



Обзор

# Коморбидность заболеваний пародонта и рака желудочно-кишечного тракта

Д.И. Трухан✉, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан, М.Ю. Рожкова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия  
✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», рассматривающая взаимосвязи патологии пародонта с системными заболеваниями организма. На текущий момент с патологией пародонта связано более 50 системных воспалительных заболеваний и сопутствующих заболеваний. Нами проведен поиск в информационных базах Pubmed и Scopus источников, опубликованных до 01.11.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь патологии пародонта и онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В рамках текущего обзора мы остановились на эпидемиологических аспектах связи заболеваний пародонта и рака ЖКТ, а также возможных механизмах выявленной взаимосвязи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний ЖКТ. Большая часть найденных источников относится к последнему десятилетию, что свидетельствует об актуальности анализа связи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний. Эпидемиологические исследования предполагают наличие положительной связи с общим риском рака и конкретными видами рака ЖКТ. Возможные механизмы связи заболеваний пародонта и рака предполагают транслокацию пародонтальных бактерий, прежде всего потенциальных канцерогенов *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum*, гематогенным путем или по оси «рот–кишечник»/«рот–ЖКТ» с последующим развитием хронического воспаления и иммунных нарушений. Дальнейшее изучение взаимосвязи заболеваний пародонта и рака открывает новые перспективы в профилактике, диагностике и лечении онкологических заболеваний ЖКТ.

**Ключевые слова:** коморбидность, патология пародонта, пародонтит, рак полости рта, рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*.

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю., Рожкова М.Ю. Коморбидность заболеваний пародонта и рака желудочно-кишечного тракта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 34–39. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00628

Review

## Comorbidity of periodontal diseases and gastrointestinal cancer

Dmitry I. Trukhan✉, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia  
✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

At the beginning of the 21st century, the concept of "periodontal medicine" was formed, considering the relationship between periodontal pathology and systemic diseases of the body. Currently, more than 50 systemic inflammatory diseases and concomitant diseases are associated with periodontal pathology. We searched the Pubmed and Scopus information databases for sources published before November 1, 2024, which considered the relationship between periodontal pathology and gastrointestinal cancer. In the current review, we focused on the epidemiological aspects of the relationship between periodontal diseases and gastrointestinal cancer, as well as possible mechanisms for the identified relationship between periodontal diseases and gastrointestinal cancer. Most of the sources found relate to the last decade, which indicates the relevance of analyzing the relationship between periodontal diseases and cancer. Epidemiological studies suggest a positive relationship with the overall risk of cancer and specific types of gastrointestinal cancer. Possible mechanisms of the relationship between periodontal diseases and cancer suggest the translocation of periodontal bacteria, primarily potential carcinogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*, by the hematogenous route or along the "mouth–intestinal"/"mouth–gastrointestinal" axis with subsequent development of chronic inflammation and immune disorders. Further study of the relationship between periodontal diseases and cancer opens up new prospects in the prevention, diagnosis and treatment of gastrointestinal cancer.

**Keywords:** comorbidity, periodontal pathology, periodontitis, oral cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*.

**For citation:** Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu., Rozhkova M.Yu. Comorbidity of periodontal diseases and gastrointestinal cancer. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 34–39 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00628

Заболевания пародонта относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека и первой причиной потери зубов у взрослых [1, 2]. Пародонтит является хроническим заболеванием, характеризующимся воспалением опорных структур зуба и связанным с хроническим системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [3].

В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», рассматривающая взаимосвязи патологии пародонта с системными заболеваниями организма [4]. На текущий момент с патологией пародонта связано более 50 системных воспалительных заболеваний и сопутствующих заболеваний [5].

Международное агентство по изучению рака (Global Cancer Observatory database) прогнозирует в 2050 г. 35,3 млн случаев рака во всем мире, что на 76,6% больше, чем 20 млн в 2022 г. [6].

Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus источников, опубликованных до 01.11.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь патологии пародонта и онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В рамках текущего обзора мы остановились на эпидемиологических аспектах связи заболеваний пародонта и рака ЖКТ, а также возможных механизмах выявленной взаимосвязи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний ЖКТ.

**Эпидемиологические исследования.** Итальянские ученые [7] считают, что дисбиоз микробиома полости рта и иммуновоспалительные пути, связанные с пародонтитом, могут влиять на патофизиологию ЖКТ через ось «десна/рот–ЖКТ» или «десна/рот–кишечник». В дополнение к гематогенному распространению пародонтальных патогенов и воспалительных цитокинов, оральные патобионты могут транслоцироваться в ЖКТ через слюну, возможно, влияя на неопластические процессы в желудочно-кишечной, печеночной и поджелудочной системах. Возможные механизмы, посредством которых оральные патогены способствуют развитию рака пищеварительного тракта, могут включать дисбиоз микробиома кишечника, хроническое воспаление и иммунную модуляцию/уклонение в основном через взаимодействие с Т-хелперами и моноцитарными клетками. Основные патогены пародонта, включая *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum* взаимодействуют с молекулярными признаками рака ЖКТ, вызывая геномные мутации и способствуя созданию перmissive иммунной микросреды путем нарушения противоопухолевых контрольных точек.

В индийском обзоре и метаанализе (статьи из баз данных Cochrane Library, PubMed и Web of Science за период 2010–2023 гг.) [8] *P. gingivalis* был связан с раком ЖКТ (отношение шансов [OR] 2,16; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,34–3,47). В китайском метаанализе [9] (10 исследований с 26 оценками связи между заболеваниями пародонта и раком ЖКТ) отмечено повышение риска рака ЖКТ при пародонтите (отношение рисков [HR] 1,23, 95% ДИ 1,10–1,37). Анализ подгрупп показал, что пародонтит был связан с повышенным риском рака ЖКТ в проспективных когортных исследованиях и высококачественных исследованиях. Метаанализ девяти отчетов показал, что пародонтит был связан с повышенной смертностью от рака ЖКТ (HR 1,59, 95% ДИ 1,16–2,16).

В индийском систематическом обзоре и метаанализе [10] 2024 г. (10 продольных исследований) продемонстрировано влияние плохого здоровья полости рта на риск рака ЖКТ (HR 1,30, 95% ДИ 1,14–1,46,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 68,78$ ). Анализ подгрупп показал, что плохое здоровье полости рта увеличивает риск рака пищевода (HR 1,61, 95% ДИ 1,37–1,85), рака желудка (HR 1,33, 95% ДИ

1,08–1,58), рака поджелудочной железы (HR 1,90, 95% ДИ 1,29–2,50) и колоректальной и гепатоцеллюлярной карциномы (HR 1,16, 95% ДИ 1,08–1,23).

В китайском систематическом обзоре (поиск источников в PubMed, EMBASE, Web of Science и Google Scholar по апрель 2024 г.) и метаанализе (19 исследований, включающих 16,6 млн участников) [11] у лиц с заболеваниями пародонта был повышен риск общего рака ЖКТ по сравнению с лицами без заболеваний пародонта (HR 1,31, 95% ДИ 1,16–1,49). Заболевания пародонта повышают риск рака пищевода на 39% (HR 1,39, 95% ДИ 1,15–1,68), рака желудка на 13% (HR 1,13, 95% ДИ 1,01–1,26), колоректального рака (КРР) на 21% (HR 1,21, 95% ДИ 1,05–1,39), рака поджелудочной железы на 35% (HR 1,35, 95% ДИ 1,00–1,82) и рака печени на 9% (HR 1,09, 95% ДИ 1,04–1,13). Риск рака ЖКТ значительно увеличивался при гингивите (HR 1,03, 95% ДИ 1,01–1,04), пародонтите (HR 1,45, 95% ДИ 1,14–1,85) и пародонтите/гингивите (HR 1,27, 95% ДИ 1,07–1,51). Кроме того, тяжелые заболевания пародонта показали значительно повышенный риск рака ЖКТ (HR 1,79, 95% ДИ 1,07–2,99) [11].

В американском метаанализе (50 исследований из 46 публикаций) авторы отметили, что существующие данные подтверждают наличие положительной связи между патологией пародонта и риском рака полости рта и поджелудочной железы [12]. В итальянском систематическом обзоре (490 публикаций) и последующем метаанализе [13] статистически значимая связь с пародонтитом была обнаружена для всех изученных видов рака (HR 1,14, 95% ДИ 1,04–1,24), рака пищеварительного тракта (HR 1,34, 95% ДИ 1,05–1,72), рака поджелудочной железы (HR 1,74, 95% ДИ 1,21–2,52), рака пищевода/орофарингеальной области (HR 2,25, 95% ДИ 1,30–3,90).

В южнокорейском общенациональном когортном исследовании (713 201 участников, 53 075 имели пародонтит, остальные составили контрольную группу, период наблюдения более 12 лет) совокупная заболеваемость раком в группе пародонтита была в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе [14]. Группа пародонтита имела повышенный риск общего рака по сравнению с контрольной группой после поправки на возраст, пол, сопутствующие заболевания, индекс массы тела и анамнез курения (скорректированное отношение рисков [aHR] 1,129, 95% ДИ 1,089–1,171;  $p < 0,0001$ ). При изучении отдельных видов рака также наблюдались значимые ассоциации между пародонтитом и раком желудка (aHR 1,136, 95% ДИ 1,042–1,239;  $p = 0,0037$ ), КРР (aHR 1,129, 95% ДИ 1,029–1,239;  $p = 0,0105$ ).

В недавнем британско-американском обзоре [15] отмечается, что эпидемиологические данные, подтверждающие связь между заболеваниями пародонта и рядом видов рака, в том числе раком ЖКТ (включая рак полости рта, рак желудка и пищевода, КРР, рак поджелудочной железы, рак печени), в основном получены из когортных исследований и исследований случай–контроль. В бразильском систематическом обзоре [16],

включавшем 164 исследования (с 2020 по 2023 г.) подчеркивается, что рак полости рта, желудочно-кишечный рак, КРР, рак поджелудочной железы имеют последовательные ассоциации с заболеваниями пародонта.

**Рак полости рта.** В крупном тайваньском общенациональном когортном исследовании (1 млн случайно выбранных лиц, старше 20 лет, у которых в период 1997–2010 гг. был впервые диагностирован гингивит) [17] частота возникновения рака была в 1,14 раза выше в когорте лиц с патологией пародонта, чем в когорте сравнения (95% ДИ 1,11–1,17). Скорректированное отношение рисков (aHR) составило 1,05 (95% ДИ 1,00–1,11). Многофакторный анализ показал, что у пациентов с заболеваниями пародонта наблюдался повышенный риск развития рака полости рта (aHR 1,79, 95% ДИ 1,42–2,25).

В метаанализах прошедшего десятилетия отмечена значительная связь заболеваний пародонта с раком полости рта OR 3,53 (95% ДИ 1,52–8,23;  $p=0,003$ ) [18] и OR 3,21 (95% ДИ 2,25–4,16,  $p<0,05$ ) [19]. В последующем китайском метаанализе (из 970 статей, опубликованных до августа 2022 г., включено 13 исследований) [20] патология пародонта положительно ассоциировалась с распространенностью плоскоклеточного рака полости рта (OR 3,28, 95% ДИ 1,87–5,74), особенно при тяжелой форме пародонтита (OR 4,23, 95% ДИ 2,92–6,13).

В другом недавнем китайском метаанализе (поиск в базах данных EMBASE, PubMed, Web of Science и Cochrane Library статей, опубликованных до сентября 2023 г., включено 16 исследований с 6032 пациентами с раком полости рта и 7432 здоровых человека) [21] также отмечена значимая корреляция между патологией пародонта и риском рака полости рта (OR 2,94, 95% ДИ 2,13–4,07).

В обзоре текущего года иранские ученые [22] отмечают, что наличие хронического воспаления и дисрегуляции иммунной системы у людей с пародонтитом в значительной степени способствует возникновению и прогрессированию различных видов рака, особенно рака полости рта. Эти процессы способствуют генетическим мутациям, нарушают механизмы восстановления ДНК и создают благоприятную для опухолей среду. Более того, бактерии, связанные с пародонтитом, производят вредные побочные продукты и токсины, которые напрямую повреждают ДНК в клетках полости рта, усугубляя развитие рака. Кроме того, хроническое воспаление не только стимулирует пролиферацию клеток, но и подавляет апоптоз, вызывает повреждение ДНК и запускает высвобождение провоспалительных цитокинов. В совокупности вышеперечисленные факторы играют решающую роль в прогрессировании рака у людей, страдающих пародонтитом.

В итальянском обзоре [23] отмечается, что *F. nucleatum* и *P. gingivalis*, две бактерии, вызывающие пародонтит, обнаруживаются в тканях плоскоклеточного рака полости рта, а также в предраковых поражениях полости рта, где они проявляют протуморогенную ак-

тивность. Инфицирование *P. gingivalis* и/или *F. nucleatum* запускает выработку воспалительных цитокинов и факторов роста в клетках пульпы зуба или пародонтальных клетках, влияя на выживание, пролиферацию, инвазию и дифференциацию клеток плоскоклеточного рака полости рта. Кроме того, эти две бактерии и вызываемые ими цитокины останавливают дифференциацию и стимулируют пролиферацию и инвазию стволовых клеток, населяющих пульпу зуба или пародонт.

В китайском обзоре [24] отмечается, что вероятная связь между инфекцией *F. nucleatum* и возникновением рака полости рта может быть опосредована через эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и соответствующее воспаление и иммунный ответ, обусловленных *F. nucleatum*. Клетки, подвергающиеся ЭМП, демонстрируют повышенную подвижность, агрессивность и стволовость, которые обеспечивают проопуховую среду и способствуют злокачественному метастазированию рака полости рта [25].

В обзоре итальянских ученых [26] обсуждается роль хронической патологии пародонта в качестве фактора риска развития плоскоклеточного рака полости рта (а также КРР и рака поджелудочной железы). Авторы отмечают, что *F. nucleatum* связан с эпителиальными злокачественными новообразованиями, такими как плоскоклеточный рак полости рта и КРР. Известно, что *F. nucleatum* продуцирует адгезионный белок FadA, который связывается с VE-кадгеринном на эндотелиальных клетках и с E-кадгеринами на эпителиальных клетках. Последнее связывание активирует онкогенные пути, такие как Wnt/ $\beta$ катенин, при оральном и колоректальном канцерогенезе. *F. nucleatum* также влияет на иммунный ответ, поскольку его белок Far2 взаимодействует с иммунным TIGIT-рецептором, присутствующим на некоторых Т-клетках и естественных клетках-киллерах, ингибируя активность иммунных клеток. Более того, *F. nucleatum* выделяет везикулы внешней мембраны, которые вызывают выработку провоспалительных цитокинов и инициируют воспаление.

В обзоре 2024 г. североамериканских ученых [27] также отмечается, что *F. nucleatum* способствует развитию опухоли посредством хронического воспаления, уклонения от иммунного ответа, активации пролиферации клеток и прямого взаимодействия клеток, как при плоскоклеточной карциноме полости рта.

**Рак пищевода.** В метаанализе китайских стоматологов [28] показано, что лица с пародонтитом могут иметь повышенный риск рака пищевода (HR 1,79, 95% ДИ 1,15–2,79) со статистической значимостью по сравнению с теми, у кого нет пародонтита. На увеличение риска рака пищевода при наличии заболеваний пародонта также указывают эпидемиологические исследования, упомянутые нами ранее [10, 11, 13, 15].

**Рак желудка.** Китайские ученые [29] проанализировали данные из 12 исследований (1 431 677 пациентов) и отметили, что пациенты с плохим здоровьем полости рта (OR 1,15, 95% ДИ 1,02–1,29;  $I^2=59,47\%$ ,  $p<0,01$ ), особенно с пародонтитом (OR 1,13, 95% ДИ 1,04–1,23;

$I^2=0,00\%$ ,  $p<0,01$ ), имели более высокий риск рака желудка.

В бразильском систематическом метаанализе (639 исследований) 2024 г. [30] рассмотрена связь развития аденокарциномы желудка (АКЖ) с заболеваниями пародонта. У пациентов с заболеваниями пародонта риск развития АКЖ был повышен на 17% (относительный риск [RR] 1,17, 95% ДИ 1,03–1,32), что сохранялось независимо от метода диагностики патологии пародонта, т.е. клинического обследования (RR 1,19, 95% ДИ 1,14–1,24) и самоотчета пациентов (RR 1,34, 95% ДИ 1,06–1,69). Более того, у пациентов азиатского происхождения (RR 1,17, 95% ДИ 1,00–1,36) с заболеваниями пародонта риск развития АКЖ был выше, чем у пациентов американского и европейского происхождения (RR 1,18, 95% ДИ 0,84–1,66).

В чилийско-американском обзоре [31] *P. gingivalis* рассматривается в качестве связующего звена между здоровьем полости рта и иммунной защитой при раке желудка. Пародонтит также характеризуется хроническим воспалением и повышением регуляции членов оси программируемой смерти 1/PD1 лиганда 1 (PD1/PDL1), что приводит к иммуносупрессивному состоянию. Учитывая, что хроническое воспаление и иммуносупрессия являются состояниями, которые способствуют прогрессированию рака и канцерогенезу, авторы предполагают, что оральный *P. gingivalis* и/или его факторы вирулентности связывают здоровье полости рта и прогрессирование канцерогенеза рака желудка. Факторы вирулентности *P. gingivalis* (гингипаинов, липополисахаридов и фимбрии) могут влиять на воспаление и реакцию на ингибиторы иммунных контрольных точек при раке желудка, которые являются частью современного стандарта лечения пациентов на поздней стадии.

Китайское исследование с двухвыборочной менделевской рандомизацией [32] продемонстрировало значимую положительную связь между пародонтитом и раком желудка (OR 1,7735, 95% ДИ 1,1576–2,7170,  $p=0,0085$ ).

На увеличение риска рака желудка при наличии заболеваний пародонта также указывают эпидемиологические исследования, рассмотренные нами ранее [10, 11, 14, 15].

Инфекция *Helicobacter pylori* считается основным причинным фактором желудочного канцерогенеза [33, 34]. Полость рта является внежелудочным резервуаром *H. pylori* из-за присутствия ДНК *H. pylori* и определенных антигенов в отдельных нишах полости рта. Эта бактерия в полости рта может способствовать прогрессированию пародонтита и связана с различными заболеваниями полости рта, неудачной эрадикацией желудка и повторным заражением [35]. Распространенность *H. pylori* в полости рта варьирует от 5,4 до 83,3% [36, 37]. Бразильские ученые рассматривают полость рта основным резервуаром для *H. pylori*, и отмечают наличие корреляции между инфекцией *H. pylori* в полости рта и заболеваниями пародонта, воспалением тканей поло-

сти рта, передачей *H. pylori* и реинфицированием желудка [38]. Обсуждаются вопросы связи *H. pylori* с другими раками ЖКТ – раком пищевода [39], раком поджелудочной железы [40], КРП [41].

Немецкие ученые [33] отмечают, что и другие виды бактерий также могут играть важную роль в патофизиологии рака желудка. Наличие бактерий рода *Fusobacterium* и *Prevotella* в значительной степени связано с худшей общей выживаемостью у пациентов с раком желудка. В частности, *Fusobacterium* был связан со значительным увеличением отношения рисков развития рака желудка как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. Наиболее выраженное негативное влияние на прогноз было связано с обилием *F. nucleatum* в опухолевых образцах, что предполагает его трансляционную значимость в лечении пациентов с раком желудка.

**Гепатобилиарный рак.** Связь патологии пародонта с патологией печени наиболее изучена в рамках неалкогольной жировой болезни печени. Концепция изменения микробиоты полости рта, связанной с пародонтитом, тесно связана с ролью оси «рот–кишечник–печень» в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, основанной на тесной взаимосвязи между кишечником и печенью, связанными энтерогепатическим кровообращением [42].

В проспективном когортном исследовании [43] были проанализированы данные большой когорты UK Biobank, включающей 475 766 участников, исследователями был отмечен повышенный риск гепатобилиарного рака (HR 1,32, 95% ДИ 0,95–1,80), в частности гепатоцеллюлярной карциномы (HR 1,75, 95% ДИ 1,04–2,92). На повышение риска гепатобилиарного рака при заболеваниях пародонта указывает ряд обзоров, упомянутых выше [10, 11, 15].

В обзор ученых из Саудовской Аравии и Йемена [44] было включено 6 исследований (5 проспективных когорт и 1 «случай–контроль», проведенных в США, Европе и Азии), включающих 619 834 субъекта (включая 916 случаев рака печени). Авторы отметили, что результаты трех крупномасштабных когортных исследований свидетельствуют о положительной связи между пародонтитом или потерей зубов и риском рака печени.

**Рак поджелудочной железы.** В крупном исследовании [45] (139 805 лиц с патологией пародонта и 75 085 лиц без патологии пародонта были идентифицированы из Национальной базы данных исследований медицинского страхования Тайваня) заболевания пародонта были положительно связаны (HR 1,55, 95% ДИ 1,02–2,33) с риском рака поджелудочной железы. Эта положительная связь наблюдалась преимущественно среди лиц в возрасте 65 лет и старше (HR 2,17, 95% ДИ 1,03–4,57).

В итало-американском систематическом обзоре (327 источников) и последующем метаанализе [46] суммарный относительный риск развития рака поджелудочной железы был повышен для заболеваний пародонта (RR 1,74, 95% ДИ 1,41–2,15) и для адентии (RR 1,54, 95% ДИ 1,16–2,05). В китайском метаанализе [47], вклю-

чавшем 17 наблюдательных исследований с участием 1 352 256 участников, заболевания полости рта значительно коррелировали с раком поджелудочной железы (HR 1,32, 95% ДИ 1,13–1,54). В анализе подгрупп у субъектов с заболеваниями пародонта (HR 1,38, 95% ДИ 1,12–1,71) был более высокий риск развития рака поджелудочной железы, чем у тех, у кого была потеря зубов (HR 1,19, 95% ДИ 0,97–1,46). На повышение риска рака поджелудочной железы у пациентов с заболеваниями пародонта отмечено в ряде обзоров [10–13, 15, 26]. В американском обзоре [48] эпидемиологических исследований связи риска рака поджелудочной железы с патологией пародонта отмечается, что относительный риск варьирует в диапазоне 1,5–2,0 и соответствует сводному RR 1,74 последующего метаанализа. Кроме того, пародонтит связан со смертностью от рака поджелудочной железы (HR 2,20, 95% ДИ 1,44–3,37) [9].

При рассмотрении связи риска рака поджелудочной железы с микробиомом полости рта [48] авторы отмечают, что анализ антител к патогенным и/или комменсальным бактериям полости рта в крови до постановки диагноза предоставляет доказательства того, что ряд бактерий полости рта и разнообразие микробов полости рта могут быть связаны с раком поджелудочной железы. В испанском систематическом обзоре (с использованием трех баз данных PubMed, Embase и Scopus) отмечено, что увеличение слабовыраженного системного воспаления, изменения pH и цитотоксичность определенных пародонтопатогенных бактерий можно рассматривать как механизмы, связывающие пародонтит с риском рака поджелудочной железы [49].

**Рак кишечника (колоректальный рак).** Наиболее изучена двунаправленная взаимосвязь между патологией пародонта и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) – язвенным колитом и болезнью Крона. Вероятный механизм связан с изменением микробиоценоза полости рта и дальнейшем изменении микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатогенных организмов, что приводит к нарушению кишечной проницаемости и развитию иммунных реакций, играющих ключевую роль в развитии заболеваний пародонта и ВЗК [50]. Возможным серьезным осложнением ВЗК является KPP [51].

В тайваньском общенациональном популяционном когортном (106 487 человек с впервые диагностированным заболеванием пародонта и 106 487 пациентов соответствующего возраста и пола без заболевания пародонта) исследовании [52] после корректировки по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям пациенты с патологией пародонта были связаны со значительно более высоким риском KPP по сравнению с пациентами без пародонтита (aHR 1,64, 95% ДИ 1,50–1,80).

В китайском систематическом обзоре (поиск в базах PubMed, EMBASE, Cochrane Library и Web of Science статей, опубликованных с 1 января 1966 г. по 16 июля 2020 г.) и метаанализе [53] было отмечено, что заболевания пародонта значительно увеличивают риск KPP на 44% (RR 1,44, 95% ДИ 1,18–1,76;  $I^2=55,2\%$ ).

В китайско-американском систематическом обзоре (838 статей) и метаанализе (13 статей с 14 исследованиями, включающими 634 744 участников) пациенты с заболеваниями пародонта на 21% (RR 1,21, 95% ДИ 1,06–1,38) были более склонны к развитию KPP, чем люди со здоровой полостью рта [54]. На повышение риска KPP при наличии заболеваний пародонта указывает также ряд других исследований и обзоров [10,11, 14–16, 26].

Ранний скрининг на KPP необходим людям с плохим здоровьем полости рта, а улучшение здоровья полости рта может быть полезным для снижения риска KPP [54]. В качестве микробного биомаркера KPP [55, 56] и ключевого патогенного фактора KPP [55, 57–63] в настоящее время рассматривается *F. nucleatum*.

В испанском систематическом обзоре (57 статей) и метаанализе [61] показано более частое присутствие *F. nucleatum* в образцах ткани опухоли KPP по сравнению с контрольными образцами здоровой ткани (OR 4,558, 95% ДИ 3,312–6,272), и по сравнению с контрольными образцами колоректальных аденом, с отношением шансов (OR 3,244, 95% ДИ 2,359–4,462).

В японском исследовании [55] частота обнаружения *F. nucleatum* составила 63,9% в нормальных слизистых тканях и 75,0% в образцах тканей KPP. Распространенность *F. nucleatum* в тканях KPP коррелировала с размером опухоли и мутацией KRAS и была достоверно связана с более коротким общим временем выживания. В китайском исследовании [57] *F. nucleatum* был чрезмерно представлен в 87,1% образцах тканей KPP.

Возможные механизмы участия *F. nucleatum* в канцерогенезе KPP описаны ранее в обзорах японских [58] и иранских [59] ученых. Японские ученые [58] установили, что позитивность *F. nucleatum* при KPP связана с высоким статусом микросателлитной нестабильности (MSI). *F. nucleatum* расширяет миелоидные иммунные клетки, которые ингибируют пролиферацию Т-клеток и вызывают апоптоз Т-клеток при KPP. Это указывает на то, что *F. nucleatum* обладает иммуносупрессивной активностью, ингибируя реакции Т-клеток человека. Определенные микроРНК индуцируются во время воспалительного ответа макрофагов и обладают способностью регулировать реакции клеток-хозяев на патогены. МикроРНК-21 повышает уровни интерлейкина-10 и простагландина E2, которые подавляют противоопухолевый адаптивный иммунитет, опосредованный Т-клетками, посредством ингибирования антигенпрезентирующих возможностей дендритных клеток и пролиферации Т-клеток в клетках KPP. Иранские ученые [59] отмечают, что наиболее важными механизмами *F. nucleatum*, участвующими в канцерогенезе KPP, являются иммуномодуляция (например, увеличение миелоидных супрессорных клеток и ингибирующих рецепторов естественных клеток-киллеров), факторы вирулентности (например, FadA и Fap2), микроРНК (например, miR-21) и метаболизм бактерий.

Таким образом, в генезе связи между патологией пародонта и заболеваемостью злокачественными ново-

образованиями ЖКТ могут быть задействованы различные пути, включая индукцию хронического системного воспалительного состояния и распространение оральных патобионтов с канцерогенным потенциалом [64], реализуемым посредством нескольких различных механизмов. Они могут ингибировать апоптоз, активировать пролиферацию клеток, способствовать клеточной инвазии, вызывать хроническое воспаление и напрямую вырабатывать канцерогены [65, 66].

Пародонтит также может способствовать слабовыраженному хроническому системному воспалению и фенотипическим изменениям в мононуклеарных клетках, что приводит к высвобождению свободных радикалов и цитокинов, а также к деградации внеклеточного матрикса, что является механизмами, вовлеченными в канцерогенные и метастатические процессы [64].

Транзиторное гематогенное распространение (транслокация) или микроаспирация/проглатывание пародонтальных бактерий и их факторов вирулентности (например, липополисахаридов, фимбрий) может привести к колонизации чужеродными бактериями множественных микросред организма и прежде всего ЖКТ. Определенные штаммы оральных патобионтов, в первую очередь *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, могут транслицироваться гематогенным и энтеральным путями, будучи вовлеченными в пищеводное, желудочное, панкреатическое и колоректальное опухолеобразование посредством модуляции желудочно-кишечной противоопухолевой иммунной системы (т.е. инфильтрирую-

щих опухоль Т-клеток) и повышенной экспрессии провоспалительных/онкогенных генов [64].

## Заключение

Большая часть найденных источников относится к последнему десятилетию, что свидетельствует об актуальности изучения связи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний. Проведенные эпидемиологические исследования позволяют предполагать наличие положительной связи заболеваний пародонта с общим риском рака и конкретными видами рака ЖКТ. Возможные механизмы связи рака и заболеваний пародонта базируются на транслокации пародонтальных бактерий, прежде всего потенциальных канцерогенов *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, гематогенным путем или по оси «рот–кишечник»/«рот–ЖКТ» с последующим развитием хронического воспаления и иммунных нарушений.

Дальнейшее изучение взаимосвязи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний открывает новые перспективы в профилактике, диагностике и лечении рака ЖКТ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru); ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Сулимов Анатолий Филиппович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: [afsulimov@yandex.ru](mailto:afsulimov@yandex.ru)

**Трухан Лариса Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-стоматолог Тел.: (381) 295-72-77. E-mail: [larissa\\_trukhan@mail.ru](mailto:larissa_trukhan@mail.ru). ORCID 0000-0002-4721-6605

**Рожкова Мария Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: [marroj@mail.ru](mailto:marroj@mail.ru); ORCID: 0000-0002-7695-149X

Поступила в редакцию: 19.11.2024

Поступила после рецензирования: 19.12.2024

Принята к публикации: 30.01.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Dmitry I. Trukhan** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru); ORCID 0000-0002-1597-1876

**Anatoly F. Sulimov** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Omsk State Medical University. E-mail: [afsulimov@yandex.ru](mailto:afsulimov@yandex.ru)

**Larisa Yu. Trukhan** – Cand. Sci. (Med.), Dentist. E-mail: [larissa\\_trukhan@mail.ru](mailto:larissa_trukhan@mail.ru); ORCID: 0000-0002-4721-6605

**Maria Yu. Rozhkova** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: [marroj@mail.ru](mailto:marroj@mail.ru); ORCID: 0000-0002-7695-149X

Received: 19.11.2024

Revised: 19.12.2024

Accepted: 30.01.2025