

*Лучин Іван Іванович,
 асистент кафедри стоматології
 післядипломної освіти
 стоматологічного факультету,
 ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
 Dr.luchynivan@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1573-4766>
 м. Ужгород, Україна*

Патологія пародонту при системному червоному вовчаку

Вступ. Захворювання пародонту (ЗП), включаючи гінгівіт і пародонтит, є дуже поширеними захворюваннями в усьому світі. Поширеність гінгівіту коливається від 38% до 85%. Зростає кількість доказів того, що дисбактеріоз ротової порожнини, а також збудники, пов'язані з пародонтитом, можуть бути залучені до патофізіології аутоімунних запальних захворювань, включаючи системний червоний вовчак (СЧВ)

Мета роботи. На основі аналізу наукових джерел встановити основні патологічні аспекти ураження пародонту при СЧВ.

Результати. Клінічна картина стану навколозубних тканин при СЧВ була представлена поліморфним поєднанням, що характеризується гіпертрофічним та катаральним ураженням пародонту при гострій та підгострій стадіях пародонтиту, яке здебільшого не піддається лікуванню без корекції терапії основного захворювання.

Рентгенологічна картина характеризувалася витонченням вершин міжзубних перегородок (особливо компактною кістковою пластинкою) та дифузним остеопорозом кісткової тканини. Груба деструктивна резорбція кістки для СЧВ нехарактерна. Разом з тим, рентгенологічні зміни кісткової тканини щелеп, як правило, були рівномірними протягом всього альвеолярного краю, що свідчило про одночасне залучення в процес усієї ділянки та системному (зумовленому основним ревматичним захворюванням) генезі змін пародонту.

Результати досліджень стану тканин пародонту показали, що пацієнти з СЧВ не мають великої різниці у значеннях індексів гігієни та стану ясна, але мають низькі пародонтальні індекси завдяки меншій глибині пародонтальних кишень порівняно з групою соматично здорових пацієнтів. Цей факт дослідники пояснюють головним чином ефектами довготривалого застосування гормональних лікарських препаратів та, можливо, меншою патогенністю мікрофлори ротової порожнини.

Висновки. СЧВ уражає пародонт. Пародонтит при СЧВ має в більшості випадків гіпертрофічний та катаральний характер з більш вираженою кровотечею, та грануляціями з пародонтологічних кишень.

Ключові слова: пародонт, системний червоний вовчак, пародонтит, аутоімунний процес.

Luchyn Ivan Ivanovych, Assistant of the Department of Postgraduate Dentistry, Faculty of Dentistry, Uzhhorod National University, Dr.luchynivan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1573-4766>, Uzhhorod, Ukraine

Periodontal pathology in systemic lupus erythemus

Introduction. Periodontal disease (PD), including gingivitis and periodontitis, is a very common disease worldwide. The prevalence of gingivitis ranges from 38% to 85%. There is increasing evidence that oral dysbiosis as well as periodontitis-related pathogens may be involved in the pathophysiology of autoimmune inflammatory diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods. Based on the analysis of scientific sources, establish the main pathological aspects of periodontal damage in SLE.

Results. The clinical picture of the condition of peri-dental tissues in SLE was represented by a polymorphic combination characterized by hypertrophic and catarrhal lesions of the periodontium in acute and subacute stages of periodontitis, which is mostly untreatable without correcting the therapy of the underlying disease.

The X-ray picture was characterized by thinning of the top of the interdental septa (especially the compact bone plate) and diffuse osteoporosis of the bone tissue. Gross destructive bone resorption is uncharacteristic for SLE. At the same time, radiological changes in the bone tissue of the jaws, as a rule, were uniform throughout the alveolar edge, which indicated the simultaneous involvement in the process in the entire area and the systemic (caused by the main rheumatic disease) genesis of periodontal changes.

The results of studies of periodontal tissues showed that patients with SLE do not have a big difference in the values of hygiene indices and gum condition, but have low periodontal indices due to the smaller depth of periodontal pockets compared to the group of somatically healthy patients. Researchers explain this fact mainly by the effects of long-term use of hormonal drugs and, possibly, the lower pathogenicity of the microflora of the oral cavity.

Conclusions. SLE affects the periodontium. In most cases, periodontitis with SLE has a hypertrophic and catarrhal character with more pronounced bleeding and granulations from periodontal pockets.

Key words: periodontium, systemic lupus erythematosus, periodontitis, autoimmune process.

Вступ. ЗП, включаючи гінгівіт і пародонтит, є дуже поширеними захворюваннями в усьому світі. Поширеність гінгівіту коливається від 38% до 85% [1], тоді як важкі форми пародонтиту вражають ~11% дорослого населення світу [2]. Гінгівіт, найлегша форма захворювання пародонту, спричинений бактеріальними біо-

плівками, що осідають на поверхні зубів після неналежного самостійного виконання процедур гігієни порожнини рота. Гінгівіт характеризується зворотньою запальною реакцією, обмеженою яснами. Його початок і прогресування можуть бути змінені місцевими факторами та/або системними умовами [1]. Пародонтит,

з іншого боку, багатофакторне хронічне захворювання, спричинене полімікробною синергією дисбіотичних біоплівки у сприйнятливих умовах [3], характеризується запальним руйнуванням пародонту, що призводить до незворотньої втрати опорного апарату зуба, в тому числі альвеолярної кістки, і, зрештою, до втрати зуба [4]. Наслідки пародонтиту не обмежуються ротовою порожниною. Численні епідеміологічні, інтервенційні та експериментальні дослідження показують, що пародонтит пов'язаний з декількома неінфекційними патологіями [5], а також з підвищеним ризиком смертності [6]. Це пов'язано з серцево-судинними захворюваннями, інсультом [7], діабетом [8], несприятливими наслідками вагітності [9], легеневиими захворюваннями [10]. На додаток до цих патологій, нещодавно було показано, що пародонтит також пов'язаний з кількома іншими захворюваннями, включаючи метаболічні захворювання та ожиріння, хворобу Альцгеймера [11], деякі види раку [5], запальні захворювання кишечника [12] та імунізапальні захворювання, такі як ревматоїдний артрит [13-15]. Зростає кількість доказів того, що дисбактеріоз ротової порожнини, а також збудники, пов'язані з пародонтитом, можуть бути залучені до патофізіології аутоімунних запальних захворювань, включаючи СЧВ [16].

Сучасні електронномікроскопічні дослідження [17, 18] тканин пародонту при запаленні (хронічний генералізований пародонтит легкого і середнього ступенів тяжкості показали, що вже на ранніх стадіях пародонтиту легкого ступеня в мікросудинах ясна у пародонту спостерігаються ознаки ушкодження (насамперед це стосується ендотеліальних клітин). В останніх має місце руйнування крист мітохондрій, вимивання їх матриксу або його заміщення дрібногранулярним матеріалом. Система ендоплазматичного ретикулума піддається редукції.

З'являються клітини з різко розширеними перинуклеарними просторами, їхній ядерний хроматин виявляється у стані маргінації.

СЧВ – захворювання з групи дифузних хвороб сполучної тканини, що розвивається на основі генетично обумовлених недосконалих імунорегуляторних процесів, що призводять до створення множинних антитіл до кліток і їх компонентів та виникнення імунізапального запалення, в наслідок якого є ураження багатьох органів і систем [4, 19, 20].

СЧВ – захворювання поліетиологічне, що виникає під впливом різноманітних факторів довкілля [4, 20]. Хоча на вершині вивчення СЧВ вважалося, що він ініціюється туберкульозом.

Мета роботи. На основі аналізу наукових джерел встановити основні патологічні аспекти ураження пародонту при системному червоному вовчаку.

Результати дослідження.

Згідно з діагностичними критеріями Американської Колегії Ревматологів (перегляду 1982 р), в даний час існують 11 ознак достовірного СЧВ:

1. Висипання червоного кольору в вилічній ділянці.
2. Дискоїдна висипка (лускаті, дископодібної форми виразки частіше на шкірі обличчя, волосистої частини голови або грудної клітини).

3. Фоточутливість.
4. Виразки ротової порожнини рота чи носа.
5. Артрити.
6. Серозити.
7. Залучення нирок.
8. Поразка центральної нервової системи.
9. Гематологічні проблеми.
10. Імунологічні порушення.
11. Поява антиядерних антитіл.

Для встановлення діагнозу достатньо будь-яких 4 ознак. Таким чином, прояви СЧВ у порожнині рота є дуже важливою діагностичною ознакою і нерідко – однією з перших. Автори відзначають появу у 15% хворих ерозивний або виразковий стоматит, що збільшується в термінальній стадії захворювання. Велике значення у верифікації СЧВ відіграють антитіла, що виявляються при цьому захворюванні [21].

СЧВ супроводжується прогресуючим остеопорозом [20], гормональними порушеннями [22]. Одним із провідних синдромів СЧВ є анемічний синдром, нерідкі також яскраві шкірні симптоми [23]. Велике значення має антифосфоліпідний синдром, що розвивається при СЧВ.

Автори [24] обстежили 85 хворих, з яких 65 страждали СЧВ та 20 -первинним антифосфоліпідним синдромом. У 26 з 65 хворих на СЧВ був діагностований вторинний антифосфоліпідний синдром, 21 хвора на СЧВ до дослідження не приймала глюкокортикостероїди.

Клінічний симптомокомплекс, що вказує на патологію шлунка у хворих на СЧВ та антифосфоліпідний синдром, включав больовий синдром та прояви шлункової диспепсії протягом усього періоду захворювання на момент включення до дослідження. За даними езофагогастродуоденоскопії, у 91% хворих виявлялися зміни слизової оболонки шлунка. Найчастішою знахідкою був антральний гастрит (серед хворих на СЧВ антральний гастрит достовірно частіше виявлявся у осіб, які приймали глюкокортикостероїди). Пангастрит виявлено у 7 хворих, 5 з них страждають на СЧВ і в одного виявлялися геморагії в шлунку. Ерозії слизової оболонки шлунка, виявлені у чверті хворих, завжди поєднувалися з антральним гастритом. Геморагії слизової оболонки шлунка при проведенні гастроскопії виявлялися рідко, але в 5 випадках поєднувалися з антральним гастритом, у 2 хворих – з пангастритом і у 2 – з ерозіями. У хворих на геморагії не відзначалося загальних клінічних та лабораторних ознак порушення внутрішньосудинного гомеостазу.

Результати дослідження демонструють високу частоту ураження слизової оболонки шлунка у хворих на СЧВ та антифосфоліпідний синдром, але не виділяють будь-який домінуючий фактор. Наявність аутоімунного захворювання, лікарська терапія є взаємообтяжливими факторами розвитку патології шлунка у цих хворих.

Іншим напрямом наукових досліджень є вивчення мікроциркуляції у хворих на СЧВ [3]. Це з тим, що поразка судин при СЧВ є генералізованим і багато чому визначає більшість клінічних проявів даного захворювання [4]. До основних механізмів, що лежать в основі судинних уражень при СЧВ, відносять запалення судинної стінки, тромбоз на тлі гіперпродукції

антифосфоліпідних антитіл [14, 24] та атеросклеротичні ураження судин [3; 4]. Метою досліджень деяких авторів стало вивчення особливостей мікроциркуляції у хворих на системний червоний вовчак з клінічними проявами, здатними призвести до погіршення гемодинамічних показників: артеріальна гіпертонія, атеросклероз, антифосфоліпідний синдром [16, 19].

Особливості мікроциркуляції у хворих на системний червоний вовчак вивчені за допомогою біомікроскопії судин кон'юнктиви очного яблука. Результатами роботи було виявлення змін архітектоники судин: нерівномірність калібру венул, їх звивистість. Рідше ті ж зміни стосувалися артеріол та капілярів. У невеликому відсотку випадків визначалися аневризми різних відділів мікроциркуляторного русла. Кількість функціонуючих капілярів було знижено у половини хворих, у 40% пацієнтів відзначалося їхнє запустіння. Переважало артеріоло-венулярне співвідношення 1:6-1:3. Більш ніж у половини хворих визначалося уповільнення та у 1/3 – зупинка кровотоку. Уполовини хворих характер кровотоку був пульсуючим, приблизно у 1/3 хворих виявлялася внутрішньосудинна агрегація формених елементів крові, переважно у венулах та капілярах.

У хворих на СЧВ, які мають артеріальну гіпертонію та/або ознаки атеросклерозу, мікроциркуляторні зміни виражалися насамперед у порушеннях структури судинної стінки та були обумовлені, мабуть, компенсаторно-приспосувальними механізмами мікроциркуляторного русла на тлі підвищення гемодинамічного навантаження. При високій активності захворювання були більш виражені внутрішньосудинні мікроциркуляторні зміни, переважно у вигляді сладж-феномена [25].

Останнім часом великий інтерес викликає ураження міокарда та коронарних артерій у хворих на СЧВ [3, 7]. Поразка серця при СЧВ зустрічається в 80% випадків, при цьому клінічні прояви ураження серця можуть бути обумовлені залученням у процес всіх трьох оболонок серця, а також коронарних артерій. Найчастіше зустрічався ураження перикарда. Міокардит зазвичай спостерігався у хворих із високою фізичною активністю, частота його досягає 10% [3, 26]. Атеросклероз коронарних артерій при СЧВ зустрічається у 22-45% випадків (у тому числі у молодих хворих), і є найчастішим причиною смерті при тривалому перебігу захворювання. Інфаркт міокарда відноситься до нерідких ускладнень при СЧВ і є причиною смерті майже 10% хворих [3, 26].

Вивченню мікроциркуляції в міокарді у хворих на СЧВ присвячена робота [24]. Групою вчених обстежено 21 хворого СЧВ із застосуванням томосцинтиграфії міокарда у спокої та у поєднанні з пробою з фізичним навантаженням на велоергометрі. Результатом роботи стало виявлення у більшості хворих на СЧВ у спокої порушення перфузії міокарда різного характеру: у 5 – великовогнищеве рубцеве пошкодження міокарда. Нормальний розподіл перфузії констатовано у 4 випадках. При томосцинтиграфії, виконаній у поєднанні з навантажувальною пробою, у 11 з 15 пацієнтів, яким проведено це дослідження, виявлено минулі порушення перфузії, що є відображенням минулої ішемії міокарда.

У 1/3 пацієнтів виявлено зміни, характерні для ішемії міокарда, що зумовлена коронарним атеросклерозом. Отримані дані свідчать про наявність у хворих на СЧВ порушень перфузії міокарда різного характеру, у тому числі характерних для рубцевих пошкоджень, дрібно-осередкового кардіофіброзу та переходячої ішемії міокарда різного генезу: внаслідок порушень мікроциркуляції та атеросклеротичного ураження магістральних коронарних артерій.

До фундаментальних робіт, присвячених взаємозв'язкам щелепно-лицьової ділянки та захворюванням сполучної тканини, у тому числі СЧВ, належать дослідження [27, 28]. Автори описують ураження шкірних покривів особи при СЧВ: зміна у вигляді еритематозного висипу у 32 хворих, є описи морфологічних досліджень тканин губи, біоптатів ясен хворих (10 осіб), є повідомлення про стан скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) у хворих на СЧВ (про 50 хворих – у 24 скарги з боку СНЩС, у 35 виявлено різні клінічні симптоми). Автори виявили істотні зміни при вивченні стану твердих тканин зубів у 42% хворих, підвищення індексу КППВ, порівняно з контрольною групою.

Дослідники [28] звертають увагу на достовірні критерії СЧВ з боку щелепно-лицьової ділянки, що є важливим для захворювання, що має швидку зміну варіантів патологічного процесу та надзвичайний поліморфізм клінічної картини в ротовій порожнині.

За даними групи авторів, на шкірі обличчя, шії або верхніх кінцівок виникають великі осередки дифузного еритематозного ураження, лімфаденіт [16, 20]. Червона облямівка губ і слизова оболонка порожнини рота теж втягується в патологічний процес. На них утворюються осередки яскравої гіперемії, бульбашки, ерозії, вкриті білим фібринозним нальотом та геморагіями. Іноді картина повністю нагадує ерозивно-виразковий стоматит.

При дослідженні дітей, хворих на СЧВ, виявили множинний карієс зубів і в ряді випадків – розвиток виразково-некротичного стоматиту, при цьому авторами відзначено досить активний перебіг каріозного процесу, який, мабуть, обумовлений імунологічною активністю хвороби.

Вивчення впливу системних порушень мінеральної щільності кісткової тканини при СЧВ та інших ревматичних захворюваннях на особливості розвитку патології скронево-нижньощелепного суглобу (СНЩС) проведено автором [29]. Встановлено, що у 55 хворих на СЧВ рівень системного остеопорозу та остеопенії значною мірою був пов'язаний з тяжкістю патології СНЩС.

Деякі автори описують субкортикальну наявність у середній та медіальній частині вогнищ округлої форми з нерівними внутрішніми контурами, над якими витончена компактна кістка та сплюснена суглобова поверхня, що дозволило розцінити ці зміни як аваскулярний некроз суглоба [4, 13, 19]

Укорочення гілки нижньої щелепи пов'язане з деформацією шийки суглобового відростка та з відхиленням її взад. Знайдені зміни у СНЩС не поєднувалися з поразкою інших суглобів з асептичним некрозом СНЩС церебропатія з епілептичними нападами (у тому числі у 2-частині), синдромом Рейно, яскравими капіляритами долонь та стоп а також наявність клініки

антифосфоліпідного синдрому [13, 29]. Таким чином, вперше даними магнітно-резонансної томографії було обґрунтовано розвиток асептичного некрозу у СНЩС. Остеонекроз інших суглобів при СЧВ було описано раніше [4].

При аналізі робіт авторів присвячених диференціальній діагностиці васкулярного некрозу СНЩС при СЧВ [23-25]. При обстеженні хворих з патологією лицьового скелета із СЧВ та ураженням СНЩС встановлено, що в одній половині хворих деформація нижньої щелепи спричинена ерозивним артритом СНЩС, а в іншій – асептичним некрозом СНЩС. Наведено порівняльну характеристику стану СНЩС, клініко-рентгенологічної картини патології СНЩС у осіб обох груп, дані магнітно-резонансної та рентгенівської комп'ютерної томографії. Розроблено докладну диференціальну діагностику уражень СНЩС при СЧВ.

Порівняльний аналіз кількісних значень потреби в лікуванні хвороб пародонту (за даними індексу CRITN) у хворих на СЧВ не показав значних відмінностей ні від характеру перебігу, ні від ступеня активності захворювання. Johnson D.K. зазначає, що у хворих на СЧВ патологія СНЩС, що супроводжує це захворювання, в силу її клінічних особливостей не мала істотного впливу на клінічний стан пародонту і рівень гігієни. Спостерігалось лише невелике статистично незначне погіршення показників індексу гінгівіту (ІГ), пародонтального індексу (ПІ), CRITN у хворих з артритом СНЩС, особливо симетричним (двостороннім) його варіантом [19].

Клінічна картина стану навколорізних тканин при СЧВ, за даними [30], була представлена поліморфним поєднанням пародонтиту (або гінгівіту) гіпертрофічного, катарального та атрофічного характеру. Гіпертрофічний та катаральний характер запалення пародонту частіше спостерігався при гострій та підгострій стадії СЧВ; катарально-атрофічний процес був характерним для хронічного перебігу захворювання. Особливості клінічної картини доповнювали помірна (іноді сильно) виражена кровоточивість, набряклість і яскрава гіперемія міжзубних сосочків і маргінальної ясна, грануляції, що кровоточать, з пародонтальних кишень. Автор зазначає, що подібні явища поєднувалися з вираженим судинним малюнком і наявністю елементів васкуліту в ротовій порожнині, що носять характер вовчачкової мікроангіопатії.

Рентгенологічна картина характеризувалася витонченням вершин міжзубних перегородок (особливо компактною кістковою пластинкою) та дифузним остеопорозом кісткової тканини.

Груба деструктивна резорбція кістки для СЧВ нехарактерна. Разом з тим, рентгенологічні зміни кісткової тканини щелеп, як правило, були рівномірними протягом всього альвеолярного краю, що свідчило про одночасне залучення в процес усієї ділянки та системному (зумовленому основним ревматичним захворюванням) генезі змін пародонту.

Результати досліджень стану тканин пародонту [6, 16, 21] на прикладі обстеження хворих на СЧВ показали, що пацієнти з СЧВ не мають великої різниці у значеннях індексів гігієни та стану ясна, але мають низькі пародонтальні індекси завдяки меншій глибині пародонтальних кишень порівняно з групою соматично здорових пацієнтів. Цей факт дослідники пояснюють головним чином ефектами довготривалого застосування гормональних лікарських препаратів та, можливо, меншою патогенністю мікрофлори ротової порожнини.

За даними гематологічного центру США, історія хвороби сімнадцятирічної чорношкірої пацієнтки з важким гінгівітом та мимовільними ясенними кровотечами, що страждає на СЧВ та амегакаріоцитну тромбоцитопенічну анемію описує, що індекси гігієни та пародонтальні індекси були мінімальними, рентгенограми кісткової тканини верхньої та нижньої щелеп – без патології [24]. Головною проблемою у пацієнтки були гіперемовані і набряклі ясна з ділянками ерозій, що кровоточать, що не піддаються стоматологічному лікуванню без корекції терапії основного захворювання. Головним висновком роботи є подання СЧВ як основного етіологічного фактора патології пародонту у даної хворої.

Висновки:

1. Нерідко однією із перших проявів СЧВ є саме у порожнині рота. Порушення мікроциркуляції у хворих на СЧВ є генералізованим, сюди відносять запалення судинної стінки, тромбоз на тлі гіперпродукції антифосфоліпідних антитіл та атеросклеротичні ураження судин. При дослідженні дітей, хворих на СЧВ виявлено множинний карієс та розвинуті виразково-некротичного стоматити.

2. При гострій та підгострій стадії СЧВ частіше спостерігається пародонтит гіпертрофічного та катарального характеру. Проявляється вираженою кровоточивістю, набряклістю, яскраво гіперемованими міжзубними сосочками та грануляцій що кровоточать з пародонтальних кишень. Стоматологічному лікуванню здебільшого не піддається без корекції терапії основного захворювання.

Конфлікт інтересів відсутній.

Інформація про фінансування. Автор не отримувал ніяких винагород, які здатні впливати на результати роботи.

Особистий внесок автора у виконання роботи: Лучин І.І. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple IL. Dental plaque-induced gingival conditions. Journal of clinical periodontology. 2018 Jun;45:S17-27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpe.12937> DOI: 10.1002/JPER.17-0095.
2. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. Journal of dental research. 2014 Nov;93(11):1045-1053. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022034514552491> DOI: 10.1177/0022034514552491.

3. Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, Hernandez M, Gamonal J. Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied Oral Science*. 2015 May;23:329–355. Available from: <https://europepmc.org/article/med/26221929> DOI: 10.1590/1678-775720140259
4. Rezaei M, Bayani M, Tasorian B, Mahdian S. The comparison of visfatin levels of gingival crevicular fluid in systemic lupus erythematosus and chronic periodontitis patients with healthy subjects. *Clinical Rheumatology*. 2019 Nov;38(11):3139-3143. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31372850> DOI: 10.1007/s10067-019-04708-w.
5. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology* 2000. 2020 Jun;83(1):7-13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12344> DOI: 10.1111/prd.12344.
6. Romandini M, Baima G, Antonoglou G, Bueno J, Figuero E, Sanz M. Periodontitis, edentulism, and risk of mortality: a systematic review with meta-analyses. *Journal of dental research*. 2021 Jan;100(1):37-49. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022034520952401> DOI: 10.1177/0022034520952401.
7. El Kholly K, Genco RJ, Van Dyke TE. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015 Jun 1;26(6):315-321. Available from: <https://www.cell.com/fulltext/S1043-2760%2815%2900045-4> DOI: 10.1016/j.tem.2015.03.001
8. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *British dental journal*. 2014 Oct;217(8):433-437. Available from: <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2014.907> DOI: 10.1038/sj.bdj.2014.907
9. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L, Weinstein R, Ferrazzi E. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int*. 2016 Mar 1;47(3):193-204. Available from: <https://air.unimi.it/handle/2434/332853> DOI: 10.3290/j.qi.a34980
10. Linden GJ, Herzberg MC, working group 4 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology*. 2013 Apr;84:S20–S23. Available from: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/jop.2013.1340020> DOI: 10.1902/jop.2013.1340020
11. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovisei M, Sovereto D, Mastrangelo F, Lo Russo L, Lo Muzio L. The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review. *Journal of clinical medicine*. 2020 Feb 11;9(2):495. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/495> DOI: 10.3390/jcm9020495
12. Baima G, Massano A, Squillace E, Caviglia GP, Buduneli N, Ribaldone DG, Aimetti M. Shared microbiological and immunological patterns in periodontitis and IBD: A scoping review. *Oral Diseases*. 2022 May;28(4):1029-1041. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/odi.13843> DOI: 10.1111/odi.13843
13. Bagavant H, Dunkleberger ML, Wolska N, Sroka M, Rasmussen A, Adrianto I, Montgomery C, Sivils K, Guthridge JM, James JA, Merrill JT. Antibodies to periodontogenic bacteria are associated with higher disease activity in lupus patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019 Jan;37(1):106-111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29998833/>
14. Sete MR, Figueredo CM, Sztajn bok F. Periodontitis and systemic lupus erythematosus. *Revista brasileira de reumatologia*. 2016 Mar;56:165-170. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/FKvSDXBqmQVgMJY7XQRPtJG/abstract/?lang=en> DOI: 10.1016/j.rbre.2015.09.001
15. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine*. 2010 Dec 1;77(6):537-541. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X1000134X?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.04.015
16. Sojod B, Pidorodeski Nagano C, Garcia Lopez GM, Zalberg A, Dridi SM, Anagnostou F. Systemic lupus erythematosus and periodontal disease: a complex clinical and biological interplay. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan;10(9):1957. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/9/1957> DOI: 10.3390/jcm10091957
17. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of dental research*. 2014 Nov;93(11):1045-1053. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022034514552491> DOI: 10.1177/0022034514552491
18. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2004 Feb;34(1):9-21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.0906-6713.2002.003421.x> DOI: 10.1046/j.0906-6713.2002.003421.x
19. Marques CP, Victor EC, Franco MM, Fernandes JM, Maor Y, de Andrade MS, Rodrigues VP, Benatti BB. Salivary levels of inflammatory cytokines and their association to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients. A case-control study. *Cytokine*. 2016 Sep 1;85:165-170. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27371775/> doi: 10.1016/j.cyto.2016.06.025.
20. Morawski PA, Bolland S. Expanding the B cell-centric view of systemic lupus erythematosus. *Trends in immunology*. 2017 May 1;38(5):373-382. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471490617300248> DOI: 10.1016/j.it.2017.02.001
21. Al-Mutairi KD, Al-Zahrani MS, Bahlas SM, Kayal RA, Zawawi KH. Periodontal findings in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. *Saudi Medical Journal*. 2015;36(4):463. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404481/> DOI: 10.15537/smj.2015.4.10746
22. Moreno S, Jaramillo A, Parra B, Botero JE, Contreras A. Porphyromonas gingivalis Fim-A genotype distribution among Colombians. *Colombia Médica: CM*. 2015 Jul;46(3):122. Available from: <https://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/1535> DOI: 10.25100/cm.v46i3.1535
24. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews immunology*. 2015 Jan;15(1):30-44. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/4276050> DOI: 10.1038/nri3785
25. Balow JE. Renal vasculitis. *Kidney international*. 1985 Jun 1;27(6):954-964. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815334402> DOI: 10.1038/ki.1985.104

26. Zhang Q, Zhang X, Feng G, Fu T, Yin R, Zhang L, Feng X, Li L, Gu Z. Periodontal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*. 2017 Aug;37(8):1373-1379. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-017-3759-5> DOI: 10.1007/s00296-017-3759-5
27. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(4):373. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318/> DOI: 10.1001/jama.2013.281053
28. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, Rizo-Rodríguez JC, Little JW, Loyola-Rodríguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *Journal of clinical periodontology*. 2009 Dec;36(12):1004-1010. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051x.2009.01496.x> DOI: 10.1111/j.1600-051X.2009.01496.x
29. Di Matteo A, Isidori M, Corradini D, Cipolletta E, McShane A, De Angelis R, Filippucci E, Grassi W. Ultrasound in the assessment of musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus: state of the art and perspectives. *Lupus*. 2019 Apr;28(5):583-590. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0961203319834671> DOI: 10.1177/0961203319834671
30. Sojod B, Pidoro-deski Nagano C, Garcia Lopez GM, Zalcborg A, Dridi SM, Anagnostou F. Systemic lupus erythematosus and periodontal disease: a complex clinical and biological interplay. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan;10(9):1957. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/9/1957> DOI: 10.3390/jcm10091957