

Комплексное лечение больных с воспалительными заболеваниями пародонта, вызванными микст-инфекцией

Климентьев В.Г., Дюдюн А.Д., Гладышев В.В.,
Полион Н.Н., Куренной А.В.

Европейский стоматологический центр

Днепропетровская государственная медицинская академия.

Запорожский государственный медицинский университет

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТУ, ЩО СПРИЧИНЕНІ МІКСТ-ІНФЕКЦІЄЮ

Кліментьєв В.Г., Дюдюн А.Д., Гладішев В.В., Поліон Н.М., Куренний А.В.

Наведено результати обстеження 57 хворих з патологією пародонту. Клініко-лабораторне обстеження дозволило встановити полімікробний характер етіологічних агентів. Запропоноване комплексне лікування хворих із запальними захворюваннями пародонту дало добрий терапевтичний ефект.

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH THE INFLAMMATORY DISEASES OF PARODONTIUM CAUSED BY MIXED INFECTION

Klyment'ev V.G., Dyudyun A.D., Gladyshev V.V., Polyon N.M., Kurennyy A.V.

The results of examination of 57 patients with pathology of parodontium have been presented. By the use of clinical-and-laboratory examination the polymicrobial character of the etiologic agents has been ascertained. The offered complex treatment of patients with parodontium inflammatory diseases has yielded the good therapeutic effect.

Инфекционное поражение слизистой оболочки полости рта является одной из актуальных проблем современной стоматологии. Несмотря на усилия ученых и врачей стоматологов, проблема поражения пародонта по-прежнему имеет широкое распространение. Среднестатистический взрослый житель имеет от 10 до 15 разрушенных, удаленных или запломбированных постоянных зубов. Большинство больных, которые обращаются к врачу стоматологу, имеют патологическое состояние пародонта.

На рубеже XXI века сформировалось представление о микробиоте человеческого организма, как о еще одной структурной единице, покрывающей биологическим слоем слизистые оболочки и кожу человека. Такие бактериальные популяции представляют собой полимикробные консорциумы микроорганизмов, фиксированные на синтезированном микробной ассоциацией, полимерном матриксе. Такая форма существования предоставляет бактериям массу

преимуществ в условиях постоянного воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и защитных механизмов макроорганизма. В микробиологическом сообществе строго определены постоянные количественные и функциональные соотношения микроорганизмов. Природа постаралась так организовать микробное сообщество, чтобы оно сохранялось в течение всей жизни при максимальном колебании концентрации отдельных микробов, даже независимо от применения антибактериальных препаратов [1-3].

Консорциум микроорганизмов организуется в специальные сообщества для реализации определенной общей цели. Практика показала многократное увеличение эффективности существования микроорганизмов при такой организации. Микробиологические консорциумы организованы и сбалансированы по видовому составу и функциональному распределению членов сообщества. Специальные исследования показали, что у микроорганизмов – членов

микробной ассоциации, в сравнении с чистыми культурами бактерий, по-иному происходят многочисленные физиологические процессы, в том числе метаболизм и синтез биологически активных веществ. Сообщество микроорганизмов формирует единую генетическую систему в виде плазмид-кольцевых ДНК, которые несут поведенческий код для членов ассоциации и определяют их пищевые, энергетические и другие связи между собой и окружающей их средой [2-6].

Указанные сообщества получили специальное определение как социальное поведение «*quorum sensing*» микроорганизмов. Реакция микроорганизмов на изменение условий окружающей среды в сообществе существенно отличается от реакции каждого отдельного вида в монокультуре. Такая организация микроорганизмов обеспечивает им физиологическую и функциональную стабильность и, следовательно, является залогом конкурентного выживания в нише их жизнедеятельности. В организме макроорганизма специфическое преимущество такой организации заключается в обеспечении гомеостаза органов, нормальное функционирование которых зависит от состава населяющих их микробов. Преимущество коллективного реагирования микроорганизмов имеет и отрицательную сторону при ассоциации нормальной, условно патогенной и патогенной микрофлоры. На такие сообщества очень трудно воздействовать, применяя различные бактерицидные и бактериостатические препараты. Например, – лечение больных с заболеваниями этиологически полимикробного происхождения, когда чувствительность к антибиотикам микроорганизмов, ассоциированных в консорциумах, не соответствует таковой при определении ее в лабораторных тестах с чистыми культурами микроорганизмов. Возникающие ассоциации микроорганизмов, которые вызывают патологические состояния, проявляют резистентность к проводимой антибактериальной терапии. Все это создает необходимость в поиске, изучении и внедрении новых комплексных методов лечения больных с воспалительным поражением пародонта.

Слизистая полости рта человека богата на количественный и качественный состав резидентного, транзитного и условно патогенного биотопа. В последнее время большую актуальность приобретают поражения слизистой полости рта микроорганизмами, которые передаются преимущественно половым путем (ИППП); наиболее часто встречаются:

- хламидийная инфекция;
- микоплазменная инфекция;
- протозойная инвазия.

Контаминированность ИППП среди населения Украины значительна. Число лиц, инфицированных данной инфекцией, возрастает из года в год. В связи с широким распространением, многочисленными и нередко тяжелыми осложнениями, которые способствуют снижению рождаемости, росту врожденных аномалий, инвалидизации, а также в связи с трудностями диагностики и терапии, ИППП справедливо признаны серьезной проблемой международного здравоохранения [4-6].

По оценке ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 89 млн. новых случаев хламидиоза и около 200 млн. случаев трихомониаза. Высокая заболеваемость ИППП и возможность поражения различных органов и систем стимулируют рассматривать ИППП как междисциплинарную медицинскую проблему. Специфическое поражение слизистой полости рта не имеет выраженных патогномоничных клинических проявлений, позволивших заподозрить наличие ИППП как этиотропного агента. ИППП попадают на слизистую полости рта не только во время орально-генитальных контактов, но и при близком бытовом контакте, включающем общие предметы туалета (зубные щетки, полотенца), общую постель, загрязнение микробиологическим материалом кожи рук и другие факторы. Указанные микроорганизмы, попадая в микробную ассоциацию слизистой ротовой полости, участвуют в формировании новых консорциумов с характерными им свойствами. Одним из важнейших свойств является повышенная устойчивость к проводимой антибактериальной терапии.

В своей работе мы поставили задачу выявить этиологические агенты, участвующие в возникновении воспалительных заболеваний пародонта и разработать комплексное лечение больных с инфекционным поражением слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы исследования. Комплексному обследованию, лечению и наблюдению подлежало 57 больных с воспалительным поражением слизистой полости рта в возрасте от 19 до 55 лет (мужчин – 24, женщин – 33) и давностью заболевания от одного года до пяти лет.

Комплексное обследование больных включало микроскопические, культуральные, иммунологические (прямой и непрямой иммунофлюоресценции; иммуноферментного анализа) методы исследования.

Из целого ряда методов амплификации нуклеиновых кислот для диагностики микробиологического пейзажа пародонта нами использовались:

- полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- лигазная цепная реакция (ЛЦР);
- транскрипционная амплификация (ТА).

Молекулярно-биологические исследования позволяют обнаруживать инфекцию по нескольким молекулам ДНК при исследовании различных биологических материалов. Чувствительность метода составляет 96,5-99 %, а специфичность – 99,7-100 %.

В основу ЛЦР положено лигирование олигонуклеотидов, комплементарных определенной ДНК-мишени. Используется способность ДНК-лигазы соединять две пары комплементарных олигонуклеотидов после их гибридизации с последовательностями мишени *in vitro*. ЛЦР может применяться для анализа уретральных, эндоцервикальных, пародонтальных образцов материала и проб мочи, слюны. Чувствительность ЛЦР составляет 93,5-98 %, специфичность – 99 %.

ТА основана на применении амплификации посредством транскрипции и гибридизационной защиты для качественного определения рибосомной РНК в биологических образцах. В методе используют комплементарный ампликон одноцепочечный ДНК-зонд, несущий хемилюминесцентную метку. Меченый ДНК-зонд гибридизируется с ампликоном с образованием стабильного гибрида РНК–ДНК. Чувствительность метода оценивается в 96,1-98,1 %, специфичность – 99,3-99,5 %.

Для уточнения характера топического поражения пародонта применяли цифровую компьютерную радиовизографию и цифровую интраоральную видеокамеру.

Учитывая, что инфекционный процесс пародонта является результатом сложного воздействия консорциума микроорганизмов, состоящего из грампозитивных, грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов, а также простейших, микоплазм, хламидий и других видов биотопы, нами для лечения указанной категории больных был выбран комбинированный этиотропный препарат «Стиллат».

Комбинированный препарат «Стиллат» фирмы Мили Хелскере Лтд., Великобритания, который выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, содержит:

- гатифлоксацин сесквигидрат, эквивалентный гатифлоксацину, – 200 мг;
- орнидазол – 500 мг.

Гатифлоксацин является представителем четвертого поколения хинолонов – фторхинолонов и относится к бактерицидным химиопрепаратам. Наличие атома фтора в молекуле хинолонов способствует увеличению спектра антимикробной активности, биодоступности, оптимизации фармакокинетической способности, степени проникновения в органы, ткани, биологические жидкости, а также внутриклеточного депонирования. Гатифлоксацин оказы-

вает бактерицидное действие в отношении:

- а) грампозитивных микроорганизмов:
 - *Staphylococcus spp.*;
 - *Streptococcus spp.* (включая *Str. pneumoniae*);
- б) грамотрицательных микроорганизмов:
 - *E. coli*;
 - *Klebsiella spp.*;
 - *Enterobacter spp.*;
 - *Citrobacter spp.*;
 - *Haemophilus inf.*;
 - *Proteus spp.*;
 - *Providencia spp.*;
 - *Serratia spp.*;
 - *Salmonella spp.*;
 - *Shigella spp.*;
 - *Ps. Aeruginosa*;
 - *Neisseria spp.*;
 - *Bordetella pertussis*;
 - *Yersinia enterocolitica*;
- в) анаэробных микроорганизмов:
 - *Peptococcus spp.*;
 - *Clostridium spp.*;
 - *Fusobacterium spp.*;
 - *Bacteroides fragilis*.

Гибель возбудителя с минимальным высвобождением различных вредных компонентов микроорганизмов, благодаря воздействию гатифлоксацина на 2 и 4 типы топоизомеразы (ДНК-гидразы), является важным преимуществом фактором в сравнении с другими антибактериальными препаратами. Выраженное и быстрое бактерицидное действие гатифлоксацина не сопровождается значительным выделением липополисахаридов из микроорганизмов, способствуя минимизации побочных действий препарата. Гатифлоксацин относится к дозозависимым антибиотикам, – когда антибактериальная активность прямо пропорционально зависит от концентрации препарата в очаге поражения [10, 11].

Фармакокинетические свойства гатифлоксацина характеризуются:

- хорошим распределением в органах, тканях, клетках, биологических жидкостях;
- длительным периодом полувыведения;
- низкой степенью связывания с сывороточными белками;
- незначительным метаболическим изменением в организме;
- печеночными и почечными механизмами выведения;
- хорошей биодоступностью.

Фторхинолонам, в отличие от других антибиотиков, не свойственна плазмидная резистентность, что объясняет более низкую частоту развития резистентности микроорганизмов к ним. Наличие радикала 8-ОСН₃ в химической

формуле гатифлоксацина расширяет спектр антимикробного действия и значительно снижает возможность развития резистентности микроорганизмов [7, 8].

При пероральном приеме гатифлоксацин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, создавая максимальную концентрацию в сыворотке крови через 1-2 часа. Связывание гатифлоксацина с белками плазмы крови составляет менее 20 %. Гатифлоксацин хорошо проникает в биологические жидкости, создавая высокие концентрации в эпителии слизистых бронхо-легочных структур, сердца, костях, предстательной железе и секретах желёз. Гатифлоксацин хорошо накапливается в макрофагах и нейтрофилах, где его концентрация в 5-8 превышает концентрацию во внеклеточных жидкостях, приводя к выраженному внутриклеточному антибактериальному эффекту и стимулируя фагоцитарную и бактериолитическую активность нейтрофилов, что является положительным фактором при лечении урогенитальных инфекций. Степень биотрансформации гатифлоксацина составляет около 10 %, а проявляющиеся метаболиты, большая часть из которых обладает антибактериальной активностью, преимущественно выводится почками [8, 9].

Орнидазол – (α -хлорметил)-2-метил-5-нитроимидазол-1-этанол – обладает выраженным антипротозойным действием в отношении:

- *Trichomonas vaginalis*;
- *Tr. tenax*;
- *Tr. hominis*;
- *Entamoeba histolytica*;
- *Zombilia intestinalis*.

Антибактериальное действие орнидазола проявляется в отношении:

- а) облигатных анаэробов:
 - *Bacteroides spp.* (*B. fragillis*, *B. vulgaris*, *B. thetaiotamicron*, *B. distasonis*);
 - *Fusobacterium spp.*;
 - *Clostridium spp.*;
- б) анаэробных кокков:
 - *Peptostreptococcus spp.*;
 - *Peptococcus*.

Механизм действия орнидазола заключается в нарушении синтеза и структуры ДНК в результате сложных метаболических процессов с участием ферментативных систем, что приводит к гибели микроорганизма.

Всасывание препарата составляет 90 %. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение трёх часов. Связываемость орнидазола с белками крови составляет около 13 %. Препарат проникает в спинномозговую и другие жидкости организма и ткани. Коэффициент кумуляции после многократного приема орнидазола в дозе 500 мг через 12 часов равен 1,5.

Метаболизм орнидазола происходит в печени с образованием двух метаболитов с менее выраженной антипротозойной и антибактериальной активностью. Период полувыведения составляет около 13 часов. Орнидазол в основном выводится с мочой (63 %) и калом (22 %); около 4 % выводится через почки в неизмененном виде.

Показаниями к применению орнидазола являются:

- урогенитальный трихомониаз;
- кишечные и внекишечные формы амебиаза;
- бактериальный вагиноз;
- лямблиоз;
- хронические гинекологические воспалительные заболевания;
- пародонтоз.

Приведенная информация о свойствах современного комбинированного препарата «Стиллат» дает все основания на применение его в комплексном лечении больных хламидийно-трихомонадно-бактериальной инфекцией.

Главным принципом санации трихомонадной инвазии является индивидуальный подход к больному, основанный на тщательном анамнезе и всестороннем клинико-лабораторного обследовании. Терапия больных с протозойной инвазией должна проводиться в зависимости от топического диагноза. В качестве этиотропного лечения больных трихомонадной инвазией применяются нитроимидазолы, которые сами по себе не являются цитотоксичными для трихомонад, но их метаболические продукты оказывают губительное действие на возбудителя заболевания. Нитроимидазолы поступают в клетку диффузией и активируются в гидрогеносомах трихомонад. Здесь нитрогруппа отщепляется посредством пируват-ферродоксин-оксиредуктазы, в результате чего цитотоксические нитро-радикальные ионные интермедиаты расщепляют нити ДНК трихомонады.

Наблюдаемым больным с трихомонадным поражением слизистой полости рта назначали орнидазол по общепринятой методике.

Для местного лечения больных с поражением пародонта применяли биоцидный гуанидиновый полимер полигексаметиненгуанидин, который в концентрации 0,01-0,025 % подавляет активность большинства микроорганизмов, вызывающих инфекционное поражение слизистой полости рта. Полигексаметиненгуанидин относится к активноразрушающим веществам (АРВ) серии Гембар [8- 10].

АРВ серии Гембар обладают дезодорирующим действием, стабильны и не агрессивны, не образуют микропримесей токсичных промежуточных продуктов. Результаты токсиколого-гигиенических испытаний показали, что вещества серии Гембар относятся к IV классу опас-

ности (малотоксичные соединения), согласно ГОСТ 12.1.0076-76, при нанесении на кожу и при введении в желудок ($LD_{50} > 20000$ мг/кг и $LD_{50} > 5000$ мг/кг соответственно).

АДВ серии Гембар и их рабочие растворы не летучи, безопасны при применении, хранении и транспортировании и не требуют особых условий для хранения.

Бактерицидное действие растворов АДВ серии Гембар основывается на их широком спектре антимикробного действия по отношению к различным грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, в том числе:

- возбудителям туберкулеза, холеры;
- грибам;
- вирусам;
- возбудителям внутрибольничных инфекций.

Они способны одинаково эффективно воздействовать как на аэробную, так и на анаэробную микрофлору. Полимерная природа действующего вещества АДВ серии Гембар обеспечивает препарату пролонгированное антимикробное действие. Поскольку АДВ серии Гембар обеспечивают пролонгированный антибактериальный эффект и не возникает резистентность микроорганизмов, они показаны для борьбы с инфекционными агентами, устойчивыми к ряду антибактериальных средств [9, 10].

Активнодействующие вещества на основе полимерных гуанидинов представляют собой препараты с широким спектром антимикробного действия. Они обладают высокой стабильностью, низкой токсичностью и высокой бактерицидной активностью, хорошо распределяются в водных растворах, не имеют цвета и запаха, безопасны при использовании, хранении и транспортировании.

Бактерицидные свойства полимерных гуанидинов, в том числе полигексаметиленгуанидина, обусловлены наличием в их повторяющихся звеньях гуанидиновых составных, которые являются активным началом некоторых природных и синтетических лекарственных средств и антибиотиков. Гидрофобные полиэтиленовые звенья, соединяющие гуанидиновые комплексы, способствуют адсорбции молекул полимерной структуры гуанидина на фосфолипидных мембранах клеток. Проникая в микробную клетку, препарат блокирует действие ферментов, препятствуя репликации нуклеиновых кислот, угнетает дыхательную систему клетки, что приводит ее к гибели [10].

Полигексаметиленгуанидин не раздражает слизистые оболочки глаз и дыхательных путей, не вызывает кожно-раздражающего, кожно-резорбтивного, эмбриотоксического, мутагенного и канцерогенного действия, не обладает кумулятивным эффектом.

Для полноценной санации инфекционных агентов полости рта и улучшения репаративных процессов в пародонте, дополнительно проводили от 8 до 10 сеансов физиотерапевтического воздействия, используя диодный стоматологический лазер – *Diopal Dlm 980-10*.

Результаты и их обсуждение. Комплексное обследование наблюдаемых 57 больных с воспалительным поражением полости рта позволило выявить смешанную инфекцию. Полимикробный состав микробиоты был представлен:

- хламидиями – у 25 (43,9 %) больных;
- микоплазмами – у 25 (43,9%);
- трихомонадами – у 34 (59,6%);
- бактероидами – у 36 (63,2%);
- лептотрихиями – у 31 (54,4%);
- превотеллами – у 37 (64,9%);
- стафило- и стрептококками – у 47 (82,5%)

больных.

У всех наблюдаемых больных с патологией пародонта ассоциация выделенных микроорганизмов составляла не менее трех инфекционных агентов. Наиболее яркие клинические проявления воспалительного процесса пародонта были у больных с бактериально-протозойной инфекцией; у этой категории больных была очень ранняя слизистая, с серовато-грязным налётом и неприятным запахом.

Об эффективности предложенного метода лечения больных с патологией пародонта судили по результатам клинических и микробиологических показателей. Отдалённые результаты лечения контролировали во время диспансерного наблюдения в течение шести месяцев после проводимого лечения.

Комплексное лечение больных с воспалительным поражением пародонта показало положительные результаты уже на 3-4-й день лечения. К концу проводимой терапии клинические проявления поражения пародонта отсутствовали. Все наблюдаемые больные проводимое лечение переносили хорошо, случаев побочных реакций, требующих отмены применяемых препаратов или назначения дополнительного лечения, не зарегистрировано. Хороший клинико-терапевтический эффект отмечен у 56 (98,2 %) наблюдаемых больных. Один больной прекратил лечение по личной инициативе, не объясняя причин.

Всем больным после завершения лечения проводилось комплексное микробиологическое обследование для оценки полноценной санации от микробиологических агентов.

Больным после клинического и микробиологического излечения проводились различные виды протезирования, которые имели хороший терапевтический и косметический эффект.

Таким образом, полученные данные бли-

жайших и отдаленных результатов клинико-микробиологического наблюдения за больными с воспалительными заболеваниями пародонта показали хорошую переносимость и высокую эффективность предложенного нами метода комплексного лечения.

Применение комбинированного препарата «Стиллаат» дает возможность параллельно проводить санацию протозойной, хламидийной и бактериальной инфекций, что позволяет сократить время лечения больных с микст-инфекцией и получить хороший терапевтический эффект.

Выводы

1. Воспалительные процессы в пародонте вызываются ассоциацией микроорганизмов, объединённых в состав так наз. «биоплёнок», способных к сложной организации совместного выживания, проявляя при этом качественные и количественные преимущества.

2. Препарат «Стиллаат» является высокоэффективным полиэтиотропным препаратом для лечения больных с протозойно-бактериально-хламидийной микст-инфекций.

Применение в комплексном лечении больных с воспалительными явлениями пародонта полигексаметиленгуанидин фосфата (ПГМГФ) и диодного стоматологического лазера – *Diopal Dlm 980-10* позволило улучшить санацию и репаративные процессы слизистой полости рта.

На основании проведенного клинико-микробиологического наблюдения за эффективностью лечения больных микст-инфекцией пародонта и переносимостью предложенной терапевтической методики, можно сделать следующие

3. Клинико-микробиологическая эффективность препарата «Стиллаат» в комплексном лечении больных с микст-инфекционным поражением пародонта составила 98,2 %.

4. Высокая эффективность комплексного лечения больных с микст-инфекционным поражением пародонта позволяет рекомендовать предложенную методику для более широкого круга указанных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donlan R.M. Biofilms: Microbial Life on Surfaces // *Emerg Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 8, No 9. – P. 881-890.
2. Ryder M.A. Catheter-Related Infections: It's All About Biofilm // *Topics in Advanced Practice Nursing Journal.* – 2005. – Vol. 5, No 3. – P. 1-15
3. Garth A. J. et al. Biofilms in chronic wounds // *Wound Rep. Reg.* – 2008. – Vol. 16. – P. 37-44.
4. Olson M. et al. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics // *Can. J. Vet. Res.* – 2002. – Vol. 66, No 2. – P. 86-92.
5. Prince A.A. et al. Prevalence of biofilm-forming bacteria in chronic rhinosinusitis // *Am. J. Rhinol.* – 2008. – Vol. 22, No 3. – P. 239-245.
6. Кубанова А.А., Васильев М.М., Говорун В.М., Лазарев В.Н., Герман О.А. Современные подходы к диагностике и терапии латентной хламидийной инфекции уrogenитального тракта // *Вестн. дерматол. венерол.* – 2004. – № 3. – С. 6-10.
7. Sherrard J. European Guideline for management of vaginal discharge // *J. STD & AIDS.* – 2001. – Vol. 12 (Suppl. 3). – P. 73-77.
8. Березняков И.Г. Инфекции и антибиотики. – Харьков : Константа, 2004. – 447 с.
9. Arroll B., Kenealy T. Antibiotics for the common cold // *The Cochrane Library.* – 2002. – Issue 3. – CD000247.
10. Ефимов К. М., Гембицкий П. А., Снежко А. Г. Полимерные гуанидины – класс малотоксичных дезсредств пролонгированного действия // *Дезинфекционное дело.* – 2000. – № 4. – С. 21-24.
11. Методичні вказівки щодо застосування засобу Гембар з метою дезінфекції та передстерилізаційного очищення. - № 0238-01 від 08.05.01 р. / МОЗ України. – К., 2001. – 10 с.