

Патология периодонта и системные васкулиты: взгляд сквозь призму междисциплинарных исследований

Бекетова Т.В., Селифанова Е.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
tbek@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova;
tbek@rambler.ru

Поступила 29.12.15

Обзор посвящен исследованиям, направленным на изучение взаимосвязи патологии периодонта (ПП) и хронического аутоиммунного воспалительного ответа, к наиболее ярким моделям которого относят системные васкулиты (СВ). Заболевания периодонта ассоциируются с системным воспалением и сосудистой патологией, что характеризуется эндотелиальной дисфункцией и существенным риском кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, аутоиммунных болезней. Обсуждается перспективность междисциплинарных исследований, направленных на изучение биологических эффектов ПП при СВ и других ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: системный васкулит; ревматические заболевания; периодонт; периодонтит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Селифанова ЕИ. Патология периодонта и системные васкулиты: взгляд сквозь призму междисциплинарных исследований. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):685–689

PERIODONTAL DISEASES AND SYSTEMIC VASCULITIS: A VIEW THROUGH THE PRISM OF INTERDISCIPLINARY STUDIES Beketova T.V., Selifanova E.I.

The review deals with investigations aimed to examine the relationship between periodontal diseases (PDs) and a chronic autoimmune inflammatory response, the most striking models of which include systemic vasculitis (SV). PDs are associated with systemic inflammation and vascular pathology, which is characterized by endothelial dysfunction and a considerable risk for cardiovascular and cerebrovascular diseases, diabetes mellitus, and autoimmune diseases. The paper also discusses the prospect of interdisciplinary studies focused on the examination of the biological effects of PDs in SV and other rheumatic diseases.

Keywords: systemic vasculitis; rheumatic diseases; periodontium; periodontal disease; antineutrophil cytoplasmic antibodies.

For reference: Beketova TV, Selifanova EI. Periodontal diseases and systemic vasculitis: a view through the prism of interdisciplinary studies. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):685–689 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-685-689>

В настоящее время большой интерес вызывают исследования, направленные на изучение взаимосвязи патологии периодонта (ПП) и хронического аутоиммунного воспалительного ответа [1], к наиболее ярким моделям которого относят системные васкулиты (СВ) [2]. Установлено, что ПП ассоциируется с системным воспалением и сосудистой патологией, это характеризуется эндотелиальной дисфункцией [3] и существенным риском кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета (СД), аутоиммунных болезней [4–6]. Отмечено повышение частоты ПП у больных с таким аутоиммунным заболеванием, как ревматоидный артрит (РА) [7], в то же время исследования ПП при СВ фрагментарны и немногочисленны.

Поскольку в Международной классификации стоматологических заболеваний, а также в Международной и Российской анатомических номенклатурах отсутствует понятие «пародонт», вместо него применяют термин «периодонт». В связи с этим в зарубежной литературе повсеместно используют термин «периодонтит» (ПД), что соответствует принятому в России термину «пародонтит».

ПД характеризуется воспалительным процессом в тканях, прилежащих к периодон-

тальной щели, и представляет собой многофакторный патологический процесс, в основе которого лежит комплекс микробиологических и иммунологических нарушений, как правило, развивающихся на фоне генетической предрасположенности [8]. ПД, возникающий под действием микроорганизмов, организованных в биопленке полости рта, рассматривают как хроническое воспалительное заболевание, при котором важной составляющей патогенеза являются иммунные нарушения [8–10].

Широко обсуждается концепция аутоиммунной природы ПП с участием разнообразных механизмов, включая презентацию антигена, опосредованную иммуноглобулином А (IgA), Т-клеточные реакции, гиперпродукцию аутоантител, эффекты идиотип-антиидиотипической сети, перекрестную реактивность с бактериальными или вирусными антигенами, влияние генетических факторов [9, 10]. Получены данные, свидетельствующие об участии в патогенезе наиболее агрессивных форм ПД аутоиммунных механизмов [11]. Возможно, иммунные реакции, прежде всего направленные на физиологическую ликвидацию поврежденных клеток и тканей, при определенных обстоятельствах становятся чрезмерными и способствуют прогрессированию патологического процесса [12].

Микроорганизмы, присутствующие на зубах и в поддесневом пространстве, выделяют широкий спектр эндотоксинов, в первую очередь липополисахаридов и структурных антигенов грамотрицательных бактерий, которые способны вызывать и поддерживать воспаление. Защитные реакции местного иммунного ответа при ПД прежде всего направлены на устранение патогенных микроорганизмов. Вместе с тем активация клеточного иммунитета, в том числе при участии лимфоцитов и макрофагов, способствует повреждению тканей с персистенцией воспаления и локальной костной резорбцией. Таким образом, патологические изменения и клинические проявления ПД могут больше зависеть от активности клеточных иммунных реакций, чем от непосредственного воздействия патогенных микроорганизмов [8].

Персистенция очагов локального воспаления при хроническом ПД может нарушать системный баланс воспалительных медиаторов, потенцируя системную патологию, чем можно объяснить повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от традиционных факторов риска (ФР) [4, 8] и неблагоприятного исхода беременности [13–15] среди пациентов, страдающих ПД.

Тяжелое течение ПП ассоциируется с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ6) и количества нейтрофилов в крови [16, 17]. В эксперименте на животных получены доказательства связи ПД, вызванного грамотрицательной анаэробной инфекцией *Tannerella forsythia*, с повышением в крови уровня белков острой фазы и изменением липидного профиля [18]. Обусловленное ПП усиление системной воспалительной активности, возможно, провоцирует воспалительные реакции в атеросклеротических бляшках и повышает риск серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [19, 20].

Взаимосвязь ССЗ и повышения продукции СРБ продемонстрирована в популяционных исследованиях [21], у больных РА наблюдается значительное повышение риска ССЗ [22, 23]. Давно обсуждается и роль инфекции в развитии атеросклероза [24, 25]. Предполагают, что присутствие инфекционных агентов провоцирует хроническое воспаление и блокирует апоВ-100-лиганд-рецепторное взаимодействие, поглощение клетками липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот и избыток в крови ЛПНП трансформируют синдром воспаления в синдром атеросклероза. Действительно, у пациентов с хроническими инфекциями и высоким уровнем СРБ установлено повышение риска атеросклероза сонных артерий и ССЗ [26].

Стоматологические инфекции и различные формы ПП весьма распространены в популяциях с высоким риском атеросклероза, патогены периодонта обнаруживают в составе атеросклеротических бляшек [5], получены свидетельства общей генетической предрасположенности атеросклероза и ПП [5]. Показано, что у больных атеросклерозом повышение уровней СРБ и ИЛ6 ассоциируется с ПП [27], а концентрации СРБ и сывороточного амилоида А при сочетании ПД и ССЗ существенно выше, чем при изолированных состояниях или у здоровых лиц [28]. Кроме того, при хроническом ПД установлено повышение частоты сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний независимо от традиционных ФР [4, 8, 29]. Выявление асимптомной ПП предложено использовать для скрининга ССЗ [30].

Лечение ПД способствует нормализации уровня СРБ, фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1, фибрино-

гена, молекул адгезии и снижению риска ССЗ [3]. В свою очередь назначение статинов может быть эффективно для предотвращения или уменьшения проявлений ПД [5].

Имеются свидетельства взаимосвязи ПД с другими патологическими состояниями. Так, продемонстрирована достоверная связь между ПД и преждевременными родами и/или низкой массой тела новорожденного [31–33]. При этом ПД рассматривается как независимый ФР для неблагоприятного исхода беременности, на который можно оказывать влияние [15, 34]. Кроме того, установлена ассоциация между гестационным СД и ПП [35].

По-видимому, существуют двусторонние взаимодействия между СД и ПД: СД оказывает негативное влияние на состояние периодонта, в свою очередь ПД усугубляет течение СД и влияет на его осложнения [36]. ПД ассоциируется с прогрессированием нарушения толерантности к глюкозе вплоть до развития СД и неконтролируемой гипергликемии [37]. В качестве ключевого механизма повреждения инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы предполагают персистенцию высокой концентрации провоспалительных цитокинов [38, 39].

Хронический ПД рассматривают как независимый ФР рака полости рта, глотки и гортани [40, 41]. В проспективном исследовании установлена значительная ассоциация ПП и злокачественных новообразований легких, почек, поджелудочной железы, гематологических заболеваний [41]. Наиболее тесная связь прослежена с новообразованиями полости рта и пищевода, отмечено, что при ПД чаще встречаются низкодифференцированный плоскоклеточный рак полости рта, чем у лиц, не страдающих ПД [42].

Получены свидетельства взаимосвязи ПП и ревматических заболеваний, в частности РА. При тяжелом течении ПД отмечена тенденция к повышению частоты РА [7, 43], ДНК бактерий периодонта обнаруживают в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных РА, страдающих ПД [44]. Некоторые исследователи рассматривают хронический ПД в качестве ФР РА [1], в то же время, по данным крупного американского проспективного исследования у женщин с ПД, осложненным потерей зубов или оперативными вмешательствами, не установлено последующее повышение заболеваемости РА [45].

Решающую роль в ассоциации РА и ПД может играть *Porphyromonas gingivalis*, единственный прокариот, выделяющий пептидил-аргинин деиминазу – фермент, катализирующий процесс расщепления аргинина до цитруллина [44]. Колонизация полости рта *P. gingivalis* может нарушать иммунную толерантность к цитруллинированным антигенам или усиливать аутоиммунный ответ и способствовать развитию РА у генетически предрасположенных больных. Показана корреляция между гиперпродукцией антител к *P. gingivalis* и уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду у больных РА [46]. В эксперименте на животных артрит тяжелой степени быстрее развивался у инфицированных *P. gingivalis* [47].

Прослежена генетическая общность ПД и РА [48]. Так, установлена ассоциация ПД с HLA-DR4, присутствующим у 50% больных РА и встречающимся лишь у 14% здоровых лиц [49, 50]. Тяжелое течение РА определяет наличие HLA-DRB1, с которым также ассоциируется ПД [7, 51–53]. При ПД тяжелой степени, как и у больных РА, выявлена выраженная экспрессия гена Toll-подобного рецептора 2, распознающего рецептора врожденной иммунной системы [54].

Механизмы хронического воспаления при ПД и РА объединяет много общих черт, включая высокое содержание ИЛ1, ФНО α и низкую концентрацию таких противовоспалительных цитокинов, как ИЛ10 и трансформирующий фактор роста β [43, 55–57], что дополняется сходством процессов околоуставного остеопороза и деструкции костной ткани челюсти, зубов [58]. Вероятно, системное подавление активности провоспалительных цитокинов должно контролировать ПП. Действительно, у больных РА лечение ингибиторами ФНО α способствует обратному развитию клинических проявлений ПД и снижению в тканях десны локальной продукции ФНО α [43, 59].

Интересно, что у больных ПД, страдающих РА или системной красной волчанкой, были обнаружены антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) с неуточненной эпитопной специфичностью [60]. При обследовании 73 больных ПД в 5 случаях с наиболее тяжелым течением (генерализованной агрессивной формой) были выявлены АНЦА с перинуклеарным типом свечения [61]. Предполагают, что гиперпродукция АНЦА может участвовать в патогенезе ПП [10].

АНЦА, специфичные к антигенам первичных гранул нейтрофилов, обладают широким спектром патологических эффектов [2, 62–64], напрямую воздействуют на клетки-мишени (нейтрофилы, моноциты) за счет связывания с соответствующими антигенами, экспрессированными на поверхности клеточной мембраны, что вызывает их активацию с выбросом реактивных кислородных радикалов, протеолитических ферментов и провоспалительных цитокинов. АНЦА увеличивают цитотоксичность нейтрофилов в отношении эндотелиальных клеток и повышают экспрессию молекул адгезии, способствуя трансэндотелиальной миграции активированных нейтрофилов. Наконец, АНЦА вызывают нарушения апоптоза нейтрофилов, стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, что индуцирует хронизацию воспаления.

Обсуждается связь между ПП и АНЦА-СВ, при которых поражение десен и слизистой оболочки полости рта встречается в 10–62% случаев [65–68] и у 6–10% больных может становиться манифестным симптомом [65, 69], порой намного опережая развитие системных проявлений заболевания [65, 70–72]. Получены свидетельства важной роли микроорганизмов, прежде всего *Staph. aureus*, в инициации и поддержании АНЦА-ассоциированных аутоиммунных воспалительных реакций [73], являющихся многофакторным процессом. Хорошо известно, что инфекции, в первую очередь респираторные, способны провоцировать рецидивы АНЦА-СВ [74]. Присутствие хронической локальной инфекции, обусловленной ПД, в этих обстоятельствах может создавать условия для рецидива АНЦА-СВ, что до настоящего времени не изучено.

В свою очередь, неоспоримым фактом является связь ПД с респираторными заболеваниями [75, 76]. Так, при-

сутствие патологии полости рта пятикратно увеличивает риск хронических заболеваний органов дыхания [77]. Среди возможных механизмов обсуждаются колонизация зубного налета патогенной флорой с последующей аспирацией, качественные изменения слюны и повреждение цитокинами респираторного эпителия, приводящее к снижению его барьерной функции [77, 78].

Хроническая инфекция, включая патогены полости рта, традиционно рассматривается в качестве этиологического фактора другой формы СВ, IgA-васкулита (Шенлейна–Геноха). Представлены данные, свидетельствующие, что успешное лечение инфекции полости рта при этом заболевании позволяет оптимизировать эффект стандартной терапии [79].

При еще одной форме СВ, болезни Бехчета, ПП ассоциируется с тяжестью заболевания [80], а эффективное лечение зубов и ПД в долгосрочной перспективе улучшает течение заболевания [81].

Таким образом, представленные данные подтверждают актуальность изучения взаимного влияния ПП и СВ. Слизистую оболочку полости рта можно рассматривать как хорошо доступную для исследования модель, зеркально отражающую системные тканевые воспалительные реакции, происходящие в организме. Кроме того, приблизительно 73% белков слюны не обнаруживают в плазме, что открывает уникальные возможности исследования протеомных маркеров слюны [82]. Достижения в области протеомики в последние годы способствовали появлению многочисленных методик для оценки компонентов слюны [83]. Исследование профиля биомаркеров слюны рассматривается как перспективный метод оценки ФР и неинвазивной диагностики широкого круга патологических состояний человека, включая болезнь Крона, синдром Шегрена, панкреатит, рак поджелудочной железы, полости рта и молочной железы, ожирение, ССЗ [84–86]. Так, повышенное содержание в слюне IgA, коррелирующее с уровнем СРБ и асимптомным поражением зубов, предложено рассматривать как возможный ФР ССЗ [87].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой актуальности междисциплинарных исследований, направленных на изучение биологических эффектов ПП при различных нозологических формах СВ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- De Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(4):218–24. doi: 10.1038/nrrheum.2009.28
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11. doi: 10.1002/art.37715
- Saffi MAL, Furtado MV, Polanczyk CA, et al. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. *World J Cardiol.* 2015;7(1):26–30. doi: 10.4330/wjc.v7.i1.26
- Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, et al. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation.* 2008;117(13):1668–74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.711507
- Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, et al. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease – Fact or

- fiction? *Atherosclerosis*. 2015;241(2):555-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.819
6. Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, et al. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontol*. 2010;81(11):1622-8. doi: 10.1902/jop.2010.100058
 7. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol*. 2003;30(9):761-72. doi: 10.1034/j.1600-051X.2003.00371.x
 8. Brook I. Microbiology and management of periodontal infections. *Gen Dent*. 2003;51(5):424-8.
 9. Nair S, Faizuddin M, Dharmapalan J. Role of autoimmune responses in periodontal disease. *Autoimmun Dis*. 2014;2014:596824. doi: 10.1155/2014/596824
 10. Sharma CG, Pradeep AR. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: a renewed paradigm in periodontal disease pathogenesis? *J Periodontol*. 2006;77(8):1304-13. doi: 10.1902/jop.2006.050308
 11. Takeuchi Y, Yoshie H, Hara K. Expression of interleukin-2 receptor and HLA-DR on lymphocyte subsets of gingival crevicular fluid in patients with periodontitis. *J Periodont Res*. 1991;26(6):502-10. doi: 10.1111/j.1600-0765.1991.tb01802.x
 12. Sugawara M, Yamashita K, Yoshie H, Hara K. Detection of, and anti-collagen antibody produced by, CD5-positive B cells in inflamed gingival tissues. *J Periodont Res*. 1992;27(5):489-98. doi: 10.1111/j.1600-0765.1992.tb01822.x
 13. D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, et al. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(3 Suppl):1-11.
 14. Arigbede AO, Babatope BO, Bamidele MK. Periodontitis and systemic diseases: A literature review. *J Indian Soc Periodontol*. 2012;16(4):487-91. doi: 10.4103/0972-124X.106878
 15. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcome: A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8:70-8. doi: 10.1902/annals.2003.8.1.70
 16. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, et al. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1172-9. doi: 10.1001/archinte.163.10.1172
 17. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. 2005;76(11 Suppl):2106-15. doi: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2106
 18. Chukkappalli SS, Rivera-Kweh MF, Velsko IM, et al. Chronic oral infection with major periodontal bacteria *Tannerella forsythia* modulates systemic atherosclerosis risk factors and inflammatory markers. *Pathogen Dis*. 2015;73(3). doi: 10.1093/femspd/ftv009
 19. Haraszthy V, Zambon J, Trevisan M, et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*. 2000;71(10):1554-60. doi: 10.1902/jop.2000.71.10.1554
 20. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. *J Endodont*. 2009;35(5):626-30. doi: 10.1016/j.joen.2009.01.012
 21. Mendall MA, Patel P, Ballan L, et al. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factor: a population based cross-section study. *Brit Med J*. 1996;312:1061-5. doi: 10.1136/bmj.312.7038.1061
 22. Banks M, Flint J, Bacon P, Kitis G. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for ischemic heart disease. *Arthritis Rheum*. 2000;43 Suppl:385.
 23. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1004-15. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.013
 24. Ridker PM. Inflammation, infection, and cardiovascular risk: how good is the clinical evidence? *Circulation*. 1998;97(17):1671-4. doi: 10.1161/01.CIR.97.17.1671
 25. Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation*. 1997;96(7):2144-8. doi: 10.1161/01.CIR.96.7.2144
 26. Wiedermann CJ, Kiechl S, Zenzendorfer S, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results for the Bruneck study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1975-81. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00448-9
 27. Etemadifar R, Konarizadeh S, Zarei A, et al. Relationship between periodontal status and C-reactive protein and interleukin-6 levels among atherosclerotic patients in Bandar Abbas, Iran in 2014. *Electr Phys*. 2015;7(1):1010-6.
 28. Glurich I, Grossi S, Albin B, et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(2):425-32. doi: 10.1128/CDLI.9.2.425-432.2002
 29. Pradeep AR, Hadge P, Arjun Raju P, et al. Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: a case-control study in the Indian population. *J Periodont Res*. 2010;45(2):223-8. doi: 10.1111/j.1600-0765.2009.01220.x
 30. Janket SJ, Qvarnström M, Meurman JH, et al. Asymptomatic dental score and prevalent coronary heart disease. *Circulation*. 2004;109(9):1095-100. doi: 10.1161/01.CIR.0000118497.44961.1E
 31. Vettore MV, Leal M, Leao AT, et al. The Relationship between Periodontitis and Preterm Low Birth weight. *J Dent Res*. 2008;87:73-8. doi: 10.1177/15440591080700113
 32. Goldenberg RL, Culhane JF. Preterm Birth and Periodontal Disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1925-7. doi: 10.1056/NEJMe068210
 33. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2006;107:29-36. doi: 10.1097/01.AOG.0000190212.87012.96
 34. Pitiphat W, Josphipura K, Gillman MW, et al. Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2008;36:3-11.
 35. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, et al. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol*. 2009;80(11):1742-9. doi: 10.1902/jop.2009.090250
 36. Negrato CA, Tarzia O, Jovanovic L, Chinellato LE. Periodontal disease and diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci*. 2013;21(1):1-12. doi: 10.1590/1678-7757201302106
 37. Dunning T. Periodontal disease – the overlooked diabetes complication. *Nephrol Nurs J*. 2009;36(5):489-95.
 38. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: Role of inflammation. *Ann Periodontol*. 2001;6:125-37. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.125
 39. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15:135-41. doi: 10.1097/MED.0b013e32828f24b7
 40. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J*. 2005;179:1-66.
 41. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, et al. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: A prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9:550-8. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70106-2
 42. Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2409-12. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0334
 43. Soory M. Periodontal diseases and rheumatoid arthritis: a coincident model for therapeutic intervention? *Curr Drug Metab*. 2007;8(8):750-7. doi: 10.2174/138920007782798162
 44. Liao F, Li Z, Wang Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Med Hypoth*. 2009;72(6):732-5. doi: 10.1016/j.mehy.2008.12.040
 45. Arkema EV, Karlson EW, Costenbader KH. A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1800-4. doi: 10.3899/jrheum.091398
 46. Hitchon C, Chandad F, Ferucci E, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *Rheumatology*. 2010;37(6):1105-12. doi: 10.3899/jrheum.091323
 47. Bartold P, Marino V, Cantley M, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. 2010;37(5):405-11. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01552.x

48. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(12):727–30. doi: 10.1038/nrrheum.2010.139
49. Katz J, Goultschin J, Benoliel R, Brautbar C. Human leukocyte antigen (HLA) DR4. Positive association with rapidly progressing periodontitis. *J Periodontol*. 1987;58:607–10. doi: 10.1902/jop.1987.58.9.607
50. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, et al. A «case control» study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR-SSO). *J Clin Periodontol*. 1999;26:77–84. doi: 10.1034/j.1600-051X.1999.260203.x
51. Dingle JT, Leeming MRG, Martindale JJ. Effect of Tenidap on cartilage integrity in vitro. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:292–9. doi: 10.1136/ard.52.4.292
52. Weyand C, McCarthy T, Goronzy J. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1995;95:2120–6. doi: 10.1172/JCI117900
53. Marotte H, Farge P, Gaudin P, et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:905–9. doi: 10.1136/ard.2005.036913
54. Sorensen LK, Havemose-Poulsen A, Sonder SU, et al. Blood cell gene expression profiling in subjects with aggressive periodontitis and chronic arthritis. *J Periodontol*. 2008;79(3):477–85. doi: 10.1902/jop.2008.070309
55. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008;79:1585–91. doi: 10.1902/jop.2008.080183
56. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429–42. doi: 10.1038/nri2094
57. Sorsa T, Tjäderhane L, Kontinen YT, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med*. 2006;38(5):306–21. doi: 10.1080/07853890600800103
58. Jeffcoat MK, Geurs NC, Lewis CE. Osteoporosis and periodontal bone loss. *Clin Calcium*. 2003;13(5):577–81.
59. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor- α therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2009;80(9):1414–20. doi: 10.1902/jop.2009.090015
60. Novo E, Garcia-MacGregor E, Viera N, et al. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *J Periodontol*. 1999;70:185–8. doi: 10.1902/jop.1999.70.2.185
61. Rzeszutko W, Konopka T, Kopec W. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and autoantibodies to human heat shock protein 60 in periodontitis patients. *Adv Clin Exp Med*. 2006;15(4):599–605.
62. Gomez-Puerta JA, Bosch X. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small-vessel vasculitis: an update. *Am J Pathol*. 2009;175:1790–8. doi: 10.2353/ajpath.2009.090533
63. Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis, an update. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2011;41(2):224–31. doi: 10.1007/s12016-011-8258-y
64. Rohini NV, Pradeep AR, Faizuddin M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and adult periodontitis. *J Periodont Res*. 2000;35(6):374–6. doi: 10.1034/j.1600-0765.2000.035006374.x
65. Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, et al. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis: a report of three cases and a literature review. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(3):338–48. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0166
66. Patten SF, Tomecki KJ. Wegener's granulomatosis: cutaneous and oral mucosal disease. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(5):710–8. doi: 10.1016/0190-9622(93)70098-E
67. Cohen RE, Cardoza TT, Drinnan AJ, et al. Gingival manifestations of Wegener's granulomatosis. *J Periodontol*. 1990;61(11):705–9. doi: 10.1902/jop.1990.61.11.705
68. Shiboski CH, Regezi JA, Sanchez HC, Silverman S Jr. Oral lesions as the first clinical sign of microscopic polyangiitis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(6):707–11. doi: 10.1067/moe.2002.129178
69. Xing X, Zhang T, Wang X. Pediatric Wegener's granulomatosis with oral ulcers and progressive periodontitis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112(4):1–5. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.05.030
70. Ruokonen H, Helve T, Arola J, et al. «Strawberry like» gingivitis being the first sign of Wegener's granulomatosis. *Eur J Intern Med*. 2009;20(6):651–3. doi: 10.1016/j.ejim.2009.04.007
71. Siar CH, Yeo KB, Nakano K, et al. Strawberry gingivitis as the first presenting sign of Wegener's granulomatosis: report of a case. *Eur J Med Res*. 2011;16(7):331–4. doi: 10.1186/2047-783X-16-7-331
72. Aravena V, Beltran V, Cantin M, Fuentes R. Gingival hyperplasia being the first sign of Wegener's granulomatosis. *Intern J Clin Exper Med*. 2014;7(8):2373–6.
73. Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):1029–33. doi: 10.1093/rheumatology/kem022
74. Kitagawa K, Furuichi K, Sagara A, et al; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Risk factors associated with relapse or infectious complications in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Nov 20. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 26590051.
75. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol*. 2006;77(9):1465–82. doi: 10.1902/jop.2006.060010
76. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol*. 2001;72(1):50–6. doi: 10.1902/jop.2001.72.1.50
77. Mojon P. Oral health and respiratory infection. *J Can Dent Assoc*. 2002;68(6):340–5.
78. Bosnjak A, Plancak D, Curilovic Z. Advances in the relationship between periodontitis and systemic diseases. *Acta Stomatol Croat*. 2001;35:267–71.
79. Inoue CN, Matsutani S, Ishidoia M, et al. Impact of periodontal treatment in combination with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy and angiotensin blockade for pediatric IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 2012;77(2):137–45. doi: 10.5414/CN106836
80. Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, et al. Relationship between periodontal findings and Behcet's disease: a controlled study. *J Clin Periodontol*. 2007;34(6):485–91. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01085.x
81. Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, et al. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in Behcet's disease: a prospective clinical study. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(5):410–5. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00765.x
82. Loo JA, Yan W, Ramachandran P, Wong DT. Comparative human salivary and plasma proteomes. *J Dent Res*. 2010;89(10):1016–23. doi: 10.1177/0022034510380414
83. Al Kawas S, Rahim ZH, Ferguson DB. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. *Arch Oral Biol*. 2012;57(1):1–9. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.06.013
84. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, et al. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):781–91. doi: 10.1128/CMR.00021-13
85. Iwasaki K, Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Ono T. Detection of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies of IgA and IgG isotypes in saliva and sera of patients with Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2003;26(6):346–54. doi: 10.2177/jsci.26.346
86. Aqrabi LA, Skarstein K, Oijordsbakken G, Brokstad KA. Ro52- and Ro60-specific B cell pattern in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2013;172(2):228–37. doi: 10.1111/cei.12058
87. Janket S, Meurman JH, Baird AE, et al. Salivary immunoglobulins and prevalent coronary artery disease. *J Dent Res*. 2010;89(4):389–94. doi: 10.1177/0022034509359884