



ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

**ПРОБЛЕММА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В СТОМАТОЛОГИИ
(ПАРАДОНТОЛОГИИ) НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Арутюнян А.А.¹, Саркисян М.А.², Пономарева А.Г.³, Есаян Л.К.⁴

- ¹ аспирант кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, врач-стоматолог, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ
- ² Саркисян Микаэл Альбертович, д.м.н., учредитель и руководитель направления трансляционной медицины и телемедицины АО «Соцмедика»-Сколково, главный специалист - консультант стоматологических клиник «ДиезДент», РФ
- ³ д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ
- ⁴ д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической и семейной стоматологии ЕГМУ, Армения

*Автор, ответственный за переписку: Саркисян М.А. учредитель и руководитель направления трансляционной медицины и телемедицины АО «Соцмедика»-Сколково, главный специалист стоматологических клиник «ДиезДент», Москва, РФ;
e-mail: sarmika100mat@gmail.com*

Дата получения: 27 ноябрь, 2022; **Дата принятия:** 27 декабрь, 2022; **Дата публикации:** 15 январь, 2023

Резюме

Проблема антибиотикорезистентности стала основной в решении вопросов терапии хронических генерализованных пародонтитов, в этиологии которых важную роль играет пародонтопатогенная микрофлора и факторы ее патогенности, включая образование биопленок, передающих гены резистентности.

Цель работы - анализ литературных данных о целесообразности и эффективности применения антибиотиков с точки зрения генетических аспектов этиологии и патогенеза возникновения антибиотикорезистентности микробиоты при хронических воспалительных заболеваний пародонта.

Ключные слова: антибиотикорезистентность, хронический генерализованный пародонтит, генетические аспекты в диагностике и лечении

Актуальность

Хронический генерализованный пародонтит рассматривается как мультифакторное заболевание в патогенезе которого важную роль играет иммунная система, и доказано активное участие в воспалительном процессе пародонтопатогенной микрофлоры¹, сопровождающееся расстройство

микроциркуляции в пародонте². Важную роль играет изучение генетических аспектов возникновения антибиотикорезистентности в пародонтологии^{1, 2}. Генетические аспекты антибиотикорезистентности биопленкоформирующих штаммов клинических изолятов патогенов рассматриваются многими авторами. Антибактериальные препараты при лечении

пародонтитов применяются давно и успешно ⁴. Однако в последние годы во всем мире отмечается значительный рост устойчивости возбудителей внебольничных и нозокомиальных заболеваний.

Проблема антибиотикорезистентности стала основной в решении вопросов терапии хронических генерализованных пародонтитов (ХГП), в этиологии которых важную роль играет пародонтопатогенная микрофлора и факторы ее патогенности, включая образование биопленок, передающих гены резистентности. ХГП является мультифакторным заболеванием, в патогенезе которого важную роль играет иммунная система и доказано активное участие в воспалительном процессе пародонтопатогенной микрофлоры, сопровождающееся расстройствами микроциркуляции в пародонте ^{1, 2, 5, 6}. Ведущую роль в патогенезе заболевания играет образование парадонтопатогенами биопленок, содержащих гены резистентности ¹.

Данные о генетических механизмах устойчивости к антибиотикам у ведущих госпитальных оппортунистических патогенов в педиатрических стационарах вносят фундаментальный вклад в понимание природы резистентности грамотрицательных бактерий, а также обосновывают значимость использования молекулярных методов для ее детекции. Устойчивость к антибиотикам можно считать одним из факторов вирулентности микробов. Поэтому приоритетным направлением в лечении пародонтита в настоящее время является использование методов устранения биопленки как микробной инициации воспаления ⁷⁻¹⁰.

Сведения о резистентности к антибактериальным препаратам микробиоты полости рта позволяют оптимизировать антибактериальную терапию, повысить эффективность.

Причины развития антибиотикорезистентности

Причиной появления и распространения антибиотикорезистентности является применение нерациональное использование антибактериальных препаратов приводит к неконтролируемому росту устойчивости микроорганизмов и распространению этого свойства в общей популяции ¹¹⁻¹³.

Принципы предупреждения развития антибиотикорезистентности

В России вопрос предупреждения развития устойчивости бактерий к существующим антибактериальным препаратам стоит особенно остро в связи с безрецептурным отпуском антибиотиков и отсутствием достаточной информированности населения по этой проблеме ¹⁴⁻¹⁷. Авторы выявляют 20 видов медицинских ошибок при применении, бета-дозирования, назначений при наличии противопоказаний, нарушений кратности.

Механизмы развития резистентности к антибиотикам

Микробиота полости рта для защиты образует биопленки, как один из факторов вирулентности. Существование в составе биопленки является способом защиты присутствующих в ней микроорганизмов от неблагоприятных факторов внешней среды, создает условия для питания и размножения, повышает устойчивость отдельных видов к гигиеническим и лечебным мероприятиям. Одним из ключевых пародонтопатогенов является *A. actinomycetemcomitans* – неподвижная грамотрицательная анаэробная бактерия, которая относится к индигенным представителям микрофлоры полости рта ¹⁸.

Начальной зоной колонизации и основным резервуаром *A. actinomycetemcomitans* является слизистая оболочка рта. Эти бактерии способны заселять поверхности зубов и поддесневое пространство, иницируя воспаление тканей пародонта ¹⁹⁻²¹. Частота выявления *A. actinomycetemcomitans* при агрессивном пародонтите достигает 90%, а у здоровых людей составляет лишь 10-20% ²²⁻²³.

Основы лечения Хронического генерализованного пародонтита

При лечении больных с воспалительными заболеваниями пародонта назначение антибактериальной терапии обусловлено тем, что бактериальные патогены находятся в костной и мягкой тканях, а также в биопленке (поверхностной и субгингивальной), а не только на поверхности слизистой оболочки рта или в экссудате пародонтального кармана ².

Использование системных антибиотиков в составе комплексной терапии на первом этапе лечения генерализованного агрессивного пародонтита приводит к значимому снижению количества основных анаэробных микроорганизмов, которые одновременно достоверно снижали количество таких микроорганизмов, как *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola*, в пародонтальных карманах²⁴. Ранее стратегия борьбы с бактериальными инфекциями была ориентирована на уничтожение отдельных микробов, а не биопленок, которые обладают способностью ускользать от воздействия защитных факторов организма, и перестают реагировать на применяемые антибиотики. Выносливость придает биопленкам матрикс, присутствие в котором ДНК можно разрушить, например, с помощью фермента ДНКазы²⁵. Нерациональная антибиотикотерапия (назначение «на всякий случай», неподходящая доза, препарат или длительность курса, неоправданные комбинации антибиотиков и т.п.) является распространенной проблемой²⁶. В результате возрастает угроза развития резистентности микроорганизмов к стандартно применяемым антибиотикам, что в свою очередь вызывает необходимость применения новых и, как правило, более дорогих препаратов с нередко повышенным уровнем побочных эффектов.

Современные принципы антимикробной терапии ХГП

Приоритетным направлением в лечении пародонтита в настоящее время является использование методов устранения биопленки как микробной инициации воспаления^{14, 5, 10}.

Сведения о резистентности к антибактериальным препаратам микробиоты полости рта позволяют оптимизировать антибактериальную терапию, повысить ее эффективность. Для контроля за эффективностью лечения больных пародонтитом рекомендуются молекулярно-биологические методы микробиологического исследования содержимого пародонтальных карманов^{27, 28}.

Определение микробиологического спектра содержимого пародонтальных карманов позволяет подобрать наиболее эффективные

препараты для дальнейшего лечения заболеваний пародонта.

Системную антибактериальную терапию рекомендуют проводить только при распространении одонтогенной инфекции за пределы пародонта (под надкостницу, в кости, мягкие ткани лица и шеи), при наличии повышенной температуры тела, регионарного лимфаденита, интоксикации и недостаточности/неадекватности хирургического вмешательства (например, вскрытии пародонтального абсцесса при обострении пародонтита)²⁹. В стоматологической практике после клинического обследования, определяются показания к системной антимикробной терапии (местная или системная инфекция³⁰).

Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика и подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций. Определение микробиологического спектра содержимого пародонтальных карманов позволяет подобрать наиболее эффективное средство. При воспалительных заболеваниях пародонта местную антимикробную терапию пытаются проводить с помощью ирригации карманов или введения в них мазей, гелей, содержащих антибиотики, а также средств пролонгированного действия, рассчитанных на создание высокой концентрации в течение определенного времени³¹.

Не всегда учитывается то обстоятельство, что для эффективной антибактериальной терапии рекомендуется обеспечить доступ к пародонтопатогенным микроорганизмам, в том числе и в глубоко структурированной биопленке, т.е. вне тканей, снабжаемых кровью, и эффективно снизить их концентрацию^{32, 33}.

Статус заболевания пародонта и режим антимикробной терапии должны быть тщательно определены для достижения успеха в антимикробной пародонтальной терапии. При использовании для лечения заболеваний пародонта антибиотики выбираются на основе

медицинского и стоматологического статуса пациента, текущих лекарств и результатов микробного анализа, если он проводится.

Заболевания пародонта, при которых можно применять антибиотики:

Хронический пародонтит: антибактериальная терапия обычно рекомендуется пациентам с прогрессирующим разрушением пародонта даже после традиционного механического лечения, пациентам, не отвечающим на пародонтальную терапию (рефрактерный пародонтит), и пациентам с рецидивирующим заболеванием³⁴⁻³⁷.

Агрессивный пародонтит. Локализованный агрессивный пародонтит (ЛАП).

Некротизирующие заболевания пародонта: пациенты с умеренной или тяжелой НЯГ или язвенно-некротическим пародонтитом (НЯП), локальной лимфаденопатией и системным поражением нуждаются в антибактериальной терапии.

Пародонтальный абсцесс. Антибиотикотерапия показана при пародонтальном абсцессе с системными проявлениями (лихорадка, недомогание, лимфаденопатия). Антибиотики для лечения абсцессов следует назначать в сочетании с хирургическим разрезом и дренированием. Клинический диагноз и ситуация диктуют необходимость возможной антибактериальной терапии в качестве дополнения к контролю активного заболевания пародонта, поскольку диагноз пациента может меняться со временем.

Продолжающаяся активность заболевания является показанием к пародонтологическому

вмешательству и возможному микробному анализу путем взятия проб зубного налета.

Заключение

Согласно современным представлениям, развитие хронического генерализованного пародонтита и других инфекционно-воспалительных заболеваний связано с взаимодействием факторов микробной агрессии и иммунных механизмов, которые находятся в тесном взаимодействии с состоянием орального микробиома. Ведущий этиологический фактор таких воспалительных заболеваний как пародонтит, гингивит, эндодонтическая инфекция, стоматиты, одонтогенные воспалительные очаги – это микробная биопленка, которая формируется с участием наиболее агрессивных штаммов бактерий, в первую очередь, пародонтопатогенных видов, обладающих широким набором факторов патогенности³⁸.

Выбор антибиотика при антибактериальной химиотерапии в комплексном лечении пародонтита стала непростой задачей, связанной с ростом распространения резистентности как у анаэробных пародонтопатогенных, так и аэробных микроорганизмов. Из вышесказанного следует обоснованность поднятия эффективности антибактериальной химиотерапии при лечении заболеваний пародонта. Этой цели может служить определение генов резистентности и опираясь на результаты исследования, корректировка алгоритмов антибактериальной химиотерапии в пародонтологии.

REFERENCES

1. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Саркисян Н.А. Выявление маркеров пародонтопатогенных бактерий у пациентов с инфекционным эндокардитом. Российский стоматологический журнал. 2009. № 2.32-34.
2. Цепов Л.М., Николаев А.И., Михеева Е.А. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта. 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 272
3. Почтаренко В.А., Янушевич О.О. Генетика и пародонтология. Трудности большого пути. Стоматология для всех. Internat. Dental. Review. 2008.4.С.4-6.
4. Maikl N'yuman, Arn'e van Vinkel'hoff. Antimikrobnnye preparaty v stomatologicheskoi praktike; transl; 2004. 328
5. Макеева И.М., Даурова Ф.Ю., Бякова С.Ф. и др. Чувствительность микробных ассоциаций экссудата пародонтального кармана и одонтогенного очага к антибактериальным препаратам. Стомат.2016.95.3.26-30.
6. Orekhova L.Yu. Immunologicheskije mekhanizmy v patogeneze vospalitel'nykh

- zabolevaniy parodonta [dissertation]. St-Petersburg, 1997.34p
7. Кузьмина А.В. Медицинские ошибки при применении бета-лактамов антибиотиков: автореф. дис. канд. мед. наук. М.:2018.24с.
8. Makeeva I.M., Daurova F.Yu., Byakova S.F. et al. Sensitivity of microbial associations of periodontal lesions to antibacterial agents. Stomatologiya. 2016;95(3):26-30.
9. Nakonechny D.A. Konservativnye metody v profilaktike i kompleksnoi terapii khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta [dissertation]. Moscow, 2017.24
10. Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Обоева М.Л. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология. 2015. №1; 44-49
11. Ильина С.В. Нерациональное использование антибиотиков в медицине. Педиатрическая фармакология. 2017. Т.14. №6; 508-514.
12. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016; Справочник поликлинического врача. 2017. №1. С.6-53.
13. Шаталов Д.О., Кедик С.А., Айдакова А.В. и др. Заболевания полости рта: методы лечения и перспективы создания эффективных лекарственных препаратов. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018. Т.21. №3. С.11-15.
14. Кузьмина А.В. Медицинские ошибки при применении бета-лактамов антибиотиков [дис.] Москва: 2018.24с
15. Таточенко В.К. Резистентность к антибиотикам и как ее преодолеть. Комментарий к статье С.В. Ильиной Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать. Педиатрическая фармакология. 2017. Т.14, №6; 514-519.
16. Зауэр К. Скользящая ситуация. В мире науки. Scientific American. 2018. №1-2. С. 145-150.
17. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Справочник поликлинического врача. 2017. № 1. 6-53.
18. Brian Henderson, John M. Ward, Derren Ready Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans: a triple A periodontopathogen?. 2010. J. Periodontology 2000; 54, (1)78105
19. Fine, N., Hassanpour, S., Borenstein, A., Sima, C., Oveisi, M., Scholey, J., et al. Distinct Oral Neutrophil Subsets Define Health and Periodontal Disease States. J. Dental Res. 2016;95 (8), 931–938.
20. Rudney J.D., Chen R., Sedgewick G.J. Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, and Tannerella forsythensis are components of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells. J Dent Res. 2005;84:59-63
21. Graves D.T., Oates T., Garlet G.P. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. J Oral Microbiol. 2011 Jan 17;3.
22. Haubek D., Ennibi O.K., Poulsen K., Vaeth M., Poulsen S., Kilian M. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. Lancet. 2008 Jan 19;371(9608):237-42. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60135-X
23. Ismail A. Darout, Jasim M. Albandar, Nils Skaug, Raouf W. Ali Salivary microbiota levels in relation to periodontal status, experience of caries and miswak use in Sudanese adults. J. Clin. Periodontology; 2002;29,5;411-420
24. Шастин Е.Н. Клинико-патогенетические подходы к совершенствованию терапии больных быстро прогрессирующим пародонтитом. Дисс. кандидат наук, Саратов-2021
25. Зауэр К. Скользящая ситуация. В мире науки. Scientific American. 2018. №1-2. С. 145-150.
26. Ильина С.В. Нерациональное использование антибиотиков в медицине. Педиатрическая фармакология. 2017. Т.14. №6; 508-514.
27. Дворецкий Л.И., Суворова М.П., Яковлев С.В. Ятрогенные события при антибактериальной терапии (Поражение легких). Антибиотики и химиотерапия. 2017. Т.62. №7-8; 80-88.

28. Самусенков В.О., Царев В.Н., Ипполитов Е.В., Подпорин М.С., Гор И.А. Результаты клинико-лабораторных исследований при комплексном лечении хронического пародонтита средней степени тяжести с применением фотодинамической терапии. *Российская стоматология*. 2021;14(3):3–8.
29. Зузова А.П., Забелин А.С. Инфекции полости рта и челюстно-лицевой области : практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: Макмах, 2007.
30. Еловикова Т.М., Гайсина Е.Ф., Приходкин А.С. Применение антибактериальных препаратов при агрессивных формах пародонтита. *Обзор литературы Проблемы стоматологии*, 2019, т. 15, №1, стр.10-15.
31. Hanssler F., Salenbauch N. Пародонтология как основа концепции лечения. *Новое в стоматологии*. 2015. 4;20-29.
32. Neugebauer J., Kistler F., Kistler S., Scheer M. Открытая деконтаминация. *Новое в стоматологии*. 2016 72-10.
33. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 192 с
34. Slots J. Research, Science and Therapy Committee. Systemic Antibiotics in Periodontics. *J Periodontol*. 2004;75:1553–65
35. Bono A., Brunotto M. Amoxicillin / metronidazole or scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Latinoam*. 2010; 23(3):196-203. PMID: 21638959.
36. Zhang Z., Zheng Y., Bian X. Clinical effect of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Periodontal Res*. 2016 Jun;51(3):275-83. doi: 10.1111/jre.12319. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26362529.
37. Zingale J., Harpenau L., Bruce G., Chambers D., Lundergan W. The effectiveness of scaling and root planing with adjunctive time-release minocycline using an open and closed approach for the treatment of periodontitis. *Gen Dent*. 2012 Jul-Aug;60(4):300-5. PMID: 22782041.
38. Mombelli A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2018 Feb;76(1):85-96. doi: 10.1111/prd.12147.

THE PROBLEM OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN DENTISTRY (PARADONTOLOGY) AT THE PRESENT STAGE (REVIEW OF LITERATURE)

Arutyunyan A.A.¹, Sarkisyan M.A. MD², Ponomareva A.G. MD³, Essayan L.K.⁴

¹ Postgraduate student of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Dentist, RF

² Doctor of Medical Sciences, Founder and Head of Translational Medicine and Telemedicine at JSC Sotsmedika-SkolkoVo, Chief Specialist-Consultant at Diez Dent Dental Clinics, RF

³ Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, RF

⁴ Professor, Head of the Department of Therapeutic Stomatology of YSU, Armenia

Summary

The problem of antibiotic resistance has become the main one in solving the problems of treatment of chronic generalized periodontitis, in the etiology of which periodontopathogenic microflora and its pathogenicity factors, including the formation of biofilms that transmit resistance genes, play an important role. The aim of the work is to analyze the literature data on the feasibility and effectiveness of antibiotics in terms of the genetic aspects of the etiology and pathogenesis of the emergence of microbiota antibiotic resistance in chronic inflammatory periodontal diseases.

**ՀԱԿԱՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ԿԻՐՈՄԱՆ ԽՆԴԻՐԸ ՍՏՈՄԱՏՈԼՈԳԻԱՅՈՒՄ (ՊԱՐԱԴՈՆՏՈԼՈԳԻԱ)
ՆԵՐԿԱ ՓՈԻԼՈՒՄ (ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ)**

Հարությունյան Ա.Ա.¹, Սարկիսյան Մ.², Պանոմարևա Ա.Գ.³, Եսայան Լ.Կ.⁴

- ¹ Մանրէաբանության, վիրուսաբանության, իմունոլոգիայի ամբիոնի ասպիրանտ, ստոմատոլոգ, Ռուսաստանի Դաշնության Առողջապահության նախարարության Մոսկվայի Ա.Ի. Եվդոկիմով անվ. բժշկության և ստոմատոլոգիայի պետական համալսարան
- ² գիտությունների դոկտոր, «Սոցմեդիկա-Սկոլկովո» ԲԲԸ-ի հեռաբժշկության հիմնադիր և ղեկավար, «Դիեգոենտ» ստոմատոլոգիական կլինիկաների գլխավոր մասնագետ-խորհրդատու
- ³ Մանրէաբանության, վիրուսաբանության, իմունոլոգիայի ամբիոնի պրոֆեսոր Ռուսաստանի Դաշնության Առողջապահության նախարարության Մոսկվայի Ա.Ի. Եվդոկիմով անվ. բժշկության և ստոմատոլոգիայի պետական համալսարան
- ⁴ ԵՊԲՀ թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, պրոֆեսոր, Հայաստան

Ամփոփում

Հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության խնդիրը դարձել է հիմնականը քրոնիկ ընդհանրացված պարոդոնտիտի բուժման խնդիրների լուծման գործում, որի պատճառաբանության մեջ կարևոր դեր է խաղում պարոդոնտոպաթոգեն միկրոֆլորան և դրա պաթոգենության գործոնները, այդ թվում՝ դիմադրողական գեներ փոխանցող բիոֆիլմերի ձևավորումը:

Աշխատանքի նպատակն է վերլուծել գրականության տվյալները հակաբիոտիկների իրագործելիության և արդյունավետության վերաբերյալ՝ խրոնիկ բորբոքային պարոդոնտալ հիվանդությունների ժամանակ մանրէների հակաբիոտիկների դիմադրության առաջացման պատճառաբանության և պաթոգենեզի առումով: