

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АГРЕССИВНОГО ПАРОДОНТИТА: АНАЛИЗ СХЕМ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

*Гайбуллаев Эльбек Азизбекович - Ph.D., EMU University, Ташкент, Узбекистан.*

*Ризаев Жасур Алимжанович - д.м.н., профессор, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан.*

**Аннотация.** В статье представлен анализ этиотропного лечения агрессивного пародонтита, который как известно характеризуется быстрым разрушением костной ткани при минимальных клинических проявлениях воспаления, что затрудняет его раннюю диагностику. В этиопатогенезе заболевания основную роль играют высоко инвазивные микроорганизмы и дисбаланс иммунной защиты полости рта. Современные исследования подтверждают полиэтиологическую природу АП и отсутствие прямой зависимости между выраженностью симптомов и степенью деструкции тканей. Известно, что эффективность медикаментозной терапии требует комплексного, системного подхода с учетом особенностей микробного профиля и течения патологического процесса.

**Ключевые слова:** агрессивный пародонтит, этиотропная терапия, микробный профиль, патогенность, схемы дозирования.

**Abstract.** The article presents an analysis of etiological treatment approaches for aggressive periodontitis, a condition known for its rapid destruction of alveolar bone despite minimal clinical signs of inflammation, which complicates early diagnosis. The etiopathogenesis of the disease is primarily associated with highly invasive microorganisms and an imbalance in the immune defense of the oral cavity. Contemporary studies confirm the polyetiological nature of aggressive periodontitis and the lack of a direct correlation between the severity of clinical symptoms and the extent of tissue destruction. It is well established that effective pharmacological therapy requires a comprehensive, systemic approach that considers the microbial profile and the specific course of the pathological process.

**Keywords:** aggressive periodontitis, etiological therapy, microbial profile, pathogenicity, dosing regimens.

**Dolzarbligi.** Maqolada agressiv parodontitning etiompon davolash usullari tahlil qilinadi. Ma'lumki, bu kasallik yallig'lanishning minimal klinik belgilariga qaramay, suyak to'qimalarining tez va faol yemirilishi bilan tavsiflanadi, bu esa erta diagnostikani murakkablashtiradi. Kasallikning etiopatogenezida yuqori invaziv mikroorganizmlar va og'iz bo'shlig'i immun himoyasining disbalansi asosiy rol o'ynaydi. Zamonaviy tadqiqotlar APning polietiologik tabiatini hamda simptomlarning og'irligi bilan to'qima destruksiyasi darajasi o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik yo'qligini tasdiqlaydi. Dori-darmon terapiyasining

*samaradorligi mikroob profilining xususiyatlari va patologik jarayonning kechishiga asoslangan kompleks va tizimli yondashuvni talab qiladi.*

**Kalit so'zlar:** *agressiv parodontit, etiotrop terapiya, mikroob profili, patogenlik, dozalash sxemalari.*

*Агрессивный пародонтит (АП) в современной классификации относится к острым заболеваниям пародонта, с быстрым или в некоторых случаях молниеносным развитием патологического процесса в ткани пародонтального комплекса, существенной убылью большого объёма костной ткани при наличии минимальных клинических проявлений и субъективных жалоб пациента. Достаточно часто в полости рта (ПР) при клиническом осмотре нет значительного воспалительного изменения слизистой, что очень часто приводит к ошибкам диагностики из-за видимого слабого воспалительного ответа ткани. В современной литературе появилось достаточно большое количество публикаций о роли дисбаланса иммунных механизмов как в ПР, так и в организме в целом, при этом из пародонтальных карманов характерных для АП не всегда высевается большое количество микроорганизмов. Все вышеперечисленное не является пропорциональным тяжести формирующейся деструкции тканей пародонтального комплекса [1,3].*

*Первоначально, АП как самостоятельная нозологическая единица был классифицирован в 90 годах XX века Американской академией пародонтологии [4], согласно которой патология пародонта была разделена по течению патологического процесса на «агрессивную» и «хроническую» формы. Примерно в это же время данная классификация была дополнена оценкой распространённости патологического процесса, так появилось деление на «генерализованную» и «локальную» формы патологии пародонта. Анализ научной литературы позволил сделать вывод о том, что большинство научных исследований сосредоточено на изучении этиологии и патогенеза хронической формы воспаления пародонтального комплекса, как наиболее распространённой в популяции. Известно, что АП встречается достаточно редко, его частота в развитых странах Европы и США не превышает 1-3%, в регионе средней и центральной Азии, России, стран Африканского континента частота встречаемости увеличивается до 5-7% в популяции. [2,3,15,16]. С точки зрения практикующего врача-стоматолога АП, как правило, не имеет ярко выраженной воспалительной картины в ПР. У пациентов может наблюдаться незначительное количество зубного налета и биопленок, однако при выполнении обзорной рентгенографии ПР выявляется выраженная деструкция костной ткани. В литературе этот феномен очень многие исследователи объясняют формированием дисбаланса местного иммунитета ПР и ее факторов неспецифической защиты (состояния клеток-эффекторов) [3, 8,10,11]. Для клинического течения АП, характерно рецидивирующее течение с частотой 1 раз в 3-4 месяца, при неблагоприятном быстро прогрессирующем течении может наблюдаться отсутствие ремиссий [3,8, 9].*

*В начале XXI века появилось достаточно количество научных публикаций о роли наследственного фактора как ведущего этиологического фактора развития АП. Однако на сегодняшний день эта тенденция к выявлению ведущего этиологического фактора и рассмотрения АП с позиции монокаузолизма практически сошла на нет [3,5]. Большинство авторов сходятся во мнении о полиэтиологичности развития АП с обязательным участием внешнего этиологического фактора в виде патогенных м/организмов. В литературе найдено достаточно количество исследований,*

описывающих основные виды микроорганизмов, обладающих высокими инвазивными и токсическими свойствами на ткани пародонта. На сегодняшний день в ПР выявлено более 400 видов м/организмов в той или иной мере способных нарушить защитные барьеры ПР. Однако ученые сходятся во мнении, что из такого видового разнообразия только три обладают наибольшим свойством инвазии в слизистую ПР, а именно *Ag. Actinomycetemcomitans*, *Porph. gingivalis* и *Tan. forsythia* [7,9,11,12]. При этом большое количество работ посвящено изучению патогенных свойств *Ag. actinomycetemcomitans* как основного возбудителя АП [7,9,10,13,14]. В последние несколько лет были опубликованы работы посвященные патогенности и тропности к слизистой ПР *P. intermedia* и *Trep. denticola*. [10,21]. В связи с вышесказанным актуальным для лечения АП является системный подход к выбору антибактериальной терапии, так как врачу необходимо учитывать, что при данной форме патологии развивается молниеносная деструкция на фоне стертого течения патологического процесса [15,19].

В литературе уже описаны работы, посвященные подбору а/бактериальной терапии, ее дозированию, режиму и кратности приема, оценки местного и общего применения [3, 7, 9, 12,18]. Несмотря на осторожность назначения а/бактериальной терапии в странах Европы и США, как *European Federation of Periodontology*, так и *American Academy of Periodontology* поддерживают дополнительное применение а/бактериальной терапии в схеме лечения АП [19]. Несмотря на выпускаемые ежегодные консенсусные отчеты и протоколы не существует унифицированного протокола и схемы назначения а/бактериальной терапии АП [20, 21]. Это послужило целью настоящего исследования – проанализировать по данным литературы наиболее эффективные методы и схемы дозирования а/биотикотерапии у пациентов с АП.

**Материалы и методы** Выполнен поиск и углубленный анализ современных научных литературных данных, посвященных повышению эффективности лечения АП и разработке алгоритмов и схем лечения антибиотикотерапии АП.

**Критерии включения:** Анализ научных работ, посвященных проблеме этиотропного лечения пациентов с различными формами агрессивного пародонтита, опубликованных с 2015 по 2025 год с временем исследования не менее 6 месяцев. Все работы опубликованы в базах научного цитирования *Scopus*, *Web of Science*, *PubMed*

**Критерии исключения:** экспериментальные исследования и описание клинических случаев.

**Результаты и их обсуждение.** В результате углубленного поиска с использованием системы искусственного интеллекта в работу было включено 95 публикаций. Большинство научных работ были опубликованы учеными из Европы и США [20,24], Турции [15,17,20] и др. Минимальное время исследования 3 месяца, максимальное 4 года [20].

В научных работах описываются механизмы действия и эффективность при АП следующих а/бактериальных препаратов и/или их комбинаций: фторхинолоны IV поколения (*Моксифлоксацин*) назначался 400 мг 1 раз в сутки с курсом 7 дней [2, 17], макролиды (*Азитромицин*) назначался 500 мг 1 раз в сутки с курсом 3 дня [16, 17]. При этом для комбинации полусинтетических пенициллинов и производных 5 нитромидазола (*амоксициллин+метронидазол*) авторы использовали разные схемы дозирования препаратов: оба препарата по 500 мг 3 раза в сутки курсом 7 дней [15, 17], или *амоксициллин* 500 мг и *метронидазол* 250 мг 3 раза в сутки курсом 7-10 дней [20],

амоксициллин 875 мг и метронидазол 500 мг 2 раза в сутки курсом 10 дней [1], амоксициллин 375 мг и метронидазол 250 мг 3 раза в сутки курсом 7 дней [18, 19].

Каждая из схем дозирования препаратов предлагалась авторами как наиболее эффективная, обладающая несомненными преимуществами со стандартными схемами дозирования. Достаточно хорошо описывается фармакокинетика и фармакодинамика  $\alpha$ /бактериальных препаратов из групп макролидов и фторхинолонов их способность накапливаться в биологических жидкостях, в том числе смешанной слюне и избирательно угнетать активность именно основных патогенных микроорганизмов (*Ag.actinomycetemcomitans*, *Porph.gingivalis* и *T.aforsythia*) [17].

Предпочтительность выбора макролидов авторы оценивают по их способности кумулироваться в первичном воспалительном очаге, проникать в сегментоядерные нейтрофилы и клетки эпителия [17]. Кроме этого основным фактором для выбора макролидов и фторхинолонов IV поколения является удобная схема дозирования и длительности приема : 400 мг 1 раз в сутки или 500 мг 1 раз в сутки соответственно, при общей продолжительности приема от 3 до 7 дней, что позволяет избежать основных побочных эффектов  $\alpha$ /биотикотерапии [20,23]. Фармакокинетика макролидов основана на длительном периоде полувыведения до 65 часов, что позволяет препарату сохраняться в слизистой десны в терапевтических концентрациях до 7 дней после завершения курса  $\alpha$ /биотикотерапии. Доставка в ткань осуществляется через систему мононуклеарных клеток (фагоциты, нейтрофилы), направляющихся в очаг воспаления благодаря хемотаксису. Имеется ряд работ подтверждающих, что чем сильнее ткань повреждена воспалением, тем больше клеток-эффекторов туда направляются, следовательно, тем больше локальная концентрация препарата. Действующие вещество проникая в клетки фагоцитарного ряда и фибробласты накапливается в них, увеличивая свою внутриклеточную концентрацию от 10 до 100 раз по сравнению с внеклеточной концентрацией. При активном киллинге фагоцит разрушается, высвобождая значительное количество лекарственного вещества [11,20].

Назначение врачом комбинации полусинтетических пенициллинов и производных 5 нитромидазола (амоксициллин+метронидазол) в этиопатогенетическом лечении АП используется достаточно широко благодаря их синергетическому  $\alpha$ /бактериальному действию, охватывающему широкий спектр патогенов. [7,15,17]. По данным ряда авторов, препараты группы полусинтетических пенициллинов (амоксициллин) нарушает синтез белка мембраны в бактериальной клетке т.е. нарушает синтез клеточной стенки, в то же время производные 5 нитромидазола (метронидазол) повреждает молекулу ДНК бактериальной клетки и оказывает бактерицидное действие. Таким образом сочетание данных групп препаратов увеличивает количество разрушенных м/организмов, обеспечивая полное покрытие  $\alpha$ - и анаэробных м/организмов, ассоциированных с АП не вызывая высокого риска формирования антибиотикорезистентности [7, 11,22].

В сочетании с клавулановой кислотой амоксициллин (Амоксиклав, Аугментин) может применяться и для подавления  $\beta$ -лактамаз-продуцирующих бактерий [11]. Данный фермент выделяется м/организмами для разрушения пенициллинов, следовательно применение клавулановой кислоты будет его нейтрализовывать и восстанавливать чувствительность к амоксициллину тем самым повышать эффективность терапии.

Преимуществом применения комбинации амоксициллина и метронидазола является способность уменьшать экспрессию матриксных металлопротеиназ. Известно, что основные группы анаэробных патогенов ассоциированных с развитием АП стимулируют выработку основных провоспалительных цитокинов, при высоких концентрациях способных активировать матриксные металлопротеиназы в десневых тканях.

Сочетание данных препаратов с механической чисткой (скейлинг и обработка корней) обладает большей эффективностью по сравнению с лекарственной монотерапией, уменьшая глубину ПК, снижая кровоточивость десен и восстановление прикрепления [18].

В последнее время появились научные данные, свидетельствующие об особенностях микробного содержимого ПК в зависимости от региона проживания пациента, его расовой принадлежности. В связи с чем использовать одинаковые общепринятые схемы этиотропного лечения не всегда оправдано и дает не выраженный клинический эффект. Поэтому кроме обязательного определения микробного профиля, необходимо определять чувствительность/резистентность к препарату и оценивать переносимость схемы дозирования [7,10,12,22].

Для определения эффективности этиотропной терапии антибиотиками на данный момент времени существует шкала ее оценки по следующим ключевым факторам. Основными из которых являются форма патологического процесса с локализацией очага, отложение зубного камня или мягкого зубного налета, глубина ПК, степень кровоточивости, режим дозирования препарата, побочные эффекты препарата, резистентность микроорганизмов [25].

Для углубленного анализа эффективности этиотропной терапии в патогенезе АП необходимы еще большие размеры выборки и исследований, в которых дается статистическая оценка и сравнительная характеристика различных схем использования антибактериальных препаратов при АП.

Подводя итог вышесказанному, можно сделать заключение, что несмотря на наличие описанных механизмов действия основных групп а/бактериальных препаратов интерес к антибактериальной терапии АП достаточно высок. В проанализированной литературе большинство авторов делают упор на изучение не только комбинации препаратов, но на режим дозирования и подбор максимально эффективной дозы на фоне минимальных побочных эффектов и определения чувствительности к антибактериальным препаратам в случае неэффективности проводимой терапии.

#### **Список литературы:**

1. Зорина Т.И., Дьяконов А.А. Особенности микробного состава пародонтальных карманов у пациентов с агрессивным пародонтитом. Пародонтология. 2023;28(2):32–38.
2. Кулаков А.А., Борисенко А.В., Королькова Е.В. Применение системной антибиотикотерапии в комплексном лечении заболеваний пародонта. Стоматология. 2021;100(5):52–56. <https://doi.org/10.17116/stomat202110005152>
3. Хатуяева Н.Н., Мишустина Ю.А. Современные аспекты этиотропной терапии пародонтитов. Российский стоматологический журнал. 2022;26(1):10–14.

4. Аль-Захари А.А., Киселева Е.В., Трушкина А.А. Роль микробиоты и антибиотикотерапии в лечении генерализованного пародонтита. *Институт стоматологии*. 2023;28(2):53–59.
5. Малиновская Н.Ю., Петрова А.В. Обоснование выбора схемы системной антибиотикотерапии в лечении пародонтита. *Пародонтология*. 2024;29(1):12–17.
6. Herrera D., Sanz M., Jepsen S., Needleman I., Roldán S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2020;47(S22):45–66. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13242>
7. Feres M., Figueiredo L.C., Soares G.M.S., Favari M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontology* 2000. 2020;82(1):152–186. <https://doi.org/10.1111/prd.12268>
8. Slots J. Low-cost periodontal therapy. *Periodontology* 2000. 2020;84(1):7–21. <https://doi.org/10.1111/prd.12338>
9. Papapanou P.N., Sanz M., Buduneli N., Dietrich T., Feres M., Fine D.H., et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):S162–S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
10. Ivanovski S., Lee W. Periodontal regeneration. *Aust Dent J*. 2020;65(Suppl 1):S131– S142. <https://doi.org/10.1111/adj.12773>
11. Sgolastra F., Petrucci A., Gatto R., Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*. 2020;47(6):641–654.
12. Teles R., Wang C.Y., Hasturk H. Host modulation therapy and the host-biofilm interactions in periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2022;89(1):103–119. <https://doi.org/10.1111/prd.12405>
13. Shaddox L.M., Walker C.B. Treating chronic periodontitis: current status, challenges, and future directions. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2020;12:57–66. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S206289>
14. Tonetti M.S., Jepsen S., Jin L., Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
15. Colombo A.P.V., Tanner A.C.R. The role of bacterial biofilms in periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2019;83(1):201–211.
16. Guentsch A., Kramesberger M., Sroka R., Pfister W., Eick S. Comparative in vitro study of the antimicrobial effects of moxifloxacin and other antibiotics on periodontopathogenic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(9):e00692-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.00692-21>
17. Keestra J.A., Grosser L., Lobene R.R., Slot D.E., van der Weijden G.A. The efficacy of systemic amoxicillin–metronidazole as an adjunct to scaling and root planing in

18. *treating periodontitis: A systematic review. J Clin Periodontol. 2021;48(Suppl 22):62–75. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13459>*
19. Ertugrul A.S., Dikilitas A., Sahin H., Alpaslan N.Z. *Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized aggressive periodontitis. J Periodontol. 2020;91(3):375–383.*
20. Araujo M.W.B., Hovey K.M., Benedek J.R., Grossi S.G., Dorn J., Wactawski-Wende J. *Reproducibility of probing depth measurements using a constant force electronic probe: Analysis by tooth type and surface. J Periodontol. 2021;92(6):853–861. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0372>*
21. Yekta-Michael S.S., Chapple I.L.C., Grant M.M. *Gingival crevicular fluid biomarkers in periodontal health and disease. Periodontology 2000. 2021;85(1):125–164. <https://doi.org/10.1111/prd.12342>*
22. Winkelhoff A.J.V., Herrera D., Oteo A., Sanz M. *Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in The Netherlands and Spain. J Clin Periodontol. 2016;43(2):148–155. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12508>*
23. Rams T.E., Degener J.E., van Winkelhoff A.J. *Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. J Periodontol. 2014;85(1):160–169. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130142>*
24. Haffajee A.D., Socransky S.S. *Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontology 2000. 2016;20(1):36–47. <https://doi.org/10.1111/prd.12135>*
25. Teughels W., Dhondt R., Dekeyser C., Quirynen M. *Treatment of aggressive periodontitis. Periodontology 2000. 2016;71(1):107–133. <https://doi.org/10.1111/prd.12123>*