

Оценка эффективности основных системных антибиотиков на первом этапе лечения генерализованного агрессивного пародонтита

Закиров Т.В., Ворошилина Е.С., Брусницына Е.В., Иощенко Е.С., Ожгихина Н.В.
Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

Резюме

Актуальность: цель исследования – сравнение эффективности использования различных системных антибиотиков у пациентов с агрессивным генерализованным пародонтитом. Сравнительное изучение системной антибактериальной терапии с применением современных молекулярно-биологических методов – актуальная задача современной пародонтологии.

Материал и методы: проспективное рандомизированное контролируемое исследование 112 пациентов с генерализованным агрессивным пародонтитом до и после применения системных антибиотиков с оценкой ПЦР в реальном времени (ГЭ/мл) основных пародонтопатогенов, в качестве количественной меры центральной тенденции выбрана медиана, а в качестве интервальной оценки – верхний и нижний квартили.

Результаты: моксифлоксацин максимально эффективен в подавлении *Porphyromonas gingivalis* (медиана $10^{2.1}$ ГЭ/мл) и *Tannerella forsythensis* (медиана $10^{3.7}$ ГЭ/мл). Также эффективно и достоверно значимое подавление *Porphyromonas gingivalis* и *Treponema denticola* выявлено после применения линкомицина (медианы $10^{3.2}$ и $10^{2.7}$ ГЭ/мл соответственно).

Заключение: наиболее эффективные системные антибиотики – моксифлоксацин и линкомицин, которые одновременно достоверно снижали количество *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola* в пародонтальных карманах.

Ключевые слова: агрессивный пародонтит, ПЦР в реальном времени, антимикробная терапия, системные антибиотики, пародонтопатогены.

Для цитирования: Закиров Т.В., Ворошилина Е.С., Брусницына Е.В., Иощенко Е.С., Ожгихина Н.В. Оценка эффективности основных системных антибиотиков на первом этапе лечения генерализованного агрессивного пародонтита. Пародонтология.2019;24(3):213-221. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-3-213-221>.

Evaluation of the effectiveness of the main systemic antibiotics at the first stage of treatment of generalized aggressive periodontitis

T.V. Zakirov, E.S. Voroshilina, E.V. Brusnitsyna, E.S. Ioshchenko, N.V. Ozhgikhina
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract

Relevance: the aims of the study was to compare the effectiveness of the use of various systemic antibiotics in patients with aggressive generalized periodontitis. A comparative study of systemic antibiotic therapy using modern molecular biological methods is important in modern periodontology.

Materials and methods: a prospective, randomized, controlled study of 112 patients with generalized aggressive periodontitis before and after using systemic antibiotics with real-time PCR (GE/ml) of major periodontal pathogens. The median was chosen as a quantitative measure of central tendency. Upper and lower quartiles were used for interval estimation.

Results: moxifloxacin is most effective against *Porphyromonas gingivalis* (median $10^{2.1}$ GE/ml) and *Tannerella forsythensis* (median $10^{3.7}$ GE/ml). Also effective and reliably suppressed *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* when lincomycin was used (medians $10^{3.2}$, $10^{2.7}$ GE/ml).

Conclusion: the most effective systemic antibiotics are moxifloxacin and lincomycin, which significantly reduced the number of *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, and *Treponema denticola* in periodontal pockets.

Key words: aggressive periodontitis, real-time PCR, antimicrobial therapy, systemic antibiotics, periopathogens.

For citation: T.V. Zakirov, E.S. Voroshilina, E.V. Brusnitsyna, E.S. Ioshchenko, N.V. Ozhgikhina. Evaluation of the effectiveness of the main systemic antibiotics at the first stage of treatment of generalized aggressive periodontitis. Parodontologia.2019;24(3):213-221. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-3-213-221>.



Участвующие в развитии генерализованного агрессивного пародонтита (ГАП) анаэробные бактерии обладают большим инвазивным потенциалом. Эти патогены в составе биопленок обнаруживаются не только в пародонтальных карманах, но и в глубине подлежащих тканей, могут сохраняться и после проведенной терапии, поэтому для эффективной борьбы с ними необходимо комплексное лечение [1, 2]. Стратегия комплексного подхода, по Цепову Л.М. с соавт. (2015), включает несколько путей воздействия: эрадикацию патогена или ослабление его вирулентности до предела, при котором он теряет способность адаптации к окружающей среде и инактивируется собственными защитными механизмами хозяина; существенное снижение путем антибактериальной терапии общего числа бактерий в полости рта и в пародонтальных карманах, в частности для возникновения гомеостатического баланса между микроорганизмами-персистентами и макроорганизмом; механическое разрушение микробной биопленки с последующим уничтожением микроорганизмов [3]. Клиническими исследованиями доказано, что системное применение антибиотиков позволяет улучшить результаты как при проведении нехирургических, так и хирургических этапов лечения по сравнению с лечением без антибактериальной терапии [4-6]. Традиционно наиболее эффективным сочетанием антибиотиков при лечении агрессивного пародонтита считается одновременный прием амоксициллина и метронидазола. Это одна из наиболее изученных комбинаций антибактериальных препаратов, которую исследователи рекомендуют использовать на первом этапе лечения ГАП [7-9].

По данным литературы, такие антибиотики, как доксициклин, рокситромицин, метронидазол и клиндамицин также имеют определенную эффективность при использовании их в дополнение к механической антимикробной терапии [10-12].

Однако до сих пор критерии для выбора системных антибиотиков при лечении агрессивного пародонтита не совсем ясны, анаэробы только в половине случаев поддаются культивированию, а клиническая эффективность антибактериальной терапии резко снижена по сравнению с исследованиями *in vitro* из-за ряда факторов: сложного межвидового взаимодействия микроорганизмов в составе биопленки, инактивации или связывания антибактериальных соединений ферментами и молекулами матрикса, экспрессии генов устойчивости к антибиотикам и т. д. На выбор антибактериального препарата, кроме того, могут влиять индивидуальные факторы, связанные с пациентом: уровень комплаентности, состояние иммунной защиты, наличие повышенной чувствительности к препаратам, потенциальные побочные эффекты с учетом сопутствующих заболеваний и общего состояния организма [13]. Учитывая недостатки антибиотиков, некоторые авторы обосновывают применение бактериофагов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта в качестве новой лечебной и профилактической парадигмы [14].

Дальнейшее изучение эффективности системной антибактериальной терапии ГАП с применением современных молекулярно-биологических методов остается актуальной задачей современной пародонтологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить эффективность применения разных системных антибиотиков в комбинации с нехирургическим лечением на начальном этапе терапии пациентов с агрессивным генерализованным пародонтитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 112 человек, обротившихся в многопрофильную стоматологическую поликлинику УГМУ. Из них 44 мужчины и 68 женщин, (39,29% и 60,71% соответственно). Возраст пациентов от 18 до 35 лет и в среднем составил $27,6 \pm 4,02$ года. Всем пациентам поставлен диагноз «генерализованный агрессивный пародонтит тяжелой степени в стадии обострения» (по Международной классификации заболеваний пародонта 1999 года, Иллинойс, США).

Критерии включения в исследование: возраст до 35 лет, семейный анамнез заболевания, характерная клиническая картина, рентгенологически определяемая резорбция костной ткани альвеолярного отростка более 1/2 длины корней зубов, потеря прикрепления более 2 мм в течение года или до наступления 18 лет, отсутствие ранее проведенного комплексного пародонтологического лечения.

Критерии исключения: пациенты с соматическими заболеваниями, а также принимавшие антибиотики в течение месяца до момента обследования.

У всех участников исследования получено добровольное информированное согласие. Все медикаменты подбирались с учетом индивидуальных особенностей пациентов и противопоказаний.

На первом этапе лечения антибактериальная терапия назначалась в течение семи дней. Через одни сутки после начала антибиотикотерапии под инфильтрационной анестезией проводилась глубокая обработка пародонтальных карманов с полноценным удалением поддесневых зубных отложений ультразвуковым аппаратом и сглаживанием поверхности корней кюретами (SRP – scaling and root planing). Пациенты были разбиты случайным образом на группы от 11 до 18 человек, в каждой из которых в качестве антибактериальной терапии использовали наиболее эффективные в пародонтологии системные антибиотики: амоксициллин с клавулановой кислотой 625 мг три раза в сутки, амоксициллин с клавуланатом 625 мг в комбинации с метронидазолом 250 мг три раза в сутки, рокситромицин 150 мг два раза в сутки, ципрофлоксацин с тинидазолом 500 мг два раза в сутки, доксициклин 100 мг два раза в сутки, линкомицин 500 мг три раза в сутки, моксифлоксацин 400 мг один раз в сутки. Курс – 7 дней.

Контрольная группа составила 13 человек, в ней пациентам системная антибиотикотерапия не назначалась. Вместо нее пациентам пять-семь раз в день проводили обработку полости рта препаратом «Фагодент» в виде спрея, содержащим бактериофаги против основных пародонтопатогенных бактерий.

В течение исследования все пациенты пользовались лечебно-профилактической зубной пастой parodontax C фтором с выраженным противовоспалительным эффектом на основе 67% водного раствора бикарбоната натрия. Также в качестве основного лечебно-профилакти-

тического средства после проведения нехирургического лечения в течение двух недель пациенты дважды в день использовали ополаскиватель *parodontax Extra* 0,2% без спирта с хлоргексидина диглюконатом по 10 мл в течение минуты. Преимуществом этого ополаскивателя является отсутствие спирта в составе и повышенная концентрация действующего вещества 0,2%.

Выбор пародонтального кармана, из которого проводили забор материала для ПЦР, осуществлялся на основании совокупной характеристики жалоб пациента и клинической картины. Забор содержимого пародонтального кармана проводили дважды – до начала терапии и через месяц после нехирургического лечения. Зуб изолировали, высушивали стерильными тампонами и помещали стерильные абсорбенты (бумажные штифты) в наиболее активный пародонтальный карман на 1-2 секунды на стандартную глубину 3 мм. При извлечении абсорбент не касался слизистой оболочки полости рта. Биоматериал помещали в пробирку 1,0 мл «Эппендорф» с физиологическим раствором.

Затем проводили маркировку биологического материала и в сопроводительном документе-направлении указывали Ф. И. О., возраст пациента, материал, предполагаемый диагноз, показания к обследованию, дату взятия пробы, наименование учреждения. При возможности транспортировки материала в лабораторию с момента забора менее суток пробирку с биоматериалом хранили и доставляли в лабораторию при температуре бытового холодильника (+4-10°C). При невозможности доставки образца в лабораторию в течение суток проводили однократное замораживание и хранение образца материала при минус 20°C до одного месяца.

Выявление пяти пародонтопатогенных микроорганизмов: *Actinobacillus (Aggregatibacter) actinomycetemcomitans* (A.a.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.), *Tannerella forsythensis* (T.f.) и *Treponema denticola* (T.d.) производили методом количественной ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Для экстракции ДНК использовали набор реагентов «Проба-ГС» (производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции производителя. Методика основана на сорбции ДНК на органическом носителе, отмывке примесей с последующей десорбцией нуклеиновых кислот.

После прохождения амплификации по показателю индикаторного цикла (Cp) рассчитывали количество ДНК исследуемого инфекционного агента в исходном материале. Учет результатов вели с помощью программного обеспечения, прилагающегося к детектирующему амплификатору «ДТ-96». Результаты количественной оценки выражали в геном эквивалентах на 1 мл (ГЭ/мл). Нормировка проводилась относительно общей бактериальной массы.

Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного пакета статистического анализа SPSS v19.0. В качестве меры центральной тенденции количественных признаков выбрана медиана, а в качестве интервальной оценки –

верхний и нижний квартили, указанные в виде 25% и 75% процентилей. Для оценки межгрупповых различий в группах больных, пролеченных разными антибиотиками, применялся непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. При принятии гипотезы о наличии различий между группами анализ проводился путем сравнения выборок попарно с применением непараметрического U-критерия Манна–Уитни, оценка различий между выборками производилась с поправкой Бонферрони. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При количественной оценке содержания основных патогенных микроорганизмов на первом этапе лечения мы наблюдали значительное уменьшение содержания основных пародонтопатогенных бактерий в пробах. Так, в общей выборке медиана содержания P.g. уменьшилась с первоначальной $10^{5,9}$ до $10^{4,3}$ ГЭ/мл через 1 месяц после лечения. Аналогично было выявлено значимое уменьшение содержания других анаэробных микроорганизмов: количество P.i. уменьшилось с $10^{5,7}$ до $10^{3,9}$; T.f. с 10^7 до $10^{4,4}$; T.d. с 10^6 до $10^{4,3}$ ГЭ/мл соответственно. Значимость различий между исходным показателем и состоянием после первого этапа лечения для всех микроорганизмов в рамках общей выборки колебалась в пределах 0,000–0,001. Несмотря на то что значимость различий в содержании бактерий до и после лечения разными антибиотиками варьировала, в подавляющем большинстве случаев она оставалась в пределах достоверных статистических значений. Это свидетельствует о значимом подавлении патогенной микрофлоры в пародонтальных карманах у пациентов с ГАП на первом этапе лечения с использованием системной антибиотикотерапии (табл. 1, 2).

При анализе различий в содержании микроорганизмов через месяц после лечения между группами пациентов, пролеченных разными антибиотиками, мы наблюдали статистически значимые различия с использованием критерия Краскела–Уоллиса только для P.g. ($P = 0,021$), T.f. ($P = 0,012$) и T.d. ($P = 0,006$). Статистически достоверных различий между группами по содержанию A.a. ($P = 0,390$) и P.i. ($P = 0,139$) в зависимости от применявшегося антибактериального препарата обнаружено не было.

При анализе результатов попарного сравнения между группами (табл. 3) в зависимости от применявшегося антибактериального препарата либо их комбинации было установлено, что максимально эффективным в подавлении *Porphyromonas gingivalis* через месяц после лечения был моксифлоксацин (медиана $10^{2,1}$ ГЭ/мл). Эффективное и достоверно значимое подавление данного патогенного микроорганизма было выявлено также после применения линкомицина, доксициклина и комбинации ципрофлоксацина с тинидазолом (медианы $10^{3,2}$, $10^{3,7}$ и $10^{3,7}$ ГЭ/мл соответственно). Другие системные антибиотики были недостаточно эффективны.

В отношении *Tannerella forsythensis* наиболее эффективным также был моксифлоксацин (медиана $10^{3,7}$ ГЭ/мл). Сравнимый с ним результат был получен



Таблица 1. Количественная оценка пародонтопатогенов до и после начального этапа лечения агрессивного пародонтита. Медиана (25-75 процентиль) lg ГЭ/мл
 Table 1. Quantitative assessment of periodontal pathogens before and after the initial stage of treatment of aggressive periodontitis. Median (25-75 percentile) Lg GE / ml

Антибиотик Antibiotic	Этап лечения Stage of treatment	A.a.	P.g.	P.i.	T.f.	T.d.
Амоксициллин + клавуланат (n = 15) Amoxicillin + clavulanate (n = 15)	До лечения Before treatment	2,7 (0,0-5,4)	7,3 (6,8-8,6)	6,4 (4,2-6,7)	6,7 (5,7-8,1)	6,6 (4,2-7,2)
	Через 1 мес. After 1 month	0,0 (0,0-3,4)	5,0 (3,9-5,8)	4,1 (3,4-4,6)	4,8 (3,6-7,0)	4,1 (3,3-5,6)
Амоксициллин + клавуланат и Метронидазол (n = 12) Amoxicillin + clavulanate and Metronidazole (n = 12)	До лечения Before treatment	0,0 (0,0-2,7)	7,7 (5,9-8,2)	5,3 (4,1-6,7)	7,7 (6,5-8,0)	6,4 (4,1-7,4)
	Через 1 мес. After 1 month	0,0 (0,0-2,1)	4,5 (3,2-5,6)	4,0 (3,1-5,2)	4,7 (3,4-7,0)	4,6 (3,1-5,5)
Рокситромицин (n = 15) Roxithromycin (n = 15)	До лечения Before treatment	0,0 (0,0-6,4)	6,8 (5,6-8,4)	5,1 (3,2-7,5)	7,8 (5,8-8,6)	6,7 (0,0-7,7)
	Через 1 мес. After 1 month	0,0 (0,0-3,2)	5,1 (3,3-6,9)	4,1 (3,1-4,9)	4,4 (3,4-6,7)	4,2 (0,0-5,2)
Ципрофлоксацин и Тинидазол (n = 18) Ciprofloxacin and Tinidazole (n = 18)	До лечения Before treatment	0,0 (0,0-0,6)	5,1 (3,5-6,8)	5,7 (4,8-6,8)	6,3 (4,3-7,5)	4,6 (4,2-7,4)
	Через 1 мес. After 1 month	0,0 (0,0-0,0)	3,7 (2,1-5,4)	2,9 (2,4-4,8)	4,7 (3,4-5,7)	4,9 (3,5-6,0)
Доксициклин (n = 15) Doxycycline (n = 15)	До лечения Before treatment	0,0 (0,0-2,9)	5,5 (2,9-6,2)	6,1 (4,5-6,9)	5,6 (4,1-7,4)	5,4 (4,0-5,9)
	Через 1 мес. After 1 month	0,0 (0,0-2,3)	3,7 (2,2-4,8)	4,6 (2,5-6,1)	5,5 (3,7-6,6)	4,9 (3,5-5,4)
Линкомицин (n = 11) Lincomycin (n = 11)	До лечения Before treatment	0,0 (0,0-5,8)	5,9 (0,0-7,9)	6,6 (4,7-7,8)	6,8 (4,8-8,2)	7,1 (5,4-7,9)
	Через 1 мес. After 1 month	0,0 (0,0-3,5)	3,2 (0,0-4,5)	3,1 (2,1-5,2)	3,8 (2,1-4,3)	2,7 (0,0-4,8)
Моксифлоксацин (n = 13) Moxifloxacin (n = 13)	До лечения Before treatment	0,0 (0,0-5,4)	3,0 (0,0-5,2)	3,8 (0,65-6,9)	7,3 (6,6-7,7)	6,1 (5,2-7,1)
	Через 1 мес. After 1 month	0,0 (0,0-0,0)	2,1 (0,0-3,8)	0,0 (0,0-4,1)	3,7 (0,52-4,2)	3,1 (2,2-4,0)
Бактериофаги (n = 13) Bacteriophages (n = 13)	До лечения Before treatment	0,0 (0,0-1,5)	4,9 (4,0-8,3)	5,7 (3,5-7,3)	7,3 (5,3-8,1)	6,3 (5,6-7,5)
	Через 1 мес. After 1 month	0,0 (0,0-2,8)	4,6 (3,0-7,8)	4,3 (3,5-6,5)	5,6 (3,9-7,3)	5,4 (4,2-6,9)
Всего (n = 112) Total (n = 112)	До лечения Before treatment	0,0 (0,0-0,4)	5.9 (3.5-7.8)	5.7 (4.0-6.9)	7.0 (5.4-8.0)	6.0 (4.6-7.3)
	Через 1 мес. After 1 month	0,0 (0,0-0,2)	4.3 (2.8-5.4)	3.9 (2.5-4.9)	4.4 (3.4-6.0)	4.3 (2.8-5.4)

при использовании линкомицина (медиана $10^{3.8}$ ГЭ/мл) и рокситромицина (медиана $10^{4.4}$ ГЭ/мл). Антибактериальное действие остальных системных препаратов было недостаточно эффективным (медианы содержания T.f. через месяц после лечения колебались от $10^{4.7}$ до $10^{5.6}$ ГЭ/мл) и статистически не значимы.

Сопоставимые с полученными нами результаты применения моксифлоксацина приведены и в данных

литературы. В исследовании Ardila CM. (2015) при назначении этого препарата в дозе 400 мг в сутки одновременно с консервативной механической терапией пародонтита (SRP) выявлено значительное снижение количества P.g. и T.f. в сравнении с группой плацебо. Клинически редуция глубины пародонтальных карманов у пациентов, применявших моксифлоксацин, составила более 5 мм [15].

Таблица 2. Значимость различий между количественным содержанием микроорганизмов до лечения и через месяц после лечения

Table 2. Significance of differences between the quantitative content of periodontal pathogens before treatment and one month after treatment

Патоген Pathogen	A.a.	P.g.	P.i.	T.f.	T.d.
Амоксициллин + клавуланат Amoxicillin + clavulanate	0,008*	0,006*	0,012*	0,028*	0,003*
Амоксициллин + клавуланат и Метронидазол Amoxicillin + clavulanate and Metronidazole	0,465	0,003*	0,209	0,009*	0,041*
Рокситромицин Roxithromycin	0,176	0,008*	0,016*	0,006*	0,001*
Ципрофлоксацин и Тинидазол Ciprofloxacin and Tinidazole	0,141	0,033*	0,001*	0,039*	0,163
Доксициклин Doxycycline	0,043*	0,034*	0,028*	0,327	0,115
Линкомицин Lincomycin	0,115	0,028*	0,004*	0,004*	0,006*
Моксифлоксацин Moxifloxacin	0,043*	0,358	0,203	0,003*	0,003*
Бактериофаги Bacteriophages	0,715	0,093	0,221	0,151	0,075
Всего Total	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*

*различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$

При изучении содержания *Treponema denticola* было обнаружено, что после использования линкомицина количество микроорганизмов (медиана – $10^{2,7}$ ГЭ/мл) значительно ниже, чем при лечении доксициклином и комбинацией ципрофлоксацина и тинидазола (медиана в обоих случаях равна $10^{4,9}$ ГЭ/мл). Применение амоксициллина с клавуланатом, а также рокситромицина и моксифлоксацина (медианы – $10^{4,1}$, $10^{4,2}$ и $10^{3,1}$ ГЭ/мл соответственно) дает сравнимый с линкомицином статистически значимый результат.

Таким образом, самыми эффективными системными антибиотиками на первом этапе терапии агрессивного пародонтита оказались моксифлоксацин и линкомицин, которые в комбинации с использованием 0,2% водного раствора хлоргексидина диглюконата (parodontax Extra 0,2% без спирта) вызвали достоверное подавление основных пародонтопатогенных микроорганизмов (P.g., T.f. и T.d.).

По данным литературы, определенное значение при лечении пародонтита имеет и рокситромицин. В исследовании Martande SS. (2015) при лечении 70 пациентов с пародонтитом среднетяжелой степени применение SRP и рокситромицина показало лучшую клиническую эффективность в сравнении с группой SRP и плацебо в отношении A. a., P. g. и T. f. [16]. В нашем исследовании рокситромицин эффективно воздействовал на T. f. и T. d., однако не показал значимой эффективности в отношении P. g.

В настоящее время достаточно распространенным трендом при лечении агрессивного пародонтита яв-

ляется комбинации метронидазола и амоксициллина [8, 9]. Keestra J.A. с соавт. (2015), провели метаанализ 296 исследований, где изучали клинические параметры эффективности системной антибиотикотерапии – максимальное уменьшение глубины пародонтальных карманов и увеличение прикрепления получено при назначении метронидазола и амоксициллина [6]. По нашим результатам, метронидазол и амоксициллин не обладали наибольшей эффективностью и достоверно снижали только содержание P.g, T.f. и T.d, не оказывая влияние на A.a. и P.i.

Другие антибактериальные препараты системного применения вызвали статистически значимое подавление только одного патогенного микроорганизма.

Необходимо отметить, что ни для одного микроорганизма не было выявлено достоверного снижения его содержания после использования геля с бактериофагами в контрольной группе. Через месяц после лечения медианы содержания P.g., T.f. и T.d. составили $10^{4,6}$, $10^{5,6}$ и $10^{5,4}$ ГЭ/мл соответственно. Эти данные свидетельствуют, что на первом этапе терапии ГАП препараты с содержанием фагов не могут быть полноценной альтернативой системным антибиотикам, хотя и обладают антибактериальным действием в отношении пародонтопатогенных микроорганизмов. Причинами недостаточной эффективности местного применения бактериофагов могут быть высокая специфичность заболевания, труднодоступность основных мест скопления бактерий и значительное количество патогенных микроорганизмов в очаге поражения.

Выводы:

1. Использование системных антибиотиков с лечебно-профилактической пастой parodontax С фтором и ополаскивателя parodontax Extra 0,2% без спирта в составе комплексной терапии на первом этапе лечения ГАП приводит к значимому снижению количества основных анаэробных микроорганизмов.

2. Наиболее эффективно системное применение моксифлоксацина в дозировке 400 мг один раз в сутки и линкомицина в дозировке 500 мг три раза в день в течение

7 дней. Эти препараты одновременно достоверно снижали количество *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola* в пародонтальных карманах.

3. В контрольной группе не было выявлено достоверного снижения содержания ни одного исследуемого патогена после применения геля с бактериофагами в виде спрея пять-семь раз в день в течение 7 дней. Через месяц после лечения с использованием фагов медианы содержания P.g., T.f. и T.d. составили $10^{4,6}$, $10^{5,6}$ и $10^{5,4}$ ГЭ/мл соответственно.

Таблица 3. Значимость различий между количественным содержанием *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola* через месяц после лечения в зависимости от принимаемого антибиотика (U-критерий Манна–Уитни)

Table 3. The differences between the quantitative indices of *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* and *Treponema denticola* one month after treatment depending on the antibiotic taken (Mann–Whitney U-test)

Антибиотик Antibiotic	Амоксициллин + клавуланат Amoxicillin + clavulanate	Амоксициллин + клавуланат и Метронидазол Amoxicillin + clavulanate and Metronidazole	Рокситромицин Roxithromycin	Ципрофлоксацин и Тинидазол Ciprofloxacin and Tinidazole	Доксициклин Doxycycline	Линкомицин Lincomycin	Бактериофаги Bacteriophages	Моксифлоксацин Moxifloxacin
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Porphyromonas gingivalis								
Амоксициллин + клавуланат Amoxicillin + clavulanate	–	0,494	0,967	0,104	0,032*	0,024*	0,695	0,007*
Амоксициллин + клавуланат и Метронидазол Amoxicillin + clavulanate and Metronidazole	0,494	–	0,660	0,253	0,134	0,073	0,849	0,022*
Рокситромицин Roxithromycin	0,967	0,660	–	0,111	0,084	0,051	0,963	0,012*
Ципрофлоксацин и Тинидазол Ciprofloxacin and Tinidazole	0,104	0,253	0,111	–	0,071	0,366	0,186	0,153
Доксициклин Doxycycline	0,032*	0,134	0,084	0,071	–	0,449	0,182	0,146
Линкомицин Lincomycin	0,024*	0,073	0,051	0,366	0,449	–	0,063	0,611
Бактериофаги Bacteriophages	0,695	0,849	0,963	0,186	0,182	0,063	–	0,019*
Моксифлоксацин Moxifloxacin	0,007*	0,022*	0,012*	0,153	0,146	0,611	0,019*	–
Продолжение на следующей странице								

Таблица 3. Продолжение
Table 3. Continuous

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tannerella forsythensis								
Амоксициллин + клавуланат Amoxicillin + clavulanate	–	0,942	0,724	0,587	0,908	0,005*	0,333	0,013*
Амоксициллин + клавуланат и Метронидазол Amoxicillin + clavulanate and Metronidazole	0,942	–	0,769	0,539	0,870	0,039*	0,513	0,053
Рокситромицин Roxithromycin	0,724	0,769	–	0,704	0,628	0,051	0,322	0,078
Ципрофлоксацин и Тинидазол Ciprofloxacin and Tinidazole	0,587	0,539	0,704	–	0,389	0,028*	0,133	0,046*
Доксициклин Doxycycline	0,908	0,870	0,628	0,389	–	0,008*	0,488	0,017*
Линкомицин Lincomycin	0,005*	0,039*	0,051	0,028*	0,008*	–	0,003*	0,926
Бактериофаги Bacteriophages	0,333	0,513	0,322	0,133	0,488	0,003*	–	0,008*
Моксифлоксацин Moxifloxacin	0,013*	0,053	0,078	0,046*	0,017*	0,926	0,008*	–
Treponema denticola								
Амоксициллин + клавуланат Amoxicillin + clavulanate	–	0,845	0,395	0,481	0,489	0,069	0,056	0,038*
Амоксициллин + клавуланат и Метронидазол Amoxicillin + clavulanate and Metronidazole	0,845	–	0,433	0,596	0,723	0,101	0,182	0,052
Рокситромицин Roxithromycin	0,395	0,433	–	0,120	0,117	0,433	0,025*	0,304
Ципрофлоксацин и Тинидазол Ciprofloxacin and Tinidazole	0,481	0,596	0,120	–	0,968	0,035	0,368	0,010*
Доксициклин Doxycycline	0,489	0,723	0,117	0,968	–	0,025*	0,281	0,008*
Линкомицин Lincomycin	0,069	0,101	0,433	0,035	0,025*	–	0,004*	0,853
Бактериофаги Bacteriophages	0,056	0,182	0,025*	0,368	0,281	0,004*	–	0,000*
Моксифлоксацин Moxifloxacin	0,038*	0,052	0,304	0,010*	0,008*	0,853	0,000*	–

*различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. A. Meyer-Bäumer, S. Eick, C. Mertens, L. Uhlmann, D. Hagenfeld, P. Eickholz, T.S. Kim, R. Cosgarea. Periodontal pathogens and associated factors in aggressive periodontitis: results 5-17 years after active periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2014;41(7):662-672. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12255>.
2. Shi M, Wei Y, Hu W, Nie Y, Wu X, Lu R. The Subgingival Microbiome of Periodontal Pockets With Different Probing Depths in Chronic and Aggressive Periodontitis: A Pilot Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;May;18:124. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00124>.
3. Цепов Л. М., Николаев А. И., Наконечный Д. А. Концепция одно-ментной элиминации пародонтопатогенной микрофлоры в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Пародонтология*. 2016;XXI;4(81):10-16. [L. M. Tserov, A. I. Nikolaev, D. A. Nakonechnyy. One stage elimination of periodontopathogenic microflora concept in treatment of chronic generalized periodontitis. *Periodontology*. 2016;XXI;4(81):10-16. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27639229>.
4. Закиров Т. В., Ворошилина Е. С., Бимбас Е. С., Стати Т. Н. Микробиологическая оценка эффективности комплексного лечения aggressively пародонтита с использованием лазерного юретажа пародонтальных карманов. *Уральский медицинский журнал*. 2016;144(11):51-55. [T. V. Zakirov, E. S. Voroshilina, E. S. Bimbass, T. N. Stati. Microbiological evaluation of the effectiveness of complex treatment of aggressive periodontitis with laser curettage of periodontal pockets. *Ural Medical Journal*. 2016;144(11):51-55. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27595308>.
5. Ушаков Р. В., Царев В. Н. Антимикробная терапия в стоматологии. Принципы и алгоритмы. Москва: Практическая медицина. 2019;240. [R. V. Ushakov, V. N. Carev. Antimicrobial therapy in dentistry. Moscow: *Prakticheskaya medicina* / 2019;240 (In Russ.)].
6. J. A. Keestra, I. Grosjean, W. Coucke et al. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol Res*. 2015;50(3):294-314. <https://doi.org/10.1111/jre.12252>.
7. G. Dahlen, H. R. Preus. Low antibiotic resistance among anaerobic Gram-negative bacteria in periodontitis 5 years following metronidazole therapy. *Anaerobe*. 2017; 43(2):94-98. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.12.009>.
8. S. Gareth, G. S. Griffiths, R. Rasidah Ayob, A. Guerrero, L. Nibali, J. Suvar, D. R. Moles, M. S. Tonetti. Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in randomized aggressive periodontitis at initial therapy or re-treatment: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;38(1):43-49. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2010.01632.x>.
9. M. J. Mestnik, M. Feres, L. C. Figueiredo, P. M. Duarte, E.A.G. Lira, M. Faveri. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*; 2010.37(4):353-365. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2010.01538.x>.
10. S. S. Martande, A. R. Pradeep, M. Kumari et al. Clinical and microbiological efficacy of systemic roxithromycin as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of chronic periodontitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am. J. Dent*. 2015;28(3):137-142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26201224>.
11. A. Ong, J. Kim, S. Loo, A. Quaranta, A. J. Rincon. Prescribing trends of systemic antibiotics by periodontists in Australia. *J Periodontol*. 2019;00:1-11. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0586>.
12. V. Patil, R. Mali, A. Mali. Systemic anti-microbial agents used in periodontal therapy. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013;17(2):162. <https://doi.org/10.4103/0972-124x.113063>.
13. Ковалевский А. М., Ушакова А. В., Ковалевский В. А., Прожерина Е. Ю. Бактериальная биопленка пародонтальных карманов: переосмысление опыта пародонтологии. *Пародонтология*. 2018;87(2):15-21. [A. M. Kovalevskiy, A. V. Ushakova, V. A. Kovalevskiy, E. Yu. Prozherina. Bacterial biofilm of periodontal pockets: the revision of periodontology experience. *Periodontology*. 2018;87(2):15-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.2.3>.
14. Лукичев М. М., Ермолаева Л. А. Использование бактериофагов и пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. *Институт стоматологии*. 2018;78(1):84-87. [M. M. Lukichev, L. A. Ermolaeva. The use of bacteriophages and probiotics in complex treatment of inflammatory periodontal diseases. *The Dental Institute*. 2018;78(1):84-87. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=34964797>.
15. C. M. Ardila, J. F. Martelo-Cadavid, G. Boderth-Acosta, A. A. Ariza-Garcés, I. C. Guzmán. Adjunctive moxifloxacin in the treatment of generalized aggressive periodontitis patients: clinical and microbiological results of a randomized, triple-blind and placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2015;Feb;42(2):160-168. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12345>.
16. S. S. Martande, A. R. Pradeep, M. Kumari. et al. Clinical and microbiological efficacy of systemic roxithromycin as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of chronic periodontitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am. J. Dent*. 2015;28(3):137-142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26201224>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила/Article received 20.05.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Закиров Тарас Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

sekir-zakirov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-0608>

Zakirov Taras V., PhD, Associate Professor, Department of Children's Dentistry and Orthodontics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation

Ворошилина Екатерина Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

Voroshilina@g-mc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-1628>

Voroshilina Ekaterina S., DSc, Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation

Брусницына Елена Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

lb1@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5089-0828>

Brusnitsyna Elena V., PhD, Assistant Professor, Department of Children's Dentistry and Ortodontics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation

Иощенко Евгений Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

ioshenko@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2470-4614>

Ioshchenko Evgeny S., PhD, Associate Professor, Department of Children's Dentistry and Ortodontics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation

Ожгихина Наталья Владленовна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

agat375@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5089-0828>

Ozhgikhina Natalia V., PhD, Associate Professor, Department of Children's Dentistry and Ortodontics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation



РОССИЙСКАЯ
ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ



European
Federation of
Periodontology

— Associate
Member

Российская Пародонтологическая Ассоциация (РПА)
реализует различные проекты, направленные на развитие отечественной научной
и практической пародонтологии, а именно:

Организует и проводит региональные, всероссийские и международные мероприятия, направленные на распространение информации о новейших достижениях в области клинической пародонтологии;

Занимается созданием российских и переводом европейских клинических рекомендаций;

Участвует в разработке и внедрении методов обучения в области пародонтологии, а также стандартов и порядков оказания пародонтологической помощи населению РФ;

Организует, координирует и проводит научные исследования и разработки;

Участвует в развитии системы непрерывного медицинского обучения врачей;

Реализует социальные проекты, в том числе направленные на распространение знаний о снижении заболеваемости и распространенности заболеваний тканей пародонта для населения РФ;

Участвует в работе Европейской Ассоциации Пародонтологии (EFP).

Ознакомиться с деятельностью Ассоциации и узнать информацию о вступлении можно на сайте
www.rsparo.ru

Президент ПА «РПА» – д.м.н., профессор Людмила Юрьевна Орехова (prof_orekhova@mail.ru)
Элект-президент ПА «РПА» – д.м.н., профессор Виктория Геннадьевна Атрушкевич (atrushkevichv@mail.ru)
Амбассадор Европерио 11 – Лобода Екатерина Сергеевна (ekaterina.loboda@gmail.com)