат, являясь базисными препаратами и оказывая противовоспалительное действие, однонаправленно влияют на состав ротовой жидкости.

Для оценки активности РА был использован комбинированный индекс DAS28. В исследование были включены пациенты РА с умеренной (DAS28 3,2-5,1)- 33 человека и высокой степенью активности (DAS28>5,1) – 19 человек. Показатели ротовой жидкости в зависимости от активности РА представлены в табл. 4.2.6. Уровень СРП в ротовой жидкости статистически значимо был выше у пациентов с высокой активностью заболевания (DAS 28 >5,1) и составил в среднем 4,64 $\pm$ 0,25 по сравнению с 3,75 $\pm$ 0,23 в подгруппе пациентов с умеренной активностью (DAS 28 3,2-5,1) ($p=0,01$). Статистически значимо возрастал и уровень лизоцима: от 269,63 $\pm$ 18,58 в подгруппе с умеренной активностью до 322,16 $\pm$ 14,77 в подгруппе с высокой активностью ($p<0,05$).

Среднестатистический показатель sIgA имел противоположную

тенденцию и достоверно снижался при нарастании активности РА ($81,52 \pm 7,87$ и $62,05 \pm 5,94$ соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 4.2.6.

Показатели ротовой жидкости в зависимости от активности ревматоидного артрита
($M \pm m$)

Показатель	DAS 28 3,2-5,1 n=33	DAS 28 >5,1 n=19	p
СРП, мг/л	$3,75 \pm 0,23$	$4,64 \pm 0,25$	= 0,01
TNF-а, пг/мл	$2,48 \pm 0,81$	$1,75 \pm 0,38$	>0,05
IL-10, пг/мл	$12,73 \pm 3,51$	$10,52 \pm 2,38$	>0,05
Anti-MCV, МЕ/мл	$2,37 \pm 0,43$	$2,49 \pm 0,41$	>0,05
sIgA, нг/мл	$81,52 \pm 7,87$	$62,05 \pm 5,94$	<0,05
Лизоцим, нг/мл	$269,63 \pm 18,58$	$322,16 \pm 14,77$	<0,05

Таким образом, в результате исследования установлено, что состав ротовой жидкости у пациентов с РА имел отличия в ряде показателей в сравнении с контрольной группой: статистически значимо снижался уровень sIgA, повышалось содержание лизоцима, что свидетельствует об изменении защитных свойств смешанной слюны. Указанные изменения нарастали по мере увеличения активности РА. Статистически значимых изменений в иммунологических показателях ротовой жидкости в зависимости от пола, проводимой медикаментозной терапии не выявлено.

4.3. Взаимосвязи между иммунологическими показателями ротовой жидкости и стоматологическим статусом пациентов с ревматоидным артритом

На следующем этапе исследования проведена оценка взаимосвязи иммунологических показателей смешанной слюны и основных стоматологических индексов у пациентов с РА.

Как было показано в 3-ей главе настоящего исследования, у больных РА выявлен высокий уровень интенсивности кариеса со значением КПУ не менее 12,8. В зависимости от установленных значений показателя КПУ основная группа пациентов с РА была разделена на 2 подгруппы: первую подгруппу составили 17 человек с высоким КПУ (значение составило от 12,8 до 16,2 включительно), вторую подгруппу вошли 35 человек с очень высоким КПУ ($>16,2$). Как следует из данных, представленных в табл. 4.3.1, статистически значимых отличий в иммунологических показателях ротовой жидкости в зависимости от уровня интенсивности кариеса не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 4.3.1.

Показатели ротовой жидкости в зависимости от интенсивности кариеса
зубов ($M\pm m$)

Показатель	Высокий КПУ (12,8-16,2) n=17	Очень высокий КПУ ($>16,2$) n=35	p
СРП, мг/л	4,18 $\pm$ 0,33	4,29 $\pm$ 0,25	$>0,05$
TNF- α , пг/мл	1,63 $\pm$ 0,63	2,28 $\pm$ 0,53	$>0,05$
IL-10, пг/мл	9,57 $\pm$ 2,50	11,82 $\pm$ 2,74	$>0,05$
Anti-MCV, МЕ/мл	2,59 $\pm$ 0,59	2,43 $\pm$ 0,34	$>0,05$
sIgA, нг/мл	64,37 $\pm$ 15,03	71,68 $\pm$ 10,93	$>0,05$
Лизоцим, нг/мл	284,69 $\pm$ 23,21	310,74 $\pm$ 13,78	$>0,05$

Далее основная группа была разделена на две сопоставимые подгруппы в зависимости от степени тяжести заболевания тканей пародонта соответственно полученным значениям пародонтального индекса. Первую подгруппу составили 29 человек (значение ПИ = 1,5-4,0), что соответствовало средней степени тяжести патологии пародонта; во вторую подгруппу вошли 23 человека (ПИ >4), что соответствовало тяжелой степени повреждения пародонта (табл. 4.3.2).

При сравнении иммунологических показателей ротовой жидкости у пациентов РА в зависимости от значения пародонтального индекса выявлено

статистически значимое повышение уровня Anti-MCV в подгруппе пациентов с тяжелой степенью пародонтита по сравнению с подгруппой пациентов со средней степенью тяжести заболевания ($2,92 \pm 0,23$ и $1,98 \pm 0,28$, $p=0,01$). Следует подчеркнуть, что выявлена тесная корреляционная связь между определяемым уровнем Anti-MCV в ротовой жидкости и величиной ПИ ($r=0,48$, $p<0,05$) (рис. 4.3.1). Данная связь дает основание предполагать, что при высоких титрах Anti-MCV нарастает поражение тканей пародонта.

Таблица 4.3.2.

Показатели ротовой жидкости у пациентов с ревматоидным артритом с различной степенью тяжести поражения пародонта
($M \pm m$)

Показатель	1-я подгруппа пациентов с РА ПИ=1,5-4 n=29	2-я подгруппа пациентов с РА ПИ>4 n=23	p
СРП, мг/л	$4,24 \pm 0,22$	$4,26 \pm 0,37$	$>0,05$
TNF-a, пг/мл	$2,03 \pm 0,63$	$2,12 \pm 0,49$	$>0,05$
IL-10, пг/мл	$8,05 \pm 1,65$	$14,90 \pm 3,94$	$>0,05$
Anti-MCV, МЕ/мл	$1,98 \pm 0,28$	$2,92 \pm 0,23$	$=0,01$
sIgA, нг/мл	$74,23 \pm 4,06$	$63,11 \pm 3,79$	$<0,05$
Лизоцим, нг/мл	$310,48 \pm 15,95$	$290,53 \pm 16,13$	$=0,07$

Коэффициент корреляции r

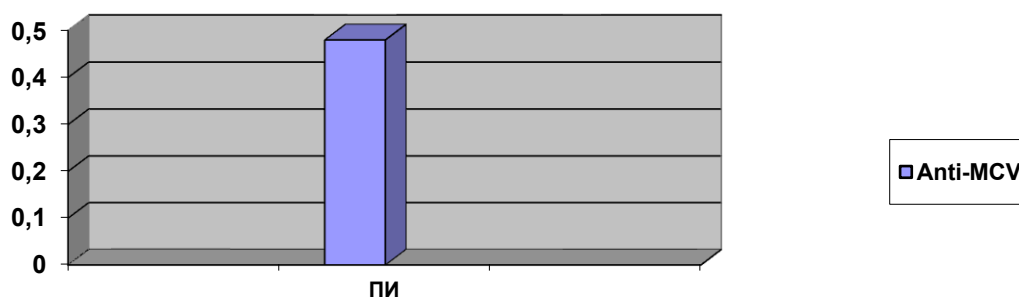


Рис. 4.3.1. Коэффициент корреляции между Anti-MCV в ротовой жидкости и ПИ ($p<0,05$)

Уровень sIgA был статистически значимо ниже в подгруппе пациентов с тяжелым пародонтитом в сравнении с подгруппой больных, степень тяжести поражения пародонта которых оценивалась как средняя: $63,11 \pm 3,79$ и $74,23 \pm 4,06$ соответственно, $p < 0,05$. При сравнении в подгруппах уровня лизоцима отмечена тенденция к снижению показателя по мере нарастания тяжести пародонтита у пациентов с РА ($p = 0,07$).

Гигиене полости рта отводится важная роль в предупреждении развития воспалительных заболеваний пародонта и твердых тканей зубов. В зависимости от значений гигиенического индекса ОНI-S пациенты основной группы также были разделены на 2 подгруппы, сопоставимые по возрасту и полу. Первую подгруппу составили 25 человек с неудовлетворительной гигиеной полости рта (значение индекса 1,7-2,5), во вторую подгруппу вошли 24 больных РА с плохой гигиеной ротовой полости (ОНI-S больше 2,5). У 3 пациентов была удовлетворительная гигиена, в связи с малочисленностью из данного этапа сопоставления указанные пациенты были исключены. В табл. 4.3.3 представлены показатели ротовой жидкости в подгруппах больных РА в зависимости от гигиены ротовой полости. Отмечено статистически значимое снижение sIgA в подгруппе больных РА с плохой гигиеной по сравнению с подгруппой, гигиена полости в которой оценивалась как неудовлетворительная ($55,76 \pm 7,04$ и $83,54 \pm 10,21$ соответственно, $p = 0,02$).

Установлены статистически значимые корреляционные связи между sIgA и пародонтальным индексом (ПИ) ($r = -0,42$, $p < 0,05$), sIgA и индексом ОНI-S ($r = -0,36$, $p < 0,05$) (рис. 4.3.2).

Коэффициент корреляции r

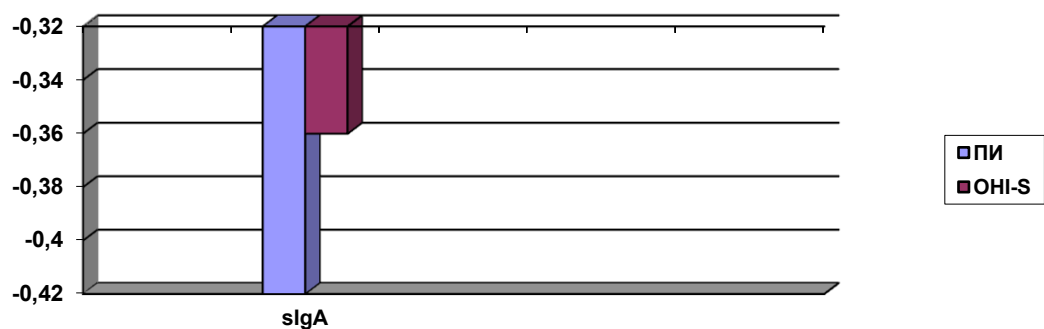


Рис.4.3.2. Коэффициенты корреляции между sIgA ротовой жидкости, пародонтальным индексом и индексом ОHI-S ($p < 0,05$)

Таблица 4.3.3.

Показатели ротовой жидкости у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от гигиены ротовой полости (ОHI-S) ($M \pm m$)

Показатель	ОHI-S (неудовлетворительная гигиена) n=25	ОHI-S (плохая гигиена) n=24	p
СРП, мг/л	4,12±0,28	4,21±0,32	>0,05
TNF-α, пг/мл	2,17±0,72	1,83±0,45	>0,05
IL-10, пг/мл	11,58±2,60	10,89±3,40	>0,05
Anti-MCV, МЕ/мл	2,91±0,47	2,27±0,36	>0,05
sIgA, нг/мл	83,54±10,21	55,76±7,04	<0,05
Лизоцим, нг/мл	290,41±18,87	306,42±17,25	>0,05

Резюме

В результате проведенного исследования выявлено, что в ротовой жидкости пациентов с РА в сравнении с контрольной группой снижается содержание sIgA, повышается уровень лизоцима, что свидетельствует об изменении защитных свойств смешанной слюны. Указанные изменения нарастают по мере увеличения длительности и воспалительной активности основного заболевания.

Установлено, что параллельно с периферической кровью в ротовой жидкости больных РА выявляются антитела к цитруллинированному виментину, уровень которых коррелирует с тяжестью пародонтита.

Появление в ротовой жидкости Anti-MCV может являться дополнительным лабораторным диагностическим признаком ревматоидного артрита.

Результаты корреляционного анализа подтверждают наличие значимых связей между уровнем sIgA в ротовой жидкости и степенью тяжести поражения пародонта.

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Частота встречаемости основных пародонтопатогенных микроорганизмов по результатам ПЦР - диагностики у пациентов с РА представлена на рис. 5.1. Наиболее часто в пародонтальных карманах у больных РА встречались *T. forsythensis* и *T. denticola* и – в 94,1% и в 92,1% соответственно. *P. gingivalis* выявлена у пациентов основной группы в 76,5%. Реже всего определялась *A. actinomycetemcomitans* - в 25,5% случаев.

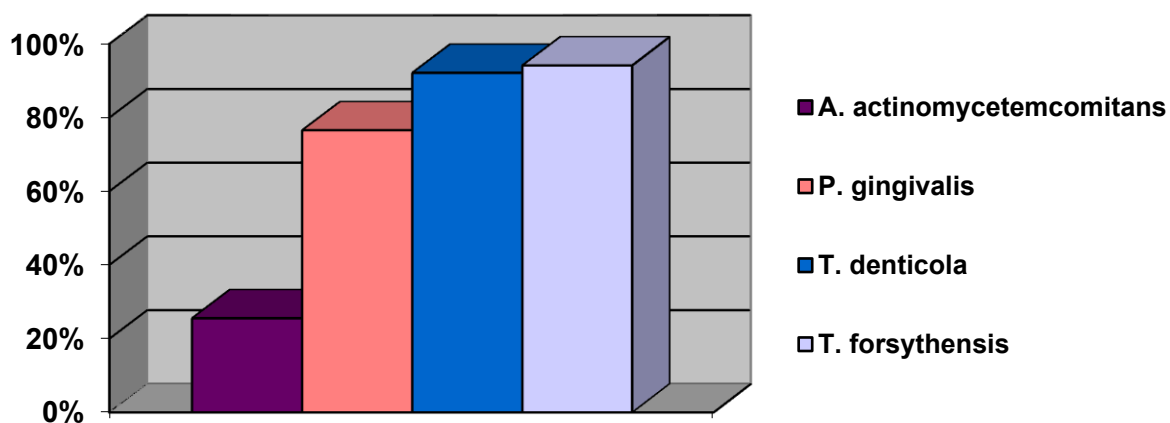


Рис. 5.1. Частота встречаемости *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* и *T. denticola* у пациентов с ревматоидным артритом

В группе сравнения частота выявления возбудителей отличалась от основной (рис. 5.2). В 86,7% в пародонтальных карманах у пациентов группы сравнения встречалась *T. forsythensis*. На втором месте по частоте выявления была *T. denticola* - 76,6%.

Реже у пациентов группы сравнения выявлялись *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* - в 53,3% и 26,6% случаев соответственно.

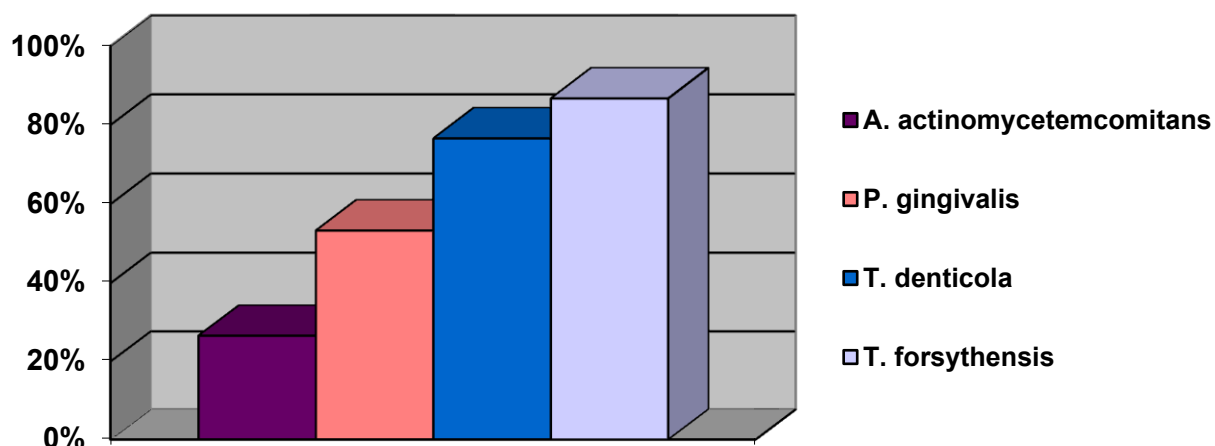


Рис. 5.2. Частота встречаемости *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* и *T. denticola* у пациентов группы сравнения

Анализ частоты встречаемости основных пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов с РА и группы сравнения показал, что удельный вес *P. gingivalis* в содержимом пародонтальных карманов был статистически значимо выше у больных РА - 76,5% и 53,3% соответственно, $p < 0,05$ (табл. 5.1).

Таблица 5.1.

Сравнительная частота встречаемости основных пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов с РА и группы сравнения (%)

Вид патогена	Группа РА (n=51)		Группа сравнения (n=30)		p
	Абс (чел.)	%	Абс (чел.)	%	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	13	25,5	8	26,6	$p > 0,05$
<i>P. gingivalis</i>	39	76,5	16	53,3	$p < 0,05$
<i>T. denticola</i>	47	92,1	23	76,6	$p = 0,07$
<i>T. forsythensis</i>	48	94,1	26	86,7	$p > 0,05$

Выявлена тенденция увеличения частоты обнаружения *T. denticola* в

основной группе по отношению к группе сравнения (92,1% и 76,6%, $p=0,07$).

Статистически значимых различий в частоте выявления *A.actinomycetemcomitans* и *T. forsythensis* в сравниваемых группах пациентов не установлено ($p>0,05$).

На основании анализа частоты встречаемости совокупности исследуемых микроорганизмов в обеих группах установлено, что ассоциация всех изучаемых микроорганизмов: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* и *T. forsythensis* была статистически выше у пациентов с РА (15,7%), чем в группе сравнения (3,3%) ($p<0,05$) (табл. 5.2).

Таблица 5.2.

Частота встречаемости ассоциации *A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* и *T. forsythensis* у пациентов с РА (абс. и %)

Ассоциации микроорганизмов	Группа РА (n=51)		Группа сравнения (n=30)		p
	абс. (чел.)	%	абс. (чел.)	%	
4 микроорганизма: <i>A.actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> <i>T. forsythensis</i>	8	15,7	1	3,3	$<0,05$
3 микроорганизма: <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> <i>T. forsythensis</i>	26	50,9	8	26,6	$<0,05$
2 микроорганизма: <i>T. denticola</i> , <i>T. forsythensis</i>	18	35,3	11	36,7	$>0,05$

У 26 человек основной группы (50,9%) обнаружен «красный комплекс» по Socransky (1999): *P. gingivalis*, *T. denticola* и *T. forsythensis*. В группе сравнения частота встречаемости ассоциации трех указанных возбудителей была статистически значимо ниже и составила 26,6% ($p<0,05$).

У 18 (35,3%) пациентов с РА и 11 человек (36,7%) группы сравнения в содержимом пародонтальных карманов были диагностированы 2

возбудителя - *T. denticola* и *T. forsythensis* ($p>0,05$).

Таким образом, ассоциации четырех и трех возбудителей встречались статистически значимо чаще у больных РА, чем у пациентов группы сравнения.

При изучении количественного содержания бактериальной микрофлоры пародонтальных карманов обнаружено статистически достоверное увеличение содержания *P. gingivalis* у пациентов с РА по отношению к группе сравнения ($5,81\pm0,32$ и $4,83\pm0,37$, соответственно, $p<0,05$)(табл. 5.3). Статистически значимо у больных РА было повышено также содержание *T. forsythensis* ($5,83\pm0,23$ и $5,05\pm0,28$ соответственно, $p<0,05$) и количественное содержание *T. denticola* ($5,96\pm0,24$ и $5,12\pm0,27$ соответственно, $p<0,05$). Достоверных различий в количественном содержании *A. actinomycetemcomitans* в сравниваемых группах не установлено ($p>0,05$).

Таблица 5.3.

Количественное содержание основных пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов с ревматоидным артритом ($M\pm m$)

Вид патогена (lg cop/ml)	Группа РА (n=51)	Группа сравнения (n=30)	p
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	$4,89 \pm 0,44$	$5,04 \pm 0,42$	$p>0,05$
<i>P. gingivalis</i>	$5,81 \pm 0,32$	$4,83 \pm 0,37$	$p<0,05$
<i>T. denticola</i>	$5,96 \pm 0,24$	$5,12 \pm 0,27$	$p<0,05$
<i>T. forsythensis</i>	$5,83 \pm 0,23$	$5,05 \pm 0,28$	$p<0,05$

Для оценки взаимосвязи между длительностью РА и количественным содержанием изучаемых пародонтопатогенов основная группа была разделена на 2 подгруппы. В первую подгруппу включены 28 человек с длительностью заболевания 5 лет и более, вторую подгруппу составили 23 пациента с длительностью основного заболевания менее 5 лет. Как следует из представленных в таблице 5.4 результатов, у пациентов с большей давностью заболевания (5 лет и более) получено статистически значимое

количественное увеличение содержания *P. gingivalis* по сравнению со 2-ой подгруппой с меньшей длительностью болезни: $6,21 \pm 0,27$ и $5,47 \pm 0,24$ соответственно ($p < 0,05$).

Достоверных различий в количественном содержании в пародонтальных карманах *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *T. forsythensis* в сравниваемых группах не установлено ($p > 0,05$).

Таблица 5.4.

Количественное содержание основных пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов с РА в зависимости от длительности ревматоидного артрита ($M \pm m$)

Вид патогена (lg cop/ml)	Длительность 5 лет и более n= 29	Длительность РА менее 5 лет n=22	p
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	$4,95 \pm 0,31$	$4,81 \pm 0,34$	$p > 0,05$
<i>P. gingivalis</i>	$6,21 \pm 0,27$	$5,47 \pm 0,24$	$p < 0,05$
<i>T. denticola</i>	$6,08 \pm 0,26$	$5,82 \pm 0,32$	$p > 0,05$
<i>T. forsythensis</i>	$5,88 \pm 0,22$	$5,81 \pm 0,24$	$p > 0,05$

Нами было изучено количественное содержание микроорганизмов пародонтальных карманов у пациентов с РА в зависимости от вида проводимого лечения. Основная группа, как и в предыдущей главе, была разделена на 2 подгруппы. Из 51 пациента с РА, у которых изучен микробиологический пейзаж пародонтальных карманов, - 18 человек (1-я подгруппа) в течение последнего года постоянно принимали глюкокортикостероиды, 28 человек (2-я подгруппа) в течение последнего года принимали метотрексат. 5 человек регулярной базисной терапии не принимали, лечились только НПВП, в связи с малочисленностью группы из данного этого этапа исследования были исключены. При сравнительной оценке количественного содержания микрофлоры пародонтальных карманов в подгруппах больных РА, получавших ГКС или метотрексат, статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 5.5).

Количественное содержание основных пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от проводимой терапии ($M \pm m$)

Вид патогена (lg cop/ml)	ГКС n= 18	Метотрексат n=28	p
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	4,77±0,45	4,96±0,42	p>0,05
<i>P. gingivalis</i>	5,89±0,31	5,76±0,27	p>0,05
<i>T. denticola</i>	5,85±0,34	5,06±0,26	p>0,05
<i>T. forsythensis</i>	5,71±0,24	5,96±0,22	p>0,05

На следующем этапе было проанализировано количественное содержание основных пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов с РА в зависимости от степени тяжести воспалительного процесса в пародонте. Для этого пациенты основной группы были разделены на две подгруппы на основании клинического и рентгенологического обследования. Первую подгруппу составили 28 человек с ХГП средней степени тяжести, во вторую подгруппу вошли 23 человека с тяжелым пародонтитом. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Согласно полученным результатам отмечено статистически значимое увеличение концентрации *P. gingivalis* и *T. forsythensis* в составе поддесневой микрофлоры при нарастании степени тяжести воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта: 5,37±0,31 и 6,32±0,33, 5,47±0,26 и 6,23±0,25 соответственно, p<0,05 (табл. 5.6). Статистически достоверных различий в количественном содержании *A.actinomycetemcomitans* и *T. denticola* в пародонтальных карманах у пациентов обеих подгрупп не обнаружено (p>0,05).

Количественное содержание основных пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов РА в зависимости от степени тяжести хронического пародонтита ($M \pm m$)

Вид патогена (lg cop/ml)	Группа РА, ХГП средн. ст. n=28	Группа РА, ХГП тяж. ст. n=23	p
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	4,81±0,39	4,96±0,42	p>0,05
<i>P. gingivalis</i>	5,37±0,31	6,32±0,33	p<0,05
<i>T. denticola</i>	5,73±0,27	6,21±0,24	p>0,05
<i>T. forsythensis</i>	5,47±0,26	6,23±0,25	p<0,05

У пациентов с РА установлены корреляционные связи между количественным содержанием *P. gingivalis* по результатам ПЦР-диагностики и глубиной пародонтального кармана ($r=0,41$, $p<0,05$), а также количественным содержанием того же облигатного анаэроба и величиной ПИ ($r=0,33$ $p<0,05$) (рис. 5.3).

Коэффициент корреляции (r)

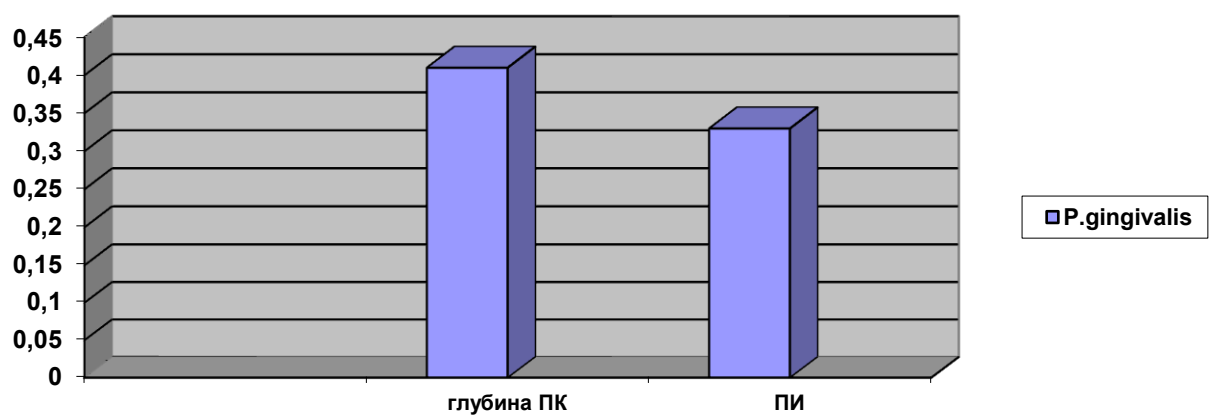


Рис. 5.3. Коэффициенты корреляции между количественным содержанием *P. gingivalis*, глубиной пародонтальных карманов и пародонтальным индексом ($p<0,05$)

При проведении корреляционного анализа между показателями количественного содержания изучаемых пародонтопатогенов и лабораторными показателями воспалительной активности периферической крови установлена значимая корреляционная связь между количественным содержанием в ПК *P. gingivalis* и уровнем СРП периферической крови ($r=0,37$, $p<0,05$) (рис. 5.4).

Коэффициент корреляции (r)

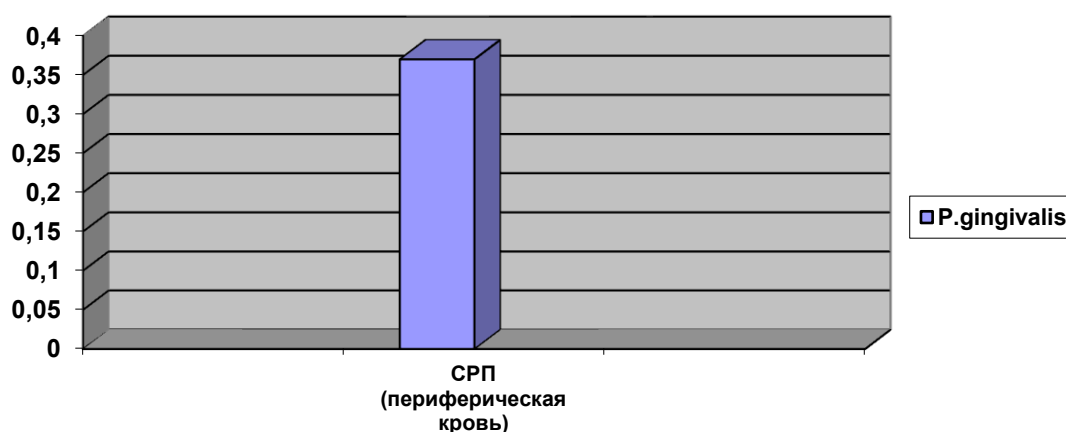


Рис. 5.4. Коэффициент корреляции между количественным содержанием *P. gingivalis* и уровнем СРП в периферической крови ($p<0,05$)

Коэффициент корреляции (r)

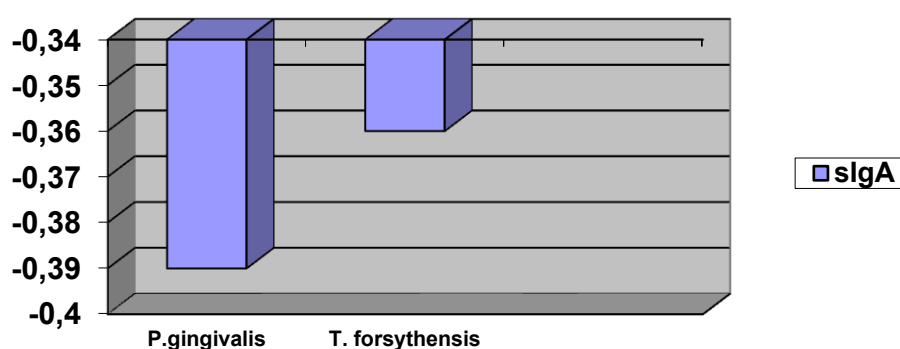


Рис. 5.5. Коэффициент корреляции между количественным содержанием *P. gingivalis*, *T. forsythensis* и секреторным IgA в ротовой жидкости ($p<0,05$)

Корреляционный анализ между иммунологическими показателями ротовой жидкости и количественным содержанием изучаемых

микроорганизмов в ПК показал существование статистически значимых отрицательных связей между количественным содержанием *P. gingivalis*, *T. forsythensis* и уровнем sIgA в ротовой жидкости ($r = -0,39$ и $r = -0,36$ соответственно, $p < 0,05$) (рис. 5.5).

Представленные результаты позволяют выделить *P. gingivalis* как наиболее значимый маркер пародонтита в обеих группах, с преобладанием у пациентов с РА.

Резюме

Изучение микробиологического состава пародонтальных карманов у пациентов с РА показало существование ряда отличий в сопоставлении с группой пациентов с ХГП, не страдающих РА или другими ревматическими заболеваниями. По результатам качественной ПЦР-диагностики, у пациентов с РА чаще, чем в группе сравнения, встречалась *P. gingivalis*, а также ассоциация трех микроорганизмов: *P. gingivalis*, *T. forsythensis* и *T. denticola*. Представители «красного комплекса» доминировали у пациентов с РА и в количественном содержании.

По мере нарастания длительности РА количественное содержание в пародонтальных карманах *P. gingivalis* увеличивалось.

Установлена зависимость количественного состава микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов с РА в зависимости от тяжести пародонтита: при увеличении воспалительно-деструктивного процесса в пародонте нарастало содержание *P. gingivalis* и *T. forsythensis*.

С наблюдаемым феноменом увеличения содержания в пародонтальных карманах больных РА облигатного анаэроба *P. gingivalis* оказались тесно связаны изменения параметров глубины пародонтальных карманов, пародонтального индекса, а также СРП сыворотки крови и секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости.

Глава 6. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ВРАЧОМ-СТОМАТОЛОГОМ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

6.1. Динамическая оценка состояния полости рта у пациентов с ревматоидным артритом

Учитывая выявленную неудовлетворительную гигиену полости рта у пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированную с функциональными ограничениями со стороны суставов кистей рук, а также высокое содержание пародонтопатогенов в пародонтальных карманах, на следующем этапе исследования была проведена оценка стоматологических индексов в динамике у 52 человек после проведения санации полости рта. Среди них 30 пациентов входили в основную группу (24 женщины и 6 мужчин), 22 – в контрольную группу (19 женщин и 3 мужчины). Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести пародонтита. Всем участникам данного этапа исследования было проведено лечение кариеса и его осложненных форм, удаление зубов, не подлежащих консервативному лечению, профессиональная гигиена полости рта. В дальнейшем пациенты основной и контрольной групп были осмотрены в динамике: через 3 недели, 3 и 6 месяцев.

У пациентов основной группы через 3 недели после проведения профессиональной гигиены отмечено статистически значимое снижение показателей индексов ОНI-S и РМА ($p < 0,01$) (табл.6.1.1). Через 3 месяца индексы ОНI-S, РМА достоверно не отличались от исходного уровня ($p > 0,05$).

В контрольной группе после проведения профессиональной гигиены полости рта снижение значения индексов ОНI-S, РМА и ПИ по сравнению с исходным уровнем достоверно сохранялось через 3 месяца ($p < 0,05$) , а через 6 месяцев среднестатистические значения индексов приближались к исходному уровню (табл. 6.1.2).

Таблица 6.1.1

Динамическая оценка индексов ОНІ-S, РМА, ПИ у пациентов с
ревматоидным артритом (n=30)

индекс	До проведения проф. гигиены	Через 3 недели	Через 3 мес.	Через 6 мес.
ОНІ-S	1,98 ±0,07	1,34±0,09***	1,82±0,05	1,91±0,06
РМА	54,14±3,41	38,11±3,25**	46,71±3,38	52,28±3,62
ПИ	3,37±0,14	3,11±0,13	3,28±0,12	3,38±0,13

различия достоверны относительно показателей до проведения профессиональной гигиены: ** p<0,01; *** p<0,001

Таблица 6.1.2.

Динамическая оценка индексов ОНІ-S, РМА, ПИ у пациентов
контрольной группы (n=22)

индекс	До проведения проф. гигиены	Через 3 недели	Через 3 мес.	Через 6 мес.
ОНІ-S	1,28 ±0,07	0,89±0,06***	1,06±0,08*	1,15±0,06
РМА	39,25±4,58	23,13±3,61**	26,19±3,72*	34,41±3,68
ПИ	1,64±0,08	1,45±0,07	1,33±0,09*	1,56±0,08

различия достоверны относительно показателей до проведения профессиональной гигиены: * p <0,05; ** p <0,01; *** p <0,001

В процессе динамического наблюдения через 3 и 6 месяцев прироста интенсивности кариеса у пациентов основной и контрольной группы не выявлено.

Клинический пример №1

Пациентка М., 51 год. Страдает РА в течение 14 лет. Имеется множественное поражение периферических суставов с вовлечением мелких суставов кистей рук. Регулярно наблюдается у ревматолога, проводились повторные стационарные лечения. В дебюте заболевания в течение 1 года принимала глюкокортикостероиды, начиная с дозы 15 мг в сутки. В течение последних двух лет регулярно принимает метотрексат в дозе 10 мг в неделю. Посещения стоматолога нерегулярны. В течение последних 5 лет к стоматологу не обращалась. На момент осмотра предъявляет жалобы на кровоточивость десен, подвижность зубов, неприятный запах изо рта, частичное отсутствие зубов. При объективном исследовании: общее состояние удовлетворительное, кожа лица физиологической окраски, пальпируются поднижнечелюстные лимфатические узлы с обеих сторон размером 1,0×0,8×0,5 см, безболезненные, плотноэластичные, подвижные. Слизистая оболочка щек с обеих сторон слегка гиперемирована. Язык отечен, на спинке и корне языка плотный белый налет.

Зубная формула:

	0	0		0	П						0	0	0	0	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	0	0					0				0	П	0	0	

Примечание: П - пломба, 0- зуб отсутствует

На всех зубах верхней и нижней челюсти над- и поддесневые зубные отложения, большое количество мягкого зубного налета. Папиллярная, маргинальная и альвеолярная десна отечна, гиперемирована, при зондировании кровоточит, пародонтальные карманы 8-10 мм, гноетечение из пародонтальных карманов. Веерообразное расхождение зубов на верхней и

нижней челюсти. Подвижность зубов II–III степени. Частичная потеря зубов на верхней и нижней челюсти. КПУ=15 (K=0, П=2, У=13), ОНI-S=2,75 РМА=97,8% ПИ=7,86.

При рентгенологическом исследовании отмечена значительная убыль костной ткани межальвеолярных перегородок до 2/3 длины корней зубов верхней и нижней челюсти, очаги остеопороза.

Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, стадия обострения. Частичная потеря зубов на верхней и нижней челюсти. Вторичная окклюзионная деформация. Ревматоидный полиартрит, серопозитивный вариант, активность умеренная (DAS28 - 4,2), рентгенологически III стадия, ФК III.

На рис. 6.1 представлена ортопантомограмма пациентки М.; на рис. 6.2 - состояние фронтального отдела верхней и нижней челюстей пациентки М.; на рис. 6.3 - кисти рук пациентки М.



Рис. 6.1 Ортопантомограмма пациентки М., 51 год. Хронический генерализованный пародонтит с выраженными деструктивными изменениями в области всех зубов. Межальвеолярные перегородки разрушены на 2/3 их высоты на верхней и нижней челюсти.



Рис. 6.2 Пациентка М., 51 год, с диагнозом: хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, стадия обострения



Рис. 6.3 Пациентка М., 51 год, деформация кистей с нарушением функции

Пациентке М. проведено комплексное стоматологическое лечение:

- 1) Удаление зубов 1.2, 1.1, 2.1, 2.2, 3.2, 3.1, 4.2, 4.4, 4.5
- 2) Обучение индивидуальной гигиене полости рта и проведение профессиональной гигиены
- 3) Ортопедический этап лечения: покрытие зубов 1.5, 1.3, 2.3, 3.3, 3.5, 4.3 металлокерамическими коронками и изготовление частичного съемного пластиночного протеза на верхнюю и нижнюю челюсть (рис.6.4).



Рис. 6.4 Пациентка М., 51 год, после лечения

Клинический пример № 2

Пациентка К., 34 года. Длительность ревматоидного артрита составляет 8 лет. Из периферических суставов преимущественно поражены лучезапястные, локтевые. Периодически обращается к ревматологу, регулярно базисные препараты не принимала, лечилась преимущественно нестероидными противовоспалительными препаратами. Во время последней госпитализации в ревматологическое отделение был назначен метотрексат в дозе 12,5 мг в неделю (принимает 2 месяца). Посещения стоматолога только при наличии боли. На момент стоматологического осмотра предъявляет жалобы на боль от температурных раздражителей, частичное отсутствие зубов. При объективном исследовании: общее состояние удовлетворительное, кожа лица физиологической окраски, без видимых патологических изменений. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета, умеренно увлажнена слюной, без видимых патологических изменений. На корне языка белый налет.

Зубная формула:

	П	0	Р	0							0	С	0	0	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	0	0	0	Р	С					С	С	П	0	0	К

Примечание: П - пломба, С - кариес, Р - пульпит, К - коронка, 0 - зуб отсутствует

На язычной поверхности нижних фронтальных зубов над - и поддесневые зубные отложения. На небной поверхности верхних фронтальных зубов, язычной и вестибулярной поверхности нижних фронтальных зубов плотный коричневый налет. Папиллярная и маргинальная десна гиперемирована, при зондировании кровоточит. Пародонтальные карманы до 4мм. Подвижность зубов I степени. КПУ=19 (К=6, П=3, У=10), ОНI-S=1,75 РМА=36,2% ПИ=4

При рентгенологическом исследовании отмечена убыль костной ткани межальвеолярных перегородок до 1/2 длины корней зубов верхней и нижней челюсти.

Диагноз: Множественный кариес. Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, стадия ремиссии. Частичная потеря зубов на верхней и нижней челюсти. Ревматоидный полиартрит, серопозитивный вариант, активность умеренная (DAS28 – 3,9), рентгенологически III стадия, ФК II.

На рис. 6.5 представлена ортопантомограмма пациентки К.; на рис. 6.6 - состояние фронтального отдела верхней и нижней челюстей пациентки К.; на рис 6.7 - кисти рук пациентки К.



Рис. 6.5 Ортопантомограмма пациентки К., 34 года. Хронический генерализованный пародонтит с выраженными деструктивными изменениями в области всех зубов. Межальвеолярные перегородки разрушены на 1/2 их высоты на верхней челюсти и до 1/3 их высоты на нижней челюсти



Рис. 6.6. Пациентка К., 34 года, с диагнозом: хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, стадия ремиссии



Рис. 6.7. Пациентка К., 34 года, деформация кистей рук с функциональными ограничениями

Пациентке К. проведено стоматологическое лечение:

- 1) Обучение индивидуальной гигиене полости рта и проведение профессиональной гигиены.
- 2) Лечение кариеса зубов 2.5, 3.4, 3.3, 4.3, лечение хронического пульпита зубов 1.5, 4.4.
- 3) Пациентка направлена на консультацию ортопеда-стоматолога для решения вопроса рационального протезирования.

6.2. Алгоритм ведения врачом-стоматологом пациентов с ревматоидным артритом

Результаты проведенного исследования, представленные в предыдущих главах настоящей работы, свидетельствуют о высокой интенсивности кариеса, генерализованном воспалительном процессе в пародонте, неудовлетворительной гигиене полости рта, которые ассоциированы с воспалительной активностью РА, и легли в основу разработанного нами алгоритма ведения данной группы пациентов на стоматологическом приеме (рис. 6.2.1).

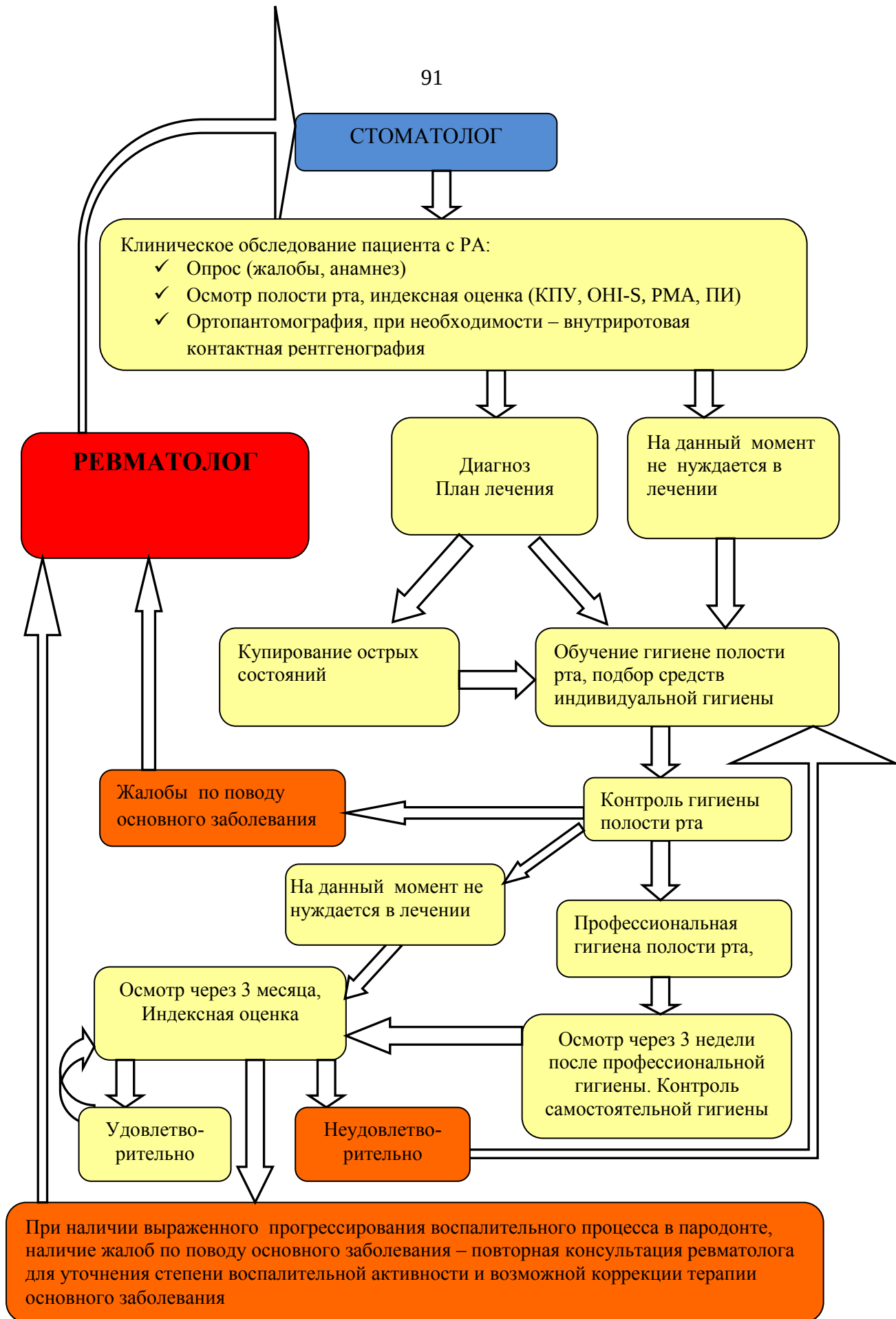


Рис. 6.2.1. Алгоритм ведения пациентов с ревматоидным артритом на стоматологическом приеме

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кариес и воспалительные заболевания пародонта остаются одной из актуальных проблем современной стоматологии в связи с высокой распространенностью. Состояние ротовой полости тесно взаимосвязано с наличием хронической соматической патологии. Одним из распространенных хронических системных воспалительных заболеваний является ревматоидный артрит, характеризующийся прогрессирующим течением, ранней инвалидизацией и снижением продолжительности жизни пациентов [34, 19,41]. При данном системном воспалительном заболевании соединительной ткани с неустановленной этиологией и достаточно хорошо изученным патогенезом в патологический процесс могут вовлекаться не только периферические суставы и внутренние органы, но и ротовая полость. Вместе с тем, стоматологические аспекты РА изучены недостаточно. Имеющиеся в литературе сведения по исследованию состояния твердых тканей зубов и пародонта, в основном, носят фрагментарный и, нередко, противоречивый характер [2,142,212,74,182]. Не изучен вопрос взаимосвязи между стоматологическим статусом пациентов, страдающих РА, и особенностями клинического течения основного заболевания. В доступной литературе не представлено комплексных исследований по оценке иммунологических параметров ротовой жидкости у больных РА, немногочисленные данные носят противоречивый характер с использованием различных методологических подходов [183,191,116].

Нельзя не учитывать и тот факт, что РА относится к группе заболеваний, при которых нарушается функция суставов, сопровождаясь болью и ограничением, прежде всего суставов кистей рук, что может оказывать влияние на снижение гигиенического ухода за полостью рта.

Анализ литературных данных свидетельствует об отсутствии единого представления о микробиологическом пейзаже содержимого пародонтальных карманов у пациентов с РА, что необходимо для оптимизации лечения воспалительных заболеваний пародонта [194,83,195].

Целью настоящей работы явилось установить клинико-лабораторные особенности основных стоматологических заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом.

Под наблюдением находилось 87 больных с серопозитивным РА с умеренной (50 человек) и высокой (37 человек) степенью активности заболевания. Средний возраст пациентов составил $40,71 \pm 0,84$ лет (от 24 до 55 лет), из них 69 женщин (79,3%) и 18 мужчин (20,7%).

Контрольную группу составили 42 человека без хронической соматической патологии, средний возраст которых был $39,43 \pm 1,19$ года (от 24 до 55 лет), из них 30 женщин (71,4 %) и 12 мужчин (28,6%).

Всем пациентам было проведено стоматологическое обследование, включавшее оценку интенсивности кариеса зубов, состояния пародонта, гигиенического статуса с определением индекса ОНI-S и анкетирование. У 52 пациентов, вошедших в исследование, были изучены иммунологические показатели периферической крови и ротовой жидкости, 51 больному проведена количественная и качественная оценка состава основных пародонтопатогенов в пародонтальных карманах.

При изучении основных жалоб больных РА установлено, что чаще всего пациентов основной группы беспокоило частичное отсутствие зубов (89,6%), кровоточивость десен (74,7%), боль от температурных и химических раздражителей (71,3%). Реже пациенты отмечали наличие разрушенных зубов (62,0%), неприятный запах изо рта (24,1%), обнажение корней зубов (20,6%), подвижность зубов (17,2%), изменение положения зубов (10,3%). По результатам проведенного анализа частоты встречаемости стоматологических жалоб у больных РА с контрольной группой установлено, что практически все указанные жалобы преобладали у пациентов основной группы ($p < 0,05$).

Полученные в результате исследования данные показали, что у пациентов с РА выявлен высокий уровень интенсивности кариеса зубов с преобладанием осложненных форм кариеса, среди которых 84,6% составили

хронические формы периодонтита, из которых 52,1% нуждались в хирургическом лечении. Показаниями к удалению зубов у пациентов основной группы являлись невозможность дальнейшего восстановления зуба (44%), отсутствие возможности успешного эндодонтического лечения (31%), патология тканей пародонта (25%). При структурном анализе индекса КПУ установлено, что доля удаленных зубов доминировала у пациентов с РА по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Проведение корреляционного анализа установило наличие значимой связи между уровнем КПУ и маркером воспаления СРП в периферической крови ($r = 0,42$, $p < 0,05$). Это дает основание предполагать, что интенсивность кариеса нарастает по мере увеличения активности системного воспалительного процесса.

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов, получавших в качестве базисной терапии глюкокортикостероиды, показатель КПУ был выше, чем у больных, принимавших метотрексат ($p < 0,001$). Это может свидетельствовать о том, что длительный прием глюкокортикостероидов оказывает негативное влияние на твердые ткани зуба.

При изучении анамнестических данных стоматологических заболеваний установлено, что появление первых признаков кровоточивости десен пациенты с РА чаще отмечали в возрастном промежутке 25-30 лет (32,3%) и после 30 лет (35,4%). Большинство пациентов основной группы указали появление заболеваний твердых тканей постоянных зубов (осложненные и неосложненные формы кариеса) в возрасте до 18 лет (63,2%). Об отсутствии своевременного терапевтического лечения свидетельствуют данные о раннем удалении постоянных зубов у больных основной группы, в возрасте 20-25 лет - у 41,4% пациентов, в возрасте 25-30 лет - у 37,9%. Анализ анамнестических данных дает основание полагать, что хроническая инфекция в полости рта имела место у пациентов с РА до развития основного заболевания.

Оценка гигиенического состояния ротовой полости выявила высокие

значения индекса ОНІ-S, при этом данный показатель возрастал по мере увеличения воспалительной активности РА (по DAS28). Установлена корреляционная связь между индексом индексом ОНІ-S и степенью функциональной недостаточности суставов ($r=0,38$, $p<0,05$). Полученные данные дают основание полагать, по мере нарастания воспаления происходит ограничение функции суставов кистей рук и увеличивается их болезненность, что затрудняет фиксацию и движения зубной щеткой и, соответственно, страдает качество гигиены полости рта.

При оценке гигиенических навыков с помощью анкетирования у пациентов с РА установлен недостаточный уровень знаний: замену зубной щетки 1 раз в 3 месяца проводила лишь треть пациентов (32,2%), в то время как большинство анкетировемых меняли зубную щетку раз в полгода (58,6%); в большинстве случаев (82,8%) пациенты основной группы не использовали флосс. Следует отметить, что более половины пациентов (64,4%) основной группы применяли ополаскиватели для полости рта. Можно предположить, частое использование ополаскивателя было связано с попыткой купирования симптома кровоточивости десен. Вместе с тем, отмечено нерегулярное посещение стоматолога, в большинстве случаев – только при наличии боли (61%).

У пациентов с РА отмечено увеличение индексов РМА и ПИ по сравнению с группой контроля. Воспалительный процесс в тканях пародонта носил генерализованный характер. Значение данных показателей возрастало по мере увеличения длительности и степени воспалительной активности основного заболевания. Можно предположить, что по мере увеличения длительности и прогрессирования активности аутоиммунного процесса нарастает распространенность и тяжесть воспалительных заболеваний пародонта.

Выявлены корреляционные связи между уровнем СРП в сыворотке крови и РМА ($r=0,36$, $p<0,05$), а также аналогичный характер взаимосвязи между СРП и ПИ ($r=0,42$, $p<0,05$). Отмечена корреляционная связь между

уровнем Anti-MCV в сыворотке крови и ПИ ($r=0,48$, $p<0,05$). Полученные данные позволяют сделать предположение об участии системного воспаления в патогенезе повреждения тканей пародонта.

При исследовании показателей смешанной слюны выявлено снижение содержания sIgA в ротовой жидкости пациентов с РА по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Содержание sIgA в ротовой жидкости у больных РА уменьшалось по мере увеличения длительности основного заболевания и при нарастании степени активности РА (DAS28) ($p<0,05$). В результате корреляционного анализа установлены значимые отрицательные корреляционные связи между маркером воспаления периферической крови CRP и уровнем РФ, с одной стороны, и секреторным IgA в ротовой жидкости, - с другой ($r= -0,37$ и $r= -0,33$ соответственно, $p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о снижении гуморального иммунитета и защитных свойств ротовой жидкости при РА, и как следствие - повышение риска бактериальной адгезии в ротовой полости. Негативное влияние на данный процесс оказывает нарастание воспалительной активности РА и высокие титры РФ в крови.

Установлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи между sIgA и пародонтальным индексом ($r= -0,42$, $p<0,05$), sIgA и индексом ОНI-S ($r= -0,36$, $p<0,05$).

У больных РА по сравнению с группой контроля отмечено увеличение уровня лизоцима в ротовой жидкости ($p<0,001$). При этом содержание лизоцима у пациентов с РА увеличивалось по мере нарастания воспалительной активности основного заболевания ($p<0,05$). Возможно, в основе данного изменения лежит компенсаторный механизм. Кроме того, имеются данные об увеличении активности лизоцима в десневой жидкости при воспалительном процессе в тканях пародонта [130].

Результаты проведенного впервые исследования Anti-MCV в ротовой жидкости показали, что у пациентов с РА их содержание было в 3,6 раза выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Появление Anti-MCV в

смешанной слюне может являться одним из диагностических признаков основного заболевания.

Отмечено статистически значимое повышение уровня Anti-MCV у пациентов с РА с тяжелой степенью пародонтита по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести заболевания ($p=0,01$). Выявленная корреляционная связь между определяемым уровнем Anti-MCV в ротовой жидкости и величиной ПИ ($r=0,48$, $p<0,05$) дает основание предполагать, что при высоких титрах Anti-MCV происходит увеличение воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта.

При оценке микробиологического состава пародонтальных карманов у больных РА отмечен ряд отличий по сравнению с группой пациентов с хроническим пародонтитом, не страдающих РА или другими ревматическими заболеваниями. По результатам качественной ПЦР-диагностики установлено, что у пациентов с РА чаще, чем в группе сравнения, встречалась *P. gingivalis*, а также ассоциация трех микроорганизмов: *P. gingivalis*, *T. forsythensis* и *T. denticola* ($p<0,05$). Представители «красного комплекса» доминировали у пациентов с РА и в количественном содержании ($p<0,05$).

Достоверных различий в количественном содержании *A. actinomycetemcomitans* в сравниваемых группах не установлено ($p>0,05$). Это может быть обусловлено тем, что в обе группы вошли пациенты с хронической формой пародонтита, в то время как содержание *A. actinomycetemcomitans* увеличивается при агрессивном пародонтите [52,53,109]. Возможно, этот грамотрицательный факультативный анаэроб участвует в первичной колонизации на ранних стадиях развития воспалительных заболеваний пародонта.

По мере нарастания длительности РА увеличивалось количественное содержание в пародонтальных карманах *P. gingivalis*.

Выявлена зависимость количественного состава микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов с РА от степени тяжести пародонтита:

при увеличении воспалительно-деструктивного процесса в пародонте нарастало содержание *P. gingivalis* и *T. forsythensis* в составе поддесневой микрофлоры ($p < 0,05$). Установлены значимые отрицательные корреляционные связи между количественным содержанием *P. gingivalis*, *T. forsythensis* и уровнем секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости больных РА ($r = 0,39$ и $r = 0,36$ соответственно, $p < 0,05$).

С наблюдаемым феноменом увеличения содержания в пародонтальных карманах больных РА облигатного анаэроба *P. gingivalis* оказались значимо связаны изменения параметров глубины пародонтальных карманов ($r = 0,41$, $p < 0,05$), пародонтального индекса ($r = 0,33$ $p < 0,05$), а также СРП сыворотки крови ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

Представленные результаты позволяют выделить *P. gingivalis* как наиболее значимый пародонтопатоген у пациентов с РА, подтверждающий наличие деструктивного процесса в пародонте.

Проведение санации полости рта у 30 пациентов с РА и 22 человек контрольной группы с последующим динамическим наблюдением показало, что пациенты основной группы нуждаются в повторных осмотрах врача-стоматолога с проведением профессиональной гигиены не реже 1 раза в 3 месяца.

Таким образом, полученные в результате исследования данные свидетельствуют о высокой потребности в стоматологическом лечении больных РА и необходимости диспансерного наблюдения за ними врача-стоматолога. Разработанный алгоритм ведения пациентов врачом-стоматологом, преемственность в работе смежных специалистов (стоматолог ↔ ревматолог) позволят повысить эффективность стоматологической помощи данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ревматоидным артритом 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 хронический генерализованный пародонтит, преимущественно средней и тяжелой степени, тяжесть которого нарастает по мере увеличения воспалительной активности основного заболевания.

2. Установлен неудовлетворительный уровень гигиены полости рта (ОHI-S = $2,18 \pm 0,05$), прогрессирующий по мере нарастания степени воспалительной активности ревматоидного артрита, функциональных ограничений суставов и ассоциированный с низким уровнем гигиенических знаний.

3. Иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с ревматоидным артритом 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 Anti-MCV в ротовой жидкости превышает показатель контрольной группы в 3,6 раза ($p < 0,001$) и взаимосвязан с величиной пародонтального индекса ($r = 0,48$, $p < 0,05$).

4. В пародонтальных карманах у пациентов с ревматоидным артритом чаще встречается *P. gingivalis*, а также ассоциация трех микроорганизмов: *P. gingivalis*, *T. forsythensis* и *T. denticola* ($p < 0,05$). При прогрессировании воспалительно-деструктивного процесса в пародонте нарастает содержание *P. gingivalis* и *T. forsythensis* в составе поддесневой микрофлоры.

5. Разработан алгоритм совместного наблюдения пациентов с ревматоидным артритом врачом-стоматологом и врачом-ревматологом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с ревматоидным артритом должны находиться под диспансерным наблюдением врача-стоматолога.
2. При определении врачом-стоматологом несоответствия интенсивности кариеса и тяжести течения пародонтита возрасту пациента, в сочетании с жалобами на боли в суставах, целесообразно направить пациента на консультацию врача-ревматолога.
3. При выявлении врачом - стоматологом прироста интенсивности кариеса и прогрессирования воспалительного процесса в пародонте, пациента необходимо направить на повторную консультацию к врачу-ревматологу для уточнения степени воспалительной активности основного заболевания и возможной коррекции его терапии.
4. Пациенты с ревматоидным артритом нуждаются в активном обучении гигиеническим навыкам с формированием мотивации правильной гигиены.
5. Пациентам с ревматоидным артритом показано проведение профессиональной гигиены не реже 1 раза в 3 месяца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит / Р.М. Балабанова // Ревматические болезни: руководство по внутренним болезням / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчук. - М.: Медицина, 1997. - С. 257-295.
2. Белоклицкая Г.Ф. Клинико-иммунологические особенности генерализованного пародонтита, ассоциированного с разными формами ревматоидного артрита / Г.Ф. Белоклицкая // Пародонтология. - 2010. - № 4(57). - С. 3-6.
3. Белоклицкая Г.Ф. Клинические особенности течения генерализованного пародонтита у больных ревматоидным артритом / Г.Ф. Белоклицкая, Н.В. Цецура, А.М. Будовая // Современная стоматология. - 2010. - № 2 (51).- С. 41-44.
4. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина [и др.] - М.: Медицинское информационное агенство, 2004 - 320 с.
5. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2001. - 304 с.
6. Боровский Е.В. Профилактика заболеваний полости рта / Е.В. Боровский // Медицинская помощь. - 2005. - №6. - С.41-43.
7. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология / Е.В. Боровский.- М.: Медицинское информационное агенство, 2004. - 840 с.
8. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т.П. Вавилова. - ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 208 с.
9. Григорьев С.С. Диагностические возможности определения цитокинового профиля в сыворотке крови и ротовой жидкости у больных с синдромом Шегрена / Григорьев С.С., Бейкин Я.Б. // Уральский медицинский журнал. - 2008. - № 10 (50). - С. 24-26.
10. Григорьев С.С. Роль ротовой жидкости в процессах де – и реминерализации твердых тканей зубов у пациентов с синдромом Шегрена / С.С. Григорьев, В.А. Осягина // Уральский медицинский

журнал. - 2008. - № 10 (50). - С. 79-81.

11. Гринин В.М. Особенности стоматологической диспансеризации иммунокомпрометированных больных (ВИЧ-инфекцией, ревматоидным артритом) / В.М. Гринин, А.И. Шатохин // Институт стоматологии. - 2009. - №1. - С. 84-86.
12. Гринин В.М. Клинические особенности кариеса зубов у больных ревматоидным артритом / В.М. Гринин, А.Р. Гришкян // Актуальные проблемы стоматологии. - М.: МГМСУ, 2006. - С.12-14.
13. Грудянов А.И. Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова, Н.А. Дмитриева. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004. - 80 с.
14. Грудянов А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. - М.: Медицинское информационное агентство, 2009. - 336 с.
15. Дмитриева Л.А. Клиническая оценка стоматологического статуса пациентов с системным остеопорозом на фоне ревматоидного артрита / Л.А. Дмитриева, В.Г. Атрушкевич, У.А. Пихлак // Пародонтология. - 2006. - №4 (41). - С. 24-28.
16. Дмитриева Л.А. Пародонтология: Национальное руководство / Л.А. Дмитриева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 712 с.
17. Дмитриева Л.А. Терапевтическая стоматология: Национальное руководство / Л.А. Дмитриева, Ю.М. Максимовский. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 912 с.
18. Зорина О.А. Микробиоценоз пародонтального кармана и воспалительные заболевания пародонта/ О.А. Зорина, А.И. Грудянов, Д.В. Ребриков // Уральский медицинский журнал. - 2011. - №3 (81). - С. 9-13.
19. Ивашкин В.Т. Болезни суставов. Пропедевтика, дифференциальный диагноз, лечение: руководство для врачей / В.Т. Ивашкин, В.К. Султанов. - М.: Литтерра, 2005. - 544 с.
20. Киселева Е.А. Иммунокоррекция в комплексном лечении и

профилактике хронических воспалительных и неопластических стоматологических заболеваний / Е.А. Киселева. - Кемерово: КемГМА, 2011. - 169 с.

21. Клиническая ревматология: руководство для врачей / И.Б. Беляева, Е.Г.Зоткин, Н.А.Куницкая [и др.]; Под ред. В.И.Мазурова. - Изд.2-е, перераб. и доп. - СПб.: Фолиант, 2005. - 520 с.
22. Купреева И.В. Влияние ингаляционных глюкокортикостероидов на твердые ткани зубов у больных бронхиальной астмой / И.В. Купреева // Клиническая стоматология. - 2009. - №3. - С.17-19.
23. Курякина Н.В. Стоматология профилактическая / Н.В. Курякина, Н.А. Савельева. - М.: Медицинская книга, 2005. - 284 с.
24. Лебедев К.А. Иммунология образраспознающих рецепторов. Интегральная иммунология / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. - М : Либроком, 2009. - 256 с.
25. Лебедев К.А. Иммунология в клинической практике [Электронный ресурс] / К.А. Лебедев. - Электрон. дан. - 1996. - Режим доступа: <http://medobook.com/331-immunologiya-v-klinicheskoy-praktike-ka-lebedev-1996-g.html>.
26. Леонтьев В.К. Профилактика стоматологических заболеваний / В.К. Леонтьев, Г.Н. Пахомов. - М.: КМК-инвест, 2006. - 415 с.
27. Лепилин А.В. Влияние комплексной эрадикации *Helicobacter Pylori* на стоматологический статус больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А.В. Лепилин, М.А. Осадчук, Л.Ю. Островская // Российский стоматологический журнал. - 2006. - №2. - С. 27-29.
28. Максимовский Ю.М. Терапевтическая стоматология / Ю.М. Максимовский. - М.: Медицина, 2002. - 640 с.
29. Микробиология и иммунология для стоматологов / Под ред. Р. Дж. Ламонт, М.С. Лантц., Р.А. Берне [и др.]; пер. с англ. под ред. В.К. Леонтьева.- М.: Практическая медицина, 2010. - 504 с.

30. Наглядная иммунология / Под ред. Г.Р. Бурместер, А. Пецутто; пер. с англ. Т.П. Мосоловой; под ред. Л.В. Козлова. - М.: Бином, Лаборатория знаний, 2009. - 320с.
31. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология / Е.Л. Насонов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 288 с.
32. Насонов Е.Л. Применение метотрексата в ревматологии / Е.Л. Насонов, С.К. Соловьев. - М.: Медицина, 2002. - 128 с.
33. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. - 2004. - № 5. - С. 5-7.
34. Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 720 с.
35. Орехова Л.Ю. Влияние хронической сердечной недостаточности на состояние микроциркуляции слизистой оболочки рта и пульпы зуба / Л.Ю. Орехова, Я.В. Стюф, А.А. Бармашева // Материалы XXI и XXII Всероссийских научно-практических конференции, Москва, 2009. - С. 128-130.
36. Основы медицинской иммунологии / Под ред. А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз; пер. с англ. Л.А. Певницкого. - М.: Мир, 2006. - 320с.
37. Пародонтология / Под ред. Г.Ф. Вольф, Э.М. Ратейцхак, К. Ратейцхак ; пер. с нем. под редакцией проф. Г.М. Барера. - М.: МЕДпресс информ, 2008. - 548 с.
38. Пародонтология / Под ред. Х.-П. Мюллер; пер. с нем. проф. А.М. Политун. - Львов: ГалДент, 2004. - 256 с.
39. Панчовска М. Ревматоидный артрит и хронический пародонтит - хронические заболевания с общим патогенезом / М. Панчовска, Е. Фиркова // Научно- практическая ревматология, 2007. - №1. - С. 63-68.
40. Ронь Г.И. Ксеростомия / Г.И. Ронь. - Екатеринбург : Премиум Пресс, 2008. - 136 с.
41. Сигидин Я.А. Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания): руководство для врачей / Я.А. Сигидин,

- Н.Г. Гусева, М.М. Иванова. - Изд.2-е, перераб. и доп. - М.: Медицина, 2004. - 640 с.
42. Сигидин Я.А. Ревматоидный артрит (клинические, научно-методические и организационные аспекты) / Сигидин Я.А., Лукина Г.В. - Москва, 2001. - 328 с.
 43. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.В. Черкасова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2010. - №1. - С. 31-45.
 44. Сучков С.В. Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике / С.В. Сучков, А.Н. Хитров, Т.Е. Наумова [и др.] // Терапевтический архив. - 2004. - №12. - С.83-87.
 45. Уварова Л.В. Микробный фактор в этиологии заболеваний пародонта / Л.В. Уварова, Т.М. Еловикова, Л.Г. Боронина // Материалы Всероссийского конгресса «Профилактика и лечение заболеваний пародонта», «Проблемы стоматологии и их решения с помощью современных технологий».- Екатеринбург, 2008. - С.34-36.
 46. Фоломеева О.М. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации / О.М. Фоломеева, Л.С. Лобарева, М.А. Ушакова // Научно-практическая ревматология. - 2001. - №1. - С. 15-21.
 47. Цепов Л.М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.А. Михеева. - 3-е изд., испр. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 272 с.
 48. Цепов Л.М. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, Н.А. Голева // Пародонтология. - 2009. - №1. - С.7-12.
 49. Шнейдер О.Л. Иммунологические показатели при генерализованном пародонтите у больных с первичным гипотиреозом / О.Л. Шнейдер, Т.В. Бушуева // Уральский медицинский журнал. - 2007.- №12. - С.45-48.
 50. Юдина Н.А. Хроническая инфекция в ротовой полости и ишемическая

болезнь сердца: возможные взаимосвязи и пути уменьшения влияния стоматологической патологии на развитие и прогрессирование ИБС / Н.А. Юдина, П.А. Леус // Стоматологический журнал. - 2008. - №4. - С. 311-315.

51. Юдина Н.А. Обоснование патогенетических механизмов взаимосвязи стоматологических и общих заболеваний/ Н.А. Юдина // Стоматологический журнал. - 2004. - №2. - С.16-19.
52. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* as an early colonizer of oral tissues: epithelium as a reservoir? / D.H. Fine, K. Markowitz, D. Furgang [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2010. - Vol. 48, № 12. - P. 4464-4473.
53. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* as indicator for aggressive periodontitis by two analysing strategies / B. Schacher, F. Baron, M. Rossberg, [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2007. - Vol. 34, № 7. - P.566-573.
54. Akshata K.R. Thesis, antithesis, and synthesis in periodontal and systemic interlink / K.R. Akshata, V. Ranganath, A.S.Nichani // J. Indian Soc. Periodontol. - 2012. - Vol. 16, № 2. - P.168-173.
55. Al-Shukaili A.K. Rheumatoid arthritis, cytokines and hypoxia. What is the link? / A.K. Al-Shukaili, A.A. Al-Jabri // Saudi Med. J. - 2006. - Vol. 27, № 11. - P.1642-1649.
56. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: diagnostic value, association with radiological damage and axial skeleton affection/ H.E. Mansour, K.M. Metwaly, I.A. Hassan [et al.] // Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet Disord. - 2010. - Vol. 3. - P. 33-42.
57. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives / C.A. Hitchon, F. Chandad, E.D. Ferucci [et al.] // Rheumatol. - 2010. - Vol. 37, №6. - P. 1105-1112.
58. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis / T.R. Mikuls, J.B. Payne, R.A. Reinhardt [et al.] // Int Immunopharmacol. - 2009. - Vol. 9, № 1. - P.38-42.

59. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis / R. Aggarwal, K. Liao, R. Nair [et al.] // *Arthr. Rheum.* - 2009. - Vol. 61, № 11. - P. 1472-1483.
60. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis / J.O. Pers, A. Saraux, R. Pierre [et al.] // *J. Periodontol.* - 2008. - Vol. 79, № 9. - P. 1645-51.
61. Arkema E.V. A Prospective Study of Periodontal Disease and Risk of Rheumatoid Arthritis. / E.V. Arkema, E.W. Karlson, K.H. Costenbader // *J. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 37, № 9. - P.1800-1804.
62. Arnett F.C. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F.C. Arnett, S.M. Edworth, D.A. Bloch // *Arthr. and Rheum.* - 1988. - Vol. 31, № 3. - P. 315-324.
63. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis [Electronic resource] / P. Taylor, J. Gartemann, J. Hsieh [et al.] // *Autoimmune. Dis.* - 2011: 815038. - Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170888>.
64. Assessing salivary C-reactive protein: longitudinal associations with systemic inflammation and cardiovascular disease risk in women exposed to intimate partner violence / D. Out, R.J. Hall, D.A. Granger [et al.] // *Brain Behav. Immun.* - 2012. - Vol. 26, № 4. - P.543-551.
65. Assessment of oral health in peritoneal dialysis patients with and without diabetes mellitus / A. Eltas, U. Tozoğlu, M. Keleş [et al.] // *Perit. Dial. Int.* - 2012. - Vol. 32, № 1. - P.81-85.
66. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis / N. Pischon, T. Pischon, J. Kröger [et al.] // *J Periodontol.* - 2008. - Vol. 79, № 6. -P. 979-986.
67. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study / R. Joseph, S. Rajappan, S.G. Nath [et al.] // *Rheumatol. Int.* - 2013. - Vol. 33, № 1. - P.103-109.

68. Associations between marginal periodontitis and rheumatoid arthritis / M. Straka, M. Trapezanlidis, P. Dzupa [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* - 2012. - Vol. 33, № 1. - P.16-20.
69. Association of anti-modified citrullinated vimentin with subclinical atherosclerosis in early rheumatoid arthritis compared with anti-cyclic citrullinated peptide / A.M. El-Barbary, E.M. Kassem, M.A. El-Sergany [et al.] // *J. Rheumatol.* - 2011. - Vol. 38, № 5. - P. 828-834.
70. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study / A. Dissick, R.S. Redman, M. Jones [et al.] // *J Periodontol.* - 2010. - Vol. 81, № 2. - P. 223-230.
71. Association of red complex, *A. actinomycetemcomitans* and non-oral bacteria with periodontal diseases / C.M. da Silva-Boghossian, R.M. do Souto, R.R. Luiz [et al.] // *Arch. Oral Biol.* - 2011. - Vol. 56, № 9. - P. 899-906.
72. Astry B. A cytokine-centric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis / B. Astry, E. Harberts, K.D. Moudgil // *J. Interferon Cytokine Res.* - 2011. - Vol. 31, № 12. - P. 927-940.
73. Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis / J.G. Routsias, J.D. Goules, A. Goules [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2011. - Vol.50, № 7. - P. 1189-1193.
74. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? [Electronic resource] / P. Mangat, N. Wegner, P. J. Venables [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* - 2010. - Vol. 12, № 3. - Режим доступа: <http://arthritis-research.com/content/12/3/209>.
75. Bartold P.M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review/ P.M. Bartold, R.I. Marshall, D.R. Haynes // *J. Periodontol.* - 2005. - Vol. 76, № 11. - P. 2066-2074.
76. Baugh J.A. Mechanisms for modulating TNF alpha in immune and inflammatory disease / J.A. Baugh, R. Bucala // *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2001. - Vol.4, № 5. - P. 635-650.

77. Berthelot J.M. Rheumatoid arthritis and periodontal disease / J.M. Berthelot, B. Le Goff. // *Joint Bone Spine*. 2010 – Vol. 77, № 6. - P. 537-541.
78. Besada E. Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis / E. Besada, C. Nikolaisen, H. Nossent // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 2011. - Vol. 29, № 1. - P. 85-88.
79. Book C. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers / C.Book, T.Saxne, L.T. Jacobsson // *J. Rheumatol.* - 2005. - Vol.32, №3. - P. 430-434.
80. Bostanci N. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen/ N. Bostanci, G.N. Belibasakis // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2012. - Vol. 333, №1.- P. 1-9.
81. Castro C.E. Biochemical markers of the periodontal ligament / Castro C.E., Koss M.A., López M.E. // *Med. Oral.* – 2003. – Vol. 8, № 5. – P. 322-328.
82. Citrullinated vimentin as an important antigen in immune complexes from synovial fluid of rheumatoid arthritis patients with antibodies against citrullinated proteins [Electronic resource] / K. Van Steendam, K. Tillemann, M. De Ceuleneer [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* - 2010. - Vol.12, № 4: R132. - Режим доступа: <http://arthritis-research.com/content/12/4/R132>.
83. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis / D. Ziebolz, S.O. Pabel, K. Lange [et al.] // *J. Periodontol.*- 2011.- Vol. 82, № 10.-P. 1424-1432.
84. Cochran D. Periodontology in the age of inflammation: a changing landscape / D. Cochran // *J. Am. Coll. Dent.* - 2009. - Vol.76, №1. - P.23-26.
85. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis / M.K. Al-Katma, N.F. Bissada, J.M. Bordeaux [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* - 2007. - Vol. 13, № 3. - P. 134-137.
86. Crowson C.S. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis / C.S. Crowson, M.U. Rahman, E.L. Matteson // *J. Rheumatol.* - 2009. - Vol. 36, №

8. - P. 1606-1610.
87. Culshaw S. What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? / S. Culshaw, I.B. McInnes, F.Y. Liew // J. Clin. Periodontol. - 2011. - Vol. 38, № 11. - P. 106-113.
88. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / S.L. Gorter, J.W. Bijlsma, M. Cutolo [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2010. -Vol. 69, №6. - P. 1010-1014.
89. Darveau R.P. Porphyromonas gingivalis as a Potential Community Activist for Disease / R.P. Darveau, G. Hajishengallis, M.A. Curtis // J. Dent. Res. - 2012. - Vol. 91, № 9. - P. 816-820.
90. Decreased interleukin-1beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis / L.A. Miranda, A.G. Islabão, R.G. Fischer [et al.] // J. Periodontol. - 2007. - Vol. 78, № 8. - P.1612-1619.
91. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity / J.A. Aas, B.J. Paster, L.N. Stokes [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2005. -Vol. 43, №11. - P. 5721-5732.
92. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept / G. Pizzo, R. Guiglia, L. Lo Russo [et al.] // Eur. J. Intern. Med. - 2010. - Vol. 21, № 6. - P. 496-502.
93. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients / R.E. Martinez-Martinez, C. Abud-Mendoza, N. Patiño-Marin [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2009.-Vol. 36, № 12. - P. 1004-1010.
94. Detection of periodontal markers in chronic periodontitis / A. Leonhardt, A. Carlén, L. Bengtsson [et al.] // Open Dent. J. - 2011. - Vol. 5. - P.110-115.
95. Divergence of the systemic immune response following oral infection with distinct strains of Porphyromonas gingivalis / J.T. Marchesan, T. Morelli,

- S.K. Lundy [et al.] // Mol. Oral Microbiol. - 2012. - Vol.27, № 6. - P. 483-495.
96. Effect of Porphyromonas gingivalis-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis / P.M. Bartold, V. Marino, M. Cantley [et al.] // J. Clin. Periodontol., 2010. - Vol. 37, №5. - P. 405-411.
 97. Effect of rheumatoid arthritis on periodontitis: a historical cohort study / P. Torkzaban, T. Hjiabadi, Z. Basiri [et al.] // J. Periodontal. Implant. Sci. - 2012. - Vol. 42, № 3. - P. 67-72.
 98. Ekstein J. The pathogenesis of periodontal disease: a paradigm shift / J. Ekstein, L. Shapira, T.E.Van Dyke // Refuat Hapeh Vehashinayim. - 2010. - Vol. 27, № 3. - P. 35-39, 63.
 99. Evaluation of saliva collection devices for the analysis of proteins / E. Topkas, P. Keith, G. Dimeski [et al.] // Clin Chim Acta. - 2012. - Vol. 413, №13-14. - P. 1066-1070.
 100. Evidence for a functional role of IgE anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis/ A.J. Schuerwegh, A. Ioan-Facsinay, A.L. Dorjée [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2010. - Vol. 107, № 6. - P. 2586-2591.
 101. Experimental arthritis triggers periodontal disease in mice: involvement of TNF- α and the oral Microbiota / C.M. Queiroz-Junior, M.F. Madeira, F.M. Coelho [et al.] // J. Immunol. - 2011. - Vol. 187, № 7. - P. 3821-3830.
 102. Extracellular neutrophil traps in periodontitis / L. Vitkov, M. Klappacher, M. Hannig [et al.] // J. Periodontal Res. - 2009. - Vol. 44, № 5. - P.664-672.
 103. Farquharson D. Periodontitis, Porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis / D. Farquharson, J.P. Butcher, S. Culshaw // Mucosal Immunol. - 2012. -Vol. 5, №2. - P.112-120.
 104. Garib B.T. Temporomandibular joint problems and periodontal condition in rheumatoid arthritis patients in relation to their rheumatologic status / B.T. Garib, S.S.Qaradaxi // J. Oral Maxillofac. Surg. - 2011. - Vol. 69, № 12. - P. 2971-2978.
 105. Gurenlian J.R. Inflammation: the relationship between oral health and

- systemic disease / J.R. Gurenlian // Dent. Assist. - 2009. - Vol. 78, № 2. - P.8-10, 12-14.
106. Haffajee A.D. Microbiology of periodontal diseases: introduction / A.D. Haffajee, S.S. Socransky // Periodontol 2000. - 2005. - Vol. 38. - P. 9-12.
 107. Hamlet S.M. Quantitative analysis of periodontal pathogens by ELISA and real-time polymerase chain reaction / S.M. Hamlet // Methods Mol. Biol. - 2010. - Vol. 666. - P. 125-140.
 108. Han J.Y. Effect of anti-rheumatic agents on periodontal parameters and biomarkers of inflammation: a systematic review and meta-analysis / J.Y. Han, M.A. Reynolds // J. Periodontal Implant. Sci. - 2012. - Vol.42, № 1. - P.3-12.
 109. Haubek D. The highly leukotoxic JP2 clone of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: evolutionary aspects, epidemiology and etiological role in aggressive periodontitis / D. Haubek // APMIS. - 2010. - № 130. - P.1-53.
 110. Hayashi Y. Salivary gland and autoimmunity / Y. Hayashi, R. Arakaki, N. Ishimaru // J. Med. Invest. - 2009. - Suppl. 56. - P.185-191.
 111. Hazi-Mihailović M. Circulating immune complexes, immunoglobulin G, salivary proteins and salivary immunoglobulin A in patients with Sjögren's syndrome / M. Hazi-Mihailović, L. Janković, S. Cakić // Srp. Arh. Celok Lek. - 2009. - Vol. 137, № 3-4. - P.134-139.
 112. Helmerhorst E.J. Saliva: A dynamic proteome / E.J. Helmerhorst, F.G.Oppenheim // J. Dent. Res. - 2007. - Vol. 86, № 8. - P. 680-693.
 113. Honda K. *Porphyromonas gingivalis* sinks teeth into the oral microbiota and periodontal disease / K. Honda // Cell Host Microbe. - 2011. - Vol. 10, № 5. - P. 423-425.
 114. Host-bacteria crosstalk at the dentogingival junction [Electronic resource] / M.T. Pöllänen, M.A. Laine, R. Ihalin [et al] // Int. J. Dent. - 2012. - Vol.2012: 821383.-Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/ijd/2012/821383>.
 115. Immune complexome analysis of serum and its application in screening for

- immune complex antigens in rheumatoid arthritis / K. Ohyama, Y. Ueki, A. Kawakami [et al.] // Clin. Chem. - 2011. - Vol. 57, № 6. - P. 905-909.
116. Impact of salivary flow and lysozyme content and output on the oral health of rheumatoid arthritis patients / A. Zalewska, N. Waszkiewicz, S.D. Szajda // Postepy Hig. Med. Dosw. - 2011. - Vol. 65. - P.40-45.
 117. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety / Y. Komano, M. Tanaka, T. Nanki [et al.] // J. Rheumatol. - 2011. - Vol. 38. - P. 1258-1264.
 118. Increased levels of interleukin-10 in saliva of Sjögren's syndrome patients. Correlation with disease activity/ Bertorello R., Cordone M.P., Contini P. [et al.] // Clin. Exp. Med. - 2004.-Vol. 4, № 3. - P. 148-151.
 119. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study / W. Nesse, P.U. Dijkstra, F. Abbas // J. Periodontol. - 2010. - Vol.81, № 11. - P.1622-1628.
 120. Induced Apoptosis of Chondrocytes by Porphyromonas gingivalis as a Possible Pathway for Cartilage Loss in Rheumatoid Arthritis / E. Röhner, J. Detert, P. Kolar [et al.] // Calcif. Tissue Int. - 2010. - Vol. 87, № 4. - P. 333-340.
 121. Interspecies interactions within oral microbial communities / H.K. Kuramitsu, X. He, R. Lux, [et al.] // Microbiol. Mol. Biol. Rev. - 2007. - Vol. 71, №4. - P. 653-670.
 122. In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis / S.P. Sivalingam, J.Thumboo, S.Vasoo [et.al.] // Ann. Acad. Med. Singapore. - 2007. - Vol. 36, №2. - P. 96-99.
 123. Jeong E. Predominant immunoreactivity of Porphyromonas gingivalis heat shock protein in autoimmune diseases / E. Jeong, J.Y.Lee // J. Periodontal Res. - 2012. - Vol. 47, № 6. - P. 811-816.
 124. Kinney J.S. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis

- / J.S. Kinney, C.A. Ramseier, W.V. Giannobile // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2007. - Vol.1098. - P. 230-251.
125. Komatsu N. Autoimmune arthritis: the interface between the immune system and joints / N. Komatsu, H. Takayanagi // *Adv. Immunol.* - 2012. - Vol.115. - P. 45-71.
 126. Kuna A.T. Mutated citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis / A.T. Kuna // *Clin. Chim. Acta.* - 2012. - Vol. 413. - № 1-2. - P.66-73.
 127. Lee Y. Saliva: An emerging biofluid for early detection of disease / Y. Lee, D.T. Wong // *Am. J. Dent.* - 2009. - Vol. 22, № 4. - P. 241-248.
 128. Lessons to be learned from periodontitis / K.M. Janssen, A. Vissink, M.J. de Smit [et al.] // *Curr Opin Rheumatol.* - 2013. - Vol. 25, № 2.- P. 241-247.
 129. Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. A review on safety: published evidence and prospective trial data / Da Silva J.A.P., Jacobs J.W.G., Kirwan J.R. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2006. - Vol. 65, № 3. - P. 285-293.
 130. Lysozyme and microbiota in relation to gingivitis and periodontitis / A. Surna, R. Kubilius, J. Sakalauskiene // *Med. Sci. Monit.* - 2009. - Vol. 15, № 2. - P.66-73.
 131. Märker-Hermann E. The mouth, gingiva, temporomandibular joints and rheumatic diseases / E. Märker-Hermann, U. Müller-Ladner // *Z. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 69, № 2. - P.107-108.
 132. McInnes I.B. State-of-the-art: rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, J.R. O'Dell // *Ann Rheum Dis.* - 2010. - Vol. 69, № 11. - P.1898-1906.
 133. Mercado F.B. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review / F.B. Mercado, R.I. Marshall, P.M. Bartold // *J. Clin. Periodontol.* - 2003. - Vol. 30, № 9. - P. 761-72.
 134. Microbial profile of patients with periodontitis compared with healthy subjects / C.S. Stingu, H. Jentsch, S. Eick [et al.] // *Quintessence Int.* - 2012. - Vol. 43, № 2. - P. 23-31.
 135. Mikael N. Gingivitis and Periodontitis Are related to repeated high levels of

- circulating TNF alpha In patients with RA / N. Mikael, K. Sigvard // J. Periodontol. - 2008. - Vol. 79, № 9. - P. 1689-1696.
136. Mikuls T.R. Help stop tooth decay...and prevent RA?/ T.R. Mikuls // J. Rheumatol. - 2010. - Vol. 37, № 6. - P.1083-1085.
 137. Modi D.K. Rheumatoid arthritis and periodontitis: biological links and the emergence of dual purpose therapies / D.K. Modi, V.S. Chopra, U. // Bhau. Indian J. Dent. Res. - 2009. - Vol. 20, № 1. - P.86-90.
 138. Monea A. The influence of diabetes mellitus on periodontal tissues: a histological study / A. Monea, T. Mezei, M. Monea // Rom. J. Morphol. Embryol. - 2012. - Vol. 53, № 3. - P. 491-495.
 139. Neutrophil fate in gingival crevicular fluid / L. Vitkov, M. Klappacher, M. Hannig // Ultrastruct. Pathol. - 2010. - Vol. 34, № 1. - P.25-30.
 140. Nilsson M. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis / M. Nilsson, S. Kopp // J. Periodontol. - 2008. - Vol. 79, №9. - P.1689-1696.
 141. Ogrendik M. Does periodontopathic bacterial infection contribute to the etiopathogenesis of the autoimmune disease rheumatoid arthritis? / M. Ogrendik // Discov. Med. - 2012. -Vol. 13, № 72. - P. 349-355.
 142. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association / M. Ogrendik // Mod. Rheumatol. - 2009. - Vol. 19, № 5. - P. 453-456.
 143. One-step homogeneous C-reactive protein assay for saliva / C. Punyadeera, G. Dimeski, K. Kostner [et al.] // J. Immunol. Methods. - 2011. - Vol. 373, № 1-2. -P. 19-25.
 144. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases / L.M. Helenius, J.H. Meurman, I. Helenius [et al.] // Acta. Odontol. Scand. - 2005. -Vol. 63, № 5. - P. 284-293.
 145. Oral Biofilm Architecture on Natural Teeth [Electronic resource] / V. Zijnge, M.B. van Leeuwen, J.E. Degener [et al.] // PLoS. One. - 2010. - Vol.5, №2: e9321. - Режим доступа:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827546>.

146. Oral infections and systemic disease-an emerging problem in medicine / R. Rautemaa, A. Lauhio, M.P. Cullinan [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. - 2007. -Vol. 13, № 11.- P. 1041-1047.
147. Oral inflammatory process and general health. Part 1: The focal infection and the oral inflammatory lesion / F. Somma, R. Castagnola, D. Bollino [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. - 2010. -Vol. 14, № 12. - P. 1085-1095.
148. Oral manifestations of systemic disease / A.C. Chi, B.W. Neville, J.W. Krayner [et al.] // Am. Fam. Physician. - 2010. - Vol. 82, № 11. - P. 1381-1388.
149. Oral mucosa involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis / A. Aliko, A. Alushi, A. Tafaj [et al.] // Int. Dent. J. - 2010. - Vol. 60, № 5. - P. 353-358.
150. Oral status and Candida colonization in patients with Sjögren's Syndrome / S. Ergun, A. Cekici, N. Topcuoglu [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. - 2010. - Vol.15, № 2. - P. 310-315.
151. Park J.Y. Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / J.Y. Park, M.H. Pillinger // Bull. NYU. Hosp. Jt. Dis. - 2007. - Vol.65, Suppl.1. - P.4 - 10.
152. Pathogenesis of parodontitis in rheumatic diseases / J. Detert, N. Pischon, Burmester G.R. [et al.] // Z. Rheumatol. - 2010. - Vol. 69, № 2. - P.109-12, 114-116.
153. Patil P.B. Saliva: A diagnostic biomarker of periodontal diseases / P.B. Patil, B.R. Patil // J. Indian Soc. Periodontol. - 2011. - Vol. 15, № 4. - P. 310-317.
154. Pejcic A. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis / A. Pejcic, L.J. Kesic, J. Milasin // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. - 2011. - Vol. 30, № 3. - P. 407-414.
155. Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis / N. Wegner, R. Wait, A. Sroka [et al.] // Arthritis Rheum. - 2010. - Vol. 62, № 9. - P. 662-672.

156. Pepys M.B. C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // J. Clin. Invest. - 2003. - Vol. 111, №12. - P. 1805-1812.
157. Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis / P. Ishi Ede, M.B. Bertolo, C. Jr. Rossa [et al.] // Braz. Oral Res. - 2008. - Vol. 22, № 1. - P.72-77.
158. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis / J.U. Scher, C. Ubeda, M. Equinda [et al.] // Arthritis Rheum. - 2012. - Vol. 64, № 10. - P. 3083-3094.
159. Periodontal disease is significantly higher in non-smoking treatment-naïve rheumatoid arthritis patients: results from a case-control study / D. Potikuri, K.C. Dannana, S. Kanchinadam [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2012. - Vol. 71, № 9. - P.1541-1544.
160. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study / R.T. Demmer, J.A. Molitor, D.R. Jacobs [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2011. - Vol. 38, № 11. - P. 998-1006.
161. Periodontal infections: a risk factor for various systemic diseases / B.C. Manjunath, K. Praveen, B.R. Chandrashekar [et al.] // Natl. Med. J. India. - 2011. - Vol. 24, № 4. - P. 214-219.
162. Periodontal pathogens affect the level of protease inhibitors in gingival crevicular fluid / O. Laugisch, M. Schacht, A. Guentsch [et al.] // Mol. Oral Microbiol. - 2012. - Vol. 27. - № 1. - P.45-56.
163. Periodontal status of rheumatoid arthritis patients in khartoum state [Electronic resource] / S.K. Abdelsalam, N.T. Hashim, E.M. Elsalamabi [et al.] // BMC Res. Notes. - 2011, Vol. 4. - 460. - Режим доступа : <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/4/460>.
164. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors / P. Ortiz, N.F. Bissada, L. Palomo [et al.] // J. Periodontol. - 2009. - Vol. 80, № 4. - P.535-540.

165. Periodontitis and arthritis interaction in mice involves a shared hyper-inflammatory genotype and functional immunological interferences / A.P. Trombone, M. Claudino, P. Colavite [et al.] // *Genes Immun.* - 2010. - Vol. 11, № 6. - P.479-489.
166. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection / K. Lundberg, N. Wegner, T. Yucel-Lindberg [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 6, № 12. - P.727-730.
167. Periodontitis in systemic rheumatic diseases / P. De Pablo, I.L. Chapple, C.D. Buckley [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* - 2009. – Vol. 5, № 4. - P. 218-224.
168. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis / C. Savioli, A.C. Ribeiro, G.M. Fabri [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* - 2012. - Vol. 18, № 4. - P.180-184.
169. Pincus T. Early arthritis / T. Pincus, J.S. Smolen, H. Ugurlu // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 2003. - Vol. 21. - P. 28-36.
170. Pitiphat W. C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population / W. Pitiphat, W. Savetsilp, N. Wara-Aswapati // *J. Clin. Periodontol.* - 2008. -Vol. 35, № 2. - P. 120-125.
171. Porphyromonas gingivalis and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis / T.R. Mikuls, G.M. Thiele, K.D. Deane [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2012. - Vol. 64, № 11. - P. 3522-3530.
172. Porphyromonas gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis / F. Liao, Z. Li, Y. Wang [et al.] // *Med. Hypotheses.* - 2009. -Vol. 72, № 6. - P. 732-735.
173. Porter S. Connective tissue disorders and the mouth / S. Porter, C. Scully // *Dent. Update.* - 2008. - Vol. 35, № 5. - P. 294-296, 298-300, 302.
174. Pradhan S. Interrelationship between diabetes and periodontitis: a review / S. Pradhan, K. Goel // *JNMA J. Nepal. Med. Assoc.* - 2011. - Vol. 51, № 183. - P.144-153.
175. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model / M.D. Cantley, D.R. Haynes, V. Marino [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* –

2011. - Vol. 38, № 6. - P. 532-541.

176. Quantification of subgingival bacterial pathogens at different stages of periodontal diseases / H.J. Lee, J.K. Kim, J.Y. Cho [et al.] // *Curr. Microbiol.* - 2012. - Vol. 65, № 1. - P. 22-27.
177. Ranade S.B. Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis? / S.B. Ranade, S. Doiphode // *J. Indian Soc. Periodontol.* - 2012. - Vol. 16, № 1. - P. 22-27.
178. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment / N. Pinho Mde, R.D. Oliveira, A.B. Novaes [et al.] // *Braz. Dent. J.* - 2009. - Vol. 20, № 5. - P. 355-364.
179. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis / F.B. Mercado, R.I. Marshall, A.C. Klestov [et al.] // *J. Periodontol.* - 2001. - Vol. 72, № 6. - P. 779-787.
180. Relationship between serum antibody titres to *Porphyromonas gingivalis* and hs-CRP levels as inflammatory markers of periodontitis / H. Miyashita, T. Honda, T. Maekawa [et al.] // *Arch. Oral Biol.* - 2012. - Vol. 57, №6. - P.820-829.
181. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota / R. Teles, D. Sakellari, F. Teles [et al.] // *J. Periodontol.* - 2010. - Vol. 81, № 1. - P. 89-98.
182. Ribeiro J. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis / J. Ribeiro, A. Leão, A.B. Novaes // *J. Clin. Periodontol.* - 2005. - Vol. 32, №4. - P. 412-416.
183. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease / J. Mirrielees, L.J. Crofford, Y. Lin [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* - 2010. - Vol. 37, № 12. - P.1068-74
184. Rheumatoid arthritis and periodontitis: a possible link via citrullination / M.J. De Smit, E. Brouwer, A. Vissink, A.J. [et al.] // *Anaerobe.* - 2011. - Vol. 17, № 4. - P. 196-200.
185. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of

- Rheumatology / European League Against Rheumatism Collaborative Initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman [et al.] // *Arthr. Rheum.* - 2010. - Vol. 62, № 9. - P. 2569–2581.
186. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestation / L. De Rycke, I. Peene, I.E. Hoffman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2004. - Vol. 63, № 12. - P. 1587-1593.
 187. Roescher N. Cytokines in Sjögren's syndrome / N. Roescher, P.P. Tak, G.G. Illei // *Oral Dis.* - 2009. - Vol. 15, № 8. - P.519-526.
 188. Saini R. Periodontitis and rheumatoid arthritis: Inflammatory relationship / R. Saini // *J. Pharm. Bioallied Sci.* - 2011. - Vol. 3, № 3. - P. 464.
 189. Salivary C-Reactive Protein in Hashimoto's Thyroiditis and Subacute Thyroiditis [Electronic resource] / N.L. Rao, S. Shetty, K. Upadhyaya [et al.] // *Int. J. Inflam.* - 2010 : 514659. - Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2989710>.
 190. Salivary IgA antibodies to cyclic citrullinated peptides (CCP) in rheumatoid arthritis / A. Svärd, A. Kastbom, Y. Sommarin [et al.] // *Immunobiology.* - 2013. - Vol. 218, № 2. - P. 232 -237.
 191. Salivary immunoglobulin A in rheumatoid arthritis (RA) with focus on dental caries: a cross-sectional study / M. Chopra, S. Jadhav, A. Venugopalan [et al.] // *Clin. Rheumatol.* - 2012. - Vol. 31, № 2. - P. 247-250.
 192. Salliot C. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research / C. Salliot, D. van der Heijde // *Ann. Rheum. Dis.* - 2009. - Vol. 68, № 7. - P. 1100-1104.
 193. Scardina G.A. A possible relationship between peridontitis and rheumatoid arthritis / G.A. Scardina, P. Messina // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 2007. - Vol. 37, № 3. - P. 229-235.
 194. Scher J.U. The microbiome and rheumatoid arthritis / J.U. Scher, S.B. Abramson // *Nat. Rev. Rheumatol.* - 2011. - Vol. 7, № 10. - P. 569–578.
 195. Serum Antibodies to Oral Anaerobic Bacteria in Patients With Rheumatoid

- Arthritis [Electronic resource] / M. Ogrendik, S. Kokino, F. Ozdemir [et al.] // MedGenMed. - 2005. - Vol. 7, № 2: 2. - Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1681585>.
196. Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults // T. Kobayashi, A. Murasawa, Y. Komatsu [et al.] // J. Periodontol. - 2010. - Vol.81, № 5. - P. 650-657.
 197. Shrihari TG. Potential correlation between periodontitis and coronary heart disease-an overview / T.G. Shrihari // Gen. Dent. - 2012. - Vol. 60, № 1. - P. 20-24.
 198. Singh M. Sjögren's syndrome: dental considerations / M. Singh, C. Palmer, A.S. Papas // Dent. Today. - 2010. - Vol. 29, № 5. - P. 64, 66-7.
 199. Site-specific development of periodontal disease is associated with increased levels of Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia in subgingival plaque / T. Mineoka, S. Awano, T. Rikimaru [et al.] // J. Periodontol. - 2008. - Vol. 79, № 4. - P.670-676.
 200. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update / M. Margaix-Muñoz, J.V. Bagán, R. Poveda [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. - 2009. - Vol.14, № 7. - P. 325-30.
 201. Smolik I. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations / I. Smolik, D. Robinson, H.S. El-Gabalawy // Compend. Contin. Educ. Dent. - 2009. - Vol. 30, № 4. - P. 188-90, 192, 194.
 202. Socransky S.S. Periodontal microbial ecology / S.S. Socransky, A.D. Haffajee // Periodontol 2000. - 2005. - Vol. 38. - P.135-87.
 203. Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis / T. Sokka // Clin. Exp. Rheumatol. - 2003. - Vol. 21, Suppl. 31. - P.71-74.
 204. Song Y.W. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies / Y.W. Song, E.H. Kang // QJM. - 2010. - Vol.103, № 3. - P. 139-146.
 205. Soory M. Periodontal diseases and rheumatoid arthritis: a coincident model for therapeutic intervention? / M. Soory // Curr. Drug Metab. - 2007. - Vol. 8,

№ 8. - P. 750-757.

206. Soto-Rojas A.E. The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review/ A.E. Soto-Rojas, A. Kraus // Arch. Med. Res. - 2002. - Vol.33. - P. 95-106.
207. State of the science: chronic periodontitis and systemic health / J. Otomo-Corgel, J.J. Pucher, M.P. Rethman [et al.] // J. Evid. Based Dent. Pract. - 2012. - Vol. 12, Suppl. 3. - P. 20-28.
208. Stomatological approach to Sjögren's syndrome: diagnosis, management and therapeutical timing/ F. Minozzi, M. Galli, L. Gallottini [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. - 2009. - Vol. 13, № 3. - P. 201-216.
209. Streckfus C. Cytokine concentrations in stimulated whole saliva among patients with primary Sjögren's syndrome, secondary Sjögren's syndrome, and patients with primary Sjögren's syndrome receiving varying doses of interferon for symptomatic treatment of the condition: a preliminary study/ C. Streckfus, L. Bigler, M. Navazesh, I. Al-Hashimi // Clin. Oral Investig. - 2001. - Vol. 5, № 2. - P. 133-135.
210. Subgingival biofilm structure / V. Zijngel, T. Ammann, T. Thurnheer [et al.] // Front. Oral. Biol. - 2012. - Vol. 15. - P.1-16.
211. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs / K. Moen, J.G. Brun, M. Valen [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. - 2006. - Vol. 24, № 6. - P. 656-663.
212. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease [Электронный ресурс] / J. Detert, N. Pischon, G.R. Burmester [et al.] // Arthritis Res. Ther. - 2010. - Vol.12, № 5: 218. - Режим доступа: <http://arthritis-research.com/content/12/5/218>. – 15.10.2012.
213. The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis / X. Liu, R. Jia, J. Zhao [et al.] // Rheumatol. - 2009. - Vol. 36, № 6. - P. 1136-1142.
214. The role of risk factors for periodontal disease in patients with rheumatoid

- arthritis / C. Gleissner, B. Willershausen, U. Kaesser [et al.] // Eur. J. Med. Res. - 1998. - Vol. 3, № 8. - P. 387-392.
215. Thomas M.V. Infection, inflammation, and bone regeneration: a paradoxical relationship / M.V Thomas, D.A. Puleo // J. Dent. Res. - 2011. - Vol. 90, № 9. - P.1052-1061.
 216. Tonetti M.S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials / M.S. Tonetti // J. Clin. Periodontol. - 2009. - Vol. 36., Suppl 10. - P.15-19.
 217. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? / A. Strangfeld, M. Eveslage, M. Schneider [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2011. - Vol. 70, № 11. - P. 1914-1920.
 218. Treister N. Rheumatoid arthritis: a review and suggested dental care considerations / N. Treister, M. Glick // J. Am. Dent. Assoc. - 1999. - Vol. 130, № 5. - P. 689-698.
 219. Uitto V.J. The association of oral microbiota and general health / V.J. Uitto, K. Nylund, P. Pussinen // Duodecim. - 2012. - Vol. 128, № 12. - P.1232-1237.
 220. Validation of a high-sensitivity assay for C-reactive protein in human saliva / I. Ouellet-Morin, A. Danese, B. Williams [et al.] // Brain Behav. Immun. - 2011. - Vol. 25, №4. - P.640-646.
 221. van Riel P.L. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis / P.L. van Riel, A.M. van Gestel // Ann. Rheum. Dis. - 2000. - Vol.59, suppl.1. - P. 28-31.
 222. Verzeletti G.N. Effect of methotrexate on alveolar bone loss in experimental periodontitis in Wistar rats / G.N. Verzeletti, E.J. Gaio, C.K. Rösing // Acta. Odontol. Scand. - 2007. - Vol. 65, №6. - P.348-351.
 223. Virulence factors of the oral spirochete *Treponema denticola* / S.G. Dashper, C.A. Seers, K.H. Tan [et al.] // J. Dent. Res. - 2011. - Vol. 90, № 6. - P. 691-703.

224. Voskuyl A.E. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis / A.E. Voskuyl // Rheumatology (Oxford). - 2006. - Vol.45, Suppl.4.- P.4-7.
225. Willershausen B. Oral hygiene, prophylaxis and therapy in patients with inflammatory rheumatic diseases / B. Willershausen, A. Kasaj // Z. Rheumatol. - 2010. - Vol. 69, № 2. - P.117-20, 122-123.