

УДК 616.314.17/.18–008.1:085.37]–085–089(045)

## ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Гусева О.Ю., Булкина Н.В., Осипова Ю.Л., Моргунова В.М.,  
Кропотина А.Ю., Еремин О.В.

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», Саратов,  
e-mail: meduniv@sgmu.ru

В работе исследованы биохимические изменения ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения, выявлены специфические особенности изменения активности ферментов ротовой полости в присутствии фторхинолонов при наличии выраженного воспалительного процесса в пародонте. Изученные биохимические механизмы действия антимикробных препаратов могут служить критерием выбора наиболее оптимального препарата, что позволит существенно улучшить результаты лечения данной категории больных.

**Ключевые слова:** пародонтит, фторхинолоны, ротовая жидкость, ферменты

## SUBSTANTIATION OF THE DIFFERENTIATED APPROACH TO THE THERAPY BY ANTIBIOTICS AT AN AGGRAVATION OF THE EXTENDED CHRONIC PERIODONTITIS

Guseva O.U., Bulkina N.V., Osipova J.L., Morgunova V.M., Kropotina A.U., Eremin O.V.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru

In work investigated biochemical changes in an oral liquid of patients with the extended chronic periodontitis chronic in aggravation stage, specific features of change of activity of enzymes of a mouth at presence fluoroquinolones, in the presence of the expressed inflammatory process in periodontium are revealed. The studied biochemical mechanisms of action of preparations can serve as criterion of a choice of the optimal preparation that will allow to improve essentially results of treatment of the given category of patients.

**Keywords:** periodontitis, fluoroquinolones, oral liquid, enzymes

Антибиотикотерапия, является основополагающим моментом комплексного лечения больных генерализованным пародонтитом в стадии обострения. Выбор антибактериального препарата с учетом его максимальной эффективности является залогом успешной предоперационной подготовки больных пародонтитом, быстрой послеоперационной реабилитации и сохранения ремиссии.

Выраженную антимикробную активность в отношении основных пародонтопатогенов имеют антибиотики группы фторхинолонов, так как обладают выраженной антимикробной активностью, широким спектром действия, созданием высоких концентраций в тканях и клетках макроорганизма и относительно низкой частотой побочных эффектов [1, 2]. Результаты многочисленных исследований подтвердили высокую активность данных препаратов и возможность использования их при лечении пародонтитов, ассоциированных с *P. gingivalis*. Yang Q.C. и соавт., 2002 провели исследование, которое показало, что фибробласты собственного слоя десны способны накапливать ципрофлоксацин, работая как резервуар, что обеспечивает высокую внеклеточную концентрацию антибиотика [4].

При этом, когда концентрация ципрофлоксацина в межклеточной среде уменьшается, он поступает из десневых фибробластов, поддерживая бактериолитическую концентрацию. Представляет интерес активность фторхинолонов в отношении *Actinobacillus actinomicetemcomitans*, так, минимальная ингибирующая концентрация ципрофлоксацина составляет 0,5 мкг/мл. Таким образом, новые фторхинолоны с широким диапазоном действия, как на анаэробные, так и на аэробные виды бактерий, особенно полирезистентные к антибиотикам и имидазолам, являются весьма перспективными в качестве средств монотерапии при смешанных (аэробно-анаэробных) инфекциях в стоматологии, в том числе и пародонтитов [3].

**Цель исследования:** обоснование дифференцированного подхода к выбору антибактериального препарата при обострении хронического генерализованного пародонтита.

### Материал и методы исследования

Нами обследованы и проведено лечение 60 больных (мужчин – 29, женщин – 31) с генерализованным пародонтитом в стадии обострения в возрасте от 18 до 50 лет, которые были распределены на 2 группы. 1-ю группу составили 45 пациентов с генерализо-

ваным пародонтитом в стадии обострения, в комплексное лечение которых были включены антибактериальные препараты группы фторхинолонов: ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин (по 15 человек). Группу сравнения (2-ю) составили 15 пациентов с пародонтитом средней и тяжелой степени в стадии обострения, которым в комплексное лечение был включен антибактериальный препарат линкомицина гидрохлорид. Группу контроля составили 20 человек с интактным пародонтом того же возраста, у которых проводились забор ротовой жидкости и исследование влияния фторхинолонов и линкомицина *in vitro*.

У всех категорий лиц было проведено комплексное обследование состояния стоматологического статуса.

Биохимические методы исследования. Объектом исследования являлась нестимулированная ротовая жидкость, полученная путем сплевывания. Собранная ротовая жидкость в количестве 2 мл использовалась для определения активности ферментов – лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и амилазы. Данная часть исследования проводилась с помощью готового набора химических реагентов и биохимического анализатора «Hospitex», Швейцария. Для получения разведений образцов ротовой жидкости использовали бидистиллированную воду.

Щелочную фосфатазу определяли по методу W. Kubler, 1973. Амилазу определяли по методу В.А. Ткачук и соавт., 2002. Активность лактатдегидрогеназы определяли по методу D. Weissar, 1975.

В работе были использованы три препарата из группы монофторхинолонов: ципрофлоксацин (ципробай, «Вауер»), офлоксацин (таривид, «Hoechst»), пефлоксацин (абактал, «Lek»); препаратом сравнения был линкомицина гидрохлорид.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты биохимических исследований. В результате проведенного исследования изменения активности ферментов (амилаза, ЩФ, ЛДГ) ротовой жидкости у пациентов с интактным пародонтом *in vitro* установлено незначительное снижение активности всех вышеназванных ферментов. В присутствии фторхинолонов отмечается более выраженное действие снижения активности ЛДГ и ЩФ, потому что являясь гидрофобными соединениями, фторхинолоны, по всей видимости, разрушают гидрофобные связи между субъединицами ЛДГ (тетрамер) и ЩФ (димер), что приводит к снижению активности ферментов. В то же время линкомицин оказывает менее выраженное ингибирующее действие на ЛДГ и ЩФ, потому что обладает гидрофильными свойствами и хорошо растворим в воде и соответственно не способен разрушать гидрофобные связи между субъединицами ферментов. Фермент амилаза представляет собой полипептид с молекулярной массой примерно 55 килодальтон, хорошо растворим в воде. Известно, что гидрофильные соединения хорошо взаимодействуют друг с другом; по всей вероятности, происходят

более выраженное взаимодействие гидрофильного линкомицина с амилазой и подавление ее активности по сравнению с гидрофобными фторхинолонами, хотя нельзя исключить возможности проникновения фторхинолонов в гидрофобные домены полипептидной цепочки амилазы.

В результате проведенных исследований ротовой жидкости лиц с генерализованным пародонтитом в стадии обострения установлено, что при поражении пародонта отмечается увеличение активности ЛДГ и щелочной фосфатазы ротовой жидкости на фоне резкого снижения активности амилазы. Вероятно, это происходит, с одной стороны, в результате активизации бактериальной микрофлоры, содержащей большое количество ЛДГ и ЩФ, а с другой стороны, это обусловлено разрушением тканей пародонта и выходом в ротовую жидкость вышеназванных ферментов из клеток соединительной ткани и клеток, участвующих в поддержании структуры зуба, – остеокластов и остеобластов.

Снижение активности амилазы обусловлено поражением секреторных клеток слюнных желез продуктами жизнедеятельности микроорганизмов. Анаэробные процессы, инициируемые бактериальными клетками, приводят к увеличению концентрации молочной кислоты в ротовой жидкости. В свою очередь, лактат является слабой кислотой и, следовательно, поставляет в раствор ионы водорода, которые закисляют ротовую жидкость, сдвигают рН в кислую сторону, что, в свою очередь, приводит к снижению активности амилазы, поскольку известно, что активность амилазы проявляется или при нейтральных значениях рН, или при слабощелочных.

Фторхинолоновые соединения влияли на активность всех ферментов ротовой жидкости. При этом обнаруживался закономерность, связанная со структурой фторхинолоновых препаратов. Так, ципрофлоксацин, содержащий циклопропил в хинолоновом цикле, оказывал более выраженное ингибирующее действие на бактериальную флору, что приводило к снижению активности ЛДГ и ЩФ ротовой жидкости. Пефлоксацин, в составе которого имеется только одна этильная группа, проявлял наименее выраженное действие, направленное на уменьшение активности ферментов ротовой жидкости. По своей ингибирующей способности препараты фторхинолонового ряда можно расположить следующим образом по мере уменьшения их ингибирующей способности в отношении активности ферментов ротовой жидкости и, следовательно, бактериальной флоры: ципрофлоксацин, офлоксацин, пеф-

лосксацин. Обращает на себя внимание присутствие в молекулах фторхинолоновых соединений гидрофобных групп различного строения, причем степень гидрофобности данных групп будет напрямую определять способность фторхинолонового препарата подавлять активность ферментов бактериальной флоры. Снижение активности ферментов можно объяснить подавлением роста бактерий в присутствии препаратов фторхинолонового ряда из-за их липофильности, то есть способности растворяться в мембранах бактериальных клеток, а следовательно, и лучше проникать в клетки микроорганизмов.

В процессе метаболизма бактерий выделяется лактат (слабая органическая кислота), который сдвигает значение pH в кислую сторону; подобный эффект приводит к закислению среды и снижению активности амилазы, так как известно, что активность амилазы максимальна в диапазоне pH = 6,8–7,2. Увеличение активности амилазы ротовой жидкости после обработки ротовой полости фторхинолонами обусловлено, по всей видимости, подавлением метаболических процессов бактериальной флоры и сдвигом pH в щелочную сторону. Фторхинолоны в большей степени повышают активность амилазы по сравнению с линкомицином; подобный эффект можно объяснить способностью фторхинолонов активно проникать через гидрофобные мембраны бактерий, а значит, и оказывать более выраженное антибактериальное действие.

Результаты комплексного лечения больных генерализованным пародонтитом в стадии обострения. Всем больным проводилось комплексное лечение, которое начиналось с обучения правилам гигиены полости рта с последующим контролем эритрозином красным; назначался индивидуальный гигиенический режим, индивидуально подбирались зубная щетка и паста; проводилась профессиональная гигиена полости рта ультразвуковым аппаратом «Piezon Master 600» с последующей полировкой поверхности коронки и корня зуба; шинирование подвижных зубов («GlasSpan», США, и «Fiber Splint», Швейцария); функциональное избирательное пришлифовывание.

Антибактериальная терапия включала в себя назначение в период обострения воспалительного процесса больным 1-й группы: 15 пациентам – ципрофлоксацина по 250 мг 2 раза в день в сочетании с промыванием пародонтальных карманов раствором «Ципробай»; 15 пациентам – офлоксацин по 200 мг 2 раза в день с промыванием пародонтальных карманов раствором офлоксацина; 15 пациентам – пefлоксацин по 400

мг 2 раза в сутки с промыванием карманов пefлоксацином.

В группе сравнения (15 человек) назначались антибактериальный препарат линкомицина гидрохлорид по 500 мг 3 раза в сутки и промывание пародонтальных карманов 30%-м раствором.

Курс антибактериальной терапии у обеих групп пациентов составил 7 дней. Одновременно назначался нистатин – по 250 мг 4 раза в день.

После снятия обострения воспалительного процесса в тканях пародонта при пародонтите средней и тяжелой степени выполняли по показаниям открытый кюретаж, гингивотомию, лоскутные операции (в том числе с применением средств, стимулирующих репаративные процессы в пародонте), пластику десен. Вспомогательные операции осуществляли при наличии факторов, влияющих на развитие патологического процесса в тканях пародонта: пластика уздечек губ и уздечки языка, вестибулопластика, устранение одиночных рубцовых тяжей и складок слизистой оболочки свода преддверия полости рта.

Оценка эффективности устранения острого воспаления в тканях пародонта проводилась через 7 дней и при его нормализации приступали к хирургическому этапу лечения.

После проведения комплексной терапии у пациентов 1-й группы отмечен выраженный клинический эффект, который выражался в прекращении кровоточивости десен при чистке зубов, отсутствии запаха изо рта, значительном уменьшении болевых ощущений в деснах на 3–4-е сутки. Аналогичные изменения у больных 2-й группы наступали значительно позже (на 6–7-е сутки). При объективном обследовании через 7 дней и 1 месяц после начала терапии у больных 1-й группы с генерализованным пародонтитом в стадии обострения в результате проведенных лечебных мероприятий с включением в комплексное лечение антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда отмечалось значительное уменьшение или исчезновение явлений воспаления свободной и прикрепленной десны; полностью прекращалось гноетечение из них; происходила нормализация показателей гигиены полости рта ( $GI = 1,40 \pm 0,5$ ), степени воспаления папиллярной, маргинальной и альвеолярной части десны ( $PMA = 9,6 \pm 0,50\%$ ), а после проведения кюретажа пародонтальных карманов происходила нормализация показателей пародонтального индекса ( $ПИ = 5,75 \pm 0,15$ ).

Анализируя динамику купирования процессов воспаления в тканях пародонта

у пациентов 1-й группы в подгруппах больных с применением ципрофлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина, мы отметили достоверную разницу, которая заключалась в более быстром и эффективном купировании воспаления у больных, принимающих ципрофлоксацин.

У больных 2-й группы с генерализованным пародонтитом в стадии обострения воспалительного процесса, в комплексное лечение которым был включен линкомицин, наблюдалась более низкая динамика купирования процессов воспаления в тканях пародонта, что нашло свое отражение в значениях изучаемых нами индексов. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс – показатель выраженности воспалительных явлений в пародонте – снизился под влиянием проводимого лечения лишь до  $16,85 \pm 0,60\%$ . Пародонтальный индекс, который характеризует тяжесть воспалительно-деструктивных изменений в пародонте, под влиянием лечения изменился до  $5,14 \pm 0,60$ ; индекс гигиены с  $2,90 \pm 0,40$  до  $1,90 \pm 0,60$  соответственно. Обращал на себя внимание факт наличия пролонгированного хронического вялотекущего воспаления в папиллярной части десны через 1 месяц после проведенного комплексного лечения (РМА =  $9,95 \pm 0,40\%$ ), что указывает на торпидное течение патологии пародонта. Несмотря на проведение комплексных лечебных мероприятий, у 18% больных наблюдалось развитие рецидива в сроки от 3 до 6 месяцев.

Изменение активности ферментов (in vitro) в присутствии фторхинолонов было незначительным, достоверные различия в активности ферментов были обнаружены только для лактатдегидрогеназы в присутствии фторхинолонов и линкомицина. Для амилазы и щелочной фосфатазы достоверных различий не обнаружено.

Активность лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы снижалась под действием фторхинолонов, при этом прослеживается закономерность: самая высокая эффективность подавления – у ципрофлоксацина, наименьшая – у пефлоксацина. Наибольший рост активности амилазы в сравнении с другими фторхинолонами

обнаружен при применении ципрофлоксацина.

На основании клинко-лабораторных исследований установлено, что в присутствии ципрофлоксацина достигается максимальный эффект по подавлению ЛДГ и ЩФ и активации амилазы, что совпадает с клиническими результатами обследования (снижение РМА, ПИ).

### Заключение

Активность ферментов ротовой жидкости (ЛДГ, щелочной фосфатазы, амилазы) может являться критерием выбора предпочтительного препарата фторхинолонового ряда в комплексном лечении генерализованного пародонтита в стадии обострения. По нашим данным, ципрофлоксацин обладает максимальной противомикробной активностью, применение ципрофлоксацина в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта в стадии обострения способствует ускорению сроков лечения и удлинению состояния ремиссии у данной категории больных.

### Список литературы

1. Ушаков Р.В. Перспективы применения фторхинолонов в стоматологии / Р.В. Ушаков и др. // Стоматолог. – 2006. – № 7. – С. 19–21.
2. Царев В.Н. Перспективы применения фторхинолонов для антибактериальной терапии инфекционных процессов в стоматологии / В.Н. Царев и др. // Стоматология для всех. – 2006. – № 4. – С. 14–19.
3. Царев В.Н., Ушаков Р.В. Антимикробная терапия в стоматологии: руководство. – М.: Мед. информ. Агентство, 2004. – 144 с.
4. Yang Q. Accumulation of Ciprofloxacin and Minocycline by Cultured Human Gingival Fibroblasts / Q. Yang, R.J. Nakkula, J.D. Walters // J. Dent. Res. – 2002. – Vol. 81 (12). – P. 836–840.

### Рецензенты:

Цепов Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ», г. Смоленск;

Михальченко В.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», г. Волгоград.