

Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта

Д.И. Трухан[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

А.Ф. Сулимов, afsulimov@yandex.ru

Л.Ю. Трухан, <https://orcid.org/0000-0002-4721-6605>, larissa_trukhan@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, являются глобальными заболеваниями XXI в. Пародонтит является 6-м по распространенности заболеванием в мире (среди стоматологической патологии 2-м после кариеса) и первой причиной потери зубов у взрослых. В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника связаны с генерализованным характером воспалительной реакции. В клинических рекомендациях в качестве системного проявления болезни Крона и язвенного колита со стороны полости рта описывается только афтозный стоматит. Пародонтит рассматривается как менее репрезентативное неспецифическое оральное проявление воспалительных заболеваний кишечника. Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 15.02.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта. Результаты клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между болезнью Крона и язвенным колитом с патологией пародонта. Наиболее вероятный механизм связан с изменением микробиоценоза полости рта и дальнейшим изменением микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов, что приводит к нарушению кишечной проницаемости и развитию иммунных реакций, играющих ключевую роль в развитии заболеваний пародонта и воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, пародонтит, пародонтопатические бактерии, *Porphyromonas gingivalis*, микробиоценоз, ось рот–кишечник

Для цитирования: Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(15):215–223. <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology

Dmitry I. Trukhan[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Anatoly F. Sulimov, afsulimov@yandex.ru

Larisa Yu. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-4721-6605>, larissa_trukhan@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Inflammatory bowel diseases, which include Crohn's disease and ulcerative colitis, are a global disease of the 21st century. Periodontitis is the sixth most common disease in the world (second among dental pathologies after caries) and the leading cause of tooth loss in adults. At the beginning of the 21st century, the concept of "periodontal medicine" was formed, within the framework of which the bidirectional connection of periodontal pathology with systemic diseases of the body is considered. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease are associated with the generalized nature of the inflammatory response. In clinical guidelines, only aphthous stomatitis is described as a systemic manifestation of Crohn's disease and ulcerative colitis from the oral cavity. Periodontitis is considered a less representative non-specific oral manifestation of inflammatory bowel disease. We searched the Pubmed and Scopus information databases for articles published before 02/15/2024 that examined the relationship between inflammatory bowel disease and periodontal pathology. The results of clinical studies, their synthesis in systematic reviews and meta-analyses, indicate a bidirectional relationship between Crohn's disease and ulcerative colitis with periodontal pathology. The most likely mechanism is associated with a change in the microbiocenosis of the oral cavity and a further change in the intestinal microbiome due to oral intake of periodontal organisms, which leads to impaired intestinal permeability and the development of immune reactions that play a key role in the development of periodontal diseases and inflammatory bowel diseases.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, periodontitis, periodontopathic bacteria, *Porphyromonas gingivalis*, microbiome, mouth-gut axis

For citation: Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):215–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются глобальными заболеваниями XXI в. [1, 2]. Самые высокие зарегистрированные значения распространенности ВЗК отмечены в Европе (ЯК – 505 на 100 000 человек; БК – 322 на 100 000 человек) и Северной Америке (ЯК – 249 на 100 000 человек; БК – 319 на 100 000 человек) [3, 4].

Оральные проявления воспалительных заболеваний кишечника

Внекишечные (системные) проявления ВЗК в части случаев связаны с генерализованным характером воспалительной реакции [2]. В отечественных клинических рекомендациях [5, 6] в качестве системного проявления БК и ЯК со стороны полости рта рассматривается только афтозный стоматит [7]. Однако спектр возможных оральных поражений при ВЗК значительно шире [8]. Для БК характерны следующие оральные поражения: участки воспалительной гиперплазии слизистой оболочки (СО), трещины или грануляции типа «булыжной мостовой»; индуративные полиповидные образования на ретромолярной или вестибулярной СО; персистирующие темные линейные язвы с гиперплазированными краями; индуративные трещины в средней части верхней губы; диффузные опухоли губ и щек; макрохейлия (увеличение губ) [9, 10], гиперпластический (гранулематозный) гингивит (мукогингивит) [11, 12], ангулярный хейлит [13, 14].

Для ЯК специфичной считается пиостомы с вегетациями (*Pyostomatis vegetans*). При этом на СО щек, губ, нёба возникают припухлости, переходящие в темные щелевидные язвы и папиллярные разрастания. Возможно развитие гингивита с подчелюстной лимфаденопатией [15, 16]. К другим оральным проявлениям ЯК относятся малые афты, красный плоский лишай, галитоз [17]. У некоторых пациентов с активным течением болезни на СО полости рта, коже щек могут появляться геморрагические язвы неправильной формы, развивающиеся из геморрагических булл. Развитие глоссита при язвенном колите может быть связано с дефицитом витамина В12 и фолиевой кислоты [10, 15].

В целом распространенность различных оральных проявлений при ВЗК достигает 37–50% [13, 18]. Пародонтит рассматривается как менее репрезентативное неспецифическое оральное проявление ВЗК [14, 19].

Пародонтит

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [20]. Пародонтит является 6-м по распространенности заболеванием в мире

(среди стоматологической патологии 2-м после кариеса) и первой причиной потери зубов у взрослых [21].

Пародонтит часто ошибочно воспринимается исключительно как стоматологическое заболевание, является хроническим заболеванием, характеризующимся воспалением опорных структур зуба и связанным с хроническим системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [22].

В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма [23]. В наших предыдущих обзорах на основе анализа многочисленных эпидемиологических и клинических исследований продемонстрирована тесная двунаправленная связь заболеваний пародонта (прежде всего пародонтита) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [24, 25] и общими факторами риска для ССЗ и пародонтита, такими как метаболический синдром (МС), абдоминальное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и сахарный диабет (СД) [16, 26], артериальная гипертензия (АГ) [27, 28]. В метаанализах последних лет показано наличие двунаправленной связи заболеваний пародонта с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [29, 30] и ревматоидным артритом [31, 32].

В недавно опубликованном обзоре японских ученых [33] отмечается, что системные взаимодействия между органами, особенно между органами полости рта и кишечника, опосредованные иммунными клетками хозяина и резидентными микроорганизмами, привлекли значительное внимание в исследованиях ВЗК. Более конкретно, заболевания пародонта, такие как пародонтит, способствуют усилению воспаления кишечника за пределами полости рта.

Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 15.02.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь ВЗК и заболеваний пародонта.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В бразильском исследовании [34] значительно больше пациентов с ЯК (90,0%; $p < 0,001$) и БК (81,8%; $p = 0,03$) страдали пародонтитом, чем в контрольной группе (67,6%). У пациентов с ВЗК также отмечался более высокий уровень индекса кариеса, отсутствующих и пломбированных зубов.

В иорданском исследовании «случай-контроль» [35] после поправки на возраст и количество отсутствующих зубов пациенты с БК (отношение шансов [ОШ] 4,9, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,8–13,2) и пациенты с ЯК (ОШ 7,00, 95% ДИ 2,8–17,5) имели значительно более высокие шансы развития пародонтита, чем лица без ВЗК.

При многомерном анализе тяжесть пародонтита была значительно выше среди пациентов с БК и ЯК по сравнению с пациентами, не имеющими ВЗК. У пациентов с ЯК, кроме того, наблюдалась значительно более высокая распространенность глубоких язв в мягких тканях полости рта, чем в группе без ВЗК ($p = 0,004$).

В швейцарском проспективном 8-месячном исследовании «случай-контроль» [36] систематические осмотры полости рта проводились у 113 пациентов с ВЗК, в том числе у 69 пациентов с БК и 44 пациентов с ЯК. Маркеры пародонтита (кровотечение при зондировании, потеря прикрепления и глубина пародонтального кармана) и гингивита (индекс кровоточивости сосочков) были выше у пациентов с ВЗК, чем у здоровых людей.

В популяционном когортном исследовании [37] приняли участие 6657 пациентов с БК и 26 628 лиц без анамнеза ВЗК из Тайваньской национальной базы данных медицинского страхования. После поправки на социально-экономический статус, городскую местность, отдельные сопутствующие заболевания и назначения лекарств, специфичных для БК, отношение риска (ОР) для последующего пародонтита среди пациентов с БК составило 1,36 (95% ДИ 1,25–1,48). Авторами отмечено, что глюкокортикостероиды (ГКС) вероятно оказывали защитный эффект (95% ДИ 0,66–0,77), а ацетилсалициловая кислота, клопидогрель и ликодин оказывали более скромное защитное действие (95% ДИ 0,76–0,95). Защитный эффект некоторых лекарственных препаратов может свидетельствовать о том, что лечение БК защищает от пародонтита. В другом тайванском ретроспективном когортном исследовании [38] было показано, что у пациентов с ВЗК повышен риск развития пародонтита по сравнению с группой без ВЗК (скорректированный ОР 1,82; 95% ДИ 1,09–3,03), более выраженный в подгруппе с <R (ОР 3,95; 95% ДИ 1,59–9,82).

В греческом исследовании «случай-контроль» [39] у детей с ВЗК по сравнению с контрольной группой чаще регистрировался гингивит (соответственно 40 и 24%). Потребность в пародонтологическом лечении в группе ВЗК была значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$); большинству пациентов с ВЗК требовалось лечение гингивита (47 против 4%), и ни у одного из них не было здорового пародонта (0 против 69%).

В тайваньском общенациональном популяционном когортном исследовании [40] повышенный риск ЯК был отмечен в группе пациентов с патологией пародонта (ОР 1,56, 95% ДИ 1,13–2,15; $p < 0,05$). В китайском перекрестном исследовании [41] было показано, что БК (ОШ 4,46, 95% ДИ 2,50–7,95, $p < 0,001$) и ЯК (ОШ 4,66, 95% ДИ 2,49–8,71, $p < 0,001$) являются индикаторами риска пародонтита. Кроме того, пациенты с БК и ЯК имели значительно более высокий риск кариеса зубов, чем в контрольной группе.

В общенациональном групповом исследовании южнокорейского населения [42] пародонтитом страдали 1 092 825 человек (11,0%). Лица с пародонтитом имели значительно более высокий риск развития ЯК, чем лица без пародонтита (скорректированный ОР 1,091; 95% ДИ 1,008–1,182).

В канадском ретроспективном исследовании [43] отмечено, что ВЗК оказало влияние на тяжесть пародонтита преимущественно у пациентов в возрасте от 50 до 64 лет. Распространенность пародонтита не различалась между ЯК и БК.

В исследовании, проведенном международной группой ученых [44], у пациентов с ЯК и БК ($n = 1108$) значительно выше вероятность ухудшения состояния полости рта (ОШ 2,147 и 2,736 соответственно) и тяжелого пародонтита (ОШ 1,739 и 2,574 соответственно) по сравнению с контрольной группой ($n = 3429$). У пациентов с БК дополнительно на 91% выше вероятность наличия <20 оставшихся зубов.

В британском исследовании [45] значения потери клинического прикрепления (CAL), глубины зондирования кармана (PPD), кровотечения при зондировании (BOP) и рентгенологической потери костной массы (RBL) были выше у пациентов с активной БК, чем у пациентов в стадии ремиссии.

В итальянском исследовании «случай-контроль» [46] значительно больше пациентов с ВЗК имели пародонтит средней / тяжелой степени (85,6 против 65,6%, $p < 0,001$) и тяжелый пародонтит (36,7 против 25,6%, $p < 0,001$), чем контрольная группа. Различия были выше в возрастных группах 35–50 и 51–65 лет, без существенных изменений между БК и ЯК. У пациентов с ВЗК вероятность умеренного / тяжелого пародонтита была на ~3,5 выше ($p < 0,001$).

Китайское менделевское рандомизированное исследование [47] было проведено для изучения потенциальной двунаправленной причинной связи между ВЗК и пародонтитом. ВЗК в целом было связано с повышенным риском пародонтита (ОШ 1,060; 95% ДИ 1,017–1,105; $p = 0,006$). Анализ подгрупп показал, что ЯК был связан с пародонтитом в большей степени (ОШ 1,074; 95% ДИ 1,029–1,122; $p = 0,001$). Что касается обратной связи, пародонтит продемонстрировал связь с ВЗК в целом (ОШ 1,065; 95% ДИ 1,013–1,119; $p = 0,014$). Анализ подгрупп показал, что пародонтит был в большей степени связан с БК (ОШ 1,100; 95% ДИ 1,038–1,167; $p = 0,001$).

В онлайн-исследовании, проведенном международной группой ученых [48], на основе анкеты приняли участие 1093 пациента с ВЗК, в том числе 527 пациентов с БК и 566 пациентов с ЯК. Независимо от подтипа заболевания, пациенты с тяжелым пародонтитом по самооценке набрали значительно более высокие баллы по индексу инвалидности при ВЗК (ОШ 3,54, 95% ДИ 0,27–6,80; $p = 0,034$) и сообщили об увеличении активности заболевания за предыдущие 12 мес. (ОШ 1,71 95% ДИ 1,27–2,31; $p < 0,001$). Имелись также доказательства слабой связи между самооценкой тяжелого пародонтита и текущей активностью заболевания (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,95–1,86; $p = 0,099$).

В турецком перекрестном сравнительном исследовании [49] установлено, что заболевания пародонта более распространены у педиатрических пациентов с ВЗК, чем в здоровой популяции.

В поперечном пилотном исследовании норвежской когорты [50] отмечено, что восприимчивость к пародонтиту может быть ограничена у пациентов с хорошо леченой или легкой формой ЯК, которые регулярно посещают

стоматологический кабинет, несмотря на значительную продолжительность заболевания ЯК. В 2 крупных американских проспективных когортных исследованиях [51] авторы не наблюдали связи между заболеваниями пародонта, потерей зубов и риском развития БК или ЯК. Однако обращает внимание, что в этих исследованиях, исследовательские когорты были сформированы из медицинских работников.

О наличии двунаправленной взаимосвязи ВЗК и патологии пародонта свидетельствует ряд систематических обзоров и метаанализов.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ И МЕТААНАЛИЗЫ

Связь между ВЗК и здоровьем полости рта рассматривалась в систематическом обзоре и метаанализе международной группы ученых [52]. Поиск в литературе рандомизированных и нерандомизированных исследований проводился авторами до января 2017 г. В итоговый метаанализ включено 9 перекрестных исследований с участием 1297 пациентов. Наличие ВЗК было связано с повышенным риском пародонтита (на 332 больше пациентов на 1000 пациентов; 95% ДИ 257–388 пациентов; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без ВЗК. Пациенты с ЯК имели значительно худшее состояние полости рта по большинству оцениваемых факторов.

В китайском метаанализе [53], изучавшем риск пародонтита среди пациентов с ВЗК, авторы провели поиск исследований в базах Web of Science, PubMed и Embase с января 2000 г. по ноябрь 2020 г. Общий риск пародонтита был значительно выше у пациентов с ВЗК, чем у контрольной группы (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,60–2,74; $I^2 = 27\%$). Пациенты с ЯК (ОШ 2,39, 95% ДИ 1,19–4,80; $I^2 = 85\%$) имели более высокий риск развития пародонтита, чем пациенты с БК (ОШ 1,72, 95% ДИ 1,36–2,19; $I^2 = 0\%$).

Испанские ученые провели поиск статей в PubMed/MEDLINE, Web of Science и LILACS, рассматривающих связь между патологией пародонта и ВЗК, опубликованных до марта 2020 г. В итоговый систематический обзор и метаанализ [54] было включено 9 исследований (33 216 человек). Метаанализ показал, что наличие патологии пародонта было связано с ВЗК (ОШ 2,78, 95% ДИ 1,36–5,69). Заболевания пародонта были тесно связаны как с БК (ОШ 3,41, 95% ДИ 1,36–8,56), так и с ЯК (ОШ 3,98, 95% ДИ 2,02–7,87).

Китайский метаанализ [55] был проведен для оценки связи между пародонтитом и ВЗК, авторами в электронных базах данных был произведен поиск публикаций до 1 августа 2019 г. с целью включения всех подходящих исследований. Объединенное ОШ между пародонтитом и ВЗК составило 3,17 (95% ДИ 2,09–4,8) без наблюдаемой гетерогенности ($I^2 = 0,00\%$). Объединенные ОШ составили 3,64 (95% ДИ 2,33–5,67) и 5,37 (95% ДИ 3,30–8,74) для связи между пародонтитом и двумя подгруппами ВЗК: БК и ЯК соответственно.

Систематический обзор и метаанализ венгерских стоматологов (проведен поиск в 3 базах данных: MEDLINE, Cochrane Trials и Embase до 26 октября 2021 г. и анализ 1715 записей) показал [56], что ВЗК были связаны со

значительно более высоким риском развития пародонтита (ОШ 2,65, ДИ 2,09–3,36, $I^2 = 0$). При анализе подгрупп шансы развития пародонтита также были повышены для БК (ОШ 2,22, ДИ 1,49–3,31, $I^2 = 0,05$) и ЯК (ОШ 3,52, ДИ 2,56–4,83, $I^2 = 0$).

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАТОЛОГИИ ПАРОДОНТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

В рамках концепции «пародонтальной медицины» рассматриваются две базовые гипотезы относительно возможности хронической инфекции пародонта способствовать развитию системного воспаления. Первая заключается в том, что изменение микробиоценоза полости рта и воспаление пародонта приводят к увеличению бактериальной транслокации в системный кровоток, вызывая циркуляцию медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [57], и является ведущей в формировании взаимосвязи патологии пародонта с ССЗ, СД и ревматоидным артритом. Вторая гипотеза (ось рот–кишечник) также затрагивает изменение микробиоценоза полости рта, что может привести к нарушениям и изменениям микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов [58] и выходит на первый план в формировании взаимосвязи с ВЗК и НАЖБП (ось рот–кишечник–печень).

Пародонтит и ВЗК представляют собой хронические воспалительные состояния, характеризующиеся микробным дисбиозом и гипериммуновоспалительными реакциями [59, 60]. Эктопическая колонизация кишечника бактериями полости рта способствует воспалению кишечника путем активации иммунных реакций хозяина. Предложена гипотеза «множественного воздействия» в патогенезе воспаления кишечника, опосредованного пародонтитом [60]. Американские ученые отмечают, что ВЗК и пародонтит влияют на прогрессирование друг друга посредством двунаправленной взаимосвязи в рамках оси рот–кишечник, при этом хроническое воспаление полости рта или кишечника могут влиять друг на друга [61].

ПАРОДОНТОПАТИЧЕСКИЕ БАКТЕРИИ

Porphyromonas gingivalis – грамотрицательный оральный анаэроб, участвующий в патогенезе пародонтита. *P. gingivalis* может локально проникать в ткани пародонта и уклоняться от защитных механизмов хозяина. При этом он использует группу факторов вирулентности, таких как коллагеназа, трипсиноподобные ферменты гингипаина, липополисахариды и фимбрии, которые вызывают дерегуляцию врожденных иммунных и воспалительных реакций. Особо подчеркивается роль *P. gingivalis* как «ключевого» вида биопленок в организации реакции хозяина [62].

Гипотеза краеугольного патогена утверждает, что некоторые микробные патогены с низкой распространенностью могут организовывать воспалительные заболевания путем ремоделирования обычно доброкачественной микробиоты в дисбиотическую [63].

В китайском обзоре [64] отмечается, что инвазивные микроорганизмы, такие как *P. gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Klebsiella spp.* и *Campylobacter spp.* играют ключевую роль в коморбидности заболеваний пародонта и ВЗК. Важная роль миграции и последующей колонизации пародонтальных патогенов (прежде всего *P. gingivalis* и *F. nucleatum*) с последующей индукцией Т-клеток, реагирующих на микробы, в кишечнике, отмечена в американском обзоре [65]. В микробиоте кишечника пациентов с ВЗК обнаружен избыток комменсальных бактерий ротовой полости с условной патогенностью. Эктопическая колонизация некоторых бактерий полости рта, включая подмножество *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Streptococcus mutans*, *Campylobacter spp.* и *Klebsiella spp.*, может привести к разрушению эпителиального барьера кишечника, избыточной секреции воспалительных цитокинов, нарушению иммунной системы хозяина, и нарушению кишечного микробиоценоза, что усугубляет хроническое воспаление кишечника [66].

Исследования, основанные на секвенировании генома [67], выявили обогащение кишечника бактериями, связанными с ротовой полостью, которые в экспериментальных работах продемонстрировали их способность вызывать воспаление кишечника у мышей, что позволяет предположить, что кишечные патобионты происходят из полости рта. Полость рта является эндогенным резервуаром для кишечных штаммов [68].

В японском экспериментальном исследовании у мышей после перорального введения *P. gingivalis* отмечено увеличение популяции рода *Bacteroides* в кишечнике [69]. В другом исследовании пероральное введение *P. gingivalis* также существенно изменило микробиоту кишечника с увеличением доли типа *Bacteroidetes* и уменьшением доли типа *Firmicutes* [70]. Пероральное введение других пародонтопатических бактерий *Prevotella intermedia* [71] и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [72] также вызывает изменение кишечного микробиоценоза.

Ряд исследований продемонстрировал, что пародонтит способствует развитию колита за счет заглатывания микробиоты слюны [73, 74]. В японском экспериментальном исследовании [75] пероральное введение *P. gingivalis* значительно увеличивало тяжесть колита по сравнению с другими патогенами у мышей в модели колита, индуцированного раствором декстран сульфата натрия (DSS). *P. gingivalis* нарушал эпителиальный барьер толстой кишки, уменьшал экспрессию белков плотных соединений *in vivo*. Анализы проницаемости *in vitro* с использованием линии эпителиальных клеток кишечника позволили авторам предположить, что нарушение эпителиального барьера является специфичным для *P. gingivalis*.

Нарушение эпителиального барьера увеличивает проницаемость кишечника [76] и может способствовать проникновению патогенов, тем самым вызывая инфекцию и/или хроническое воспаление [77]. Пероральный прием *P. gingivalis* может вызывать нарушение проницаемости кишечника [69, 78]. В экспериментальном исследовании уровни экспрессии белков плотных контактов (ZO-1, окклюдин и клаудин-1) были значительно снижены у крыс с пародонтитом [79]. В клиническом исследовании

у пациентов с тяжелым пародонтитом в толстой кишке отмечена значительно уменьшенная глубина крипт и экспрессия zonula occludens-1 [80].

В настоящее время нарушениям проницаемости кишечного барьера отводится ключевая роль в патогенезе ВЗК [81, 82].

В китайском экспериментальном исследовании [83] введение *F. nucleatum* существенно усугубляло DSS-колит у мышей. Механически *F. nucleatum* повреждает целостность эпителия и увеличивает проницаемость, регулируя экспрессию и распределение белков плотных соединений zonula occludens-1 и окклюдина. Кроме того, *F. nucleatum* способствовал секреции цитокинов (фактор некроза опухоли- α [TNF- α], интерферон- γ , интерлейкин [IL]-1 β , IL-6 и IL-17), активировал сигнальный путь STAT3 и индуцировал CD4+ Т-клетки, пролиферацию и дифференциацию субпопуляций Th17 и Th1.

Ученые из Тайваня [84] отметили, что численность *Porphyromonadaceae* в образцах фекалий существенно различалась у пациентов с БК и добровольцев из контрольной группы. В экспериментальной части работы после интраректальной имплантации *P. gingivalis* – индекс активности заболевания, потеря эпителия толстой кишки и инфильтрация воспалительных клеток усиливались. Кроме того, TNF- α и IL-6 показали самые высокие уровни в толстой кишке, инфицированной *P. gingivalis*. Таким образом, имплантация *P. gingivalis* в прямую кишку ухудшает клинические симптомы колита у мышей.

Результаты немецкого исследования [85] показали высокую распространенность видов *Veillonella spp.* и *Prevotella spp.* в слюне пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми людьми. Грибковый и вирусный дисбиоз микробиоты также следует рассматривать как общие пути патогенеза ВЗК и заболеваний пародонта [86].

В итальянском обзоре [87], включавшем 15 исследований с участием 1171 пациента, отмечено, что микробиом полости рта (поддесневой и слюнный) последовательно изменялся у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми субъектами. Дисбиотическая микробиота кишечника пациентов с ВЗК была колонизирована патобионтами перорального происхождения кишечным или гематогенным путем. Патология пародонтита была связана с более низким альфа-разнообразием микробиома кишечника. ВЗК и пародонтит характеризуются сходными паттернами экспрессии воспалительных цитокинов на уровнях полости рта и кишечника, которые усугубляются при наличии обоих заболеваний. Авторы в заключении обзора считают, что пародонтит и ВЗК имеют общие дисбиотические и иммунологические признаки.

Метатаксономический анализ микробиоты полости рта, проведенный испанскими учеными, выявил уменьшение альфа-разнообразия и дисбаланс в относительных пропорциях некоторых ключевых членов основного микробиома у пациентов с ЯК [88]. В сингапурском исследовании [89] показано, что микробиом полости рта может помочь в диагностике БК, и его состав связан с оральными проявлениями. Прогностическая модель, основанная на различиях в микробиоме полости рта, показала, что

микробиом полости рта обладает сильной дискриминационной функцией, позволяющей различать субъектов с БК и без него [AUROC 0,84].

Китайские ученые изучали причинно-следственные связи между специфической микробиотой кишечника и развитием заболеваний пародонта и кровоточивости десен с использованием двунаправленного менделевского рандомизированного подхода с двойной выборкой [90]. Установлено, что *Fusicatenibacter* был связан с повышенным риском заболеваний пародонта. *Anaerotruncus*, *Eisenbergiella* и *Phascolarctobacterium* были связаны со снижением риска развития заболеваний пародонта, а *Eubacterium xylanophilum* и *Lachnoclostridium* были связаны со снижением риска кровотечения десен.

В китайском экспериментальном исследовании [91], установлено, что *F. nucleatum* способствовал потере альвеолярной кости и колонизировался только в инфицированной ткани толстой кишки. У мышей с DSS-колитом наблюдались разрушение структуры кишечника, повышенная экспрессия IL-1 β и TNF- α , снижение экспрессии IL-10, более высокий апоптоз ИЕС (интестинальных эпителиальных клеток), дисбиоз микробиоты и дисметаболизм по сравнению со здоровыми. *F. nucleatum* еще больше усугублял воспаление кишечника и повреждение эпителиального барьера. Количество пробиотиков, таких как *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium*, уменьшилось, количество условно-патогенных микроорганизмов *Escherichia-Shigella* увеличилось. Таким образом, *F. nucleatum* способствует воспалению кишечника, дисфункции эпителиального барьера, дисбиозу микробиоты и дисметаболизму, что усугубляет ЯК.

Китайские ученые отмечают, что среди микробных факторов пародонтопатических бактерии, такие как *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Klebsiella spp.*, могут действовать как микробный мостик между пародонтитом и ВЗК, а среди иммунных механизмов – клеточные ответы Th17 и секретируемые провоспалительные факторы IL-1 β , IL-6 и TNF- α играют ключевую роль в развитии обоих заболеваний [92].

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Следствием транслокации пародонтопатических бактерий в кишечник является запуск иммунных механизмов, что нашло отражение в экспериментальных и клинических исследованиях [83, 84, 91, 92].

Известно, что для ВЗК характерно развитие чрезмерной иммунологической реакции на комменсальные кишечные бактерии [93]. В нормальных условиях иммунная система кишечника демонстрирует понижающую регуляцию («пероральную толерантность») в отношении пищевых антигенов и местной микробиоты. Этот локальный гомеостаз нарушается при ВЗК, что приводит к гиперактивации Th1 с повышенной секрецией интерферона- γ и TNF- α , и сопровождается выработкой антител класса IgG против комменсальных бактерий. Кроме того, ВЗК включает генетически детерминированный аутоиммунитет, в частности IgG1-опосредованную цитотоксическую

эпителиальную атаку. Нарушение эпителия является наиболее четко определенным событием, лежащим в основе отмены «пероральной толерантности», но также могут быть задействованы иммунные отклонения, вызванные цитокинами раздраженных эпителиальных клеток или субэпителиальных элементов (например, тучных клеток, естественных клеток-киллеров, макрофагов) [93].

В систематическом обзоре австралийских и бразильских стоматологов [94] отмечается, что в 4 исследованиях наличие ВЗК и заболеваний пародонта было связано с более высокими уровнями простагландина E2, матричной металлопротеиназы aMMP8, IL-18 и кальций-связывающего белка S100A12 по сравнению с пациентами без одновременного существования обоих заболеваний. В одном исследовании выявлено наличие более высоких уровней aMMP-8 с увеличением тяжести пародонтита у пациентов с БК. Авторы связывают коморбидность ВЗК и заболеваний пародонта с более чувствительной воспалительной реакцией по сравнению с людьми, имеющими патологию пародонта или ВЗК по отдельности.

ВЗК включает генетически детерминированный аутоиммунитет, в частности IgG1-опосредованную цитотоксическую эпителиальную атаку [93]. Нарушение эпителия является наиболее четко определенным событием, лежащим в основе отмены «пероральной толерантности», но также могут быть задействованы иммунные отклонения, вызванные цитокинами раздраженных эпителиальных клеток или субэпителиальных элементов (например, тучных клеток, естественных клеток-киллеров, макрофагов). Эндогенная инфекция с местной гиперчувствительностью также вызывает заболевания пародонта, отражая «нарушение» механизмов иммунной элиминации, вызванных пародонтальными антигенами [93].

В обзоре американских ученых [95] отмечается, что вероятная ассоциация между пародонтитом и ВЗК опосредована наличием прямой и косвенной механической связи между воспалением полости рта и кишечника. Прямые пути включают транслокацию провоспалительных микробов из полости рта в кишечник и иммунный прайминг. Косвенные пути включают системную иммунную активацию с возможным неспецифическим воздействием на кишечник.

Раскрытие сложной динамики микробиоты и иммунитета в континууме полости рта и кишечника приведет к лучшему пониманию патофизиологии, присущей заболеваниям как полости рта, так и кишечника [33].

Американские гастроэнтерологи отмечают, что лечение заболеваний пародонта, прежде всего пародонтита, снижает системную иммунную активацию и что лечение ВЗК связано с излечением пародонтита, что подчеркивает важность своевременной диагностики и лечения обоих состояний [95]. В тайваньском популяционном когортном исследовании отмечен позитивный эффект на состояние пародонта некоторых лекарственных препаратов, применяемых для лечения БК [37]. Греческие стоматологи отмечают, что потребность в пародонтологическом лечении в группе пациентов с ВЗК выше, по сравнению с пациентами без ВЗК [39]. Испанские стоматологи и гастроэнтерологи считают, что скрининг патологии пародонта БП

должен быть включен в мультидисциплинарное лечение пациентов с ВЗК [54]. Итальянские ученые указывают на необходимость применять у пациентов с ВЗК профилактические и терапевтические стратегии, затрагивающие ось десна (пародонт) – кишечник [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре результаты клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах свидетельствуют о наличии двунаправленной

взаимосвязи между патологией пародонта и ВЗК. Наиболее вероятный механизм связан с изменением микробиоценоза полости рта и дальнейшим изменением микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов, что приводит к нарушению кишечной проницаемости и развитию иммунных реакций, играющих ключевую роль в развитии заболеваний пародонта и ВЗК.



Поступила / Received 20.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 23.07.2024
Принята в печать / Accepted 27.08.2024

Список литературы / References

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
- Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2022. 223 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/txylvk>.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.e42. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>.
- Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2013. 143 с. Режим доступа: <https://specplit.su/image/catalog/978-5-299-00561-5/978-5-299-00561-5.pdf>.
- Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Адаман ЛВ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Александров ТЛ и др. *Клинические рекомендации. Болезнь Крона*. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_2.
- Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Ачкасов СИ, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Белоусова ЕА и др. *Клинические рекомендации Язвенный колит*. 2020. Режим доступа: <https://ibd-care.ru/wp-content/uploads/2021/05/yazvennyj-kolit-2020.pdf>.
- Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Рецидивирующий афтозный стоматит: ребамипид – новое направление в лечении и профилактике. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(1):23–29. <https://doi.org/10.47407/kr2023.5.1.00355>.
- Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYU. Recurrent aphthous stomatitis: rebamipide – a new direction in treatment and prevention. *Clinical Review for General Practice*. 2024;5(1):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2023.5.1.00355>.
- Трухан ДИ, Викторова ИА, Трухан ЛЮ. *Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов*. М.: Практическая медицина; 2012. 208 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qmbrmv>.
- Трухан ДИ, Голошубина ВВ, Трухан ЛЮ. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;3(115):90–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tquuvn>.
- Trukhan DI, Goloshubina VV, Trukhan LYU. Changes in the organs and tissues of the oral cavity with digestive system diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;115(3):90–93. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tquuvn>.
- Трухан ЛЮ, Трухан ДИ. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения. *Медицинский совет*. 2016;1(9):134–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-19-134-137>.
- Trukhan LYU, Trukhan DI. Stomatological problems of gastroenterological patients and their possible solutions. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;1(9):134–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-19-134-137>.
- Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1381–1388. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121523/>.
- Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8571–8579. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8571>.
- Lauritano D, Boccari E, Di Stasio D, Della Vella F, Carinci F, Luchese A, Petruzzi M. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):77. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030077>.
- Pecci-Lloret MP, Ramirez-Santisteban E, Hergueta-Castillo A, Guerrero-Gironés J, Onate-Sánchez RE. Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(20):6450. <https://doi.org/10.3390/jcm12206450>.
- Трухан ДИ, Лебедев ОИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Изменение органа зрения, кожи и слизистых оболочек при заболеваниях кишечника. *Терапия*. 2018;2(20):34–40. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yudwuw>.
- Trukhan DI, Lebedev OI, Sulimov AF, Trukhan LYU. Change of the organ of vision, skin and mucous shells in diseases of the intestine. *Therapy*. 2018;2(20):34–40. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yudwuw>.
- Трухан ДИ, Трухан ЛЮ, Иванова ДС. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;2(3):6–17. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.3.00044>.
- Trukhan DI, Trukhan LYU, Ivanova DS. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. *Clinical Review for General Practice*. 2021;2(3):6–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.3.00044>.
- Kumar KM, Nachiammai N, Madhusankari GS. Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22(2):199–203. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_223_16.
- Sbeit W, Kadh A, Mahamid M, Karayanni H, Mari A, Tali S et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(11):1422–1431. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001918>.
- Tan CXW, de Boer NKH, Brand HS. Oral manifestations of Crohn's disease. Oral manifestations of Crohn's disease. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2018;125(1):15–20. <https://doi.org/10.5177/ntvt.2018.01.17174>.
- Янушевич ОО, Кузьмина ЭМ, Максимовский ЮМ, Малый АЮ, Дмитриева ЛА, Ревазова ЗЭ и др. *Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит*. 2014. Режим доступа: <https://oblstomat32.ru/wp-content/uploads/parodontit.pdf>.
- Balta MG, Papathanasiou E, Blix JJ, Van Dyke TE. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2021;100(8):798–809. <https://doi.org/10.1177/0022034521995157>.
- O'Dwyer MC, Furgal A, Furst W, Ramakrishnan M, Capizzano N, Sen A, Klinkman M. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011–2014. *J Am Board Fam Med*. 2023;36(2):313–324. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2022.220207R1>.
- Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology 2000*. 2000;23:9–12. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x>.
- Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;11:15–24. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2016-11-15-24>.
- Trukhan DI, Trukhan LYU. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016;11:15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2016-11-15-24>.
- Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73–79. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tzpzpf>.
- Trukhan DI, Trukhan LYU. Periodontal and cardiovascular diseases: in parallel or in a bundle? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73–79. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tzpzpf>.
- Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;1(7):12–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vkyemnn>.
- Trukhan DI, Trukhan LYU. Some aspects of periodontal disease and comorbid cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;1(7):12–16. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/vkyemnn>.
- Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность артериальной гипертензии и пародонтита: стоматологическая гипертензия. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(6):62–68. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00273>.
- Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYU. Comorbidity of arterial hypertension and periodontitis: dental hypertension. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(6):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00273>.
- Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Ассоциация артериальной гипертензии и патологии пародонта: обзор новых данных. *Фарматека*. 2023;30(9-10):40–51. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51>.
- Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYU. Association of arterial hypertension and periodontal disease: a review of new data. *Pharmateca*. 2023;30(9-10):40–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51>.

29. Kuraji R, Sekino S, Kapila Y, Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. *Periodontol*. 2020;87(1):204–240. <https://doi.org/10.1111/prd.12387>.
30. Chen TP, Yu HC, Lin WY, Chang YC. The role of microbiome in the pathogenesis of oral-gut-liver axis between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease. *J Dent Sci*. 2023;18(3):972–975. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.03.012>.
31. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(10):606–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132>.
32. Kobayashi T, Bartold PM. Periodontitis and periodontopathic bacteria as risk factors for rheumatoid arthritis: A review of the last 10 years. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023;59:263–272. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.002>.
33. Kitamoto S, Kamada N. The oral-gut axis: a missing piece in the IBD puzzle. *Inflamm Regen*. 2023;43(1):54. <https://doi.org/10.1186/s41232-023-00304-3>.
34. Brito F, de Barros FC, Zaltman C, Carvalho AT, Carneiro AJ, Fischer RG et al. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(6):555–560. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01231.x>.
35. Habashneh RA, Khader YS, Alhumouz MK, Jadallah K, Ajlouni Y. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *J Periodontol Res*. 2012;47(3):293–298. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01431.x>.
36. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L et al. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2768–2777. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000438356.84263.3b>.
37. Chi YC, Chen JL, Wang LH, Chang K, Wu CL, Lin SY, Keller JJ, Bai CH. Increased risk of periodontitis among patients with Crohn's disease: a population-based matched-cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(10):1437–1444. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3117-4>.
38. Yu HC, Chen TP, Chang YC. Inflammatory bowel disease as a risk factor for periodontitis under Taiwanese National Health Insurance Research database. *J Dent Sci*. 2018;13(3):242–247. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2018.03.004>.
39. Koutsochristou V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Siahaniadou S, Roma-Giannikou E, Tsami A. Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1839–1846. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000452>.
40. Lin CY, Tseng KS, Liu JM, Chuang HC, Lien CH, Chen YC et al. Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2602. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112602>.
41. Zhang L, Gao X, Zhou J, Chen S, Zhang J, Zhang Y et al. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Int Dent J*. 2020;70(3):227–236. <https://doi.org/10.1111/ijd.12542>.
42. Kang EA, Chun J, Kim JH, Han K, Soh H, Park S et al. Periodontitis combined with smoking increases risk of the ulcerative colitis: A national cohort study. *World J Gastroenterol*. 2020;26(37):5661–5672. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i37.5661>.
43. Abrol N, Compton SM, Graf D, Parashar P, Heo G, Gibson MP. Inflammatory bowel disease and periodontitis: A retrospective chart analysis. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8(5):1028–1034. <https://doi.org/10.1002/cre2.609>.
44. Bertl K, Burisch J, Pandis N, Bruckmann C, Klinge B, Stavropoulos A. Periodontitis prevalence in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease – PPCC: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2022;49(12):1262–1274. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13615>.
45. Živić M, Zdravković N, Stojanović B, Milošević B, Todorović Ž, Adamović M, Zdravković N. Association of Periodontal Disease with Activity of Crohn's Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2154. <https://doi.org/10.3390/medicina59122154>.
46. Baima G, Muwalla M, Testa G, Mazza F, Bebars A, Perotto S et al. Periodontitis prevalence and severity in inflammatory bowel disease: A case-control study. *J Periodontol*. 2023;94(3):313–322. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0322>.
47. Wang Z, Li S, Tan D, Abudouexiti W, Yu Z, Zhang T et al. Association between inflammatory bowel disease and periodontitis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *J Clin Periodontol*. 2023;50(6):736–743. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13782>.
48. Madsen GR, Bertl K, Pandis N, Stavropoulos A, Burisch J. The Impact of Periodontitis on Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(3):396–404. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac090>.
49. Haznedaroglu E, Polat E. Dental Caries, Dental Erosion and Periodontal Disease in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Med Sci*. 2023;20(5):682–688. <https://doi.org/10.7150/ijms.83075>.
50. Haugbo HO, Klepp P, Verket A. Ulcerative colitis and periodontitis – a cross-sectional pilot study from a Norwegian cohort. *Acta Odontol Scand*. 2023;81(7):541–548. <https://doi.org/10.1080/00016357.2023.2210660>.
51. Williams KM, Challa PK, Lopes EW, Burke KE, Ananthakrishnan AN, Richter JM et al. Periodontal disease is not associated with risk of inflammatory bowel disease: Results from two prospective cohort studies in the US. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;58(10):1052–1061. <https://doi.org/10.1111/apt.17732>.
52. Papageorgiou SN, Hagner M, Nogueira AV, Franke A, Jäger A, Deschner J. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2017;44(4):382–393. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12698>.
53. Zhang Y, Qiao D, Chen R, Zhu F, Gong J, Yan F. The Association between Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6692420. <https://doi.org/10.1155/2021/6692420>.
54. Lorenzo-Pouso AI, Castelo-Baz P, Rodríguez-Zorrilla S, Pérez-Sayáns M, Vega P. Association between periodontal disease and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand*. 2021;79(5):344–353. <https://doi.org/10.1080/00016357.2020.1859132>.
55. She YY, Kong XB, Ge YP, Liu ZY, Chen JY, Jiang JW et al. Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):67. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1053-5>.
56. Domokos Z, Uhrin E, Szabó B, Czumbel ML, Dembrowszky F, Kerémi B et al. Patients with inflammatory bowel disease have a higher chance of developing periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1020126. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1020126>.
57. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:547–558. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.547>.
58. Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023;59:273–280. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.003>.
59. Lira-Junior R, Figueredo CM. Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7963–7972. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i35.7963>.
60. Tanwar H, Gnanasekaran JM, Allison D, Chuang LS, He X, Aimetti M et al. Unraveling the Link between Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease: Challenges and Outlook. *ArXiv*. 2023;arXiv:2308.10907v1. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37645044/>.
61. Byrd KM, Gulati AS. The "Gum-Gut" Axis in Inflammatory Bowel Diseases: A Hypothesis-Driven Review of Associations and Advances. *Front Immunol*. 2021;12:620124. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.620124>.
62. Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012;333(1):1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02579.x>.
63. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(10):717–725. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>.
64. Cai Z, Zhu T, Liu F, Zhuang Z, Zhao L. Co-pathogens in Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:723719. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.723719>.
65. Lam GA, Albarak H, McColl CJ, Pizarro A, Sanaka H, Gomez-Nguyen A et al. The Oral-Gut Axis: Periodontal Diseases and Gastrointestinal Disorders. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(7):1153–1164. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac241>.
66. Qi Y, Wu HM, Yang Z, Zhou YF, Jin L, Yang MF, Wang FY. New Insights into the Role of Oral Microbiota Dysbiosis in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2022;67(1):42–55. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06837-2>.
67. Abdelbary MMH, Hatting M, Bott A, Dahlhausen A, Keller D, Trautwein C, Conrads G. The oral-gut axis: Salivary and fecal microbiome dysbiosis in patients with inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1010853. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1010853>.
68. Elzayat H, Mesto G, Al-Marzooq F. Unraveling the Impact of Gut and Oral Microbiome on Gut Health in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2023;15(15):3377. <https://doi.org/10.3390/nu15153377>.
69. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*. 2014;4:4828. <https://doi.org/10.1038/srep04828>.
70. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N et al. Oral Administration of P. gingivalis Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0134234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134234>.
71. Yamazaki K, Kato T, Tsuboi Y, Miyauchi E, Suda W, Sato K et al. Oral Pathobiont-Induced Changes in Gut Microbiota Aggravate the Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Front Immunol*. 2021;12:766170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766170>.
72. Komazaki R, Katagiri S, Takahashi H, Maekawa S, Shiba T, Takeuchi Y et al. Periodontal pathogenic bacteria, Aggregatibacter actinomycetemcomitans affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Sci Rep*. 2017;7(1):13950. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14260-9>.
73. Qian J, Lu J, Huang Y, Wang M, Chen B, Bao J et al. Periodontitis Salivary Microbiota Worsens Colitis. *J Dent Res*. 2022;101(5):559–568. <https://doi.org/10.1177/00220345211049781>.
74. Baima G, Ribaldone DG, Romano F, Aimetti M, Romandini M. The Gum-Gut Axis: Periodontitis and the Risk of Gastrointestinal Cancers. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4594. <https://doi.org/10.3390/cancers15184594>.
75. Tsuzuno T, Takahashi N, Yamada-Hara M, Yokoji-Takeuchi M, Sulijaya B, Aoki-Nonaka Y et al. Ingestion of Porphyromonas gingivalis exacerbates

- colitis via intestinal epithelial barrier disruption in mice. *J Periodontol Res.* 2021;56(2):275–288. <https://doi.org/10.1111/jre.12816>.
76. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:673708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673708>.
 77. Picchianti-Diamanti A, Rosado MM, D'Amelio R. Infectious agents and inflammation: the role of microbiota in autoimmune arthritis. *Front Microbiol.* 2018;8:2696. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02696>.
 78. Kobayashi T, Iwaki M, Nakajima A, Nogami A, Yoneda M. Current research on the pathogenesis of NAFLD/NASH and the gut-liver axis: Gut microbiota, dysbiosis, and leaky-gut syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11689. <https://doi.org/10.3390/ijms231911689>.
 79. Xing T, Liu Y, Cheng H, Bai M, Chen J, Ji H et al. Ligature induced periodontitis in rats causes gut dysbiosis leading to hepatic injury through SCD1/AMPK signalling pathway. *Life Sci.* 2022;288:120162. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120162>.
 80. Bao J, Li L, Zhang Y, Wang M, Chen F, Ge S et al. Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota. *Int J Oral Sci.* 2022;14(1):32. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00183-3>.
 81. Michielan A, D'Incà R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:628157. <https://doi.org/10.1155/2015/628157>.
 82. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бордин ДС и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
 83. Liu H, Hong XL, Sun TT, Huang XW, Wang JL, Xiong H. Fusobacterium nucleatum exacerbates colitis by damaging epithelial barriers and inducing aberrant inflammation. *J Dig Dis.* 2020;21(7):385–398. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12909>.
 84. Lee YC, Liu CY, Lee CL, Zhang RH, Huang CJ, Yen TL. The Periodontopathic Pathogen, Porphyromonas gingivalis, Involves a Gut Inflammatory Response and Exacerbates Inflammatory Bowel Disease. *Pathogens.* 2022;11(1):84. <https://doi.org/10.3390/pathogens11010084>.
 85. Hammad MI, Conrads G, Abdelbary MMH. Isolation, identification, and significance of salivary *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, and *Prevotella salivae* in patients with inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1278582. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1278582>.
 86. Ozmeric N, Bissada N, da Silva APB. The Association between Inflammatory Bowel Disease and Periodontal Conditions: Is There a Common Bacterial Etiology? *J Int Acad Periodontol.* 2018;20(2):40–51. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522142/>.
 87. 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 Dis.* 2022;28(4):1029–1041. <https://doi.org/10.1111/odi.13843>.
 88. Chandan JS, Thomas T. The impact of inflammatory bowel disease on oral health. *Br Dent J.* 2017;222(7):549–553. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.318>.
 89. Hu S, Mok J, Gowans M, Ong DEH, Hartono JL, Lee JWJ. Oral Microbiome of Crohn's Disease Patients With and Without Oral Manifestations. *J Crohns Colitis.* 2022;16(10):1628–1636. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac063>.
 90. Xu M, Shao Q, Zhou Y, Yu Y, Wang S, Wang A, Cai Y. Potential effects of specific gut microbiota on periodontal disease: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Microbiol.* 2024;15:1322947. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1322947>.
 91. Lin S, Zhang X, Zhu X, Jiao J, Wu Y, Li Y, Zhao L. Fusobacterium nucleatum aggravates ulcerative colitis through promoting gut microbiota dysbiosis and dysmetabolism. *J Periodontol.* 2023;94(3):405–418. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0205>.
 92. Zhou T, Xu W, Wang Q, Jiang C, Li H, Chao Y et al. The effect of the "Oral-Gut" axis on periodontitis in inflammatory bowel disease: A review of microbe and immune mechanism associations. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1132420. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1132420>.
 93. Brandtzaeg P. Inflammatory bowel disease: clinics and pathology. Do inflammatory bowel disease and periodontal disease have similar immunopathogenesis? *Acta Odontol Scand.* 2001;59(4):235–243. <https://doi.org/10.1080/00016350152509265>.
 94. de Mello-Neto JM, Nunes JGR, Tadakamadla SK, da Silva Figueredo CM. Immunological Traits of Patients with Coexistent Inflammatory Bowel Disease and Periodontal Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(17):8958. <https://doi.org/10.3390/ijerph18178958>.
 95. Newman KL, Kamada N. Pathogenic associations between oral and gastrointestinal diseases. *Trends Mol Med.* 2022;28(12):1030–1039. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.05.006>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Трухан

Написание текста – Д.И. Трухан

Обзор литературы – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

Анализ материала – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

Редактирование – Д.И. Трухан, Л.Ю. Трухан

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry I. Trukhan

Text development – Dmitry I. Trukhan

Literature review – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Material analysis – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Editing – Dmitry I. Trukhan, Larisa Yu. Trukhan

Approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Сулимов Анатолий Филиппович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; afsulimov@yandex.ru

Трухан Лариса Юрьевна, к.м.н., врач-стоматолог, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; larissa_trukhan@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Chair of Polyclinic therapy and internal diseases, Federal State Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Anatoly F. Sulimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Federal State Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; afsulimov@yandex.ru

Larisa Yu. Trukhan, Cand. Sci. (Med.), Dentist, Assistant of the Department of Maxillofacial Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; larissa_trukhan@mail.ru