

Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке?

Д.И.Трухан[✉], Л.Ю.Трухан

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Обзор посвящен многогранным взаимоотношениям между болезнями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: болезни пародонта, сердечно-сосудистые заболевания, взаимоотношения.

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 73–79.

Periodontal and cardiovascular diseases: In parallel or in a bundle?

D.I.Trukhan[✉], L.Yu.Trukhan

Omsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

The review deals with a multi-faceted relationship between periodontal disease and cardiovascular disease.

Key words: periodontal disease, cardiovascular disease, relationship.

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Periodontal and cardiovascular diseases: In parallel or in a bundle? Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 73–79.

В течение многих лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах [1, 2]. В Российской Федерации, по данным Росстата 2013 г., смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более полумиллиона человек) [3].

Болезни сердечно-сосудистой системы часто сопровождаются разными изменениями со стороны органов и тканей полости рта.

Хронические воспалительные заболевания пародонта (гингивит, пародонтит) занимают после кариеса 2-е место по распространенности среди стоматологической патологии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения свыше 60% населения европейских стран и до 50% населения США имеют признаки хронического воспаления десен [4].

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [5]. Американской академией пародонтологии пародонтит рассматривается как воспалительное заболевание бактериального происхождения [6].

Значимость данной проблемы определяется длительным хроническим течением воспалительного процесса, негативным влиянием на организм пациентов и снижением качества их жизни. Нарушения в микроциркуляторном русле и наличие пародонтопатогенных микроорганизмов относятся к основным факторам, приводящим к развитию воспаления в тканях пародонта. Существенный вклад в этиопатогенез болезней пародонта вносят соматические болезни: ССЗ, сахарный диабет (СД), болезни органов пищеварения, системный остеопороз, заболевания дыхательных путей [4].

Наиболее активно в литературе в последние десятилетия обсуждаются взаимоотношения между болезнями пародонта и ССЗ. Основной вопрос, на который в настоящее время нет однозначного ответа, – это вопрос взаимосвязи этих заболеваний, их течения параллельно или в одной связке.

Болезни пародонта и ССЗ имеют много общих факторов риска: метаболический синдром (МС), СД, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ).

Пародонтит и МС

На наличие связи между МС и заболеваниями пародонта указывает целый ряд обзоров [7–11] и исследований [12–15].

В обзоре стоматологического колледжа Университета штата Иллинойс [11] отмечается, что из 309 работ, связанных с МС и пародонтитом, 26 оригинальных исследовательских работ изучали взаимосвязь/связь между заболеваниями пародонта и МС. Все эти исследования показали положительную связь между заболеваниями пародонта и МС. Однако из-за неоднородности критериев оценки пародонтита и МС сложно определить относительный вклад пародонтита в МС [11].

Во французском исследовании [12], в котором приняли участие 276 пациентов (35–74 лет) с умеренными и тяжелыми формами пародонтита, была отмечена связь пародонтита ($p=0,05$) с МС и большинством его компонентов и индексом НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance – оценка гомеостатической модели инсулинорезистентности). После устранения других возможных факторов с пародонтитом тяжелой степени остался связан только индекс НОМА-IR (отношение шансов – ОШ 3,97, 95% доверительный интервал – ДИ 1,22–12,9), что позволило авторам выделить ведущую роль инсулинорезистентности в формировании этой взаимосвязи.

В финском исследовании [13] были включены 2050 лиц в возрасте от 30 до 64 лет, не страдающих СД и никогда не куривших. Относительные риски (ОР) были рассчитаны с помощью моделей регрессии Пуассона. МС был связан с зубами с углублением зубодесневых карманов 4 мм и более [ОР 1,19 (95% ДИ 1,01–1,42)], с карманами глубиной 6 мм и более [ОР 1,50 (95% ДИ 0,96–2,36)].

В исследовании, проведенном в Пуэрто-Рико [14], в котором принимал участие 7431 человек в возрасте 20 лет и старше, наиболее значимые изменения были выявлены у женщин с 2 или более компонентами МС, у которых значительно повышались шансы заболевания пародонта, по сравнению с теми, у кого не было проявлений МС [2 компонента – ОШ 5,6 (95% ДИ 2,2–14,4), 3 или более – ОШ 4,7 (ДИ 2,0–11,2)].

Из критериев МС наиболее четкая связь патологии пародонта отмечена с абдоминальным ожирением [7, 14–17].

В обзоре, посвященном взаимосвязи между состоянием полости рта, МС и ССЗ [7], отмечается, что при наличии четкой взаимосвязи между плохим гигиеническим состоянием полости рта и МС не совсем ясно, может ли лечение пародонтита улучшить соматический статус.

Пародонтит и СД

Тесные взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта хорошо известны и основаны на многочисленных исследованиях 1990-х годов, позволяющих рассматри-

вать пародонтит в качестве одного из основных осложнений СД [18].

Для больных СД характерна прямая зависимость выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке полости рта от длительности течения заболевания, наличия осложнений и возраста больного. Одним из ранних симптомов заболевания являются сухость во рту и гипосаливация. Органы и ткани полости рта у больных СД находятся под постоянной углеводной нагрузкой вследствие повышения содержания глюкозы в ротовой жидкости [19–21].

К характерным признакам гингивита при СД относятся гиперемия, отек, колбообразное вздутие десневых сосочков, отмечается тенденция к некрозу десневого края. Нами отмечено, что у больных СД типа 1 значение папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (papillary marginal alveolar – PMA) зависит от возраста больных, длительности заболевания, наличия диабетической микроангиопатии [20, 22].

Для СД характерным является развитие хронического генерализованного пародонтита с большой подвижностью зубов и гноетечением из пародонтальных карманов.

СД влияет на этиологические и патогенетические звенья генерализованных заболеваний пародонта: бактериальный дисбиоз, защитные свойства тканей пародонтального комплекса, микроциркуляцию, метаболизм и течение репаративных процессов в них. Наши исследования свидетельствуют, что эти нарушения у больных СД проявляются повышенной кровоточивостью десен, изменением состава и свойств ротовой жидкости: увеличением количества осадка, содержания глюкозы, изменением соотношения кальция и фосфора, снижением количества лизоцима; снижением скорости саливации и регенераторных процессов, ускоренным камнеобразованием на зубах. Кроме этого, следует помнить, что в целом для СД характерно развитие вторичного иммунодефицита, что также способствует неблагоприятному течению воспалительных заболеваний, в том числе и пародонта [19, 23, 24].

Клиническая картина хронического пародонтита при СД в определенной степени связана с особенностями микрофлоры пародонтальных карманов. У взрослых пациентов, страдающих СД, в пародонтальных карманах наиболее часто выявляются *Bacillus intermedius*, *Bacteroides gingivalis* (*Porphyromonas gingivalis*), *Wolinella recta*. Повышение содержания глюкозы в пародонтальных карманах является отягощающим фактором, поскольку она служит питательной средой для микроорганизмов. Повышение содержания глюкозы в ротовой жидкости изменяет микробиологическое равновесие в полости рта, способствуя угнетению регенерации тканей пародонтального комплекса [19, 25].

Диабетические микроангиопатии, осложняющие течение СД, обуславливают, с одной стороны, усиление резорбтивных процессов в костной ткани челюстей, с другой – инсулиновая недостаточность угнетает активность остеобластов, вызывает метаболический ацидоз, повышающий активность остеокластов и увеличивающий секрецию глюкокортикостероидов, и в итоге – развитие вторичного остеопороза. В силу этих причин при СД наблюдается прогрессирующий лизис костной ткани челюстей, клинически проявляющийся уменьшением костной массы с последующей потерей зубов [19].

В 2 перекрестных исследованиях, направленных на изучение связи болезней пародонта с ССЗ, у пациентов с СД типа 2 и наличием гингивита и пародонтита были отмечены увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), повышение диастолического и систолического давления [26], увеличение толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) сонных артерий [27]. В исследовании,

включавшем 457 пациентов в возрасте (52 года и старше) с пародонтитом и СД, было отмечено нарушение микроциркуляции на примере сосудов сетчатки с использованием многопараметрических линейных регрессионных моделей [28].

В долгосрочных исследованиях показано улучшение клинических и иммунологических показателей состояния пародонта и гликемического контроля после лечения пародонтита [18, 29].

В литературе особо подчеркивается необходимость хорошей коммуникации между стоматологом и интернистами: эндокринологом и врачом первого контакта (терапевтом, врачом общей практики) с целью обеспечения ранней диагностики обоих заболеваний с учетом возможности одновременного развития СД и пародонтита [18, 29]. Стоматологу при выявлении у пациента патологии пародонта целесообразно направить пациента для общесоматического обследования к интернисту, поскольку большая часть пациентов с пародонтитом имеют СД или нарушенную толерантность к глюкозе, повышение индекса массы тела (ИМТ), АГ и дислипидемию [30].

Пародонтит и дислипидемия

Дислипидемия – это нарушение соотношения разных видов липидов плазмы крови. К липидам плазмы крови человека относятся холестерин (ХС), триглицериды, фосфолипиды и жирные кислоты [31].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что дислипидемия может быть связана с патологией пародонта у соматически здоровых людей [17, 30, 32–36]. Так, в иранском исследовании [34] средние значения общего ХС (ОХС) и триглицеридов были значительно выше у пациентов с пародонтитом ($p < 0,001$). Частота патологических значений ОХС и триглицеридов была значительно выше в группе пародонтита по сравнению с лицами со здоровым пародонтом ($p = 0,002$ и $p = 0,015$ соответственно). В индийском исследовании [35] у пациентов с хроническим пародонтитом отмечено существенное повышение уровня ОХС и ХС липопротеинов низкой плотности ($p < 0,05$) по сравнению с лицами со здоровым пародонтом.

При лечении заболеваний пародонта отмечается улучшение показателей липидного профиля у больных пародонтитом [37, 38].

Пародонтит и АГ

Эпидемиологические данные указывают на потенциальную связь пародонтита с повышением уровня артериального давления (АД) и распространенностью АГ. Данные из перекрестных исследований позволяют предположить, что при АГ наличие у пациентов пародонтита может увеличить риск и степень поражения органов-мишеней [39, 40]. Повышение АД у пациентов с патологией пародонта отмечено в целом ряде исследований [17, 26, 33, 41–45].

В польском исследовании [26] было показано, что при наличии патологии пародонта (пародонтит и гингивит) у пациентов с СД типа 2 отмечается гипертрофия левого желудочка (увеличение ИММЛЖ) на фоне повышения систолического и диастолического АД.

В пилотном исследовании, проведенном в Бразилии [33], при обследовании 79 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией у пациентов с тяжелым пародонтитом по сравнению с пациентами с умеренно выраженным пародонтитом отмечены повышение диастолического АД, более высокие значения ХС, триглицеридов, глюкозы, скорости пульсовой волны, ТИМ сонных артерий. После проведенной коррекции с учетом исключения традиционных факторов риска атеросклероза подтверждена только связь между тяжелым пародонтитом и уровнем диастолического АД (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,1–8,5; $p = 0,03$). В другом

бразильском исследовании [42] отмечены достоверные ассоциации АГ с тяжелой формой (ОШ 4,04; 95% ДИ 1,92–8,49) и с распространенной формой хронического пародонтита (ОШ 2,18; 95% ДИ 1,04–4,56).

В китайском исследовании [42] была выявлена независимая ассоциация пародонтита и АГ у взрослых уйгуров (1415 жителей-уйгуров от 18 лет и старше), проживающих в сельской местности. Рассеянный логистический регрессионный анализ полученных результатов после внесения поправок на возраст, пол, ИМТ, окружность талии, нарушения углеводного обмена, дислипидемию и хронические заболевания показал, что пародонтит был в значительной степени связан с АГ (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,30–2,36, $p < 0,01$).

В японском исследовании [43] были оценены соотношения между разными показателями состояния пародонта и АГ у японцев, проживающих в городской местности. Всего обследованы 1643 участника, не имеющих ССЗ (средний возраст 66,6 года; 43,4% женщин). У лиц с изменениями 3 показателей и более состояния пародонта риск АГ составил 1,82 (95% ДИ 1,23–2,72; $p = 0,003$).

Наличие патологии пародонта связывают с повышенным риском экстрагенитальной патологии и неблагоприятных исходов беременности, включая АГ у беременных. В индийском исследовании [44] были обследованы 200 беременных женщин, 100 – с АГ беременных и 100 – без АГ. Распространенность заболеваний пародонта составила 65,5% и была значительно выше ($p < 0,0001$) у женщин с АГ (ОР 1,5; 95% ДИ 1,3–1,9).

В шведском исследовании [17], в котором принимали участие пациенты в возрасте 12–18 лет с ожирением, установлена связь между наличием патологических пародонтальных карманов (глубиной 4 мм и более) и диастолического АД ($p = 0,006$). Выявленная ассоциация не зависела от факторов риска сердечно-сосудистых событий или заболеваний пародонта. Авторы отмечают, что полученные результаты обуславливают необходимость сотрудничества между врачами первого контакта (терапевт, врач общей практики и педиатр) и детскими стоматологами в сфере профилактики развития ожирения и связанных с ним заболеваний [17].

В немецком исследовании [45] пациенты с тяжелым пародонтитом показали значительно более высокие скорость пульсовой волны ($p = 0,00004$), индекс аугментации ($p = 0,0049$) и снижение пульсового давления ($p = 0,028$), чем у лиц без патологии пародонта.

В интервенционном проспективном пилотном исследовании когорты пациентов с диагнозом рефрактерной АГ и хронического пародонтита [46] оценивали влияние безоперационного лечения пародонта на АГ, ИММЛЖ, скорость пульсовой волны. После лечения хронического пародонтита отмечено снижение медианы значения систолического и диастолического АД соответственно на 12,5 и 10,0 мм рт. ст. при уменьшении ИММЛЖ на 12,9 г и снижении скорости пульсовой волны на 0,9 м/с ($p < 0,01$).

Корейские ученые для анализа возможного влияния гигиены полости рта на уровень АГ [47] использовали данные по 19 560 взрослым лицам из национального репрезентативного опроса Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) в 2008–2010 гг. Проведенный анализ показал, что люди с плохим гигиеническим уходом за полостью рта имеют более высокую распространенность АГ еще до развития пародонтита. Авторы предлагают рассматривать гигиеническое состояние полости рта в качестве независимого показателя риска АГ.

Пародонтит и инсульт

В ряде исследований изучалась ассоциация между пародонтитом и инсультом [48–50].

Связь между пародонтитом и геморрагическим инсультом оценивалась с помощью многовариантного анализа

логистической регрессии с учетом возраста, пола, дохода, образования, АГ, диабета, ИМТ, ССЗ, семейного анамнеза, курения и употребления алкоголя [48]. Выявлена связь пародонтита с геморрагическим инсультом (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,1–5,6), наибольший риск отмечен у мужчин и пациентов с ожирением.

В другом проспективном исследовании [49] изучалась ассоциация между клиническими и рентгенологическими маркерами заболеваний пародонта и ишемическим инсультом. Из исследованных стоматологических параметров наибольшая связь с ишемическим инсультом отмечена между индексом BOP – bleeding on probing, кровоточивости при зондировании (ОШ 1,049; 95% ДИ 1,012–1,88, $p = 0,009$) и потерей костной ткани более 20% (ОШ 1,053; 95% ДИ 1,017–1,091, $p = 0,004$). Связь парадонтальных стоматологических параметров отмечена с инсультом (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,1–3,022) у сенегальского населения [50].

Пародонтит и атеросклероз

В целом ряде исследований отмечается наличие определенной положительной связи клинических проявлений и воспалительных изменений при заболеваниях пародонта с атеросклерозом и ССЗ [36, 51–59].

Консенсус по пародонтиту и атеросклеротическим ССЗ, опубликованный в «American Journal of Cardiology» и «Journal of Periodontology», рекомендует информировать пациентов с умеренным и тяжелым пародонтитом о возможном повышенном риске ССЗ и необходимости пройти кардиологическое обследование [60].

При исследовании распространенности болезней пародонта у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без ОИМ [61] было отмечено, что болезни пародонта чаще встречались у пациентов с ОИМ (соответственно 38,3 и 17,5%, $p = 0,03$). В другом исследовании [62] была отмечена связь увеличения показателя потери альвеолярной кости (MBLS) с повышением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС.

В перекрестном и аналитическом исследовании [63] определяли содержание в крови сердечного тропонина I и миоглобина и оценивали ассоциацию степени тяжести хронического пародонтита и распространенности ОИМ. В исследование были включены 112 пациентов с инфарктом миокарда. Опосредованный регрессионный анализ показал, что степень (индекс Arbes) и тяжесть (Periodontal Inflammatory Severity Index) хронического пародонтита были связаны с уровнями тропонина I после проверки влияющих социально-демографических и клинических факторов. Величина индекса Arbes была связана с уровнями миоглобина, лейкоцитов и нейтрофилов. Результаты исследования показывают, что степень и тяжесть пародонтита положительно связаны с ОИМ и его размером по уровням тропонина I и миоглобина в сыворотке крови.

В качестве объективного показателя связи болезней пародонта с атеросклерозом в многочисленных исследованиях определяли ТИМ сонных артерий [27, 33, 64, 65].

В британском метаанализе [64] была исследована связь между ТИМ сонной артерии и поток-опосредованной дилатацией с патологией пародонта. Авторы проанализировали 2009 абстрактов и 101 полный текст статей. Метаанализ показал, что диагноз пародонтита была связан со средним ростом в ТИМ на 0,08 мм (95% ДИ 0,07–0,09) и средней разницей поток-опосредованной дилатации в 5,1% по сравнению с контролем (95% ДИ 2,08–8,11%). Метаанализ влияния лечения пародонтита на поток-опосредованную дилатацию показал среднее улучшение на 6,64% (95% ДИ 2,83–10,44%), что указывает на улучшение функции эндотелия.

У пациентов с СД типа 2 и наличием болезней пародонта (гингивит и пародонтит) величина ТИМ была вы-

ше [27] по сравнению с пациентами без патологии пародонта.

В китайском исследовании [65] у пожилых пациентов (847 участников в возрасте 70,64±9,03 года с наличием 10 и более зубов) средний индекс зубного налета, отражающий состояние гигиены полости рта, коррелировал с максимальной ТИМ и толщиной атеросклеротической бляшки в целом ($\beta=0,068, p<0,001$; ОШ 2,051, $p<0,001$) и у пациентов без нарушений углеводного обмена ($\beta=0,066, p=0,008$; ОШ 2,122, $p=0,009$).

У пациентов с нарушениями углеводного обмена методами множественной линейной регрессии ($p=0,006$) и многомерного логистического регрессионного анализа ($p=0,025$) после корректировки на традиционные факторы риска атеросклероза была отмечена линейная и дозозависимая связь между средней величиной индекса CAL (clinical attachment loss) и максимальной ТИМ. Каждое увеличение 1 мм CAL соответствовало увеличению 0,018 мм ТИМ. Риск развития атеросклеротической бляшки увеличился на 18,3% с каждым увеличением CAL на 1 мм. Другие параметры состояния пародонта также коррелировали с ТИМ и атеросклеротической бляшкой у пациентов с гипергликемией [65].

Исследование INVEST (Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study) добавляет новые данные к уже значительному объему эпидемиологических доказательств связи между ССЗ и болезнями пародонта [66]. Наблюдения в течение 3 лет за 420 участниками (средний возраст в начале исследования 68±8 лет) показали, что средняя ТИМ увеличилась в течение периода наблюдения на 0,139±0,008 мм. Прогрессирование ТИМ сонной артерии ослаблялось с улучшением клинического или микробиологического состояния пародонта.

Однако остаются неясными возможные механизмы, определяющие ассоциацию патологии пародонта и атеросклероза [6]. В качестве возможных факторов рассматриваются пародонтальные бактерии и маркеры системного воспаления. На возможное участие пародонтальных бактерий и их связь с изменениями ТИМ сонных артерий указывают результаты исследования INVEST [66] и ряд других исследований [67, 68]. Выявлено, что повышение ТИМ сонных артерий параллельно увеличению пародонтальных бактерий в зубодесневых карманах [67], и с использованием множественной логистической регрессии [68] показано увеличение ТИМ при пародонтите (ОШ 4,22; $p<0,05$) при наличии 2 поддесневых микроорганизмов *Prevotella nigrescens* (ОШ 4,08; $p<0,05$) и *P. gingivalis* (ОШ 7,63; $p<0,01$).

В другом исследовании [69] в качестве возможного основного пути в ассоциации между заболеваниями пародонта и ТИМ сонной артерии рассматривается С-реактивный белок (СРБ). Отмечено, что средние уровни СРБ были значительно выше у пациентов с хроническим пародонтитом (19,58±17,03 мг/л) по сравнению с пациентами без патологии пародонта (5,54±1,63 мг/л, $p<0,004$). Среднее значение ТИМ было значительно выше у пациентов с хроническим пародонтитом (1,09±0,45 мм), чем у пациентов без патологии пародонта (0,57±0,06, $p<0,001$). Была отмечена значительная корреляция между СРБ и увеличением ТИМ у пациентов с хроническим пародонтитом ($r=0,863, p<0,001$).

Пародонтальные бактерии и атеросклероз

Одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки считают ее воспаление. Полагают, что причиной воспалительной реакции может быть инфекция, вызванная хламидиями, хеликобактером, вирусами [31].

Действительно в литературе описана связь острого коронарного синдрома и хронической инфекции грамотрицательных бактерий, таких как *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori* [70–72].

Эпидемиологические параллели между инфекциями полости рта и ССЗ продемонстрированы в целом ряде исследований *in vitro* и *in vivo*, что позволяет предполагать вероятную связь между бактериями полости рта и атеросклерозом. При этом взаимодействие между бактериями полости рта и ССЗ является чрезвычайно сложным и многофакторным [61, 73].

Для хронического пародонтита характерен дисбиоз поддесневой микробиоты [74]. Пародонтит клинически дебютирует с воспаления десен и сопровождается образованием пародонтальных карманов, что способствует развитию и росту анаэробных грамотрицательных бактерий, в том числе *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Tannerella forsythia* [75].

В исследовании INVEST [66] отмечено преобладание бактерий, традиционно считающихся причинно связанными с заболеваниями пародонта и наиболее тесно связанных с прогрессированием атеросклероза. Эти виды бактерий имеют тесную связь с клиническими проявлениями пародонтита и воспалительными маркерами. Бактерии пародонта, попадая в кровоток, могут внедряться в эндотелиальные клетки, индуцировать эндотелиальную дисфункцию клеток и активировать воспалительные и иммунные реакции [76]. В серологических исследованиях отмечены высокие титры антител к пародонтальным бактериям при атеросклерозе и ССЗ [77–81].

Иммунные и инфекционные изменения, происходящие в пародонте, могут повлиять на развитие и тяжесть ССЗ. Одной из таких возможностей является транслокация бактерий полости рта в атеросклеротическую бляшку [82]. В совместном бразильско-канадском исследовании [82], в котором оценивали микробный пейзаж зубодесневых карманов и атеросклеротических бляшек, были найдены 17 одинаковых флотипов, что может свидетельствовать о возможной бактериальной транслокации между микрофлорой пародонтальных карманов и коронарных артерий. Подобная возможность продемонстрирована выделением жизнеспособных *P. gingivalis* из атеросклеротической бляшки [83, 84]. ДНК пародонтальных бактерий выявлена в 10 из 17 образцов из коронарных артерий: *P. gingivalis* присутствовал в 52,9%, *A. actinomycetemcomitans* – 35,5%, *P. intermedia* – 23,5%, *T. forsythia* – 11,7% [75, 85].

Таким образом, присутствие пародонтальных бактерий в коронарных и внутренних грудных артериях может быть связано с развитием и прогрессированием атеросклероза, а также с поражением сердечных клапанов [36], что подтверждается в экспериментальных исследованиях. Так, результаты ряда исследований указывают на роль *P. gingivalis* в патогенезе ССЗ у мышей: наличие пародонтита существенно увеличивало степень атеросклеротических поражений, а пародонтальные бактерии выделялись из сосудистой стенки [6, 86, 87]. В кроличьей модели атерогенеза наличие пародонтита также существенно увеличивало степень атеросклеротических поражений, но при этом в очагах поражения сосудистой стенки пародонтальные бактерии не определялись [88].

Ответная реакция на инфекцию часто сопровождается выделением провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), которые изменяют липидный метаболизм и способствуют гипер- и дислипидемии. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β , ФНО- α , интерферон γ , индуцируют продукцию простагландинов E_2 и матриксных металлопротеиназ – молекул, которые способствуют разрушению внеклеточного матрикса тканей десны и пародонтальной связки, а также резорбции альвеолярной кости [89, 90].

Кроме этого, провоспалительные цитокины обуславливают системный ответ организма – повышение уровней СРБ и фибриногена [90]. Системные воспалительные реак-

ции, развивающиеся при пародонтите, могут быть значимыми для повреждения сосудов, но при этом остается не совсем понятным непосредственное действие пародонтальных бактерий на сосудистую стенку [58].

Пародонтит и системное воспаление

Пародонтит рассматривается как фактор риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь бактерий и воспалительных/провоспалительных цитокинов, что, соответственно, может влиять на другие органы и системы организма [58, 73, 91].

Многочисленные исследования свидетельствуют о повышенном уровне СРБ при заболеваниях пародонта [46, 61, 69, 92, 93]. В колумбийском исследовании [94] у больных пародонтитом отмечены более высокие уровни в плазме Е-селектина и миелопероксидазы, что также подтверждает системный характер воспаления.

Воспаление и эндотелиальная дисфункция связаны с развитием атеросклеротических заболеваний. Инфицирование пародонта и последующее увеличение уровней маркеров воспаления может быть связано с инфарктом миокарда, заболеваниями периферических сосудов и цереброваскулярными заболеваниями [95–97].

В обзоре [58], посвященном влиянию системного воспаления при болезнях пародонта на атерогенез, выделены несколько возможных механизмов:

- 1) повышение уровней системных воспалительных медиаторов, стимулированных бактериями;
- 2) увеличение маркеров тромбо- и гемостаза, увеличивающих риск тромбообразования и воспаления;
- 3) появление системных перекрестно-реагирующих антител, взаимодействующих с атеромой и способствующих/поддерживающих воспаление;
- 4) развитие и прогрессирование дислипидемии;
- 5) наличие общих предрасполагающих генетических факторов, присутствующих в генезе обоих заболеваний, облегчающих развитие воспалительных и иммунных реакций.

Лечение заболеваний пародонта и ССЗ

Плохая гигиена полости рта, снижение частоты чистки зубов могут быть связаны с эндотелиальной дисфункцией [98]. Использование зубной нити и межзубной щетки может уменьшить риск для новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и пародонтитом (ОШ 0,2, ДИ 0,06–0,6; $p=0,01$) [99].

У соматически здоровых лиц с пародонтитом лечение пародонта было связано со снижением уровней СРБ и повышением ХС липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови [38]. В другом исследовании [100] медиана значения СРБ, СОЭ, ОХС и триглицеридов была снижена после 6 мес лечения пародонтита ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ и $p=0,015$ соответственно) по сравнению с пациентами с задержкой лечения или без лечения. Снижение СРБ под влиянием лечения пародонтита было отмечено и в других исследованиях [46, 101].

В австралийском исследовании [102] оценивали уровень ОХС, ХС липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, СРБ, СОЭ, гемоглобина, число лейкоцитов, скорость клубочковой фильтрации и проводили функциональные пробы печени ежегодно в течение 5 лет. В исследовании приняли участие 283 пациента с ССЗ, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (193 пациента) использовала зубную пасту с триклозаном, 2-я группа (190 пациентов) – зубную пасту плацебо. Использование триклозансодержащей зубной пасты сопровождалось снижением ОХС ($p=0,03$) и ХС липопротеинов высокой плотности ($p=0,04$) по сравнению с зубной пастой плацебо.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании длительностью 1 год у чилийских пациен-

тов с пародонтитом [101] маркеры воспаления и клинические параметры состояния пародонта оценивались исходно и каждые 3 мес до 12 мес после терапии. В основной группе исследования в лечении пародонтита наряду с местной терапией использовались системные антибиотики: амоксициллин и метронидазол. В контрольной – только местная терапия + плацебо. Параметры состояния пародонта значительно улучшились в обеих группах через 3 мес после терапии ($p=0,0001$) и оставались ниже базового уровня в течение 12 мес. В основной группе, получавшей системную антибактериальную терапию, отмечено более значимое улучшение состояния пародонта ($p=0,0001$). Уровень СРБ снизился со временем, и это сокращение было значительным через 9 мес ($p=0,024$) и 12 мес ($p=0,001$) в обеих группах без различий между группами. Уровень фибриногена значительно снизился только в основной группе через 6 и 12 мес.

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что ингибирование сосудистого воспаления, вызванного эндогенными медиаторами, обуславливает новый подход в профилактике атерогенных событий и пародонтита [103].

Таким образом, лечение заболеваний пародонта важно не только для поддержания хорошего здоровья полости рта, но, возможно, как это отмечено в обзорах [104, 105], и для смягчения патологических изменений, таких как атеросклероз и ИБС [104], а впоследствии – ОИМ и инсульт [105].

Состояние пародонта и лекарственные препараты

Определенное влияние на состояние пародонта могут оказывать и лекарственные препараты, применяемые для лечения заболеваний ССЗ. Наиболее значимыми негативными для пародонта побочными эффектами селективных блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, лацидипин, нимодипин, верапамил, дилтиазем и др.) являются гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность) и гипертрофический гингивит [19, 106, 107].

При использовании ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, тиклопидина, варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (надропарин, далтепарин, эноксапарин, бемипарин, репиварин), фондапаринукса натрия, ривароксабана, дабигатрана этексилата, абциксимаба, эптифибатида может отмечаться повышенная кровоточивость десен. Тромболитическая терапия (стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа) также может быть причиной развития десневых кровотечений [19, 106, 107].

Позитивные эффекты лекарственной терапии ССЗ на состояние пародонта связаны с препаратами группы статинов. Статины вызывают следующие системные (плейотропные) эффекты: улучшение функционального состояния эндотелия (восстановление или улучшение эндотелийзависимой дилатации); нормализация (улучшение) реологических и снижение тромбообразующих свойств крови [108, 109].

Перспективным считается снижение активности всех воспалительных маркеров под воздействием статинов, причем выраженность этого эффекта не зависит от влияния статинов на липиды. Предполагают, что противовоспалительное действие данных препаратов предшествует по времени их гиполипидемическому эффекту.

Противовоспалительный эффект липидоснижающей терапии обеспечивается такими механизмами, как улучшение эндотелиальной функции за счет повышения уровня оксида азота, стабилизация атеросклеротической бляшки, затруднение тромбообразования (вследствие уменьшения агрегации тромбоцитов и снижения уровня фибриногена, ингибитора тканевого активатора плазминогена I-го типа). В ряде исследований показано, что статины снижают

концентрацию СРБ и могут уменьшать секрецию некоторых цитокинов: ИЛ-6, ФНО- α .

В систематическом обзоре с использованием баз данных PUBMED и BIREME [110] отмечается, что статины снижают резорбцию кости путем ингибирования образования остеокластов и могут приводить к увеличению апоптоза этих клеток. Действие статинов на формирование кости связано с повышенной экспрессией морфогенетического гена белка кости в остеобласты. Уменьшение потери костной массы альвеолярной кости сопровождается снижением клинических признаков воспаления пародонта.

Высокие дозы статинов (80 мг аторвастатина) по сравнению с низкими (10 мг) приводят к снижению воспаления пародонта по данным позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии в начале лечения и через 4 и 12 нед [111]. Отмечена и достоверная корреляция снижения активности воспаления пародонта с изменениями в сонной артерии (ОШ 0,61, $p<0,001$).

Заключение

Рассмотренные взаимоотношения между болезнями пародонта и ССЗ не позволяют однозначно оценить их характер и ответить на вопрос, вынесенный в заголовок обзора. Вместе с тем имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о наличии тесной связи между пародонтитом и ССЗ, что обуславливает необходимость выяснения при сборе анамнеза возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта при курации интернистами пациентов с ССЗ, СД, МС, а при наличии жалоб – направления пациентов на консультацию и лечение к стоматологу. С другой стороны, для повышения эффективности лечения болезни пародонта стоматологу целесообразно для уточнения имеющейся соматической патологии отправить пациента на консультацию и лечение к интернисту.

Литература/References

1. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справ. поликлин. врача. 2013; 5: 21–6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Ratsional'naia farmakoterapiia i lekarstvennaia bezopasnost' v kardiologii. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 5: 21–6. [in Russian]
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензин-превращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 1: 73–7. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Optimization of drug therapy of coronary heart disease and arterial hypertension: choice of angiotensin-converting enzyme inhibitors. System Hypertension. 2014; 1: 73–7. [in Russian]
3. Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm / Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm [in Russian]
4. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов. Dental Tribune Russia. 2015; 2: 12. / Trukhan L.Yu., Trukhan D.I. Stomatologicheskie problemy gastroenterologicheskikh patients. Dental Tribune Russia. 2015; 2: 12. [in Russian]
5. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/ / Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniia) pri diagnoze parodontit. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/ [in Russian]
6. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. J Am Heart Assoc 2013; 2 (6): e000657.
7. Carramolino-Cuellar E, Tomás I, Jiménez-Soriano Y. Relationship between the oral cavity and cardiovascular diseases and metabolic syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2014; 19 (3): 289–94.
8. Rettori E, De Laurentis A, Dees WL et al. Host neuro-immuno-endocrine responses in periodontal disease. Curr Pharm Des 2014; 20 (29): 4749–59.
9. Gurav AN. The association of periodontitis and metabolic syndrome. Dent Res J (Isfahan). 2014; 11 (1): 1–10.
10. Hatipoglu H, Yaylak F, Gungor Y. A brief review on the periodontal health in metabolic syndrome patients. Diabetes Metab Syndr 2015. pii: S1871-4021(15)00020-X.
11. Watanabe K, Cho YD. Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. Arch Oral Biol 2014; 59 (8): 855–70.

12. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol* 2010; 37 (7): 601–8.
13. Timonen P, Niskanen M, Suominen-Taipale L et al. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. *J Dent Res* 2010; 89 (10): 1068–73.
14. Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J* 2010; 55 (3): 252–9.
15. Patel SP, Kalra N, Pradeep AR et al. Association of metabolic syndrome and periodontal disease in an Indian population. *J Int Acad Periodontol* 2014; 16 (4): 98–102.
16. Pires JR, Dos Santos IP, de Camargo LF et al. Framingham cardiovascular risk in patients with obesity and periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2014; 18 (1): 14–8.
17. Zeigler CC, Wondimu B, Marcus C, Modeer T. Pathological periodontal pockets are associated with raised diastolic blood pressure in obese adolescents. *BMC Oral Health*. 2015; 15 (1): 41.
18. Bascones-Martinez A, Munoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)* 2014. pii: S0025-7753(14)00571-5.
19. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L.Yu. *Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabolovaniiax vnutrennikh organov*. M.: Prakticheskaia meditsina, 2012. [in Russian]
20. Трухан Л.Ю. Клинико-лабораторная характеристика состояния полости рта и уровни резистентности зубов к кариесу у больных инсулинзависимым сахарным диабетом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1994. / Trukhan L.Yu. *Kliniko-laboratornaia kharakteristika sostoiianiia polosti rta i urovni rezistentnosti zubov k kariesu u bol'nykh insulinzavisimym sakharnym diabetom*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Omsk, 1994. [in Russian]
21. Гришечкина И.А., Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Коншу Н.В. Оценка состояния гигиенической полости рта и тканей пародонта у больных сахарным диабетом II типа. *Dental Forum*. 2014; 3: 45–50. / Grishechkina I.A., Trukhan L.Yu., Trukhan D.I., Konshu N.V. *Otsenka sostoiianiia gigieny polosti rta i tkanei parodonta u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa*. *Dental Forum*. 2014; 3: 45–50. [in Russian]
22. Трухан Л.Ю., Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при эндокринных заболеваниях. *Dental Tribune Russia*. 2013; 6: 19. / Trukhan L.Yu., Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Izmeneniia so storony organov i tkanei polosti rta pri endokrinnykh zabolovaniiax*. *Dental Tribune Russia*. 2013; 6: 19. [in Russian]
23. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справ. врача общей практики*. 2013; 8: 51–9. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Yu. *Gastroenterologicheskie narusheniia u patsientov s sakharnym diabetom*. *Sprav. vracha obshchei praktiki*. 2013; 8: 51–9. [in Russian]
24. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справ. поликлин. врача*. 2014; 11: 40–3. / Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. *Izmenenie verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u patsientov s sakharnym diabetom: aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniia i kontrolya*. *Sprav. poliklin. vracha*. 2014; 11: 40–3. [in Russian]
25. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменение органов и тканей полости рта при сахарном диабете и других эндокринных заболеваниях. *Материалы XX международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии»*. Сб. статей. Омск: Изд-во ОмГМА, 2014; с. 199–202. / Trukhan L.Yu., Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri sakharnom diabete i drugikh endokrinnykh zabolovaniiax*. *Materialy KhKh mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Aktual'nye voprosy stomatologii»*. Sb. statei. Omsk: Izd-vo OmGMA, 2014; s. 199–202. [in Russian]
26. Franek E, Napora M, Blach A et al. Blood pressure and left ventricular mass in subjects with type 2 diabetes and gingivitis or chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010; 37 (10): 875–80.
27. Franek E, Januszkiewicz-Caulier J, Blach A et al. Intima-media thickness and other markers of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and periodontal disease. *Kardiol Pol* 2012; 70 (1): 7–13.
28. Boillot A, Bouchard P, Moss K et al. Periodontitis and retinal microcirculation in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Clin Periodontol* 2015; 42 (4): 342–9.
29. Bascones-Martinez A, Gonzalez-Febles J, Sanz-Esporrin J. Diabetes and periodontal disease. Review of the literature. *Am J Dent* 2014; 27 (2): 63–7.
30. Zhang DH, Yuan QN, Zabala PM et al. Diabetic and cardiovascular risk in patients diagnosed with periodontitis. *Aust Dent J* 2014. doi: 10.1111/adj.12253.
31. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни. Кардиология. Ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Vnutrennie bolezni. Kardiologiya. Revmatologiya*. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
32. Salvi GE, Carollo-Bittel E, Lang NP. Effects the diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (8); Suppl: 398–409.
33. Vieira CL, Cury PR, Miname MH et al. Severe periodontitis is associated with diastolic blood pressure elevation in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: a pilot study. *J Periodontol* 2011; 82 (5): 683–8.
34. Golpasand Hagh I, Zakavi F, Hajizadeh F, Saleki M. The association between hyperlipidemia and periodontal infection. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16 (12): e6577.
35. Sandi RM, Pol KG, Basavaraj P et al. Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein (HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8 (1): 214–6.
36. Vieira RW. Cardiovascular and periodontal diseases. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014; 29 (1): VII–IX.
37. Leite AC, Carneiro VM, Guimaraes Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014; 29 (1): 69–77.
38. Caula AL, Lira-Junior R, Tinoco EM, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41 (9): 875–82.
39. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*. 2011; 219 (1): 1–9.
40. Leong XF, Ng CY, Badiah B, Das S. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 768237.
41. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study. *Oral Dis* 2011; 17 (6): 560–3.
42. Zhang L, Li YF, Liang ZZ et al. The association between chronic periodontitis and hypertension in rural adult Uyghur residents. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2011; 39 (12): 1140–4.
43. Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T et al. Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: the Suita Study. *Am J Hypertens* 2014; 27 (5): 710–9.
44. Pralhad S, Thomas B, Kushtagi P. Periodontal disease and pregnancy hypertension: a clinical correlation. *J Periodontol* 2013; 84 (8): 1118–25.
45. Jockel-Schneider Y, Harks I, Haubitz I et al. Arterial stiffness and pulse wave reflection are increased in patients suffering from severe periodontitis. *PLoS One* 2014; 9 (8): e103449.
46. Vidal F, Cordovil I, Figueredo CM, Fischer RG. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (7): 681–7.
47. Choi HM, Han K, Park YG, Park JB. Associations Among Oral Hygiene Behavior and Hypertension Prevalence and Control: The 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2015: 1–19.
48. Kim HD, Sim SJ, Moon JY et al. Association between periodontitis and hemorrhagic stroke among Koreans: a case-control study. *J Periodontol* 2010; 81 (5): 658–65.
49. Lafon A, Tala S, Ahossi V et al. Association between periodontal disease and non-fatal ischemic stroke: a case-control study. *Acta Odontol Scand* 2014; 72 (8): 687–93.
50. Diouf M, Basse A, Ndiaye M et al. Stroke and periodontal disease in Senegal: case-control study. *Public Health* 2015. pii: S0033-3506(15)00100-6.
51. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306: 688–91.
52. Wu T, Trevisan M, Genco RJ et al. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow up study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2749–55.
53. Beck JD, Elter JR, Heiss G et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1816–22.

Полный список литературы см. на сайте журнала <http://con-med.ru/>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМА. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук, врач-стоматолог, ГБОУ ВПО ОмГМА