

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-10-15

## Дисбиоз верхних отделов пищеварительного тракта — предвестник ревматоидного артрита?

Гордеев А. В., Галушко Е. А., Савушкина Н. М.

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

## Dysbiosis of the upper digestive tract — a harbinger of rheumatoid arthritis?

A. V. Gordeev, E. A. Galushko, N. M. Savushkina

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

**Для цитирования:** Гордеев А. В., Галушко Е. А., Савушкина Н. М. Дисбиоз верхних отделов пищеварительного тракта — предвестник ревматоидного артрита? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 10–15. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-10-15

**For citation:** Gordeev A. V., Galushko E. A., Savushkina N. M. Dysbiosis of the upper digestive tract — a harbinger of rheumatoid arthritis? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3): 10–15. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-10-15

✉ *Corresponding author:*

**Гордеев Андрей Викторович**

Andrey V. Gordeev  
avg1305@yandex.ru

**Гордеев Андрей Викторович**, руководитель лаборатории ранних артритов, д.м.н., профессор

**Галушко Елена Андреевна**, ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов, д.м.н.

**Савушкина Наталья Михайловна**, научный сотрудник лаборатории ранних артритов, к.м.н.

Andrey V. Gordeev, chief of the laboratory of early arthritis, MD, Professor

Elena A. Galushko, leading researcher of the laboratory of early arthritis, MD

Natalya M. Savushkina, researcher of the laboratory of early arthritis, PhD

### Резюме

В настоящее время в ревматологии все большее внимание уделяется выявлению заболеваний на максимально ранних сроках, так называемых преклинических стадиях, что может способствовать более благоприятному ответу на терапию и улучшению прогноза. Этиология ревматоидного артрита (РА) до сих пор не известна. В качестве одного из возможных факторов его развития могут выступать заболевания пародонта (ЗП), связанные с дисбиозом полости рта. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы взаимосвязи между развитием пародонтита и РА, обсуждается участие отдельных микроорганизмов микробиома полости рта в общности механизмов патогенеза ЗП и РА. Обозначены клеточно-опосредованные механизмы, вызывающие хронический воспалительный процесс и приводящие к резорбции костей и деструкции суставов. Описана роль ЗП и P.gingivalis в процессах нарушения цитруллинирования аутоантигенов.

**Ключевые слова:** пищеварительный тракт, дисбиоз полости рта, ревматоидный артрит; микробиом; пародонтит

### Summary

Currently an increasing attention in rheumatology is paid to the identification of diseases at the earliest possible time, the so-called preclinical stages, which may contribute to a more favorable response to therapy and improved prognosis. The etiology of rheumatoid arthritis (RA) is still unknown. One of the possible factors of its development can be periodontal disease (PD) associated with oral dysbiosis. This review examines the relationship between the development of periodontitis and RA, discusses the involvement of the oral microbiome in the common mechanisms of the pathogenesis of PD and RA. Identified cell-mediated mechanisms that cause chronic inflammation and lead to bone resorption and destruction of the joints. The role of PD and P.gingivalis in the process of disruption of autoantigens citrullination is described.

**Keywords:** dysbiosis of the upper digestive tract; rheumatoid arthritis; microbiome; periodontitis

## Введение

Несомненный и оправданный интерес исследователей к изучению проблемы расшифровки молекулярно-клеточных механизмов иммунно-воспалительного патогенеза ревматических заболеваний (РЗ) не угасает в последнее десятилетие. И это не случайно, поскольку со временем стало очевидным, что понимание событий доклинического периода течения болезней имеет фундаментальное значение для формирования научно обоснованных подходов к профилактике, ранней диагностике и персонализированному лечению широкого спектра потенциально смертельных РЗ, к числу которых относится и ревматоидный артрит [1–4]. Как показывают современные научные разработки в области молекулярно-клеточных технологий, иммунологии и генетики доклиническая стадия ревматоидного артрита, состоит из нескольких этапов. К ним относятся период генетического риска, воздействия факторов окружающей среды, а затем возникновение бессимптомной аутоиммунной реакции с развитием неспецифических клинических симптомов (таких как пародонтит, субклиническое воспаление кишечника, мукостаз и целый ряд процессов), приводящих к дальнейшей активации системного иммунно-воспалительного ответа, и в конечном итоге, формированию

окончательных специфических клинических проявлений ревматического заболевания, в частности ревматоидного артрита (РА), отвечающих его диагностическим критериям [2,3].

Пока не удалось доказать связь развития РА с тем или иным конкретным этиологическим фактором, однако последние данные все больше заставляют задуматься о роли микробиома в данном процессе [4]. Как известно, весь микробиом человека можно разделить на пять основных биотопов (т.е. зон обильного заселения различными микроорганизмами), а именно – кишечник, дыхательные пути, кожный покров, мочеполовая система и полость рта [4,5]. Получены новые данные, свидетельствующие, что микробиом может оказывать влияние на доклиническую фазу болезни несколькими способами, в том числе путем отклонения в составе микрофлоры (дисбиоз), а также действуя в качестве мишени для иммунной системы организма, вызывая ее дисрегуляцию. И если нарушение микробного баланса в кишечнике вносит значимый вклад в развитие спондилоартритов, то аналогичные процессы в полости рта (дисбиоз, пародонтит) активно обсуждаются в качестве возможного предиктора развития РА [5,6].

## Роль микробиома в патогенезе пародонтита и РА

Последние исследования показали, что распространенность пародонтита (ПРД) у пациентов с РА в среднем примерно в два раза выше, чем в популяции [6,7]. Научный и клинический интерес к данной проблеме постоянно растет.

В полости рта насчитывается около 700 штаммов различных микроорганизмов. В настоящее время только 60% из них могут культивироваться в лаборатории [6,9]. Их ведущая роль в этиологии заболеваний пародонта (ЗП) уже не вызывает серьезных сомнений, но анализ микрофлоры зубных бляшек не позволяет выделить единый бактериальный патогенный фактор, вызывающий различные формы ЗП. Среди микроорганизмов полости рта наибольшего внимания заслуживает *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), который может играть важную роль в развитии как ПРД, так и РА, вызывая дисрегуляцию местного иммунного ответа с дальнейшей стимуляцией дисбиоза, характерной для ПРД. Более того, существует гипотеза, что механизм резорбции кости при ПРД может лежать в основе прогрессирования суставных эрозий при РА [7–9].

В исследовании Т.Е. Rams и соавт. было включено 78 пациентов с ЗП, 86% из которых имели в ПК хотя бы одну из следующих бактерий: *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *Campylobacter rectus* и *P. micros* [10]. Стоит отметить, что прямое определение микроорганизмов методом ПЦР имеет большую диагностическую ценность, чем серологические исследования: так, данные о корреляциях между титрами антител к различным бактериям ротовой полости и наличием или

тяжестью ЗП оказались несколько противоречивыми. Кроме того, уровень антител в сыворотке не всегда коррелирует с уровнем антител в других местах, например, в синовиальной жидкости. Было проведено исследование уровня IgG и IgA к *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus* и *Candida albicans* в сыворотке крови (n = 116) и синовиальной жидкости (n = 52) пациентов с РА, в синовиальной жидкости пациентов без РА (N = 43) и в сыворотке здоровых доноров (n = 100) [11]. Титры антител к *P. gingivalis* в подгруппах с РА и здоровых лиц существенно не различались, в то время как титры антител к *B. forsythus* в синовиальной жидкости в двух группах были более высокими, а сывороточный уровень антител был ниже у больных РА, чем у здоровых доноров. На основании полученных результатов авторы выдвинули гипотезу о том, что системный антителый ответ может быть недостаточен для предотвращения распространения отдельных микроорганизмов и прогрессирования некоторых форм как ЗП, так и РА. В то же время, было показано, что титры антител к нескольким микроорганизмам в сыворотке крови уменьшаются у взрослых, страдавших прогрессирующей формой ПРД, несмотря на проводимую местную терапию [10].

Как известно, курение не только провоцирует возникновение и усугубляет течение РА и ПРД, способствуя усилению роста бактерий, но и, по некоторым данным, ассоциируется с повышением уровня антител к *P. gingivalis*, особенно у пожилых курильщиков, а также с более частым выявлением *Prevotella intermedia/nigrescens* (*P. intermedia*/

*nigrescens*), *Peptostreptococcus micros* (*P. micros*) и *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) [9, 12]. Другой возможной причиной усиления бактериального роста, по мнению А. Contreras и соавт., может быть перенесенная ранее инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ). Она способна увеличивать колонизацию *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus* (*B. forsythus*), *P. intermedia/nigrescens* и *Treponema Denticola* ткани десен [13]. Самая сильная ассоциативная связь по данным ряда авторов была отмечена между наличием ВЭБ в ткани десен и сопутствующим инфицированием *P. gingivalis* [13,14]. Данный факт может объяснить тесную взаимосвязь наличия ВЭБ и/или ЦМВ с развитием тяжелого ПРД. Так, в исследовании, включавшем тестирование ткани десен при помощи ПЦР, риск развития ПРД увеличивался в 5 раз при выявлении ВЭБ и в 3–5 раз – при выявлении ЦМВ [14]. Схожие данные были получены А. Kubar и соавт, которые обнаружили ВЭБ у 71–89%, а ЦМВ – у 65–78% больных с тяжелой формой ЗП, тогда как ВЭБ встречался в 6% случаев, а ЦМВ отсутствовал в группе здорового контроля [15].

## Нарушение цитруллинирования антигенов и роль *P.gingivalis* в этом процессе

Феномен цитруллинирования белков организма является одним из ключевых и фундаментальных механизмов в патогенезе ревматоидного артрита, а определение антител к подобным белкам (АЦБ) является высокочувствительным и высокоспецифичным диагностическим маркером РА.

*P.gingivalis* продуцирует фермент пептидиларгинин-деаминазу (ПАД), который отвечает за цитруллинирование различных аутоантигенов [18]. Согласно одной из гипотез, потеря толерантности к цитруллинированным антигенам с последующим образованием антител к цитруллинированным белкам может запускаться в пародонте под действием *P. gingivalis*. В исследовании А. Namevose-Poulsen и соавт. не было выявлено корреляции между наличием у пациентов ПРД и АЦБ [19]. В то же время в работе Н. Marotte и соавт. наличие определенных эпитопов HLA-DR (которые в избытке обнаруживаются у пациентов с ПРД) коррелировало с высоким уровнем АЦБ [20]. Другими авторами была обнаружена корреляция между наличием АЦБ и ПРД у пациентов с РА [21]. Так, среди 6616 пациентов, обследованных на наличие ПРД и включенных в проспективное исследование с 1996–1998 гг. в рамках предполагаемой работы по оценке дальнейшего риска развития атеромы (когорты ARIC), у 33 в последующем развился РА, включая 27 с ПРД и только 6 – без него. По результатам проведенного регрессионного анализа, наличие ПРД ассоциировалось с развитием РА (относительный риск = 2,6). При изучении особенностей группы пациентов, у которых в дальнейшем развился РА, было отмечено более значимое повышение титров АЦБ у лиц с умеренным и тяжелым ПРД по сравнению с группой пациентов без него. Аналогичные данные были представлены D. D. Ouédraogo и соавт., которые

К настоящему времени проведена серия работ по изучению экспрессии ДНК бактерий пародонта в синовиальной жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [16,17]. Группой норвежских ученых были получены образцы сывороток крови 16 пациентов с РА, 14 – с псориатическим артритом (ПСА) и 9 – с остеоартритом (группа контроля) для определения ДНК бактерий ротовой полости [17]. С этой целью использовалась специальная ДНК-ДНК-гибридная панель, рассчитанная на идентификацию 40 различных видов бактерий. Среднее число обнаруженных видов ДНК бактерий в сыворотке крови составило 6 в группе с РА, 5,4 – в группе с ПСА и 2 – в группе с остеоартритом. Патогенетически тесно связанные с развитием ЗП виды (*P. gingivalis* и *P. nigrescens*) были обнаружены исключительно в группах с РА и ПСА. Среднее число бактериальных видов в синовиальной жидкости у пациентов с РА составило 14, при ПСА – 19, в группе контроля – 4. *P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *P. intermedia* были идентифицированы исключительно в группах РА и ПСА. Уровень ДНК в синовиальной жидкости у пациентов с РА и ПСА был выше, чем в сыворотке, и выше, чем в группе с остеоартритом.

выявили ассоциацию развития ПРД у пациентов с РА с титром АЦБ более 100 Ед/мл, причем эта взаимосвязь была сильнее при титре АЦБ > 200 Ед/мл [22]. Крайне интересным в этой связи представляется исследование, проведенное американскими учеными при поддержке Американской коллегии ревматологов в Небраско: авторы оценивали, существует ли взаимосвязь между наличием в крови *P. gingivalis* и аутоантител, типичных для РА [23]. В исследование вошли 2 разноплановые когорты: первая состояла из субъектов-носителей антигена HLA-DR4, вторая – из тех, чьи родственники первой линии страдали РА. Ни один из изучаемых пациентов не удовлетворял классификационным критериям РА Американской коллегии Ревматологов 1987 года. Определялись АЦБ и ревматоидный фактор (РФ) (изотипы IgA, IgM и IgG). Лица считались позитивными (n=113) при наличии у них 1 и более видов РА-ассоциированных аутоантител. При выявлении АЦБ в совокупности с позитивным результатом теста на РФ как минимум в 2 отдельно взятых пробах, риск развития РА расценивался, как высокий (n=38). Лица без аутоантител (n=171) служили группой сравнения. Оказалось, что концентрация антител к *P. gingivalis* в крови при высоком риске развития РА и у положительных по аутоантителам людей была выше, чем в группе сравнения. Эти результаты еще раз подтвердили гипотезу о том, что *P. gingivalis* может играть ключевую роль в потере толерантности к собственным антигенам и способствовать развитию РА в будущем.

Идея потери толерантности к цитруллинированным антигенам вследствие воздействия *P. gingivalis* в пораженном пародонте подтверждается обнаружением Nesse W. и соавт. АЦБ в пародонте в среднем у 6 из 15 пациентов с ПРД [24].

*P. gingivalis* может также индуцировать апоптоз некоторых лимфоцитов и изменить реакцию Т-клеток посредством экспрессии суперантигенов. Кроме того, ДНК *P. gingivalis* часто встречается в образцах синовиальной жидкости у пациентов с РА. Все эти данные указывают на центральную роль *P. gingivalis* в индуцировании и сохранении РА у некоторых пациентов [25]. Другой аутоантиген, воздействующий на иммунную систему у пациентов с РА, а именно Gr39, также присутствует в тканях десен [24]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, в каких случаях и при каких обстоятельствах усиленный ответ организма на воздействие *P. gingivalis* становится достаточным для индукции производства АЦБ, а возможно и РА. Присутствие ДНК *P. gingivalis* в синовиальной жидкости может быть простым эпифеноменом, связанным с улавливанием ДНК

бактерий синовиальной оболочкой. Исследование уровня *P. gingivalis* у трансгенных мышей могло бы обеспечить необходимый объем информации. Другая возможная причина наличия бактериальной ДНК в синовиальной жидкости заключается в том, что потеря толерантности к цитруллинированным антигенам может развиваться только у пациентов с предшествующим или сопутствующим недостатком Трег, которые контролируют иммунный ответ в десне. Во время эмбриогенеза происхождение эпителия десны аналогично эпителию тимуса, где происходит образование естественно встречающихся Т-клеток [26]. Таким образом, проведение хотя бы однократного целенаправленного обследования полости рта является необходимым для пациентов с РА, особенно для тех, кто имеет АЦБ, и предпочтительно на ранних стадиях заболевания.

## Роль *P. gingivalis* в развитии костно-деструктивных изменений при РА

Важная роль ПРД и *P. gingivalis* в развитии костно-деструктивных изменений при РА активно обсуждается исследователями разных стран. Так, французские ученые в своей работе оценивали концентрацию антител к *P. gingivalis* в крови у пациентов с ранним РА (n=694), не получавших глюкокортикоиды и/или базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [27]. Титры антибактериальных антител были значительно выше у пациентов, которые никогда не курили. Среди некурящих больных высокий уровень антител ассоциировался с большей частотой эрозивных изменений (по модифицированной шкале Шарпа). S. L. Arvikar и соавт. проанализировали взаимосвязь ПРД с ранним и поздним РА [28]. Образцы сыворотки от 50 пациентов с РА, не получавших БПВП, были протестированы с помощью иммуноферментного анализа. В качестве сравнения использовали образцы сывороток крови пациентов с поздним РА, пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) и сопоставимых по полу и возрасту здоровых людей. Уровень антител к *P. gingivalis* у пациентов с ранним РА коррелировал со стандартными биомаркерами РА и показателями активности заболевания. Кроме того, пациенты с РА вне зависимости от длительности болезни, имели более высокий титр антител к *P. gingivalis*, чем больные СЗСТ, в свою очередь, последние имели более высокие титры антител по сравнению со здоровым контролем. При сравнении с негативными по антителам к *P. gingivalis* пациентами, у позитивных по этим антителам больных РА чаще обнаруживали АЦБ, а их уровень был значительно выше; содержание антител к *P. gingivalis* коррелировало с титрами АЦБ (p<0,01). Более того,

позитивная по антителам к *P. gingivalis* группа имела более высокие значения РФ и тенденцию к повышению СОЭ, DAS28 и HAQ [24,29,30–34].

Пациенты с наличием «сухого синдрома» продемонстрировали большую степень отхождения десен от поверхности зубов и большее содержание дрожжевых микроорганизмов в ротовой полости. Однако повышенная частота выявления ЗП у пациентов с РА не была ассоциирована с развитием вторичного синдрома Шегрена (СШ). Не выявлена также связь первичного СШ с развитием ПРД и его осложнений [29, 35–38]. Отсутствие различий в степени выраженности ЗП у пациентов с сухим синдромом и без него позволило авторам сделать вывод о том, что патогенез резорбции костей пародонта может иметь общность с патогенезом развития костной деструкции при РА.

Подводя итоги, можно с уверенностью говорить о важной роли микробиоты в развитии РЗ и, в первую очередь, РА. Разнообразие микроорганизмов, участвующих в его патогенезе крайне велико и, на сегодняшний момент, остается до конца не изученным. Полученные к настоящему времени результаты исследований обосновывают необходимость тесного контакта ревматологов, гастроэнтерологов и стоматологов, а также проведения скринингового иммунологического обследования у лиц с ПРД, особенно в раннем возрасте с целью профилактики развития РА и других РЗ. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования патогенеза РА, дисбиоза полости рта и ПРД. Выявление общих механизмов развития этих заболеваний может способствовать созданию препаратов, воздействующих одновременно на РА и дисбиоз ассоциированный ПРД.

## Литература | References

1. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Галушко Е.А., Амirdzhanova В.Н. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):339–343.  
*Nasonov E.L., Lila A.M., Galushko E.A., Amirdzhanova V.N. Strategiya razvitiya revmatologii: ot nauchnyh dostizhenij k prakticheskomu zdravoohraneniyu. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017; 55(4):339–343 (In Russ.)*
2. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Тельных М.Ю. Результаты одномоментного эпидемиологического исследования по определению потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике (ИРАКЛ). Сообщение 1. Демографическая, социальная и клинко-иммунологическая характеристика российских больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009. № 6. С. 4–13.  
*Erdes Sh.F., Folomeeva O.M., Galushko E.A., Tel'nyh M. Yu. Rezul'taty odnomomentnogo epidemiologicheskogo issledovaniya po opredeleniyu potrebnosti v genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatah dlya terapii bol'nykh revmatoidnym artritom v real'noj klinicheskoy praktike (IRAKL). Soobshchenie 1. Demograficheskaya, social'naya i kliniko-immunologicheskaya harakteristika rossijskikh bol'nykh revmatoidnym artritom. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2009, no. 6, pp.4–13. (In Russ.)*
3. Насонов Е.Л., Галушко Е.А., Гордеев А.В. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (3):299–307.  
*Nasonov E.L., Galushko E.A., Gordeev A. V. Sovremennyy vzglyad na patogenez spondiloartritov – molekulyarnye mekhanizmy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015; 53 (3):299–307. (In Russ.)*
4. Галушко Е.А., Гордеев А.В. Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(2):199–205.  
*Galushko E.A., Gordeev A. V. Konceptsiya «bolezni bar'ernogo organa» v patogeneze spondiloartritov. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016; 54(2):199–205. (In Russ.)*
5. Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207–14.
6. Pischon N, Pischon T, Kröger J, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*. 2008 Jun;79(6):979–86. doi: 10.1902/jop.2008.070501
7. Helenius LM, Meurman JH, Helenius I, et al. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. *Acta Odontol Scand*. 2005 Oct;63(5):284–93.
8. Smolik I, Robinson D, El-Gabalawy HS. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compend Contin Educ Dent*. 2009 May;30(4):188–90, 192, 194 passim; quiz 198, 210.
9. VanWinkelhoff AJ, Loos BG, van der ReijdenWA, et al. Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol* 2002;29:1023–8.
10. Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis subgingival presence, species-specific serum immunoglobulin G antibody levels, and periodontitis disease recurrence. *J Periodontol Res* 2006;41:228–34.
11. Moen K, Brun JG, Madland TM, et al. Immunoglobulin G and A antibody responses to Bacteroides forsythus and Prevotella intermedia in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:1043–50.
12. Furuichi Y, Shimotsu A, Ito H, et al. Associations of periodontal status with general health conditions and serum antibody titers for Porphyromonas gingivalis and Actinobacillus actinomycetemcomitans. *J Periodontol* 2003;74:1491–7.
13. Contreras A, Umeda M, Chen C, et al. Relationship between herpes viruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1999;70:478–84.
14. Slots J, Kamma JJ, Sugar C. The herpes virus-Porphyromonas gingivalisperiodontitis axis. *J Periodontal Res* 2003; 38:318–23.
15. Kubar A, Saygun I, Ozdemir A, et al. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. *J Periodontal Res* 2005;40:97–104.
16. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, et al. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol* 2009;36:1004–10.
17. Moen K, Brun JG, Valen M, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:656–63.
18. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, et al. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28:311–8.
19. Hamevose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2006;77:280–8.
20. 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.
21. Molitor JA, Alonso A, Wener MH, et al. Moderate to severe adult periodontitis increases risk of rheumatoid arthritis in non-smokers and is associated with elevated ACPA titers: the ARIC study. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl. 10): S433.
22. Ouédraogo DD, Tiendrébéogo J, Guiguimé PL, et al. Periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis in Sub-Saharan Africa: A case-control study. *Joint Bone Spine*. 2017 Jan; 84(1):113–114. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.02.014. Epub 2016 Mar 17
23. Ted R. Mikuls, Geoffrey M. Thiele, Kevin D. Deane, et al. Porphyromonas gingivalis and Disease-Related Autoantibodies in Individuals at Increased Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2012 Nov; 64(11): 3522–3530. doi 10.1002/art.34595
24. Nesse W, Westra J, van der Wal JE, et al. The periodontium contains citrullinated proteins, PAD-2 enzymes and HC Gp-39. *Arthritis Rheum* 2009;60 (Suppl.10): S434–5.

25. Soory M. Periodontal diseases and rheumatoid arthritis: a coincident model for therapeutic intervention? *Curr Drug Metab* 2007;8:750–7.
26. Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Thymic Hassall's corpuscles, regulatory Tcells, and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:347–55.
27. Seror R, Gall-David S, Bonnaure-Mallet M. Association of Anti-*Porphyromonas gingivalis* Antibody Titers With Nonsmoking Status in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. Jul 2015; 67(7):1729–1737. doi 10.1002/art.39118
28. Arvikar SL, Collier DS, Fisher MC, Unizony S, Cohen GL, McHugh G, et al. Clinical correlations with *Porphyromonas gingivalis* antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15: R109.
29. Pers JO, Saraux A, Pierre R, et al. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008;79:1645–51.
30. Kuru B, McCullough MJ, Yilmaz S, Porter SR. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren syndrome patients. *J Clin Periodontol*. 2002 Feb;29(2):92–102.
31. Stein J, Reichert S, Gautsch A, et al. Are there HLA combinations typical supporting for or making resistant against aggressive and/ or chronic periodontitis? *J Periodontol Res* 2003;38:508–17.
32. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010;192:5002–17.
33. Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown on maintenance care. *J Clin Periodontol* 1996;23:346–54.
34. Van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, et al. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 2001;72:666–71.
35. Pers JO, d'Arbonneau F, Devauchelle-Pensec V, et al. Is periodontal disease mediated by salivary BAFF in Sjögren's syndrome? *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2411–4.
36. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2009 Sep; 80: 1414–20.
37. Coat J, Demoersman J, Beuzit S, et al. Anti-B lymphocyte immunotherapy is associated with improvement of periodontal status in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2015;42:817–23, <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12433>.
38. Kobayashi T, Okada M, Ito S, et al. Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2014;85:57–67, <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2013.120696>.