

Применение антибактериальных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы)

Н.А. Соколович¹, А.А. Саунина¹, С. Араби²

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²ООО «Медицентр», Санкт-Петербург

The use of antibacterial drugs for the treatment of inflammatory periodontal diseases (review)

N. Sokolovich¹, A. Saunina¹, S. Arabi²

¹St. Petersburg State University

²ООО Medicenter, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Высокая распространенность воспалительных заболеваний пародонта во всем мире является актуальной проблемой стоматологии. Одним из этиологических факторов развития пародонтита являются пародонтопатогенные бактерии, которые провоцируют развитие воспаления, сопровождающегося деструктивными процессами в костной и соединительной ткани пародонта. Основная цель пародонтологического лечения — восстановление микробиологического баланса тканей пародонта, устранение пародонтопатогенов, предотвращение прогрессирования заболевания и восстановление уровня клинического прикрепления. В систематическом обзоре представлены результаты современных исследований использования лекарственных препаратов на основе хлоргексидина, метронидазола и антибиотиков группы тетрациклины для лечения пародонтита. Ввиду непродолжительного воздействия действующего вещества на пародонтопатогенную микрофлору необходима разработка отечественными производителями препаратов с антибактериальной активностью, обладающих пролонгированным действием в тканях пародонта, для эффективного лечения пародонтита.

Ключевые слова: пародонтит, хлоргексидин, метронидазол, периочипы

Summary

The high prevalence of inflammatory periodontal diseases worldwide is a pressing issue in dentistry. One of the etiologic factors in the development of periodontitis is periodontopathogenic bacteria, which provoke the development of inflammation accompanied by destructive processes in the bone and connective tissue of the periodontium. The main goal of periodontal treatment is to restore the microbiological balance of periodontal tissues, eliminate periodontopathogens, prevent disease progression and restore the level of clinical attachment. The systematic review presents the results of modern studies on the use of drugs based on chlorhexidine, metronidazole and tetracycline antibiotics for the treatment of periodontitis. In view of the short-term effect of the active substance on periodontopathogenic microflora, it is necessary for domestic manufacturers to develop drugs with antibacterial activity that have a prolonged effect in periodontal tissues for the effective treatment of periodontitis.

Keywords: periodontitis, chlorhexidine, metronidazole, chips

Несмотря на стремительное развитие науки и медицинских технологий, вопрос лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта остается актуальным для стоматологии. Патологии пародонта широко распространены как в развитых, так и в развивающихся странах и встречаются примерно у 20–50% населения мира [1]. Высокая распространенность заболеваний пародонта среди подростков, взрослых и пожилых людей представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения.

Согласно данным 2-го национального эпидемиологического обследования населения России, здоровый пародонт встречается у 10% населения, у 52% населения наблюдаются воспалительные изменения начального характера, тогда как у 24% населения имеются проявления средней степени тяжести и у 14% — тяжелой степени [2]. По данным зарубежных исследований заболевания пародонта также характеризуются высокой распространенностью и требуют ранней диагностики и комплексного подхода. Так, согласно статистическим данным Министерства здравоохранения Малайзии, патологии пародонта являются одной из основных глобальных стоматологических проблем: заболевания пародонта диагностируются у 14,4 млн человек, или 94% населения страны [3].

Высокая распространенность воспалительных заболеваний пародонта связана с наличием большого количества этиопатогенетических факторов. Вероятность развития пародонтита зависит от различных параметров: наличия патогенов, уязвимости макроорганизма, количества сапрофитных микроорганизмов и др. В конце XX в. проводились интенсивные поиски пародонтальных патогенов. Согласно концепции S.S. Socransky (1998), выделяют пять цветовых кластеров (бактериальных комплексов). Наиболее агрессивное течение заболевания наблюдается при наличии пародонтопатогенов красного комплекса (*P. gingivalis*, *B. forsythii*, *T. denticola*). Данный комплекс бактерий вызывает выраженную кровоточивость, формирование глубоких пародонтальных карманов и способствует быстрому течению деструктивных процессов в структурах пародонта [4].

Однако для развития пародонтита недостаточно присутствия пародонтопатогенных бактерий, также необходима восприимчивость макроорганизма, которая складывается из факторов риска. Одним из главных факторов риска развития пародонтита является курение, на фоне которого отмечается снижение уровня иммуноглобулина G в ротовой жидкости — протеина, который связывается с полисахаридоподобными антигенами, поэтому играет важную роль в защите от грамотрицательных бактерий, в том числе от пародонтопатогенных [5]. В условиях гипергликемии фибробласты синтезируют меньшее количество коллагена

гликозаминогликанов, а повышенная концентрация коллагеназы способствует деструкции коллагеновых волокон, что ведет к прогрессированию заболеваний пародонта [6]. Воспалительные заболевания пародонта сопровождаются деструктивными процессами в костной и соединительной ткани, а также апикальной миграцией соединительнотканного эпителия [7]. В частности, хронический пародонтит сопровождается формированием пародонтальных карманов с нарушением барьерной функции слизистой оболочки полости рта, что ведет к диссеминации пародонтопатогенов. Установлено, что *Porphyromonas gingivalis* с помощью фимбрий проникает в эндотелий сосудов, вызывает процессы кальцификации и усиливает разрыв атеросклеротической бляшки путем индукции матриксных металлопротеиназ, что повышает вероятность развития инфаркта и инсульта [8]. Кроме того, пародонтит сопровождается развитием системного воспалительного процесса, повышением в крови уровня С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (IL-6) [9].

Основная цель пародонтологического лечения — восстановление микробиологического баланса тканей пародонта, устранение пародонтопатогенов, предотвращение прогрессирования заболевания и восстановление уровня клинического прикрепления. Одной из широко применяемых методик нехирургического лечения является удаление бляшки, зубного камня и цемента, содержащего эндотоксины. В данном случае используется скейлинг (удаление над- и поддесневых зубных отложений) с последующим полированием поверхностей зуба и корня [10]. Клинические исследования показали, что скейлинг эффективно снижает уровень бактерий в пародонтальных карманах и улучшает клинические параметры, такие как кровоточивость при зондировании, глубина зондирования и уровень клинического прикрепления [11], но процедура часто трудновыполнима из-за сложной морфологии корня в глубоких пародонтальных карманах, а также сопровождается болезненными ощущениями. После механического удаления бактериальной бляшки с поверхности корня повторная колонизация пародонтопатогенами может произойти уже через 60 дней [12]. Следовательно, местная или системная терапия антибактериальными препаратами является необходимым дополнением к механической терапии.

Системная антибактериальная терапия назначается при лечении тяжелых форм пародонтита или при наличии системных заболеваний, влияющих на результат пародонтологического лечения. Однако назначение антибактериальной терапии ограничено в связи с развитием нежелательных побочных эффектов, таких как расстройство желудочно-кишечного тракта, наличие аллергических реакций и формирование бактериальной резистентности.

Для преодоления недостатков, связанных с применением общей антимикробной терапии, были разработаны локальные системы контролируемого высвобождения антибиотиков и антисептиков в пародонтальных карманах с целью создания терапевтических концентраций действующего вещества в течение как минимум трех или более дней после однократного применения [13]. Высвобождение лекарственного препарата происходит с течением времени либо путем деградации полимерной основы, либо путем диффузии через полимерную матрицу, либо путем комбинации любых двух механизмов [14].

Были разработаны различные местные системы доставки лекарственного препарата в ткани пародонта: волокна, полоски, пленки, гели и микрочастицы, изготовленные как из биоразлагаемых, так и небiorазлагаемых полимеров. В качестве основного биоматериала выступает коллаген, который широко используется в тканевой инженерии и медицине благодаря своей высокой биосовместимости, пластичности, низкой антигенности и способности к клеточной адгезии [15].

В зависимости от продолжительности высвобождения антибактериального вещества местные системы доставки лекарственного препарата можно разделить на две категории: «формулы с замедленным высвобождением», которые доставляют противомикробный агент менее чем за 24 ч, и «формулы контролируемой доставки», которые высвобождают терапевтический агент в течение длительного периода времени. Для высокой эффективности местного лечения пародонтита рекомендуется проводить микробиологический анализ ввиду разнообразной антибактериальной восприимчивости пародонтопатогенов перед началом лечения.

Выделяют две широкие категории антибактериальных препаратов, применяемых для лечения пародонтита: антибиотики, такие как тетрациклин, доксициклин, миноциклин и метронидазол, и антисептики, такие как хлоргексидин. Однако в большинстве исследований местная монотерапия антибактериальными препаратами не обладала такой высокой эффективностью, как в сочетании со скейлингом и полированием поверхности корня [16]. Первая локальная система доставки лекарственного препарата в ткани пародонта представляла собой полый нерезорбируемый волоконистый материал, содержащий тетрациклин. Несмотря на высокую эффективность, внедрение данного препарата в пародонтальные карманы требовало наличия дополнительных мануальных навыков и повторного посещения стоматолога для его удаления [17].

Недостатки нерезорбируемых коллагеновых мембран привели к разработке резорбируемых систем для доставки противомикробных препаратов. Первой резорбируемой местной системой доставки лекарствен-

ного препарата в ткани пародонта стал препарат, представленный в виде двух шприцев, один из которых содержит текучую полимерную формулу, а другой — доксициклина гиклат. После смешивания препарата из двух шприцев образуется бледно-желтая вязкая жидкость, которая при контакте с десневой жидкостью затвердевает и обеспечивает контролируемое высвобождение препарата в течение 7 дней [18]. В исследовании S. Ahamed и соавт. (2013) было установлено, что применение местных препаратов на основе доксициклина в комбинации с пародонтологическим скейлингом значительно улучшает такие клинические параметры, как индекс кровоточивости, глубина зондирования пародонтальных карманов и уровень клинического прикрепления десны [19].

Другая доступная формула антибактериального препарата для лечения пародонтита — это гель на основе тетрациклина, представляющий собой систему непрерывной доставки лекарственного вещества с мультимодальной кинетикой при заболеваниях пародонта. Формула на основе коллагеновых фибрилл содержит 2 мг тетрациклина. S. Sinha и соавт. (2014) в своем исследовании продемонстрировали, что тетрациклин и его производные прочно адсорбируются в тканях пародонта, сохраняя свою антибактериальную активность, и весьма эффективны при лечении хронического пародонтита [20]. Важно отметить, что применение препаратов группы тетрациклина (в том числе доксициклина и миноциклина) во время формирования и развития зачатков зубов (последний триместр беременности, во время грудного вскармливания и у детей до восьми лет) может вызвать постоянное изменение цвета эмали. Этот побочный эффект чаще встречается при длительном применении препарата, но также наблюдается после повторных краткосрочных курсов [17].

В качестве основного действующего антибактериального вещества для локального лечения пародонтита также используется метронидазол, оказывающий антипротозойное и бактерицидное действие в отношении анаэробных бактерий [5]. Метронидазол демонстрирует высокую эффективность при лечении пародонтита, так как его действие направлено против анаэробных бактерий, в том числе *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Treponema vincentii*, которые, как правило, считаются основными пародонтопатогенами [17].

По сравнению с антибиотиками антисептические препараты имеют гораздо более широкий спектр антибактериальной активности из-за множественных внутриклеточных мишеней, которые снижают возможность развития бактериальной резистентности. Наиболее широко используемым и изученным антисептиком, применяемым при заболеваниях пародонта, является хлоргексидин.

Хлоргексидин обладает широким спектром антибактериальной активности: воздействует как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии. Препарат проявляет высокую аффинность к бактериям из-за взаимодействия между положительно заряженными частями молекулы и отрицательно заряженными фосфатными группами липополисахаридов на стенках бактериальных клеток, что вызывает лизис микроорганизма [21].

В ряде работ был доказан высокий антибактериальный эффект сочетанного применения хлоргексидина и метронидазола [22]. Концентрация хлоргексидина в пародонтальном кармане зависит от формы используемого препарата. Гелевые препараты, как правило, содержат 1,5% хлоргексидина в матрице ксантановой камеди. Добавление ксантановой камеди в состав геля приводит к повышению вязкости препарата, что увеличивает время экспозиции действующего вещества в пародонтальном кармане [23].

Более продолжительной формулой лекарственного препарата, воздействующей на ткани пародонта, являются хлоргексидиновые чипы. Чип содержит 2,5 мг диглюконата хлоргексидина в биоразлагаемой матрице из желатина и глутаральдегида, которая высвобождает 40% хлоргексидина в течение первых 24 ч, а остальное — в течение недельного периода лечения [24].

В результате экспериментальных исследований в 1998 г. было установлено, что после внедрения хлоргексидинового чипа в ткани пародонта происходит начальный всплеск концентрации (2000 мкг/мл) хлоргексидина. Через 2–4 дня концентрация препарата определяется в дозе 1300 мкг/мл, затем остается выше 125 мкг/мл в течение первых 7 дней. При этом значи-

тельные концентрации хлоргексидина (57 мкг/мл) в десневой борозде обнаруживались и на десятый день исследования [25]. Эти результаты показывают, что лекарственный препарат в форме чипа может поддерживать клинически эффективный уровень хлоргексидина в пародонтальном кармане более 1 нед без заметной системной абсорбции. В исследовании И.Ф. Алехановой и соавт. (2019) было установлено, что использование чипов в пародонтологии обеспечивает высокую эффективность пародонтологического лечения [22].

Вывод

Пародонтит — широко распространенное полиэтиологическое заболевание, для эффективного лечения которого используются препараты с антибактериальной активностью. Наибольшая эффективность нормализации клинических показателей тканей пародонта отмечается при местном использовании препаратов на основе хлоргексидина, метронидазола и антибиотиков группы тетрациклинов. Тем не менее действующее вещество воздействует на пародонтопатогенную микрофлору непродолжительный период времени, что требует разработки более пролонгированных форм препаратов. Кроме того, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств в Российской Федерации, отечественными производителями выпускается недостаточно лекарственных препаратов, направленных на лечение пародонтита, поэтому для эффективного лечения необходимы дальнейшие разработки препаратов с антибактериальной активностью, обладающие пролонгированным действием в тканях пародонта.

Список литературы

1. Chang Y.T., Lai C.C., Lin D.J. Collagen scaffolds laden with human periodontal ligament fibroblasts promote periodontal regeneration in SD rat model. *Polymers* 2023; 15 (12): 2649. doi: 10.3390/polym15122649.
2. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (2): 15. [Miklyayev S.V., Leonova O.M., Sushchenko A.V. Analysis of the prevalence of chronic inflammatory diseases of periodontal tissues. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; (2): 15 (In Russ.)].
3. Nor Adila, Seah K.X., Lee R.M., Tuti N.M., Shahida M.S. Periodontitis patients' oral health experience and quality of life during the Malaysian Movement Control Order-2020. *Journal Sains Kesihatan Malaysia* 2023; 21 (1): 75–84. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x.
4. Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A., Smith C., Kent R.L. Microbial complexes in subgingival plaque. *J. Clin. Periodontol* 1998; 25 (2): 134–144. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x.
5. Гажва С.И., Шматова С.О., Горячева Т.П., Худошин С.В. Клиническая эффективность лечения заболеваний пародонта с использованием консервативной терапии. *Современные проблемы науки и образования* 2014; (6): 1123. [Gazhva S.I., Shmatova S.O., Goryacheva T.P., Hudoshin S.V. Clinical effectiveness of treatment of periodontal diseases using conservative therapy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2014; (6): 1123 (In Russ.)].
6. Cairo F., Rotundo R., Frazzinger G., Muzzi L., Pini Prato G.P. Diabetes mellitus as a risk factor for periodontitis. *Minerva Stomatologica* 2001; 50 (9): 321–330.
7. Lindhe J., Lang N.P., Karring T. *Clinical periodontology and implant dentistry*. London (UK): Wiley-Blackwell; 2015.
8. Zhang J., Xie M., Huang X., Chen G., Yin Y., Lu X., Feng G., Yu R., Chen L. The effects of porphyromonas gingivalis on atherosclerosis-related cells. *Frontiers in immunology* 2021. 23 (12): 766560. doi: 10.3389/fimmu.2021.766560.
9. Соколович Н.А., Саунина А.А., Лунев А.А., Шалак О.В., Осадчая Е.Р. Взаимосвязь хронических одонтогенных очагов инфекции с атеросклерозом. *Медицинский альянс* 2023; 11 (1): 99–104. [Sokolovich N.A., Saunina A.A., Lunev A.A., Shalak O.V., Osadchaya E.P. Взаимосвязь хронических одонтогенных очагов инфекции с атеросклерозом. *Медицинский альянс* 2023; 11 (1): 99–104. [Sokolovich N.A., Saunina A.A., Lunev A.A., Shalak O.V.,

- Osadchaya E.R.* The relationship between chronic odontogenic foci of infection and atherosclerosis. *Medicinskij al'yans* 2023; 11 (1): 99–104. (In Russ.). doi: 10.36422/23076348-2023-11-1-99-104.
10. *Орехова Л.Ю.* Заболевания пародонта. М.: Поли Медиа Пресс; 2004. 432 с.: ил. [*Orekhova L.Yu.* Periodontal diseases. Moscow: Poly Media Press, 2004. 432 p.: il. (In Russ.)].
 11. *Raeesi V., Mohammadi M.M., Naghavi A., Mozafari G.* The effect of scaling and root planning on the periodontal condition in hemodialysis patients: A clinical trial study. *Health Science Reports* 2023; 6 (8): 1520. doi: 10.1002/hsr.1520.
 12. *Gupta A., Cady C., Fauser A.M., Rodriguez H.C., Mistovich R.J., Potty A.G., Maffulli N.* Cell-free stem cell-derived extract formulation for regenerative medicine applications. *International journal of molecular sciences* 2020; 21 (24): 9364. doi: 10.3390/ijms21249364.
 13. *Saarangi R., Kumar J.V., Prabhakar T., Swamy P.* Antimicrobial activity of novel biodegradable periodontal films containing ciprofloxacin and ornidazole. *Scholars Academic Journal of Pharmacy* 2013; 2 (2): 70–73. doi: 10.36347/sajp.
 14. *Pattanshetti J.I., Tiwari I., Singh G., Tazyeen F., Parihar A.S., Khare N.* Local drug delivery modalities in treatment of periodontitis: a review. *Journal of international oral health* 2016; 8 (2): 296–301. doi: 10.13140/RG.2.1.3747.5605.
 15. *Binlateh T., Thammanichanon P., Rittipakorn P., Thinsathid N., Jitprasertwong P.* Collagen-based biomaterials in periodontal regeneration: current applications and future perspectives of plant-based collagen. *Biomimetics* 2022. (2): 34. doi: 10.3390/biomimetics7020034.
 16. *Eastham J.E., Seymour R.A.* Local drug delivery in the management of periodontal diseases part 1: general principles. *Dental Update* 2024; 41 (8): 707–709. doi: 0.12968/denu.2014.41.9.796.
 17. *Bogdanovska L., Sahmedin S., Popovska M., Muratovska I., Dimitrovska A., Petkovska R.* Therapeutic effects of local drug delivery systems — PerioChip® in the treatment of periodontal disease. *Macedonian pharmaceutical bulletin* 2014; 60 (1): 3–8. doi: 10.33320/maced.pharm.bull.2014.60.01.001.
 18. *Al Abdaly M.M., El Refai A.N.M., Gouda U.M., Hossam A.A.* Local delivery of atriDox (doxycycline gel) as adjunctive in management of chronic periodontitis. *Egyptian dental journal* 2008. 11 (1): 41–46.
 19. *Ahamed S., Jalaluddin M., Khalid I., Moon N., Shaf T.K., Ali F.M.* The use of controlled release locally delivered 10% doxycycline hyclate gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: clinical and microbiological results. *The journal of contemporary dental practice* 2013; 14 (6): 1080–1086. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1455.
 20. *Sinha S., Kumar S., Dagli N., Dagli R.J.* Effect of tetracycline HCl in the treatment of chronic periodontitis — A clinical study. *Journal of international society of preventive community dentistry* 2014. 4 (3): 149–153. doi: 10.4103/2231-0762.142011.
 21. *Panhwar M., Rajpar S.P., Abrar E., Alqutub M., Abduljabbar T.* Effectiveness of Chlorhexidine and Metronidazole Gels in the management of gingivitis. A clinical trial. *Pakistan journal of medical sciences* 2021; 37 (5): 1425–1429. doi: 10.12669/pjms.37.5.4236.
 22. *Алеханова И.Ф., Васенев Е.Е., Рыжкова Е.Е.* Сравнительная характеристика местных противовоспалительных препаратов при лечении заболеваний пародонта. *Лекарственный вестник* 2019; 3 (75): 32–39. [*Alekhanova I.F., Vasenev E.E., Ryzhkova E.E.* Comparative characteristics of local anti-inflammatory drugs in the treatment of periodontal diseases. *Lekarstvennyi vestnik* 2019; 3 (75): 32–39 (In Russ.)].
 23. *Zhao H., Hu J., Zhao L.* Adjunctive subgingival application of chlorhexidine gel in nonsurgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2020; 20 (1): 34. doi: 10.1186/12903-020-1021-0.
 24. *Annisa Z.U., Sulijaya B., Tadjodin E.S.S. et al.* Effectiveness of chlorhexidine gels and chips in periodontitis patients after scaling and root planing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2023. 23 (1): 819. doi: 10.1186/s12903-023-03241-2.
 25. *Soskolne W.A., Chajek T., Flashner M., Landau I., Stabholtz A., Kolatch B., Lerner E.I.* An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *Journal of clinical periodontology* 1998; 25 (12): 1017–1021. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02407.x.

Поступила в редакцию: 13.06.2024 г.

Сведения об авторах:

Соколович Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: lun_nat@mail.ru; ORCID 0000-0003-4545-2994;

Саунина Анастасия Андреевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: s4unina@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0328-2248;

Араби Сары — врач — стоматолог-хирург, ООО «Медицентр»; 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 26; e-mail: drsarya/raby@mail.ru; ORCID 0009-0007-1673-303X.