

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Тюрин С.М. – аспирант кафедры стоматологии факультета ДПО с курсом организации медицинской помощи ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава РФ

Мишутина О.Л. – к.м.н., доцент кафедры стоматологии факультета ДПО с курсом организации медицинской помощи ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава РФ

Ревматоидный артрит

— это системное воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением, выработкой антител к цитруллинированным белкам, приводящим к воспалению и разрушению синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани



Хронический пародонтит

— это воспалительное заболевание тканей пародонта, характеризующееся прогрессирующей деструкцией связочного аппарата периодонта и резорбцией альвеолярной кости, кровоточивостью десен с разрушением зубодесневого соединения и последующей потерей зубов



Орехова Л. Ю., Лобода Е. С., Косова Е. В., Вашнева В. Ю., Петров А. А. Актуальная антибиотикотерапия в пародонтологии. Пародонтология.2020;25(3):217-223

Распространенность заболеваний пародонта имеет возрастные особенности

Встречаемость заболеваний пародонта в возрасте

➤ 32 лет составляет 48,2 %

➤ 45 лет — до 86 %

➤ в возрасте 65 лет достигает 100 %

G.A. Roth, M. Cunningham, A. Afshin et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2018;



Введение

Ревматоидный артрит (РА) в анамнезе **повышает риск заболеваний пародонта**. Провоспалительное состояние, отмечаемое при пародонтите, считается **пусковым механизмом ревматоидного артрита**. **Пародонтологическое лечение**, направленное на ослабление провоспалительного состояния, может **помочь в потенциальном снижении риска развития РА**.



Thilagar S., Theyagarajan R., Mugr M.H. et al. **Periodontal Treatment for Chronic Periodontitis With Rheumatoid Arthritis** // Int Dent J. 2022 Dec;72(6):832-838.

Актуальность

Пациенты с активным ревматоидным артритом имеют значительно более высокую распространенность хронического пародонтита, определяемую различными критериями, по сравнению с пациентами без ревматоидного артрита



Обзор

По данным Thilagar S., Theyagarajan R., Mugri M.H. et al. (2022) **уменьшение воспаления в пародонте с помощью нехирургической пародонтальной терапии**

НЕ ПРИВЕЛО К
СНИЖЕНИЮ УРОВНЯ
АНТИТЕЛ К
ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ
У БЕЛКУ И ИЗМЕНЕНИЮ
ЗНАЧЕНИЯ
РЕВМАТОИДНОГО
ФАКТОРА

ВМЕСТЕ С ТЕМ
ПРИ УМЕНЬШЕНИИ
ВОСПАЛЕНИЯ В ТКАНЯХ
ПАРОДОНТА
НАБЛЮДАЛИСЬ
ЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ В
КЛИНИЧЕСКОЙ ШКАЛЕ
АКТИВНОСТИ РА

ИЗМЕНЕНИЯ В УРОВНЯХ
С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У
ЛЮДЕЙ С РА

P. Gingivalis



P. Gingivalis вызывает разрушение поддерживающих периодонт тканей и вырабатывает следующие ферменты:

**ПРОТЕИНАЗЫ
ГЕМОЛИЗИНЫ**

**ПЕПТИДИЛ-
АРГИНИН
ДЕЗАМИНАЗА
(PPAD)**

**КОТОРЫЕ
РЕАГИРУЮТ С
КЛЕТОЧНЫМИ
КОМПОНЕНТАМИ**

Патогенез хронического пародонтита

Поражение пародонта начинается как **острое воспаление**, характеризующееся **увеличением количества нейтрофилов**, мигрирующих в десневую борозду через эпителий периодонта, которые обладают способностью к **биосинтезу хемокинов и цитокинов**

ФЕРМЕНТЫ И МЕТАБОЛИТЫ *P. GINGIVALIS* (ЩЕЛОЧНЫЕ И КИСЛЫЕ ФОСФАТАЗЫ, ЛЕТУЧИЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕРЫ — СЕРОВОДОРОД, МЕТИЛМЕРКАПТАН И ДИМЕТИЛСУЛЬФИД) **ПРОЯВЛЯЮТ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ФОСФОЛИПАЗЫ A2 И СИНТЕЗА БЕЛКА**

Активированные нейтрофилы экспрессируют **активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа — β (RANKL)**, ключевого остеокластогенного цитокина и, тем самым, **способствуя резорбции кости остеокластами**

Порядин Г.В., Захватов А.Н., Паршина А.Ю. Патогенетическая взаимосвязь иммунологических нарушений при хроническом генерализованном пародонтите и ревматоидном артрите. Архивъ внутренней медицины. 2022;

12(3): 203-211. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-203-211. EDN:

TBTUHN

Обзор

de Molon R., Rossa C.J., Thurlings R.M. et al. (2019) полагают, что **хроническое воспаление**, ассоциированное как с РА, так и с пародонтитом, **сходно по**

ПРЕОБЛАДАЮЩЕМУ
АДАПТИВНОМУ
ИММУННОМУ
ФЕНОТИПУ

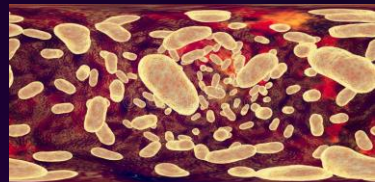
ПО ДИСБАЛАНСУ
МЕЖДУ ПРО-
И ПРОТИВОВОСПА
ЛИТЕЛЬНЫМИ
ЦИТОКИНАМИ

ПО РОЛИ
КУРЕНИЯ И
ГЕНЕТИЧЕСКОГО
ФОНА КАК
ФАКТОРОВ РИСКА

Обзор

В результате исследований González-Febles J, Sanz M. (2021) установлена **связь**

между



СПЕЦИФИЧЕСКИМИ
БАКТЕРИАЛЬНЫМИ
ПАРОДОНТАЛЬНЫЕ
ПАТОГЕНАМИ

PORPHYROMONAS
GINGIVALIS
AGGREGATIBACTER
ACINOMYCETEMCOMITAN
S

С ПРОЦЕССОМ
ЦИТРУЛЛИНИРОВАНИЯ



ЧТО ПРИВОДИТ К
ОБРАЗОВАНИЮ
АУТОАНТИТЕЛ И
НАРУШЕНИЮ
ИММУНОТОЛЕРАНТНОСТИ
ВОСПРИИМЧИВОГО
ПАЦИЕНТА К
РЕВМАТОИДНОМУ
АРТРИТУ

Обзор

Порядин Г.В., Захватов А.Н., Паршина А.Ю. (2022) полагают, что повреждение тканей пародонта опосредовано **цитотоксическими эффектами вырабатываемых бактериями *Porphyromonas gingivalis* ферментов и их метаболитов**

НЕЙТРОФИЛЫ СПОСОБСТВУЮТ РАЗВИТИЮ ПАРОДОНТИТА И УЧАСТВУЮТ В ЕГО ПРОГРЕССИРОВАНИИ, РЕКРУТИРУЯ Т-ХЕЛПЕРЫ 17 (ТН17) И СПОСОБСТВУЯ НАКОПЛЕНИЮ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В ПОРАЖЁННЫХ ТКАНЯХ

ОБЩНОСТЬ ЭПИТОПА КОДИРУЮЩЕГО АЛЛЕЛЬ HLA-DRB1, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЦИТРУЛЛИНИРОВАННЫЕ ПЕПТИДЫ, МОЖЕТ СЛУЖИТЬ ОСНОВАНИЕМ ДЛЯ УТВЕРЖДЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ И ВЗАИМОПОТЕНЦИРОВАНИЯ ПАРОДОНТИТА И РА

ИМЕЕТСЯ ОПРЕДЕЛЕННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ ЗА СЧЕТ СХОДСТВА ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОБОИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Роль макрофагов

Макрофаги являются важным источником **провоспалительных цитокинов**,
таких как

интерлейкин-1 β
(IL-1 β)

фактор некроза
опухоли (TNF)

матриксные
металлопротеиназ
ы (MMP) и
простагландин E2

Хронический пародонтит

Согласно современным представлениям, **хронизации воспалительного процесса** способствует **гиперпродукция** клетками факторов неспецифической защиты организма: **провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF)** в ответ на действие патогенных

микробов

Huang, N., Dong, H., Luo, Y., et al. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. *Frontiers in immunology*. 2021; 12:125-137. doi: 10.3389/fimmu.2021.742925

Обзор

В результате исследований González-Febles J., Sanz M. (2021) установлена **связь**
между

СПЕЦИФИЧЕСКИМИ
БАКТЕРИАЛЬНЫМИ
ПАРОДОНТАЛЬНЫМИ
ПАТОГЕНАМИ

PORPHYROMONAS
GINGIVALIS И
AGGREGATIBACTER
ACINOMYCETEMCOMITAN
S

С ПРОЦЕССОМ
ЦИТРУЛЛИНИРОВАНИЯ

ЧТО ПРИВОДИТ К
ОБРАЗОВАНИЮ
АУТОАНТИТЕЛ И
НАРУШЕНИЮ
ИММУНОТОЛЕРАНТНОСТИ
ВОСПРИИМЧИВОГО
ПАЦИЕНТА К
РЕВМАТОИДНОМУ
АРТРИТУ

Роль матриксных металлопротеиназ

Вследствие хемотаксического действия провоспалительных медиаторов происходит **инфильтрация тканей пародонта нейтрофилами и макрофагами**. Их последующая **секреторная дегрануляция** приводит к высвобождению **матриксных металлопротеиназ (ММР)**, которым отводится значительная роль в развитии и поддержании хронического

Коллагеназа-1 (ММР-1)

отвечает за расщепление коллагена I типа, продуцируется в основном фибробластами, макрофагами, моноцитами, остеобластами, эндотелиальными клетками, хондробластами

ММР-8 (коллагеназа-2)

играет ведущую роль в конечных стадиях развития хронического пародонтита и ремоделирования тканей пародонта

Повышенное содержание ММР-8
(до 65 нг/мл) в десневой жидкости было обнаружено у пациентов с тяжёлым течением хронического пародонтита

Значение перекисного окисления липидов

Вследствие чрезмерного воспалительного ответа на бактериальный налет происходит разрушение тканей и увеличение генерации активных форм кислорода лейкоцитами. В результате активации перекисного окисления липидов осуществляется **деструкция промежуточного эпителия, пародонтальных тканей, приводящая к формированию патологической подвижности зубов**, происходит

НАРУШЕНИЕ
ПРОЦЕССОВ
РЕГЕНЕРАЦИИ

ФОРМИРОВАНИЕ
ПАРОДОНТАЛЬНЫ
Х КАРМАНОВ

КОСТНАЯ
РЕЗОРБЦИЯ

Значение *P. Gingivalis* в развитии ревматоидного артрита

P. Gingivalis вызывает активацию протеаз и пептидил-аргининдезаминазы (PPAD), которая генерирует цитруллинированные белки путём посттранскрипционного удаления у белков (кератина, феларгина, коллагена, фибрина) гуанидиновой группы терминального аргинина

запускает синтез антител к цитруллинированным белкам (АСРА)

антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ)

антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)

Значение *P. Gingivalis* в развитии ревматоидного артрита

P. Gingivalis вызывает активацию протеаз и пептидил-аргининдезаминазы (PPAD), которая генерирует цитруллинированные белки путём посттранскрипционного удаления у белков (кератина, феларгина, коллагена, фибрина) гуанидиновой группы терминального аргинина

запускает синтез антител к цитруллинированным белкам (АСРА)

антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ)

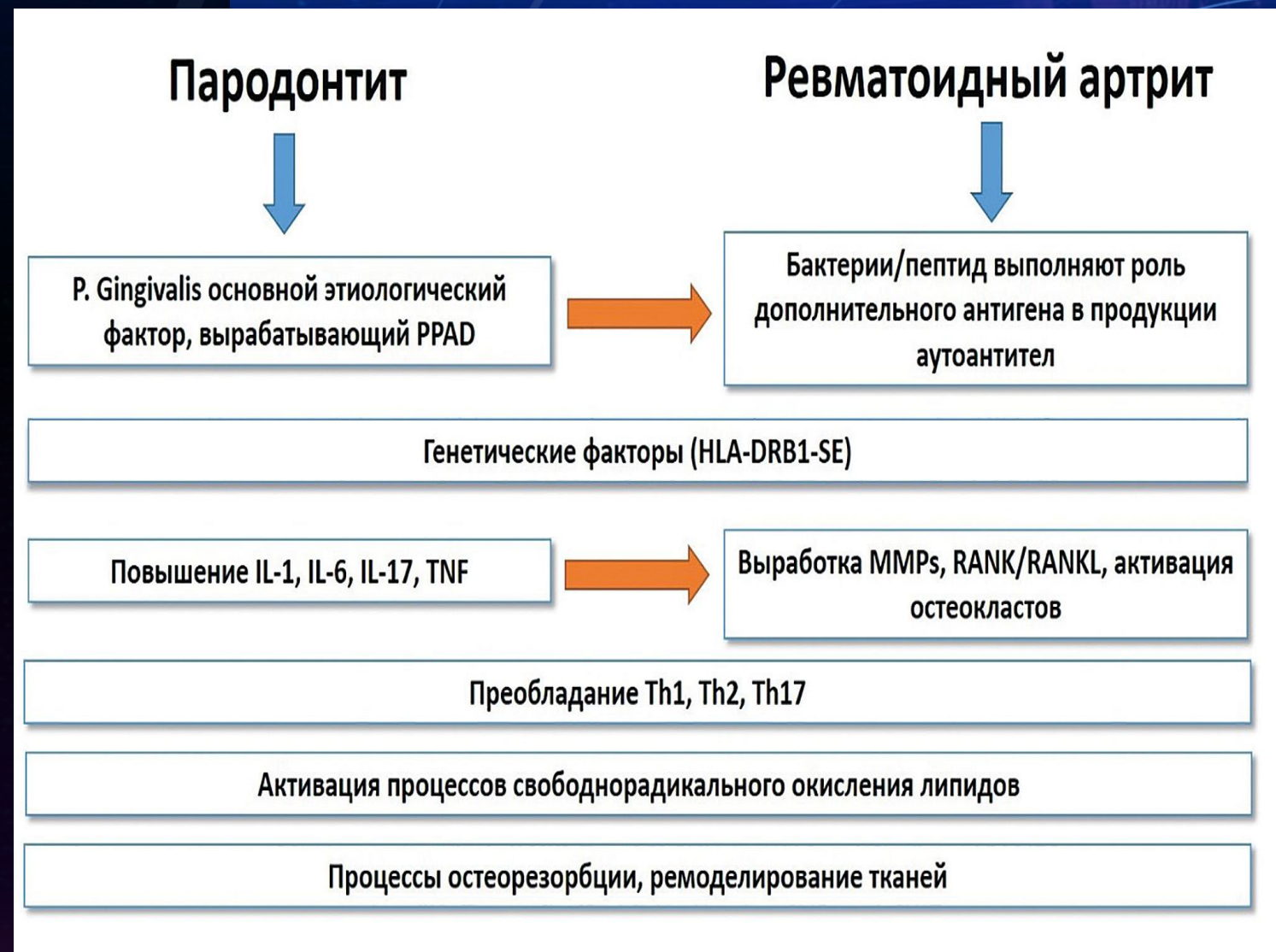
антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)

Основные факторы формирования хронического генерализованного пародонтита и ревматоидного артрита

Примечания. PPAD — пептидил-аргинин дезаминаза; Th1 — Т-хелпер 1 типа; Th2 — Т-хелпер 2 типа; Th17 — Т-хелпер 17 типа; IL-1 — интерлейкин-1;

IL-6 — интерлейкин-6; TNF — фактор некроза опухоли; IL-17 — интерлейкин-17; RANK-L — активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа-β;

MMP — матриксные металлопротеиназы



Патогенетическая связь хронического генерализованного пародонтита и ревматоидного артрита

Следствием нарушения толерантности к цитруллинированным белкам является запуск активации иммунокомпетентных клеток (дендритных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов)

Это провоцирует последующую продукцию провоспалительных цитокинов и активацию Т-хелперов 1-го типа (Th 1) и Th 17 клеток

Приводит к выработке интерферона- γ

активации В-лимфоцитов, которые трансформируются в плазматические клетки, отвечающие за продукцию аутоантител IgG изотипа

Патогенетическая связь хронического генерализованного пародонтита и ревматоидного артрита

Полученный сигнал против цитруллинированных эпитопов в суставах приводит к усилению экспрессии ревматоидного фактора (RF) и антител к цитруллинированным пептидам, которые способствуют формированию иммунных комплексов



- Иммунные комплексы фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами синовиальной оболочки, что приводит к повреждению нейтрофилов, высвобождению лизосомальных ферментов, гистамина, серотонина, кининов, простагландинов, лейкотриенов и развитию экссудативно-пролиферативных изменений синови и хряща



Повреждение иммунными комплексами тканей сустава ведет к дальнейшему аутоантителообразованию и способствует хронизации воспалительного процесса

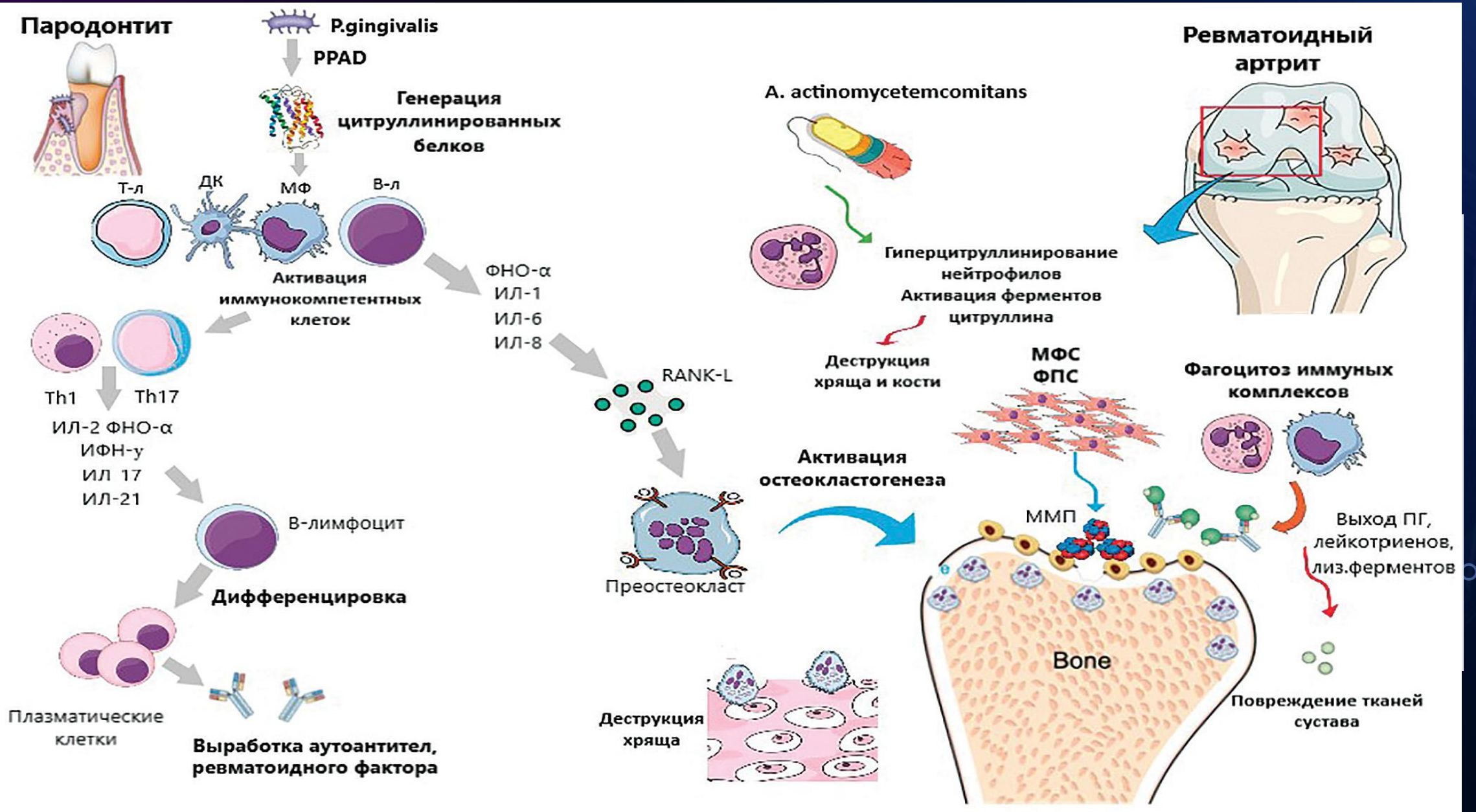
Патогенетическая связь хронического генерализованного пародонтита и ревматоидного артрита

Примечания. PPAD — пептидил-аргинин дезаминаза; T-I — T-лимфоцит; DK — дендритная клетка; MF — макрофаг; B-I — B-лимфоцит; Th1 — T-хелпер

1 типа; Th17 — T-хелпер 17 типа; IL-1 — интерлейкин-1; IL-2 — интерлейкин-2; IL-6 — интерлейкин-6; IL-8 — интерлейкин-8; TNF — фактор некроза опухоли;

IL-17 — интерлейкин-17; IL-21 — интерлейкин-21; RANK-L — активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа- β ; MFS — макрофагоподобные

синовиоциты; FPS — фибробластоподобные синовиоциты; MMP — матриксные металлопротеиназы; PG — простагландины



ВЫВОДЫ

Связь ревматоидного артрита с хроническим пародонтитом обусловлена **инфицированием тканей пародонта *P. Gingivalis***, приводящей к активации протеаз, РРАД и **генерации цитруллинированных белков**, нарушение толерантности к которым ведет к активации иммунокомпетентных клеток

Активация реакций аутоагрессии является определяющей в процессе формирования ревматоидного артрита при хроническом течении пародонтита

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Тюрин С.М. – аспирант кафедры стоматологии факультета ДПО с курсом организации медицинской помощи ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава РФ

Мишутина О.Л. – к.м.н., доцент кафедры стоматологии факультета ДПО с курсом организации медицинской помощи ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава РФ