

РОЛЬ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА В РАЗВИТИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Колотова Н.Н.

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России
Кафедра терапевтической стоматологии
Россия, г. Екатеринбург

Контактный e-mail: stomatolog.kn@gmail.com

Представление о микрофлоре полости рта как о разнообразных сообществах микробов, образующих биопленку, в последние годы активно обсуждается в медицинской литературе. Отмечено, что нормальная микрофлора является составляющей гомеостаза тканей полости рта и имеет важное значение в развитии стоматологических заболеваний [1].

Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*) – грамм-отрицательная анаэробная бактерия, которая считается основным патогенным микроорганизмом, играющим роль в развитии ревматоидного артрита (РА) [9]. Данная бактерия может стимулировать резорбцию, вызывать деструкцию костной ткани и подавлять ее формирование [1]. *P. gingivalis* является единственным прокариотом, который обладает пептидиларгинин деминазой [8].

Пептидиларгинин деминаза - фермент, под действием которого цитруллинированные белки образуются в результате модификации остатков аргинина [2,8,9].

Антитела против цитруллинированных белков высокоспецифичны для диагностики ревматоидного артрита, основу патогенеза которого составляет аутоиммунное воспаление, более всего затрагивающее синовиальную оболочку суставов. При РА локальная костная резорбция существенно преобладает над процессами восстановления [2].

В литературе активно обсуждается взаимосвязь между состоянием полости рта и соматическими болезнями [11,15]. Высказывается предположение об этиологической роли в развитии РА пародонтопатогенов и их определяющем влиянии на тяжесть и течение заболевания [3,13].

В последние годы появились единичные зарубежные исследования, в которых показана корреляция между повышением титра антител к *P. gingivalis* и уровнем антител к циклическому цитруллиновому пептиду у пациентов с РА. Это позволило авторам высказать предположение, что инфекция в полости рта и иммунный ответ к *P. gingivalis* могут нарушать иммунную толерантность к цитруллиновым антигенам и принимать участие в развитии РА [6,7].

У пациентов с РА установлены статистически значимые корреляции между титром *P. Gingivalis* и универсальным маркером воспаления - С-реактивным протеином, антицитруллиновыми пептидами, IgM, IgG-2. По мнению исследователей взаимосвязь между инфекцией и лабораторными показателями активности воспалительного процесса РА дает основание предполагать, что *P. Gingivalis* может оказывать влияние на течение заболевания у пациентов с РА [9].

De Pablo P et.al., отмечая частую встречаемость пародонтита у лиц, страдающих РА, высказывают предположение о том, что очаги хронической инфекции могут инициировать развитие аутоиммунного ответа при РА [5].

Röhner E. et.al. изучали прямое влияние *P. gingivalis* на апоптоз человеческих хондроцитов как один из возможных вариантов патогенеза в развитии РА. Молодые хондроциты были инфицированы *P.gingivalis*. Погибшие клетки изучались методом проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии. На основании полученных результатов авторы делают вывод о влиянии *P. Gingivalis* на ранние и поздние стадии апоптоза человеческих хондроцитов, что позволяет высказать предположение ее участия в патогенезе РА [12].

Хронический пародонтит и синовиальное воспаление имеют много общих патологических, клеточных и молекулярных особенностей. Механизмы поражения смежных соединительных тканей весьма похожи. Существует точка зрения, что появление патогенного микроорганизма *P. gingivalis* может служить механизмом повреждения иммунной толерантности или усилить аутоиммунный ответ циркулирующих антигенов и, в конечном итоге, способствовать развитию РА у генетически предрасположенных больных [14].

Bartold PM et.al. полагают, что болезни тканей пародонта являются экстра-синовальными воспалительными заболеваниями, взаимосвязанными с РА. В своей работе авторы изучали влияние несинавиального (внесуставного) хронического воспаления на развитие и активность экспериментального артрита. Более быстрое развитие артрита тяжелой степени отмечено у животных, инфицированных *P.Gingivalis*. Полученные в ходе эксперимента результаты позволили авторам сделать вывод, что существующее ранее экстра-синовальное хроническое воспаление, вызванное *P. gingivalis*, способствует развитию артрита на модели животных [4].

В исследовании Ogrendik M. при изучении больных РА с длительным течением заболевания показано наличие в сыворотке и синовиальной жидкости больных. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *Prevotella intermedia* были обнаружены в синовиальной жидкости у больных РА. Автор делает вывод, что инфекция ротовой полости взаимосвязана с этиопатогенезом РА [10].

Таким образом, представленные немногочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что стоматологические аспекты РА изучены недостаточно. Остается дискуссионным вопрос о возможной взаимосвязи между хронической инфекцией в полости рта и развитием РА.

Литература

1. Микробиология и иммунология для стоматологов/ Под ред. Р.Дж. Ламонта, М.С. Лантц, Р.А. Берне; пер. с англ. В.К.Леонтьева.-М.:Практическая медицина,2010.- 504с.
2. Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова.- М.:ГЭОТАР - Медиа, 2008.- 720
3. Панчовска М. Ревматоидный артрит и хронический пародонтит – хронические заболевания с общим патогенезом/М. Панчовска, Е. Фиркова //Научно- практическая ревматология, 2007.- №1. – С. -63-68.
4. Bartold P.M. 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
5. De Pablo P. Periodontitis in systemic rheumatic diseases / De Pablo P., I.L. Chapple, C.D. Buckley, T. Dietrich // Nat Rev Rheumatol. 2009- Vol 5, № 4. - P.218-224.
6. Hitchon C.A. 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 Jun; 37(6). P.1105-1112.
7. Liao F. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid

arthritis/ F. Liao Z. Li, Y. Wang, B. Shi et al. // Med Hypotheses. 2009 Jun; 72(6).P. 732-735

8. Mangat P. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? / P.Mangat, N. Wegner, P.J. Venables, J. Potempa // Arthritis Res Ther. - 2010. - Vol.12, №3. - P. 209

9. Mikuls T.R. 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

10. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association/ M Ogrendik //Mod Rheumatol. 2009; 19(5). P. 453-456

11. Rautema R. Oral infections and systemic disease-an emerging problem in medicine/ R. Rautema, A. Lauhio, M.P. Cullinan, G.J. Seymour // Clin Microbiol Infect.- 2007- Vol. 13, № 11. - P.1041-1047

12. Röhner E. 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; 87(4). P. 333-340.

13. Scardina G.A. A possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis/ G.A. Scardina, P. Messina// Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2007. - № 37. - P. 229 - 235.

14. Smolik I. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations/ I. Smolik, D. Robinson, H.S. El-Gabalawy //Compend Contin Educ Dent, 2009 ;30(4). P.-188-190

15. Tonetti M.S. Periodontitis and risk for atherosclerosis; an update on intervention trials/ Tonetti M.S // J Clin Periodontol. -2009 -Vol.36., № 10. - P. 15-9

THE ROLE OF ORAL MICROFLORA IN THE DEVELOPMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Kolotova N.N.

*Urals State Medical Academy
The chair of Therapeutic Stomatology
Russia, Ekaterinburg*

Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) is a gram-negative anaerobic bacterium that is recognized to be a major pathogenic organism in periodontitis (PD). It's the only bacteria known to express a peptidylarginine deiminase (PAD) enzyme.

In literature there are some studies investigating the possible etiologic relationship of RA and PD. Some authors assume that infection with this organism could impact RA onset and progression by facilitating autoantigen presentation and the expression of disease-specific autoantibody targeting citrullinated peptides, antibody responses that have been shown to RA patients.

РОЛЬ ФЕТАЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ МЕДИАТОРОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Конакбай Б.К., Кушенова С.Ж., Каюпов Б.А., Сапарбаев С.С.

*Национальный научный медицинский центр
г. Астана, Республика Казахстан*

Контактный e-mail: bkonakbayb@gmail.com

Хирургические реконструктивные вмешательства на органах грудной и брюшной полости, магистральных сосудах отражаются на системе гемостаза. Одним из осложнений послеоперационного ведения больных является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), который сопровождается блокадой органного кровотока (1,2).

В последнее время в медицину активно внедряются клеточные технологии. Нашим собственным изобретением являются фетальные клеточные медиаторы, полученные в результате культивирования фетальных гепатоцитов, в процессе их исследования мы выяснили, что фетальные клеточные медиаторы (ФКМ) содержат цитокины, регуляторные вещества, пептиды, факторы роста клеток, гормоны (3,4). Цитокины, содержащиеся в ФКМ оказывают стимулирующее и регуляторное воздействие на тромбоциты и свертывающую систему, деблокируют рецепторы клеток (5). В связи с этим мы поставили задачу изучить влияние ФКМ на систему гемостаза.

Цель исследования - изучить динамику факторов свертывания, а именно протенна С, антитромбина III и РФМК на фоне применения фетальных клеточных медиаторов

Материалы и методы исследования

Исследовано состояние гемостаза у 80 больных, оперированных на органах грудной и брюшной полостей, у которых в послеоперационном периоде развился синдром ДВС, после введения фетальных клеточных медиаторов. Количество вводимого препарата зависело от тяжести состояния пациента и в среднем составляла 0,15 мл на 1 кг массы тела.

Введение препарата проводили путем внутримышечной инъекции. Лечение начинали сразу же после дифференцировки синдрома ДВС. Основными исследуемыми показателями являлось антитромбин III (АТ III), протенин С, растворимый фибрин-мономер комплекс (РФМК).

Результаты и их обсуждение

В наших наблюдениях в основной группе в первые сутки АТ III был ниже исходных значений на 16%, однако превышал показатели контрольной группы больных на 13%, что составило $71 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$). Начиная со вторых суток послеоперационного периода величины АТ III повышаются на 4%, а выше величин контрольной группы – на 19%, что составило $88 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$).

Через 7 суток после операции изучаемый показатель превышал данные, полученные до операции, в 1,4 раза, а величину этого показателя контрольной группы – на 33%, и составил $114 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$).

Как показали исследования одновременно повышался уровень протенна С при применении клеточных медиаторов.

На 2-е сутки послеоперационного периода уровень изучаемого показателя превышал показатели предыдущего срока наблюдения на 36%, а исходные значения до операции – на 8%, и составило $94 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$).

В последующем отмечалось дальнейшее повышение величин протенна С в основной группе, и к седьмым суткам после операции он превышал исходные величины в 1,9 раза.

Концентрация протенна С при применении КМ была выше на 3-е сутки после операции в 1,5 раза, через 5 суток –