

А.В. Люговская, Н.А. Юдина

Принципы проведения системной антибактериальной терапии у пациентов с болезнями периодонта

Белорусский государственный медицинский университет

The use of systemic antibiotic therapy in the treatment of periodontal disease

H.V. Liuhouskaya, N.A. Yudina

This position paper addresses the role of systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. Recognizing specific types of periodontal infections can significantly influence the choice of antimicrobial treatment. The article describes the microorganisms associated with periodontal disease, discusses the selection and use of systemic antibiotics in therapy, and lists the various antibiotic regimens for treating periodontal disease.

Key words: antimicrobial therapy, antibiotics, periodontal disease, subgingival biofilm.

В статье изложены основные принципы использования системной антибактериальной терапии при лечении пациентов с болезнями периодонта. Выбор метода и препарата антибактериальной терапии рассматривается с позиции клинических критериев и данных микробиологического исследования. Представлены основные группы антибактериальных препаратов, используемых в периодонтологии, режимы их использования и дозы.

Ключевые слова: антимикробная терапия, антибиотики, болезни периодонта, поддесневая биопленка.

В настоящее время большинством ученых признано, что болезни периодонта являются многофакторным заболеванием, возникают в результате патологических сдвигов в микробном составе и иммунологическом статусе пациентов на фоне имеющейся генетической предрасположенности [1,5,22]. Установлено, что главным пусковым (этиологическим) фактором развития патологических изменений в тканях периодонта являются микроорганизмы [2,3,4,5,6,7,22], которые живут в комплексном сообществе, формируя высокоорганизованную биопленку (зубной налет) [3,5,6]. В биопленке бактерии, по сравнению с планктонными культурами, проявляют особые свойства: метаболическую кооперацию, агрегацию в колонии, обмен генетической информацией, резистентность к факторам иммунной защиты, устойчивость к антимикробным препаратам ввиду связывания с матриксом. Микробный состав оральной биопленки в норме представлен грамположительными микроорганизмами с преобладанием *Streptococcus* и *Actinomyces*, а также, в небольшом количестве, грамотрицательной флорой [1,2,4]. В процессе формирования и созревания поддесневой биопленки микробный состав меняется с аэробного на факультативно анаэробный или строго анаэробный. Происходящие изменения приводят к дисбалансу нормальной микрофлоры, появлению потенциально патогенных бактерий и развитию оппортунистической инфекции. Большинство патогенных микроорганизмов, локализующихся в

поддесневой зоне, составляют грамотрицательные облигатно анаэробные бактерии. Этому способствуют экологические условия десневой борозды и периодонтального кармана: защита от гигиенических процедур и омывающего действия слюны, десневая жидкость, которая поставляет питательные вещества бактериям, низкий окислительно-восстановительный потенциал и пониженное парциальное давление кислорода.

По данным литературы в поддесневой биопленке идентифицировано более 700 видов микроорганизмов, большинство из которых являются частью резидентной микрофлоры ротовой полости, и только 10-20 бактерий оказывают выраженное повреждающее действие на ткани периодонта, т.е. являются периодонтопатогенными.

Главным принципом лечения болезней периодонта является устранение микробного фактора в виде скоплений зубного налета и зубного камня путем механической обработки (мотивация пациента к тщательному и регулярному уходу за полостью рта, проведение профессиональной гигиены), устранение всех способствующих накоплению и удержанию налета ятрогенных факторов. Но в некоторых клинических ситуациях оказывается недостаточно местного воздействия на этиологический фактор, и возникает необходимость применения системных антибактериальных препаратов. Речь идет об агрессивных формах патологии, а также болезнях периодонта с частыми обострениями, устойчивых к лечению, тяжелых формах на фоне системных заболеваний, при абсцедированиях, гноетечении из карманов, до и после хирургических вмешательств. Кроме того показаниями к системной антибактериальной терапии служат острые формы болезней периодонта, сопровождающихся выраженным нарушением общего состояния пациента, острый язвенно-некротический гингивит, ВИЧ-ассоциированный гингивит и ВИЧ-ассоциированный периодонтит. Системная антибиотикотерапия обоснована для пациентов группы риска развития инфекционного эндокардита: после протезирования клапанов сердца, с приобретенными пороками сердца ревматической этиологии (чаще аортальной локализации), ранее перенесшим инфекционный эндокардит, с врожденными пороками сердца (до и после операции), с пролабированием митрального клапана и выраженной митральной недостаточностью, с идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, находящимся на хроническом гемодиализе.

После определения показаний к системному назначению антибиотиков необходимо проведение микробиологической диагностики с установлением этиологического фактора и определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Микробиологическое исследование позволяет конкретизировать диагноз, составить прогноз развития болезни и обоснованно выбрать препарат и метод антибактериальной терапии. Кроме того микробиологический анализ дает возможность провести мониторинг микробного статуса в процессе лечения (через 3, 6 месяцев и год) и оценить эффективность проведенных мероприятий. При обнаружении после лечения в микробном составе поддесневого налета представителей периодонтопатогенной микрофлоры необходимо пересмотреть тактику лечения. Только полная

эрадикация микроорганизмов, патогенных для тканей периодонта, и восстановление полезной микрофлоры способствует улучшению клинической и рентгенологической ситуации. Обнаружение в отдаленные сроки (через 1 месяц, 6 месяцев, год) после проведенного лечения периодонтопатогенных видов ухудшает прогноз заболевания.

Среди большого разнообразия микробиологических методов диагностики предпочтение следует отдавать бактериологическому и молекулярно-биологическому методу (на основе полимеразной цепной реакции).

Данные микробиологической диагностики необходимо сопоставлять с данными клинического обследования. При наличии ярко выраженной клинической симптоматики и изменениях в микробном статусе периодонтального кармана, в зависимости от вида и количества выделенной микрофлоры, врач подбирает индивидуальную для каждого пациента схему лечения. Диагностическое значение имеют следующие виды микроорганизмов: *Actinobacillus* (*Aggregatibacter*) *actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythia* (ранее *Bacteroides forsythus*), *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter* spp. (*C. concisus gracilis*, *rectus*, *showae*), *Eikenella corrodens*, *Treponema denticola*, *Capnocytophaga* sp., *Peptostreptococcus micros*, *Eubacterium* sp., *Streptococcus constellatus*.

В настоящее время большое внимание уделяется составу нормальной микрофлоры рта. Обнаружение в составе микрофлоры периодонтального кармана маркерных периодонтопатогенных бактерий, при отсутствии или незначительном количестве полезной микрофлоры (*Actinomyces* sp., *Capnocytophaga ochracea*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* II, *Veillonella parvula*, лактобактерий) является признаком анаэробной периодонтальной инфекции, дисбиотических нарушениях и свидетельствует об активности и прогрессировании болезни. Наличие антагонистических бактерий способствует благоприятному течению патологического процесса в тканях периодонта, поэтому в процессе микробиологической диагностики важно оценить их состав. Принципы проведения системной антибактериальной терапии в периодонтологии.

Существует 2 вида антибактериальной терапии: целевая и эмпирическая. Целевая, или микробиологически ориентированная, терапия направлена на определенных возбудителей после определения состава микрофлоры и ее чувствительности к антимикробным препаратам. Эмпирически ориентированная терапия направлена на предполагаемых возбудителей без данных микробиологических исследований. Предпочтение следует отдавать микробиологически ориентированному методу антибактериальной терапии. При проведении системной антибактериальной терапии необходимо следовать принципам при выборе препарата и дозы: для достижения надежного бактериостатического и бактерицидного эффектов антибиотикотерапию следует проводить только полноценными курсами, поскольку бессимптомное или недостаточное по времени применение антибиотиков может привести к повышению устойчивости микрофлоры и осложнению лечения заболевания тканей периодонта [3,4,8].

Назначение антибиотика следует проводить только после снижения уровня общей бактериальной нагрузки, что возможно после проведения профессиональной гигиены и достижения у пациента хорошего уровня индивидуальной гигиены. Механическая обработка разрушает микробный биопленку на поверхности корня, что позволяет увеличить эффект от применения антибактериальных препаратов. Использование сильнодействующих антибактериальных препаратов без тщательно проведенной профессиональной гигиены и надлежащего уровня индивидуальной гигиены рассматривается как неправильное! Некоторые авторы для снижения микробной нагрузки рекомендуют удаление зубов с плохим прогнозом до антибактериальной терапии.

Параметры, влияющие на выбор схемы антибактериальной терапии: чувствительность периодонтопатогенов, тяжесть инфекции, масса тела, применение других лекарственных препаратов, курение. Курение снижает уровень микроциркуляции тканей десны и количество десневой жидкости, поэтому необходимо применение пролонгированных препаратов [19].

Выбор антибиотика (см. Таблица 1).

Для лечения пациентов с болезнями периодонта чаще остальных используют антибактериальные препараты группы бета-лактамов, линкозамидов, макролидов, тетрациклинов, фторхинолонов и производные 5-нитроимидазола и нитротиазола.

Группа бета-лактамов антибиотиков (пенициллины и цефалоспорины).

Пенициллины хорошо проникают в костную ткань и десневую жидкость.

Основным механизмом их действия является подавление процессов синтеза во внешней оболочке микробной клетки. Препараты активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробных спорообразующих палочек, некоторых штаммов актиномицетов.

Представители: Оксациллин, Ампициллин, Амоксициллин.

Амоксициллин (группа пенициллинов) бактерицидный антибиотик, действует против широкого спектра бактерий поддесневой биопленки, но к препарату устойчивы ряд периодонтопатогенных микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазу, поэтому применение его в монотерапии у пациентов с заболеваниями периодонта не оправдано [11,14]. В состав препаратов Аугментин и Амоксиклав входит клавулановая кислота, которая обеспечивает устойчивость Амоксициллина к воздействию бета-лактамаз, расширяя спектр его действия в периодонтологии.

Группа линкозамидов.

Препараты этой группы в терапевтических дозах оказывают бактериостатическое, а в высоких концентрациях – бактерицидное действие. В основе механизма их действия лежит угнетение синтеза белка на уровне рибосом делящейся микробной клетки. Достоинством препаратов группы линкозамидов является высокая степень проникновения в костную ткань, высокая концентрация в десневой жидкости и плазме крови. Препараты активны в отношении грамположительных кокков и некоторых палочек.

Представители: Линкомицин, Клиндамицин, Далацин.

Примечание. В настоящее время отмечается высокая устойчивость микрофлоры к Линкомицину, связанная с необоснованно широким его применением при лечении пациентов с болезнями периодонта.

Клиндамицин обладает широким спектром действия, эффективен против грамположительных кокков и грамотрицательных анаэробных палочек, но не действует в отношении *A. actinomycetemcomitans* и *E. corrodens* [21]. Этот антибиотик необходимо назначать с осторожностью, поскольку вызывает рост *Clostridium difficile*, причастного к развитию псевдомембранозного колита [17].

Группа макролидов.

Макролиды оказывают бактериостатическое действие за счет нарушения синтеза белка в микробной клетке. Антибиотики широкого спектра действия в отношении аэробной и анаэробной флоры, активны в случае резистентности к Метронидазолу, Линкомицину и Клиндамицину. В отличие от большинства других антибиотиков не оказывают отрицательного (иммуносупрессорного) воздействия на иммунную систему организма, проявляют

иммуномодулирующий эффект. К положительным свойствам макролидов также относят их хорошую переносимость и небольшую частоту побочных явлений.

Представители: Эритромицин, Азитромицин (Сумамед), Рулид, Макропен.

Макролидные антибиотики оказывают неравнозначную активность в отношении *A. actinomycetemcomitans*, что в ряде случаев ограничивает применение препаратов данной группы в лечении агрессивных форм болезней периодонта.

Группа тетрациклинов.

Тетрациклины обладают бактериостатическим эффектом, который связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке. Препараты эффективны в отношении грамположительных кокков, клостридий, кишечной палочки, актинобацилл.

Основные представители: Тетрациклин, Доксициклин, Миноциклин

Тетрациклин имеет широкий спектр активности в отношении поддесневой микрофлоры. Препараты тетрациклинового ряда применяют при агрессивном и рефрактерном течении болезней периодонта, эффективны в отношении основных периодонтопатогенов таких как *A. actinomycetemcomitans*, проявляют антиколлагеназные свойства, тем самым способствуют уменьшению разрушения тканей и резорбции костей [15], кроме того тетрациклины повышают адгезию фибробластов к поверхности зуба, что способствует регенерации поврежденных тканей. При системном назначении способны накапливаться в тканях, сохраняя длительное время высокую активность против бактерий, при этом, во время перорального приема, концентрация тетрациклинов в десневой жидкости превышает концентрацию в крови [8].

Группа фторхинолонов.

Фторхинолоны обладают бактерицидным действием, механизм действия основан на ингибировании синтеза ДНК микробной клетки. Обладают широким спектром действия, охватывающим грамотрицательные и грамположительные аэробные микроорганизмы, а также на внутриклеточные возбудители.

Основные представители: Ципрофлоксацин, Офлоксацин, Левофлоксацин

Ципрофлоксацин эффективен в отношении ряда периодонтопатогенных видов бактерий, включая бактериоидов и *A. actinomycetemcomitans* [16].

Группа производные 5-нитроимидазола и нитротиазола.

Обладают бактерицидным действием в отношении анаэробных бактерий и некоторых представителей микроаэрофилов. Не действуют на аэробные бактерии, микобактерии, грибы и вирусы. Антибактериальную активность проявляют за счет угнетения синтеза ДНК, РНК и клеточных белков микробной клетки.

Основные представители: Метронидазол, Орнидазол.

Метронидазол (группа имидазола) обладает высокой активностью в отношении многих периодонтопатогенных микробов, эффективен в отношении *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythus* и других грамотрицательных анаэробных палочек [13].

A. actinomycetemcomitans устойчив к действию препарата. Применение Метронидазола в монотерапии нецелесообразно, так как спектр его действия не охватывает все возможные возбудители периодонтальной инфекции.

При выборе препарата большое значение имеет вид выделенных микроорганизмов и их сочетание. В основном, периодонтопатогенные микроорганизмы являются строгими анаэробами, 3 бактерии относят к микроаэрофилам: *A. actinomycetemcomitans*, *C. rectus*, *E. corrodens*. Чаще всего у пациентов с болезнями периодонта в ходе микробиологического исследования выявляется смешанная инфекция (комбинация нескольких периодонтопатогенов), поэтому оправдано назначение системной антибактериальной терапии с использованием комбинированных схем препаратов (см. Таблица 2) [18,20].

Таблица 1. Антибактериальные препараты, наиболее часто используемые у пациентов с агрессивным течением болезней периодонта и устойчивых к проведению терапии [9,10,12,22].

Название препарата	Дозировка для взрослого человека (масса 70 кг)
Аугментин	500 мг 3 раза в день в течение 7-10 дней
Азитромицин (Сумамед)	250 мг 2 раза в день в течение 3 дней
Метронидазол	500 мг 3 раза в день в течение 8 дней
Доксициклин или Миноциклин (тетрациклинового ряда)	100-200 мг 1 раз в день в течение 21 дня
Тетрациклин	250 мг 4 раза в день в течение 14-21 дней
Клиндамицин	300 мг 4 раза в день в течение 7-10 дней
Ципрофлоксацин	500 мг 2 раза в день в течение 7-10 дней
Метронидазол (250)+ Амоксициллин (375)	3 раза в день в течение 7-10 дней
Метронидазол (500)+ Ципрофлоксацин (500)	2 раза в день в течение 7-10 дней

Таблица 2. Схемы системной антибиотикотерапии в зависимости от вида периодонтопатогенной микрофлоры.

М/о	Антимикробная терапия	Дозировка	Авторы
<i>P. gingivalis</i>	Метронидазол	250-500 мг 3 раза в день 7-10 дней	Loesche W.J., Giordano J.R. 1994, Loesche W.J. et al. 1992, Winkel E.G. et al. 1997
<i>T. forsythus</i>			
<i>Treponema sp.</i>			
Грамотрицательная микрофлора, отсутствие <i>A. actinomycetemcomitans</i>	Клиндамицин	300 мг один раз в сутки 7-8 дней	Herrera D. et al. 2002
Неспецифическая инфекция	Доксициклин	100-200 мг 1 раз в сутки 7-14 дней	Al Joburi W. et al. 1989, Bain C.A. et al. 1994
	Спирамицин	1г 2 раза в день 7 дней	
<i>A. actinomycetemcomitans</i> или <i>P. gingivalis</i> с высоким содержанием грамположительных микробов	Метронидазол+ Амоксициллин	250-500 мг 3 раза в день + 375-500 мг 3 раза в день 7 дней	Berglundh T. et al., 1998, Flemmig T.F. et al., 1998, van Winkelhoff A.J. et al., 1989, 1996, Winkel E.G. et al., 2001
<i>A. actinomycetemcomitans</i> , гиперчувствительность к амоксициллину	Метронидазол+ Цефуросим аксетил	250-500 мг 3 раза в день + 250-500 мг 2 раза в день 7 дней	van Winkelhoff A.J. et al., 1997
<i>A. actinomycetemcomitans</i> , гиперчувствительность к бета лактамным антибиотикам	Метронидазол+ Ципрофлоксацин	250-500 мг 3 раза в день +500 мг 2 раза в день 7 дней	van Winkelhoff A.J. et al., 1997

Проведение системной антибактериальной терапии у пациентов с болезнями пародонта должно быть избирательным и строго обоснованным. К выбору препарата, дозы и длительности назначения следует подходить индивидуально, на основе данных клинического обследования и микробиологического анализа.

Литература

1. Артюшкевич, А. С. Клиническая периодонтология: практическое пособие / А. С. Артюшкевич, Е. К. Трофимова, С. В. Латышева. Минск: Ураджай, 2002. 303 с.
2. Григорьян, А. С. Микроорганизмы в заболеваниях пародонта: экология, патогенез, диагностика / А. С. Григорьян, С. Ю. Рахметова, Н. В. Зырянова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 56 с.
3. Грудянов, А. И. Пародонтология: избранные лекции / А. И. Грудянов. М., 1997. 31 с.
4. Грудянов, А. И. Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова, И. А. Дмитриева. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 80 с.
5. Леус, П. А. Микробный биофильм на зубах. Физиологическая роль и патогенное значение / П. А. Леус // Стоматологический журнал. 2007. № 2. С. 100–111.
6. Пародонтит / под ред. Л. А. Дмитриевой. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 504 с.
7. Перспективы применения молекулярно-генетических методов исследований в диагностике пародонтита / В. Н. Царев [и др.] // Рос. стоматол. журн. 2002. № 5. С. 6–9.
8. Царев, В. Н. Антимикробная терапия в стоматологии / В. Н. Царев, Р. В. Ушаков. М.: МИА, 2004. 143 с.
9. Aggressive periodontitis: 5-year follow-up of treatment / R. Buchmann [et al.] // J. Periodontol. 2002. Vol. 73. P. 675–683.
10. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study / E. G. Winkel [et al.] // J. Clin. Periodontol. 2001. Vol. 28. P. 296–305.
11. Beta-lactamase producing bacteria in adult periodontitis / A. J. van Winkelhoff [et al.] // J. Clin. Periodontol. 1997. Vol. 24. P. 538–543.
12. Bidault, P. Systemic Antibiotic Therapy in the Treatment of Periodontitis / P. Bidault, F. Chandad, D. Grenier // Journal of the Canadian Dental Association. 2007. Vol. 173, № 6. P. 515–520.
13. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery / W. J. Loesche [et al.] // J. Clin. Periodontol. 1992. Vol. 19(2). P. 103–112.
14. Roberts, M. C. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development / M. C. Roberts // Periodontol. 2000. 2002. Vol. 28. P. 280–297.

15. Sapadin, A. N. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications / A. N. Sapadin, R. Fleischmajer // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 54(2). P. 258–265.
16. Slots, J. In vitro antimicrobial sensitivity of enteric rods and pseudomonads from advanced adult periodontitis / J. Slots, D. Feik, T.E. Rams // *Oral Microbiol. Immunol.* 1990. Vol. 5(5). P. 298–301.
17. Slots, J. Research, Science and Therapy Committee. Systemic antibiotics in periodontics / J. Slots // *J. Periodontol.* 2004. Vol. 75(11). P. 1553–1565.
18. Slots, J. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease / J. Slots, M. Ting // *Periodontol.* 2000. 2002. Vol. 28. P. 106–176.
19. Smoking cessation increases gingival blood flow and crevicular fluid / T. Morozumi [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* 2004. Vol. 31. P. 267–272.
20. van Winkelhoff, A. J. Systemic antibiotic therapy in periodontics / A. J. van Winkelhoff, T. E. Rams, J. Slots // *Periodontol.* 2000. 1996. Vol. 10. P. 45–78.
21. Walker, C. The effect of clindamycin on the microbiota associated with refractory periodontitis / C. Walker, J. Gordon // *J. Periodontol.* 1990. Vol. 61(11). P. 692–698.
22. Wolf, H. F. Пародонтология / H. F. Wolf, E. M. Rateitschak, K. H. Rateitschak. M., 2008. 548 с.