

Заболевание пародонта – местная антисептическая терапия: проблема эффективности. Обзор литературы

З.С. Хабадзе¹, Ю.А. Генералова¹, В.С. Шубаева¹, С.М. Абдулкеримова², Ю.А. Бакаев², О.С. Морданов²

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Частная стоматологическая практика, Москва, Россия

Резюме

Целью данной обзорной статьи является анализ актуальных данных относительно применения антисептических средств в терапии пародонтита, развития резистентности пародонтопатогенов к антисептическим агентам на примере хлоргексидина, цетилпиридиния хлорида и гексетидина. Пародонтопатогены являются неотъемлемой частью комменсальной микрофлоры полости рта, но в определенных условиях и под влиянием этиологических факторов их количество начинает прогрессивно расти, что повышает риск инициации заболеваний пародонта посредством возникновения агрессивной биопленки на зубах.

Материалы и методы. Было произведено изучение публикаций в электронных базах данных PubMed и Google Scholar в ходе систематического обзора литературы. Включены статьи, содержание которых касается данных по антисептическим агентам, а именно – хлоргексидину, цетилпиридиния хлориду и гексетидину, а также их влияния на пародонтопатогены и возможности развития у них резистентности относительно данных антисептиков.

Результаты. В ходе обзора было рассмотрено 127 статей. После анализа литературы по критериям включения итоговое количество составило 94 публикации.

Выводы. Исходя из проанализированных данных, мы пришли к выводу, что антисептическая обработка полости рта и зон поражения при пародонтите является неотъемлемой частью терапии данного воспалительного заболевания как дополнение к протоколу механической обработки. Особую активность в отношении пародонтопатогенов показал хлоргексидин в местных формах доставки.

Ключевые слова: пародонтит, резистентность пародонтопатогенов, хлоргексидин, цетилпиридиния хлорид, гексетидин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Periodonal disease – local antiseptic therapy: problem of efficiency. Literature review

Z.S. Khabadze¹, Y.A. Generalova¹, V.S. Shubaeva¹, S.M. Abdulkirimova², Y.A. Bakayev², O.S. Mordanov²

¹ Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

² Private dental practice, Moscow, Russia

Abstract

The purpose of this review article is to analyze the current data on the use of antiseptics in the treatment of periodontitis, development of resistance of periodontopathogens to antiseptic agents using the example of chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and hexetidine.

Periodontal pathogens are an integral part of the commensal microflora of the oral cavity, but under certain conditions and under the influence of etiological factors, their number begins to progressively grow, which increases the risk of initiation of periodontal diseases through the formation of aggressive biofilm on the teeth.

Materials and methods. The study of publications was produced in the electronic databases such as PubMed and Google Scholar in the course of a systematic review of the literature. Included articles contain information about antiseptic agents which are chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and hexetidine, as well as their effect on periodontopathogens and the possibility of developing resistance in them against these antiseptics.

Results. 127 articles were viewed during the review. After analyzing the literature for inclusion criteria, the total number of publications has become 94.

Conclusions. According to the analyzed data, we have found that antiseptic treatment of the oral cavity and lesions in periodontitis is an integral part of the treatment of this inflammatory disease, as an addition to the mechanical treatment protocol. Chlorhexidine in local forms of delivery has shown particular activity against periodontopathogens.

Key words: marginal periodontitis, resistance of periodontal pathogens, chlorhexidine, cetylpyridinium chloride, hexetidine.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Пародонтит – это сложное инфекционное заболевание, приводящее к поражению мягких и твердых тканей, являющихся поддерживающим аппаратом зуба. В условиях нынешних реалий пародонтит, да и в целом заболевания пародонта, представляют собой обширную проблему в современной стоматологии с распространенностью

20–50% у населения мира, из которых 11,2% – тяжелые случаи [58, 59].

Этиологические факторы возникновения пародонтита разнообразны, и их классифицируют с учетом возможности коррекции, т. е. выделяют модифицируемые и немодифицируемые. К первым относятся такие факторы, как курение табака [60], ожирение [61, 62, 63, 64], стресс [65],

заболевания, вызываемые лекарственными средствами [66], и, конечно же, плохая гигиена полости рта [67]. К немодифицируемым факторам относятся беременность [68, 69], остеопороз [70], гематологические заболевания [71, 72] и многое другое.

Пародонтит имеет тенденцию к возникновению в зрелом возрасте [73], однако не исключено прогрессирование данного заболевания в детстве или юности.

Несмотря на то что пародонтит – это многофакторное заболевание, основной причиной его возникновения считается образование бактериальной пленки, поддесневых зубных отложений. Полость рта обсеменена многообразными комменсальными микроорганизмами, многие из которых представляют собой пародонтопатогены, которые в обычных условиях оказывают полезное действие, предотвращая рост и колонизацию потенциально вредных микроорганизмов [74]. Тем не менее увеличение количества комменсальных пародонтопатогенов повышает риск инициации заболеваний пародонта посредством возникновения агрессивной биопленки на зубах. Хорошая гигиена полости рта, регулярная профилактика и мотивация пациента способствуют уменьшению риска возникновения заболеваний пародонта, однако при недостаточном уровне гигиены биопленка имеет тенденцию к минерализации и отложению в виде зубного камня (над- и поддесневого). Если же стоматологом не будут приняты меры по устранению обозначенных выше факторов, в конечном итоге это приведет к возникновению гингивита, а это состояние способно перейти в пародонтит. Таким образом, если вовремя принимать соответствующие меры по устранению иницирующих пародонтит факторов, это состояние вполне возможно избежать.

На раннем этапе лечения пародонтит имеет отличный прогноз по реконвалесценции, однако, исходя из всего вышесказанного, если вовремя не предпринять меры по устранению данного состояния, это может привести к обширному повреждению зубных рядов.

Ученый и исследователь W.D. Miller был одним из первых, кто предположил, что применение растворов для орошения полости рта на основе антисептиков оказывает положительный эффект в терапии заболеваний пародонта [75]. Результаты многих клинических испытаний доказали, что местное применение различных антисептических агентов, а особенно хлоргексидина, оказалось эффективным при лечении и профилактике гингивита, однако использование местных противомикробных препаратов при лечении пародонтита, при котором микроорганизмы изолируются биопленками в глубине пародонтальных карманов, было менее эффективным. Результаты многих клинических испытаний показали, что орошение или полоскание антиминокробными средствами в качестве самостоятельного лечения пародонтита было недостаточным для устранения или контроля болезней пародонта из-за присущей биопленкам устойчивости к противомикробным препаратам [76].

Исходя из вышесказанного, мы считаем актуальным вопросом определение места и целесообразности антимикробной терапии в лечении заболеваний пародонта.



Для этого следует изучить микробный ландшафт бактериальной флоры, ассоциированной с пародонтальными биопленками, а также широко используемые антисептические средства и их влияние на данные микроорганизмы, возможность создания резистентных антисептикоустойчивых и перекрестно-устойчивых штаммов, что предположительно может скомпрометировать успешность проводимого лечения.

Цель

Детализация механизмов действия и противомикробных свойств антисептических средств (хлоргексидин, цетилпиридиния хлорид, гексетидин), применяемых в рамках терапии пародонтита. Обобщение и анализ различных данных о наличии и распространенности приобретенной резистентности у пародонтопатогенных бактерий при использовании химиотерапевтических средств.

Материалы и методы

Написание представленного обзора литературы произведено в ходе поиска и последующей систематизации информации, полученной в ходе поиска в электронных базах данных Google Scholar, PubMed, а также приставных списках литературы на русском и английском языках.

При выполнении поиска использовались следующие термины и их сочетания: антисептики в терапии пародонтита, локальные системы доставки веществ при пародонтите, минимальная ингибирующая концентрация хлоргексидина (цетилпиридиния хлорида, гексетидина), этиология пародонтита, биопленки, базисная терапия пародонтита, микробные комплексы при пародонтите, гены резистентности к антисептикам, приобретенная резистентность пародонтопатогенов к хлоргексидину (цетилпиридинию хлориду, гексетидину), antiseptics in treatment of marginal periodontitis, local delivery systems for antiseptics, minimum inhibitory concentration of chlor-

hexidine (cetylpyridinium chloride, hexetidine), etiology of periodontitis, biofilms, basic therapy of periodontitis, microbial complexes in periodontitis, antiseptic resistance genes, acquired resistance of periodontal pathogens to chlorhexidine (cetylpyridinium chloride, hexetidine), bacterial resistance, susceptibility, biocide, disinfectant, chlorhexidine, quaternary ammonium compound.

В работу включены публикации и исследования, содержание которых описывает следующее:

- этиология пародонтита, место микроорганизмов в возникновении воспалительных заболеваний пародонта;
- механизмы действия распространенных в стоматологической практике антисептических средств (хлоргексидин, цетилпиридиния хлорид, гексетидин) на микроорганизмы, в том числе пародонтопатогены;
- эффективность хлоргексидина, цетилпиридиния хлорида, гексетидина против пародонтопатогенов, минимальные ингибирующие концентрации представленных антисептиков для МО полости рта;
- возникновение резистентных микроорганизмов, пути формирования устойчивости к хлоргексидину, цетилпиридиния хлориду, гексетидину.

Были выбраны следующие критерии исключения:

- публикация статьи в электронных/печатных источниках ранее 2002 года;
- отсутствие описания микробного начала пародонтита в исследованиях, информация которых базировалась на определении резистентности микроорганизмов полости рта только к антибиотикам.

Рассмотрение и анализ отобранных в ходе поиска статей производились в несколько этапов. Первым критерием отбора являлся выбор исследований, названия которых включали в себя как минимум 1 поисковое значение на русском или английском языке из представленного выше списка. Далее исключались работы, датированные позднее чем 2002 год. На последнем этапе было произведено изучение содержания полнотекстовых вариантов отобранных статей.

Инструмент Cochrane Collaboration был использован для оценивания риска возникновения систематической ошибки [55, 56], причем тесты были произведены на каждом из этапов отбора согласно Higgins et al. [56]. Уровни систематической ошибки следующие: низкий – все критерии выполнены; умеренный – отсутствует один критерий; высокий – два или более критерия отсутствуют; неясный – мало деталей для принятия решения.

Результаты

В ходе обзора литературы было идентифицировано 124 статьи, из которых 27 приходилось на базу PubMed, 97 – Google Scholar. После проведения отбора по критериям исключения итоговое количество работ составило 94. В отобранных статьях были проанализированы актуальные данные относительно антисептической терапии пародонтита, структурированы основные возникновения резистентности к противомикробным средствам у микроорганизмов полости рта, в том числе пародонтопатогенных.

Обсуждение

Пародонтит и биопленки. Концепция применения антисептических средств

Лечение заболеваний пародонта является достаточно сложным мероприятием, требующим активного вовлечения как врача-стоматолога, осуществляющего необходимые процедуры на «офисном» уровне, так и самого пациента. Заинтересованность пациента в улучшении состояния полости рта, в том числе и при наличии заболеваний пародонта, является своеобразным камнем преткновения, так как даже после надлежащей профессиональной гигиены и механического удаления всех назубных отложений долгосрочный результат может быть неудовлетворительным у пациентов, не выполняющих данные врачом рекомендации по поддержанию адекватного уровня гигиены. Также стоит отметить, что обнаружение связей между пародонтитом и различными соматическими заболеваниями ставит лечение пародонтита на новый уровень сложности и диктует необходимость в междисциплинарном взаимодействии специалистов различных узких медицинских специальностей с врачом-стоматологом [8, 30, 39].

Как уже было сказано ранее, терапия любой из форм пародонтита представляет собой комплексное мероприятие, основными целями которого являются снижение микробной нагрузки, элиминация пародонтопатогенов и создание условий для прохождения последующей регенерации тканей. Некоторые МО способны существовать как в планктонном виде, так и в составе биопленок. Биопленочный тип роста является благоприятным для бактерий, так как они образуют трехмерные структурированные сообщества с каналами для транспортировки питательных веществ, продуктов жизнедеятельности и сигнальных молекул [12, 20, 22]. основополагающими принципами формирования биопленки являются ее динамическая природа и последовательная смена фаз ее созревания:

- 1-я фаза: формирование «базисного» слоя из неорганических и органических молекул;
- 2-я фаза: начальное взаимодействие МО с субстратом с помощью различных структур (фимбрии, пили, жгутики, гликокаликс);
- 3-я фаза: активизация молекулярно-специфических взаимодействий между поверхностными структурами бактерий и субстратом (электростатическое притяжение, ковалентная и водородная связи, гидрофобные взаимодействия);
- 4-я фаза: рост бактериальных колоний и дальнейшее расширение биопленки;
- 5-я фаза: деградация.

Микроорганизмами, способными к биообращению, т. е. образованию биопленок, являются, например, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus mitis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus mutans* и *Actinomyces naeslundii* [13, 14]. Толщина зрелых биопленок, по-видимому, регулируется таким образом, чтобы обеспечить максимальное усвоение питательных веществ [12, 20]. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* часто выделяют из очагов хронического пародонтита.

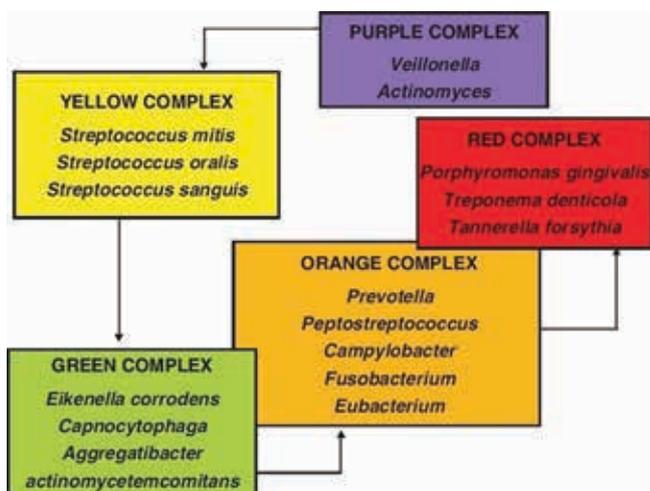


Рисунок 1. Микробные комплексы, ассоциированные с пародонтизом [14]

донтита, они представляют собой «красный комплекс» бактериальных видов, которые связаны с клиническим прогрессированием заболевания [33].

Ассоциации микроорганизмов (био пленки) вследствие наличия обширного количества факторов (защитные функции матрикса био пленки, «дрейф» генов и выработка бактериями ферментов устойчивости к лекарственным средствам, меньшая чувствительность к фагоцитозу и факторам адаптивного иммунного ответа организма) являются в той или иной мере лимитирующим фактором в оценке эффективности применяемых антисептических средств из-за большей степени устойчивости к ЛС по сравнению с планктонными МО. Также стоит иметь в виду, что поверхностные слои био пленки более восприимчивы к антисептикам по сравнению с внутренними, что было показано на примере раствора хлоргексидина [22, 30, 32, 36]. Именно поэтому целесообразным считается комбинированное применение медикаментозного и механического воздействия на вовлеченные в воспаление ткани [9–14, 20, 22, 27]. Регулярное качественное механическое разрушение микробных био пленок, проводимое в контексте первой фазы базовой терапии пародонтита, крайне важно для профилактики и лечения. Происходит нарушение единства структуры био пленки, снижение силы ее адгезии к поверхности корня зуба под действием механических факторов (например, *scaling and root planning* – SRP), что ведет к первичному снижению уровня обсемененности и разрозненному расположению МО в пределах пораженной зоны. Но одного лишь механического действия зачастую недостаточно для эффективного устранения всей пародонтопатогенной флоры. Недостижимые для инструментов локации – зоны фуркации, глубокие участки пародонтальных карманов и др. – могут остаться недообработанными, вследствие чего остатки микробных сообществ в этих местах послужат фактором для прохождения микробной реколонизации очищенного участка.

Бактерии вне организованных комплексов более восприимчивы к лекарственным средствам, что определяет эффективность сочетанного, дальнейшего применения

химиотерапевтического протокола лечения в целях контроля биообращения путем замедления роста назубных отложений и микробных конгломератов [2, 5, 9–11, 34].

Фармацевтической промышленностью синтезируется большое количество антисептических средств на растительной и/или синтетической основе, которые могут быть использованы в терапии пародонтальных патологий, наиболее часто используемые препараты – это хлоргексидин, цетилпиридиния хлорид, гексетидин, повидон-йод и другие в виде растворов, гелей и мазей, пародонтальных повязок, микро частиц и других форм [2, 9–12, 32]. Стоит упомянуть, что местные системы доставки антисептических и антимикробных препаратов (пленки, волокна, гели, микро- и наночастицы, чипы) являются предпочтительными, поскольку они обеспечивают создание высокой концентрации препарата в пародонтальном кармане и десневой жидкости по сравнению с растворами для полосканий и инстилляций, тем самым уменьшая неблагоприятные системные побочные эффекты [7, 15–19, 40, 45]. Но, к сожалению, местная антисептическая терапия сопряжена с наличием некоторых лимитирующих факторов, таких как постоянное выделение десневой жидкости (секреция ее может выражено увеличиваться на фоне воспаления тканей пародонта), быстрая реколонизация тканей микробами после механической обработки, что определяет особые требования к применяемым веществам и способам их введения:

- Лекарственное средство охватывает весь массив тканей в зоне поражения.
- ЛС имеет высокую концентрацию (выше МИК) в течение определенного периода времени.

Антисептики, представляющие собой антимикробные вещества преимущественно широкого спектра действия, могут быть использованы как для индивидуального применения пациентом в домашних условиях (полоскания для полости рта, ротовые ванночки, поддесневые ирригации, аппликации мазей, гелей и других форм на слизистые оболочки), так и для специализированного применения врачом в условиях стоматологического кабинета (профессиональная поддесневая ирригация, инстиллюция растворов в пародонтальные карманы, контролируемое воздействие путем аппликаций гелей, мазей, лечебных повязок, лекарственных пленок) [2, 4, 15–19].

Проблема возникновения устойчивых к используемым в стоматологической практике антисептикам микроорганизмов также остро стоит в терапии заболеваний пародонта. Бесконтрольное применение пациентами различных дезинфицирующих растворов, спонтанная отмена их применения могут послужить основой для развития широкой приобретенной резистентности, что еще сильнее осложнит и так многоступенчатую длительную терапию пародонтита.

В настоящем обзоре будут освещены некоторые антисептические средства, механизмы их действия, возможные способы доставки в очаг поражения, а также вопросы развития резистентных микроорганизмов как результат длительной терапии.

Хлоргексидин

На протяжении последних десятилетий в различных областях медицины использование хлоргексидина (ХГС) становится все более распространенным [4, 10]. Первое его применение в стоматологической практике датируется концом 1960-х годов, в то время как синтез данного вещества был произведен компанией Imperial Chemical Industries в Великобритании в начале 1950-х годов в рамках широкого скрининга препаратов с возможной активностью против малярии [8, 26, 30, 42, 43, 46].

Хлоргексидин, представляющий собой катионный детергент, широко используется в стоматологии для снижения микробной нагрузки в полости рта перед проводимым лечением, профилактики и лечения заболеваний пародонта, заключительной ирригации корневых каналов в ходе эндодонтического лечения. К сожалению, применение данного вещества не показало положительной тенденции к уменьшению поддесневых зубных камней у пациентов, сомнительной является и его роль в профилактике и стабилизации кариозного процесса [4]; в сочетании с ксилитом вызывает синергетический эффект, повышает чувствительность микроорганизмов к цефалоспорином, левомицетину, канамицину и неомицину [2].

Он обладает широким антимикробным спектром действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, включая такие пародонтопатогены, как *T. Denticola*, *Porphyromonas Gingivalis* и *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* и др., грибов, дерматофитов и липофильных вирусов [2–4, 24, 28–30, 32]. По данным авторов, в малых концентрациях (0,02–0,06%) он оказывает бактериостатический эффект, изменяя осмотический баланс клетки, приводя к потере до 50% ионов калия, фосфора и других, а в высоких (>0,12%) – бактерицидный, путем цитолиза ведущий к полному высвобождению основных внутриклеточных компонентов, в том числе нуклеотидов, к изменению белковой структуры клетки и преципитации цитоплазматических белков [3, 9, 10, 40, 42]. ХГС является золотым стандартом как компонент средств для поддержания гигиены полости рта (зубные пасты, ополаскиватели, гели и мази) [5], но его фармакологическая активность не безгранична – первично нечувствительными могут быть некоторые штаммы бактерий, например, мультирезистентный и метициллинрезистентный, ванкомицинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA, VRSA), несущий, по крайней мере, один ген устойчивости к антисептическим средствам, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, кислотоустойчивые формы бактерий, споры, внешние клеточные слои которых образуют непроницаемый барьер для проникновения ХГС [2, 3, 9, 10]. Хлоргексидин обладает субстантивностью и остается связанным с мягкими и твердыми тканями до 8–12 ч, что позволяет оказывать полноценное фармакологическое действие в ротовой полости [4, 5].

Глюконат хлоргексидина плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его средний уровень в плазме крови достигает пика 0,206 мг/г у человека через 30 мин. после приема дозы препарата 300 мг. Не метаболизируется, экскреция происходит преимущественно с фекалиями (~90%) [4].

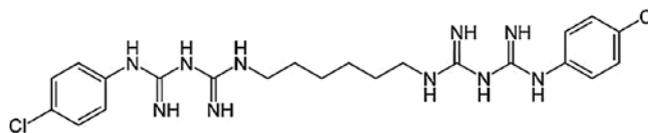


Рисунок 2. Химическое строение хлоргексидина [42]

Химия и механизм действия хлоргексидина следующие:

ХГС, представляющий собой катионный бигуанид (состоит из двух хлоргуанидных цепей, соединенных центральной гексаметиленовой цепью), плохо растворим в воде, поэтому для достижения необходимых показателей водорастворимости его конъюгируют с кислотами, например глюконовой [2, 3, 10]. Биологическая активность представленной молекулы опосредована атомами хлора, расположенными на фенольных кольцах, около 27% активного хлора выделяется медленно. Пространственно – это симметричная бис-бигуанидная молекула, несущая два положительных заряда при физиологическом pH [42].

Принцип действия катионного антисептика построен на взаимодействии положительно заряженной молекулы хлоргексидина и отрицательно заряженной бактериальной клеточной стенки (фосфатгруппы тейхоевых кислот у Гр+ бактерий и липополисахаридов у Гр- МО), то есть ЦПМ и мембрансвязанные ферменты являются «первыми мишенями» ХГС [10, 26, 28, 32]. Бактериальная цитоплазматическая мембрана состоит из фосфолипидного бислоя со встроенными белками. Фосфолипидный бислой стабилизируется двухвалентными катионами, такими как Ca^{2+} , образуя гидрофобную среду, которая необходима для функциональной активности встроенных протеинов. Антисептик связывается с «головками» фосфолипидных групп и вытесняет двухвалентные катионы, приводя к нарушению целостности ЦПМ. Прогрессирующее снижение текучести наружного фосфолипидного слоя, сочетающееся с образованием гидрофильных участков, отрицательно влияет на осморегуляцию и метаболическую активность цитоплазматической мембраны и связанных с ней ферментов. Вторичные же эффекты, происходящие при наличии высоких концентраций вещества, опосредованы цитолизом клеток, коагуляцией и осаждением внутриклеточных компонентов [42].

Не стоит исключать из рассмотрения различия в строении клеточной стенки Гр+ и Гр- микроорганизмов, так как наружная мембрана у грамотрицательных бактерий может выступать в качестве некоего барьера для ХГС и впоследствии способна ограничивать его антибактериальную активность [42]. Некоторыми авторами подтвержден факт, что данный антисептик более активен в отношении Гр+ МО [4, 5, 9, 38], хотя есть и противоположные мнения исследователей [8]. Бактерии в биопленках более устойчивы к ХГС, так как он не может достигнуть внутренних слоев из-за недостаточного проникновения. Кроме того, эффективность антисептической дезактивации биопленок ополаскивателями для полости рта зависит от дозы и времени их воздействия [22].

Данные некоторых исследований позволяют сделать предположение о том, что раствор ХГС в качестве дополнительной противомикробной меры к SRP не дает выраженных преимуществ с точки зрения улучшения клинических результатов лечения пародонтита. Однако М. Guarnelli и соавторы в своей работе продемонстрировали благотворное влияние добавления хлоргексидина к ультразвуковому протоколу лечения пациентов, страдающих агрессивным пародонтитом. Снижение количества P. Gingivalis, T. Forsythia и P. Intermedia, индуцированное антисептиками, приводит к улучшению клинических показателей пародонтального комплекса. Низкие дозы ХГС снижают IL-1 β -индуцированную секрецию PGE2, IL-6, IL-8 и MMP-1 фибробластами десны [28].

Вопросы эффективности различных систем доставки хлоргексидина

1. Растворы для полоскания полости рта

Хлоргексидин в виде растворов для полоскания (в чистом виде или в комбинации с другими активными веществами) является широко используемым средством среди пациентов для поддержания гигиены полости рта, профилактики и лечения заболеваний пародонта. Именно эта форма является самой частой для применения в домашних условиях, так как не требует особых навыков со стороны пациента и не занимает много времени, безболезненна. Но, к сожалению, при кратковременной экспозиции ХГС в полости рта невозможно достичь оптимальной подавляющей концентрации, производящей бактерицидный эффект, и времени пребывания лекарственного вещества в зоне поражения, в частности, в зоне пародонтальных карманов, что делает его применение сомнительным в рамках лечения пародонтита [36].

Авторы полагают, что хлоргексидина биглюконат в форме раствора обладает оптимальной бактерицидной активностью, в том числе в отношении некоторых пародонтопатогенов, и способен снизить микробную нагрузку в полости рта [4, 5, 9, 20, 21, 44]. Так, в исследовании антимикробной активности ряда ополаскивателей для полости рта в ходе теста на диффузию в агаре было выявлено, что растворы хлоргексидина 0,05% «Parodontosan oral rinse» (Швейцария) и 0,2% «Meridol Med» (Швейцария) показали выраженную антимикробную активность, наблюдаемую в зоне ингибирования роста МО, диаметром > 10 мм (P. Gingivalis – 38 мм, F. Nucleatum – 28 мм, T. Forsythia – 11 мм для 0,05% ХГС; P. Gingivalis – 28 мм, F. Nucleatum – 33 мм, T. Forsythia – 50 мм для 0,2% раствора). Причем оптимальное соотношение антимикробной активности к цитотоксичности в отношении фибробластов было определено авторами применительно к ополаскивателю № 3, которым являлся 0,05% «Parodontosan oral rinse» [21]. В другом опыте, оценивающем целесообразность применения в экспериментальной группе 0,2% раствора хлоргексидина биглюконата в качестве раствора для полоскания рта и 1% геля ХГС для чистки языка один раз в день, было отмечено, что на 1-е, 2-е и 4-е сутки в экспериментальной группе модифицированный индекс Турески был ниже по сравнению с контролем [27].

Но не стоит забывать о том, что биопленки, ассоциированные с пародонтитом, могут быть более устойчивы к ХГС, чем МО в экспериментальных условиях в тестах на диффузию в агаре, из-за плохого проникновения в глубокие слои матрикса, что является своеобразным лимитирующим фактором для экстраполирования полученных данных на клиническую практику врача-стоматолога. Также имеются данные, что ингибирование роста зубного налета *in vivo* требует применения 10 мл раствора на основе хлоргексидина 0,2% два раза в день в течение 60 секунд для полоскания, но даже после этого значительное количество биопленочных бактерий оставалось жизнеспособным [22]. Несмотря на то что раствор хлоргексидина обладает субстантивностью, полагают, что он оказывает только временное воздействие на бактериальные биопленки полости рта и не может быть единственным средством, способствующим полноценному выздоровлению. Кроме того, антисептики широкого спектра действия могут влиять на эндогенную микробиоту полости рта не только в сторону снижения микробной нагрузки, но и селективного отбора более стойких микроорганизмов, вследствие чего существует риск возникновения дисбиоза полости рта. Так, в опыте Chatzigiannidou I. и соавторов был продемонстрирован сдвиг состава микрофлоры полости рта до применения хлоргексидина с преобладания вейлонелл и стрептококков в сторону увеличения количества фузобактерий вплоть до 90% в одном из образцов [31]. После трех месяцев применения хлоргексидина биглюконата в виде полосканий полости рта и последующей его отмены микробная нагрузка полости рта возвращается к базальному уровню [4].

В рамках кратковременного применения растворы на основе хлоргексидина являются хорошим подспорьем в контроле микробной нагрузки. Но стоит отметить, что существует явная потребность в альтернативных подходах к введению ХГС в очаг пародонтального поражения, в ходе которого будет минимизировано действие на микробиоценоз и микробные ниши полости рта в общем.

2. Гели и пленки на основе хлоргексидина

Местное применение хлоргексидина в виде гелей и дентальных адгезивных пленок достаточно давно практикуется врачами-стоматологами. Для получения геля на основе ХГС желатирующий агент (производное целлюлозы) растворяют в горячей воде, добавляют раствор соли хлоргексидина в различных концентрациях. Добавление мукоадгезивных полимеров позволяет контролировать высвобождение активных ингредиентов и стабильность лекарственной формы в полости рта. Процентное содержание гелеобразующего агента может быть различным в зависимости от конкретного производителя. Различные составы на основе хлоргексидина обладают хорошей солюбилизующей эффективностью в отношении выделения активного ингредиента. Например, гели, содержащие 3% карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) и 3% гидроксипропилметилцеллюлозы (ХПМК), имеют более низкую растворимость, чем та же лекарственная форма, но состоящая только из 3% гидроксипропилцеллюлозы (ГПК).

Водорастворимый хлоргексидиновый гель, адгезивный хлоргексидиновый гель, по мнению авторов, способны в некоторой степени улучшить клинические параметры после SRP по сравнению с изолированным применением механических методов лечения пародонтита [4]. «Chlosite gel» представляет собой 1,5% хлоргексидиновый гель на основе ксантана, контролирующего высвобождение препарата. При местном применении в зоне пародонтального кармана должен обеспечивать высокую концентрацию активного вещества в десневой жидкости после SRP по сравнению с ополаскивателями для полоскания рта на основе ХГС. Контролируемый степенью набухания матрицы деградационный процесс обеспечивает длительное высвобождение препарата в течение 10–30 дней после аппликации. Данный гель содержит комбинацию двух активных веществ – 0,5% диглюконат хлоргексидина (быстрое высвобождение) и 1% дигидрохлорид хлоргексидина (медленное высвобождение). Диглюконат хлоргексидина высвобождается в первый же день и достигает концентрации более 100 мкг/мл, сохраняющейся в среднем 6–9 дней и значительно превышающей МИК для хлоргексидина (0,10 мкг/мл), вследствие чего способен подавлять рост *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *C. rectus*, *T. forsythia*, *H. aphrophilus* и других микроорганизмов в пределах рамок их чувствительности к ХГС, вне случаев возникновения приобретенной резистентности. В исследовании продемонстрировано статистически значимое снижение клинических параметров (PI, GI, PPD и CAL) при применении Chlosite gel+SRP по сравнению только с SRP [7].

Имеются данные о том, что введение поддесневого хлоргексидинового геля временно уменьшает кровоточивость при зондировании, причем клинический эффект совпадает с микробиологическими изменениями в сторону подавления пародонтопатогенной флоры, но также нельзя с точностью заявить, что применение геля на основе ХГС приведет к быстрому восстановлению клинических показателей без привязывания данных к эффектам, получаемым только после SRP [35, 38]. Исходя из данных одного из проанализированных исследований, нет статистически значимой разницы в применении стандартного 1% водорастворимого ХГС геля и адгезивного гидрофобного хлоргексидинового геля. При использовании обоих препаратов было отмечено снижение активности ряда ферментов десневой жидкости, а именно нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы. Также через 3 и 6 месяцев после начала лечения клинические показатели (API, ОНУ-S, кровотечение при зондировании, глубина зондирования и уровень клинического прикрепления) значительно улучшились в обеих группах (испытуемая группа получала гидрофобный гель один раз в два дня в течение 14 дней, контрольная группа получала 1% водорастворимый ХГС гель дважды в день) без существенных различий между пациентами [5]. Достаточно частой комбинацией лекарственных средств в пародонтальной терапии является сочетание хлоргексидина и метронидазола, она оказывает эффективное антибактериальное действие на микрофлору пародонтальных карманов.

Дентальные пленки «ДипленДента Х», содержащие биглюконат хлоргексидина, также могут использоваться

как дополнительное средство в поддерживающей терапии пародонтита. Они содержат 0,01–0,03 мг/см² ХГС, растворимы и в отличие от некоторых гелей, помещаемых в зону пародонтального кармана, апплицируются гидрофильной стороной на десну после механической обработки пораженной зоны для местного пролонгированного выделения активного вещества, курс до 7–10 дней [2, 3].

3. Пародонтальные «чипы» с хлоргексидином

Успех местного лечения пародонтита отражается не только в улучшении клинических показателей, но и в изменении микробиологического состава поддесневой флоры. Следует добиться существенного сокращения комменсальной флоры или полного уничтожения пародонтопатогенов для стабилизации и/или улучшения течения заболевания.

Одной из форм пролонгированного местного применения хлоргексидина является использование биоразлагаемых чипов, помещаемых в пародонтальные карманы. Примером такой системы является PerioChip, содержащий 2,5 мг глюконата хлоргексидина [2, 34].

Концентрация ХГС 125 мкг/мл способна ингибировать рост до 99% микрофлоры пародонтального кармана. Данные, полученные в одном из исследований, сообщают о средней концентрации хлоргексидина в десневой жидкости свыше 125 мкг/мл в течение восьми дней при использовании данного чипа. Вышесказанное позволяет говорить о предположительной эффективности применения данной системы локального высвобождения активного вещества в рамках терапии патологий пародонта. PerioChip, применяемый в пародонтальных карманах глубиной более 5 мм после механической очистки поверхностей корней зубов, в ряде работ привел не только к значительному сокращению числа колонизированных участков, но и, по-видимому, к снижению концентрации пародонтопатогенов, остающихся в некоторых недообработанных в ходе SRP участках [2, 46].

Результаты клинических исследований показали, что использование чипа привело к значительному улучшению показателя глубины зондирования (PD) по сравнению с одним только применением SRP, но не было отмечено никаких статистически значимых различий в изменении уровня клинического прикрепления (CAL).

Есть данные, исходя из которых можно подвергнуть сомнению эффективность данного метода антимикробной терапии. Авторами отмечено, что чип с хлоргексидином (после механической обработки поверхности корня) не обеспечил клинических и микробиологических преимуществ по сравнению с эффектом, достигаемым с изолированным применением SRP после 9-месячного периода наблюдений [34].

Чувствительность микроорганизмов к хлоргексидину. Приобретенная резистентность

Хлоргексидин, как катионный антисептик, способен эффективно снижать жизнеспособность биопленкообразующих бактерий, ответственных за развитие и усугубление течения пародонтита. Однако полностью одним лишь воздействием лекарственных веществ удалить биопленки затруднительно. Также не стоит забывать о том, что ХГС

активно действует лишь в поверхностных слоях биопленки. Матрикс биопленки является барьером для глубокого проникновения вещества, так как хлоргексидин не способен производить органолитическое действие, коим обладает, например, гипохлорит натрия. Важно оценить пороговые ингибирующие концентрации данного антисептика для различных видов микроорганизмов в целях оптимизации и стандартизации протокола химического лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Можно предположить, что биопленки, остающиеся на поверхности корня и мягких тканей после проведенного механического лечения, могут способствовать персистенции и рецидивированию пародонтальной инфекции. Внеклеточные полимерные молекулы матрицы биопленки не поддавались элиминированию после обработки 0,2% ХГС, что создает благоприятные условия для последующей реколонизации пораженной области [9, 12, 32]. Полисахаридная матрица биопленки способствует увеличению выживаемости клеток, замедляя скорость диффузии ЛС, причем различия в плотности расположения бактерий определяют степень доступности питательных веществ и кислорода, что приводит к различиям в метаболической активности колонии. Более зрелые, медленно растущие микробные ассоциации проявляют большую устойчивость к хлоргексидину по сравнению с молодыми [12, 20]. Везикулы наружной мембраны, продуцируемые *P. gingivalis*, способствуют аутоагрегации и коагуляции других видов микроорганизмов, усиливают прикрепление к эпителиальным клеткам *Tannerella forsythia*. Поэтому даже после обработки ХГС остаточные биопленки подвергаются повторной реинфекции и служат своеобразным каркасом для адгезии бактерий [32].

Для определения степени антимикробной активности препаратов *in vitro* предложено несколько экспериментов, а именно – метод разведения, который дает количественный результат для антимикробного агента, тест на диффузию в агаре, который демонстрирует размер зоны ингибирования роста МО вокруг антимикробного агента, тест прямого взаимодействия, данные которого коррелируют с эффективностью веществ при их непосредственном контакте с микроорганизмами [27].

Препараты хлоргексидина демонстрируют концентрационно-зависимый эффект на бактерии [9], что необходимо учитывать при подборе корректной концентрации активного вещества в той или иной лекарственной форме. В экспериментах получены минимальные ингибирующие концентрации (МИК) для различных микроорганизмов, варьирование данного показателя находится в рамках от 0,125 до 150 мкг/мл, причем наибольшую устойчивость демонстрировали *P. aeruginosa* и *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* [14, 23]. Раствор 2% хлоргексидина показал в опыте МИК в 0,000002% для *S. aureus*, 0,002% для *P. aeruginosa*, и 0,02% для *E. faecalis*, *B. subtilis*, *C. Albicans* [27]. Хлоргексидин в концентрации 0,2% оказывал быстрое бактерицидное действие против *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* [28, 41].

Нельзя не упомянуть тот факт, что постоянное бесконтрольное применение антисептических средств в различ-

Таблица 2 [10]
Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) хлоргексидина в отношении различных микроорганизмов (мкг/мл)

Микроорганизм	ХГС мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	0,25–8
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	2–8
<i>Enterococcus faecalis</i>	4–16
<i>Streptococcus mutans</i>	0,9–4
<i>Lactobacillus fermentum</i>	0,25–1
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	0,5–2
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0,9
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1,8
<i>Echerichia coli</i>	2–16
<i>Candida albicans</i>	1–16
<i>Candida tropicalis</i>	75
<i>Candida krusei</i>	150
<i>Aspergillus spp.</i>	8–64
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16–32

Таблица 3 [23]
Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) хлоргексидина в отношении различных микроорганизмов (мкг/мл)

Микроорганизм	ХГС мкг/мл
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	80
<i>Staphylococcus aureus</i>	4
<i>Candida albicans</i>	4
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	3,4
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	3,4
<i>Prevotella melaninogenica</i>	3,4
<i>Prevotella intermedia</i>	3,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,33
<i>Echerichia coli</i>	2,67
<i>Prevotella denticola</i>	2,67

ных лекарственных формах для терапии и профилактики патологий полости рта, в том числе и пародонтита, может привести не только к изменению соотношения видовых единиц микробного сообщества ротовой области и падению его разнообразия, но и к увеличению минимальных ингибирующих концентраций противомикробных средств. Возможно становление перекрестной резистентности микроорганизмов к другим антисептикам с похожими механизмами действия и/или широко используемым антибиотикам.

Авторами было выдвинуто предположение, что к 2050 году вследствие прогрессирующей во всем мире тенденции к лекарственной устойчивости у МО число ежегодных смертей от различных инфекций увеличится с 700 тысяч до 10 миллионов [47]. Ротовая полость из-за наличия видового разнообразия микробного пейзажа может быть выделена в качестве потенциального резервуара для распространения генов устойчивости к антибиотикам и антисептикам, которые могут быть переданы посредством горизонтального переноса генов среди бактерий, присутствующих в биопленках полости рта [42]. Широкое, бесконтрольное использование антибиотиков и антисептиков может привести к окончательному отбору штаммов с множественной лекарственной устойчивостью не только к какому-либо одному антисептическому препарату, но и к комбинациям из 2 и более средств, в том

числе различных фармакологических групп. Это может стать основой для возникновения опасной для жизни инфекции у скомпрометированного пациента [6, 22].

Исследователь Varsha Shiriram и соавторы выделяют следующие категории в отношении резистентности бактерий:

1. Множественная лекарственная устойчивость определяется как невосприимчивость к одному противомикробному препарату из трех или более классов противомикробных препаратов.
2. Обширная лекарственная устойчивость – это невосприимчивость к одному или нескольким агентам из всех классов, за исключением одного или двух классов.
3. Пан-лекарственная устойчивость – невосприимчивость ко всем классам противомикробных препаратов и агентов [48].

Вопрос о приобретении бактериями резистентности к ХГС должен быть широко изучен, поскольку хлоргексидин является одним из наиболее часто используемых антисептиков не только в стоматологической практике, но и других отраслях медицины, в которых встречаемость резистентных и мультирезистентных микроорганизмов не является редким (например, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA и VRSA стафилококк, *Klebsiella pneumoniae* и другие).

Механизмы бактериальной лекарственной устойчивости включают следующие основные моменты: ферментативная модификация или разрушение лекарственного средства, изменение мишени антисептика/антибиотика в бактериальной клетке, снижение проницаемости мембраны для ЛС или ограничение накопления лекарственного средства в результате активного транспортирования препарата из клетки, создание обходных метаболических путей [24]. Необходимо отличать первичную резистентность МО от приобретенной. Первая определяется как естественное свойство микроорганизма вследствие отсутствия мишени, на которую действует антисептик или антибиотик, вторая же является результатом генетических изменений и возникает либо в результате мутации, либо в ходе приобретения нового генетического материала, например через плазмиды [42].

Приобретенные генетически детерминированные механизмы, придающие устойчивость микроорганизмам к ХГС, включают в себя эффлюксные насосы и изменение показателей гидрофобности и проницаемости клеточных мембран [20, 22, 24, 37]. Авторы предполагают, что повышенная экспрессия мембранных белков, таких как OprF, LptD и Tol-Pal, ответственна за появление резистентности к хлоргексидину, но это не единственный путь ее становления. Например, повышение регуляции PagL, белков жгутиков, шаперонов и протеинов, связанных с энергетическим метаболизмом, также способствует устойчивости МО к катионным агентам [43].

Одним из наиболее часто возникающих элементов защиты против катионных антисептических средств у МО являются эффлюксные насосы (ЭФ). Они представляют собой мембранные белки, которые содержат множество трансмембранных доменов, образующих каналы для удаления токсичных веществ из цитоплазмы и

цитоплазматической мембраны бактерий [42]. Эффлюкс-насосы могут использовать энергию АТФ и гидролиза, а также трансмембранный Na⁺ потенциал для облегчения транспорта антимикробных препаратов из цитоплазмы. Грамотрицательные виды бактерий имеют трехсторонние эффлюксные насосы, которые охватывают внутреннюю и внешнюю мембраны, что обеспечивает выход субстрата из цитоплазмы или периплазмы во внеклеточную среду [22].

Концентрация активного вещества антисептика может быть снижена в полости рта, поскольку антимикробный эффект способен уменьшаться в присутствии органических веществ, при разбавлении слюной. Бактерии полости рта способны развивать устойчивость к хлоргексидину и цетилпиридиния хлориду (ЦПХ), применяемым в недостаточных концентрациях, что приводит к статистически значимому увеличению МИК, причем возможна перекрестная резистентность у МО к данным антисептикам, так как они обладают сходным механизмом действия – связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами мембран бактериальных клеток, что в итоге приводит к цитолизу и гибели клеток. Воздействие неадекватных дозровок ХГС и ЦПХ индуцировало повышение регуляции белков, связанных с вирулентностью пародонтопатогенов [29, 32]. Особое внимание следует уделить способности микроорганизмов глубоких слоев биопленок к использованию погибших от различных факторов, в том числе и от действия антисептиков, поверхностно расположенных МО в качестве субстрата для питания, так как катионные детергенты воздействуют только на верхние слои биопленок. Можно предположить, что погибшие бактерии могли бы стать источником С, N, P, Fe и других питательных веществ, стимулируя рост и размножение выживших бактерий. Так, в эксперименте «некротрофия», т. е. использование для поддержания жизнедеятельности погибших МО, была замечена в большей степени для *Porphyromonas gingivalis*, в меньшей – для *F. Nucleatum* [30].

Изоляты *Porphyromonas gingivalis* увеличивают свою минимальную ингибирующую концентрацию хлоргексидина после воздействия в четыре раза в течение 20 пассажей. Гингипаиновые белки (RgpA и Kgp), являющиеся аргинин- или лизинспецифичными цистеиновыми протеиназами, продуцируемыми *P. gingivalis*, были обнаружены у ХГС-адаптированных *P. gingivalis*. Эти белки участвуют в гемолизе, деградациии тканей хозяина, дискоординации иммунного ответа и бактериальной коагрегации. При 10-м пассаже увеличение значений МИК хлоргексидина и ЦПХ колебалось в пределах 1,3–2,5 раза для всех патогенов, за исключением *P. intermedia*, увеличившей этот показатель в четыре раза [29]. После 30 пассажей в жидком бульоне было отмечено повышение МИК ХГС для двух штаммов *P. gingivalis* в 2–4 раза [26].

Биопленки *S. culicis*, *S. indologenes*, *A. johnsonii* и *P. stutzeri* показали некоторую толерантность и могли расти после 20-секундного воздействия хлоргексидина, тогда как после 30-секундного воздействия их жизнеспособность снижалась. *Chryseobacterium culicis* и *Chryseobacterium indologenes* были способны планктонно расти и образовывать биопленки в присутствии 32 мкг/мл ХГС [22].

Требует дальнейшего выяснения возможность корреляции между чувствительностью микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам с отличным механизмом действия и хлоргексидину. Авторы установили, что резистентность грамотрицательных бактерий к таким антибиотикам, как ципрофлоксацин, имипенем, цефотаксим, цефтазидим, азтреонам и гентамицин, в эксперименте сопровождалась повышением резистентности к хлоргексидину [10].

Цетилпиридиния хлорид

Цетилпиридиния хлорид (ЦПХ) представляет собой монокатионное четвертичное аммониевое соединение (ЧАС), которое состоит из атома четвертичного азота, связанного с одной или несколькими гидрофобными боковыми цепями [77]. Антибактериальная активность цетилпиридиния хлорида была впервые изучена в 1939 году, в Цинциннати, штате Огайо, США, в лаборатории компании Wm. S. Merrell Company.

Противомикробная активность четвертичных аммониевых соединений коррелирует с гидрофобностью боковой цепи и проявляет максимальный эффект, если алкильная цепь содержит от 12 до 16 атомов углерода. Этот вопрос активно изучался исследователями Гилбертом и Муром [78], которые пришли к выводу о том, что количество атомов углерода в алкильных цепях варьирует в зависимости от степени антимикробного эффекта у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Цетилпиридиния хлорид представляет собой соль бежевого цвета, которая не растворяется в ацетоне, этаноле и уксусной кислоте, но хорошо растворима в воде [79]. Он состоит из положительно заряженного пиридина в качестве гидрофильной головной группы в сочетании с гексадекановой цепью в качестве липофильной боковой цепи. Благодаря такой молекулярной структуре ЦПХ характеризуется как амфотерное поверхностно-активное вещество.

Обладает широким спектром антимикробного действия в отношении многих пародонтопатогенов, таких как *Streptococcus mutans*, *Actinomyces naeslundii*, *Enterococcus faecalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Solobacterium moorei*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus casei* и других [24, 26, 29, 80, 81].

Механизм действия

Молекулы цетилпиридиния хлорида имеют как гидрофильные, так и гидрофобные группы. Положительно заряженная гидрофильная область молекулы ЦПХ играет главную роль в ее антимикробной активности, обеспечивая высокое сродство с бактериальными клетками, внешняя поверхность которых несет общий отрицательный заряд [82]. Положительный заряд и гидрофобная область молекулы позволяют соединению взаимодействовать с поверхностью микробной клетки и интегрироваться в цитоплазматическую мембрану. В результате этого взаимодействия нарушается целостность мембраны, что приводит к утечке цитоплазматических компонентов, нарушению клеточного метаболизма, ингибированию роста клеток и их гибели.

Молекулы цетилпиридиния хлорида также подавляют синтез нерастворимого глюкана стрептококковой глюкозилтрансферазой, адсорбируются на покрытой биопленкой эмали и ингибируют совместную адгезию бактерий, связывают биопленки *Streptococcus mutans*. Способность ЦПХ адсорбироваться на покрытой биопленкой эмали придает молекуле субстантивность, то есть способность оставаться в полости рта и сохранять антимикробную активность в течение определенного периода времени после полоскания [83].

Противомикробная эффективность цетилпиридиния хлорида изучалась многими исследователями *in vitro*. Доказано, что использование средств, содержащих ЦПХ, ведет к редукции образования биопленок, ингибирует бактериальную адгезию, что предотвращает такие заболевания полости рта, как кариес, гингивит и пародонтит [84].

В современной стоматологической практике цетилпиридиния хлорид используют в качестве противомикробного агента в безрецептурных продуктах, таких как ополаскиватели для полости рта и средства для чистки зубов [85], однако в последние годы было предложено использовать цетилпиридиния хлорид в сочетании с другими антимикробными средствами, такими как хлоргексидин или смесь четвертичных аммониевых соединений, так как это повышает общую антибактериальную активность [86].

Чувствительность микроорганизмов к цетилпиридинию хлориду. Приобретенная резистентность

Ряд краткосрочных клинических исследований с использованием жидкостей для полоскания полости рта, содержащих от 0,05 до 0,1% ЦПХ, продемонстрировали значительное уменьшение зубного налета в диапазоне от 25 до 39% [81, 87, 88], что, предположительно, способно профилактировать, стабилизировать и редуцировать воспалительный процесс на раннем этапе заболеваний тканей пародонта.

ЦПХ является часто используемым антисептиком не только в стоматологической, но и в ЛОР-практике. Он входит состав не только растворов, но и спреев, леденцов и пастилок, как, например, линия препаратов «Септолете» – Септолете Плюс, Септолете Нео. Для возбудителей инфекций полости рта и ротоглотки также были исследованы МИК цетилпиридиния хлорида. Для *Candida albicans* значение составило 12,50–16,00 мкг/мл. В слюне, после приема одной пастилки «Септолете» с содержанием активного вещества в 1,2 мг, предполагаемая концентрация ЦПХ составляет около 40 мкг/мл [49, 50].

Штаммы актиномицетов, кампилобактерий, моракселл, вейлонелл и некоторых пародонтопатогенов, включая *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *P. nigrescens*, были ингибированы при использовании ЦПХ в концентрациях от 0,3 до 0,7%. *Aggregatibacter*, *Candida* и *Streptococci* ополаскивателями на основе ЦПХ для рта в дозе 6% или ниже независимо от включения спиртов в ополаскиватель.

В исследовании была получена процентная концентрация ЦПХ, входящего в состав ополаскивателя, необходимая

для ингибирования *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* – 3%, *Porphyromonas gingivalis* – 0,375 %, *Prevotella melaninogenica* – 1,5% [51].

Цетилпиридиния хлорид 0,07% и ХГС 0,12% значительно снижали уровни микроорганизмов из желтого (*S. oralis*, *S. intermedius* и *S. gordonii*), зеленого (*C. gingivalis* и *E. corrodens*) и других (*E. saburreum*, *P. acne* и *G. morbillorum*) комплексов. Что касается компонентов оранжевого комплекса, то оба антимикробных препарата статистически значимо действовали на *C. showae*, *P. micra*, *S. constellatus*, и только СНХ выражено снижал уровень *F. nucleatum vicentii*. *P. gingivalis* (красный комплекс), был более устойчив к ЦПХ, наблюдалось снижение микробной нагрузки лишь на 50%, однако этот результат не был статистически значимым. Та же картина наблюдалась для *T. forsythia* [52]. Для актиномицетов была продемонстрирована МИК *A. Naeslundii* – 0,1221, *A. Odontolyticus* – 0,1221 ($\mu\text{g/ml}$) [53].

Для того чтобы всецело подойти к вопросам об устойчивости различных микроорганизмов к цетилпиридиния хлориду, нужно уметь различать такие понятия, как «устойчивость» и «толерантность». Ранее мы уже упоминали о механизмах бактериальной лекарственной устойчивости. Исходя из вышесказанного, бактериальную резистентность к ЧАС можно рассматривать как первичную (врожденную), так и приобретенную.

Первичная резистентность – это естественное свойство организма, приводящее к снижению чувствительности к определенному противомикробному агенту. Приобретенная устойчивость к противомикробным препаратам может быть результатом мутации нормальных клеточных генов, приобретения чужеродных генов устойчивости или сочетания этих двух механизмов. Хотя мутации играют важную роль в развитии устойчивости к противомикробным препаратам, преобладающим фактором эскалации устойчивости к противомикробным препаратам является приобретение генов устойчивости к ним.

Первичной, или же врожденной, резистентностью обладают в основном грамотрицательные микроорганизмы, такие как, например, *Pseudomonas aeruginosa*, а также споры, микобактерии и, в определенных условиях, стафилококки [88].

Как уже упоминалось ранее, в приобретенной резистентности важнейшую роль играют эффлюксные насосы и изменения показателей гидрофобности и проницаемости клеточных мембран. По последним данным, изменение в восприимчивости микроорганизмов к ЧАС связано с гиперэкспрессией или образованием эффлюксных насосов, которые активно удаляют ЧАС из клеточных мембран за счет модификации липополисахаридов, фосфолипидов и так далее [90].

Гексетидин

Гексетидин относится к антисептикам широкого спектра действия и представляет собой производное пиридина. Обладает противомикробным действием как *in vivo*, так и *in vitro* против большого количества грамположительных и грамотрицательных микрооргани-

мов, а также против грибов рода *Candida* [91]. Гексетидин 0,1% имеет высокую активность против всех штаммов, кроме *Proteus Mirabilis* [92]. Представляет собой жидкость, которая хорошо растворяется в метаноле, бензоле, ацетоне, этаноле, н-гексане, хлороформе, но практически нерастворима в воде.

После обнаружения специфического антибактериального и фунгицидного действия гексетидина (гексагидропиридина) многие клинические исследования подтвердили чувствительность к нему бактерий. Гексетидин является конкурентным ингибитором тиамина и долгое время использовался для дезинфекции полости рта и глотки из-за его фармакологических и противомикробных, а также малых токсикологических свойств. Из-за его сродства к белкам слизистой оболочки полости рта и зубного налета гексетидин может устранить до 98% микробов в слюне сразу после полоскания. Однако его задержка в полости рта незначительна, поскольку микробная нагрузка оральной области возвращается к исходным значениям через 70–90 минут. Гексетидин более эффективен в сочетании с цинком. Соединение гексетидина/цинка почти полностью подавляет образование зубного налета и предотвращает развитие гингивита, что практически аналогично действию хлоргексидина [93].

Механизм действия

Механизм действия гексетидина основан на разрушении клеточной оболочки, что способствует гибели микроорганизма, либо на нарушении синтеза необходимых для размножения микроорганизма веществ, а именно – пурина. Противогрибковая активность обусловлена нарушением образования соединений, формирующих мембраны гриба.

В сравнении с другими антисептическими агентами гексетидин не обладает выраженной антимикробной активностью, поэтому жидкость для полоскания рта с гексетидином является менее эффективной в ингибировании образования зубного налета и поддесневых бляшек, чем, к примеру, хлоргексидин. Нет сообщений о побочных эффектах, таких как изменение цвета, вкусовых ощущений, реакции гиперчувствительности слизистой оболочки полости рта и эрозивном действии его метаболитов на зубную эмаль.

Субстантивность гексетидина, определяемая по величине и продолжительности подавления количества бактерий в слюне, выражена меньше, чем у хлоргексидина, несмотря на то что он имеет несколько аналогичную антимикробную активность *in vitro*. Гексетидин показал статистически незначимую тенденцию стойкости в полости рта между 1 и 3 часами по сравнению с физиологическим раствором [93].

Эффективен по отношению к актиномицетам, стрептококкам, стафилококкам, клебсиеллам (*Klebsiella pneumoniae*), а также некоторым пародонтопатогенам, вызывающим воспалительно-деструктивные процессы в тканях пародонта [2].

Гексетидин применяется в качестве антибактериального агента при лечении генерализованного пародонтита.

Врач и исследователь Кузнецова Т.В. изучала этот вопрос на примере препарата «Стоматидин», действующим веществом которого является гексетидин [94]. Основную группу исследования составляли 10 человек, у которых вводили оральный антисептик «Стоматидин» в пародонтальные карманы на турундах на 2 минуты, а также на протяжении всего курса лечения назначался «Лизобакт» (лизозим и пиридоксин) по 2 таблетки 4 раза в день медленно рассасывать в полости рта. Согласно клиническим данным, «Стоматидин» как антисептик благоприятно влияет на течение патологического процесса, применение «Лизобакта» способствует стимуляции местных защитных факторов полости рта, в результате чего сокращаются сроки лечения на 20–25%. Все это позволяет прогнозировать удлинение сроков ремиссии генерализованного пародонтита и профилактику осложнений.

После комплексного лечения пародонтита, ассоциированного с сахарным диабетом 2 типа, у больных, протокол ведения которых включал мексидол в таблетках по 0,125 г 2–3 раза в день в течение 3–4 недель + гексетидин в виде полосканий 0,1% раствором препарата по 10–15 мл в течение одной минуты три раза в сутки в течение недели и в виде зубной пасты в течение 1 месяца, отмечалось улучшение как субъективных, так и объективных проявлений заболевания – уменьшалась или исчезала кровоточивость десен (у пациентов с легкой и средней степенью пародонтита), происходило уплотнение десневого края, уменьшение пародонтальных карманов [54].

Выводы

Исходя из проанализированных данных, мы можем сказать, что антисептическая обработка полости рта и зон поражения при пародонтите является неотъемлемой частью терапии данного воспалительного заболевания как дополнение к протоколу механической обработки. Перспективными являются антисептики, в том числе хлоргексидин, в местных формах доставки (чипы, пленки), которые способны создавать концентрацию активного вещества в пародонтальном кармане на более длительное время по сравнению с растворами для полоскания полости рта, что минимизирует возможность становления устойчивых микроорганизмов.

Важно отметить, что ряд исследований показал, что субминимальные ингибирующие концентрации антисептиков могут индуцировать повторное образование биопленок и реколонизацию микроорганизмами механически обработанных областей корня и мягких тканей, поэтому существует потребность в новых методах лечения, направленных на нейтрализацию/элиминацию механизмов, ответственных за резистентность биопленок к антисептикам. Необходимо дальнейшее изучение механизмов резистентности пародонтопатогенов к различным концентрациям химиотерапевтических препаратов для стандартизации протокола воздействия на биопленки, поиска средств и их комбинаций, способных проникать в глубокие слои биопленки и разрушать компоненты ее матрицы, а также воздействовать на персистирующие устойчивые бактерии.

Список литературы

1. Takasaki A.A. et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and periimplant diseases. *Periodontology* 2000, 2009, V. 51, pp. 109–140.
2. Мазур И.П., Бакшутова Н.А. & Ставская Д.М. (2014). Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта. *Современная стоматология*, (1), 32–39.
3. Mazur, I. P., Bakshutova, N. A., & Stavskaya, D. M. (2014). Clinical and microbiological effectiveness of the use of local antimicrobial and antiseptic drugs in the treatment of periodontal diseases. *Sovremennaya stomatologiya*; (1), 32–39.
4. Арсенина О.И., Грудянов А.И., Карпанова А.С., Фоменко Е.В. & Хазина Е.В. (2017). Применение пленок «диплендента», содержащих хлоргексидин и метронидазол, в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении. *Клиническая стоматология*, (3), 40–43.
5. Arsenina, O. I., Grudyanov, A. I., Karpanova, A. S., Fomenko, E. V., & Khazina, E. V. (2017). The use of diplendent films containing chlorhexidine and metronidazole in the complex therapy of inflammatory periodontal diseases in patients undergoing orthodontic treatment. *Clinical Dentistry*, (3), 40–43.
6. Fiorillo L. Chlorhexidine Gel Use in the Oral District: A Systematic Review. *Gels* 2019, 5, 31.
7. Rusu, D., Stratul, S-I, Sarbu, C., Roman, A., Anghel, A., Didilescu, A., Jentsch, H. Evaluation of a hydrophobic gel adhering to the gingiva in comparison with a standard water-soluble 1% chlorhexidine gel after scaling and root planing in patients with moderate chronic periodontitis. A randomized clinical trial. *Int J Dent Hygiene* 15, 2017; 53–64.
8. Chitsazi, M. T., Shirmohammadi, A., Pourabbas, R., Abolfazli, N., Farhoudi, I., Azar, B. D., & Farhadi, F. (2014). Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with non-surgical treatment in aggressive periodontitis. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, 8(3), 153.
9. Phogat M., Rana T., Prasad N., Baiju C.S. Comparative evaluation of subgingivally delivered xanthan-based chlorhexidine gel and herbal extract gel in the treatment of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2014 Mar;18(2):172–7.
10. Slots J. (2017) Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol* 2000, 75: 7–23.
11. Amorim, Crystiane Venditti Gomes do, Aun, Carlos Eduardo, & Mayer, Marcia Pinto Alves. (2004). Susceptibility of some oral microorganisms to chlorhexidine and paramonochlorophenol. *Brazilian Oral Research*, 18(3), 242–246.
12. Karpinski T.M. & Szkaradkiewicz A.K. (2015). Chlorhexidine–pharmacobiological activity and application. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(7), 1321–6.
13. Kshilish D. & Laxman V.K. (2010). The use of ozonated water and 0.2% chlorhexidine in the treatment of periodontitis patients: A clinical and microbiologic study. *Indian Journal of Dental Research*, 21(3), 341.
14. Shen Y., Stojicic S. & Haapasalo M. (2011). Antimicrobial efficacy of chlorhexidine against bacteria in biofilms at different stages of development. *Journal of endodontics*, 37(5), 657–661.
15. Jhajharia K., Parolia A., Shetty K.V., Mehta L.K. Biofilm in endodontics: A review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2015 Jan-Feb;5(1):1–12.
16. Chandki R., Banthia P., Banthia R. Biofilms: A microbial home. *J Indian Soc Periodontol*. 2011 Apr;15(2):111–4.
17. Орехова А., Кудрявцева Т.В., Буракова Ю. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии. *Пародонтология*. 2016;21(1): 34–39.
18. Orekhova L., Kudryavtseva T.V., Burlakova Yu. Local drug delivery systems in periodontology. *Periodontics*. 2016;21(1):34–39.
19. da Rocha Júnior, Huberth Alexandre, et al. Local drug delivery systems in the treatment of periodontitis: a literature review. *Journal of the International Academy of Periodontology* 17.3 (2015):82–90.
20. Deeksha Joshi, Tarun Garg, Amit K. Goyal & Goutam Rath (2016) Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug Delivery*, 23: 2, 363–377.
21. A. Leszczynska, P. Buczko, W. Buczko, M. Pietruska. Periodontal pharmacotherapy – an updated review. *Advances in Medical Sciences*, Volume 56, Issue 2, 2011, Pages 123–131.
22. Harini G. and G. Kaarthikeyan. Advanced drug delivery systems in treating periodontal diseases-a review. *Journal of Dental and Medical Sciences* 13.1 (2014): 27–32.
23. Marcinkiewicz, Janusz & Strus, Magdalena & Pasich, Ewa. (2013). Antibiotic resistance: A «dark side» of biofilm-associated chronic infections. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 123. 309–13.
24. Müller H.D., Eick S., Moritz A., Lussi A., & Gruber R. (2017). Cytotoxicity and antimicrobial activity of oral rinses in vitro. *BioMed research international*. 2017.
25. Saleem H.G.M., Seers C.A., Sabri A.N. et al. Dental plaque bacteria with reduced susceptibility to chlorhexidine are multidrug resistant. *BMC Microbiol* 16, 214 (2016).
26. Amorim, Crystiane Venditti Gomes do, Aun, Carlos Eduardo, & Mayer, Marcia Pinto Alves. (2004). Susceptibility of some oral microorganisms to chlorhexidine and paramonochlorophenol. *Brazilian Oral Research*, 18(3), 242–246.
27. Kitagawa H., Izutani N., Kitagawa R., Maezono H., Yamaguchi M. & Imazato S. (2016). Evolution of resistance to cationic biocides in *Streptococcus mutans* and *Enterococcus faecalis*. *Journal of Dentistry*, 47, 18–22.
28. Bouadma L., Klompas M. Oral care with chlorhexidine: beware!. *Intensive Care Med* 44, 1153–1155 (2018).
29. Kulik E.M., Wallimo T., Weiger R. et al. Development of resistance of mutants streptococci and Porphyromonas gingivalis to chlorhexidine digluconate and amine fluoride/stannous fluoride-containing mouthrinses, in vitro. *Clin Oral Invest* 19, 1547–1553 (2015).

27. da Silva Garrote M., de Alencar A.H.G., de Araújo Estrela C.R., de Souza H.A., Alves D.R.S. & Estrela C. (2013). Antibacterial effect of oral antiseptics on facultative bacteria. *Stomatos*, 19(37), 28–39.
28. Vift A. (2019). Clinical, microbiological and immunological effects of antiseptics in periodontal treatment.
29. Verspecht T., Rodríguez Herrero, E., Khodaparast L. et al. Development of antiseptic adaptation and cross-adaptation in selected oral pathogens in vitro. *Sci Rep* 9, 8326 (2019).
30. Rodríguez Herrero E., Boon N., Pauwels M. et al. Necrotrophic growth of periodontopathogens is a novel virulence factor in oral biofilms. *Sci Rep* 7, 1107 (2017).
31. Chatzigiannidou I., Teughels W., Van de Wiele T. et al. Oral biofilms exposure to chlorhexidine results in altered microbial composition and metabolic profile. *npj Biofilms Microbiomes* 6, 13 (2020).
32. Yamaguchi M., Noiri Y., Kuboniva M., Yamamoto R., Asahi Y., Maezono H., Hayashi M., Ebisu S. *Porphyromonas gingivalis* biofilms persist after chlorhexidine treatment. *Eur J Oral Sci* 2013; 121: 162–168.
33. Okamoto-Shibayama K., Sekino J., Yoshikawa K., Saito A. & Ishihara K. (2017). Antimicrobial susceptibility profiles of oral *Treponema* species. *Anaerobe*, 48, 242–248.
34. Mızrak T., Güncü G.N., Çağlayan F., Balci T.A., Aktar G.S. and İpek F. (2006). Effect of a Controlled-Release Chlorhexidine Chip on Clinical and Microbiological Parameters and Prostaglandin E2 Levels in Gingival Crevicular Fluid. *Journal of Periodontology*, 77: 437–443.
35. Grisi D.C., Salvador S.L., Figueiredo L.C., Souza S.L.S., Novaes A.B., Jr and Grisi M.F.M. (2002). Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters of periodontal syndrome. *Journal of Clinical Periodontology*, 29: 875–881.
36. Chitsazi M.T., Kashfimehr A., Pourabbas R., Shirmohammadi A., Ghasemi Barghi V., Daghigh Azar B. Efficacy of Subgingival Application of Xanthan-based Chlorhexidine Gel Adjunctive to Full-mouth Root Planing Assessed by Real-time PCR: A Microbiologic and Clinical Study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2013;7(2):95-101.
37. G. Kampf. Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative? *Journal of Hospital Infection*, Volume 94, Issue 3, 2016, Pages 213–227.
38. Cosyn J. and Sabzevar M.M. (2005). A Systematic Review on the Effects of Subgingival Chlorhexidine Gel Administration in the Treatment of Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 76: 1805-1813.
39. Jorgensen M.G., Aalam A. and Slots J. (2005). Periodontal antimicrobials – finding the right solutions. *International Dental Journal*, 55: 3–12.
40. Muhammad S.A. & Al-Rawi A.M. (2011). Sensitivity of *Treponema denticola* isolated from infected periodontal pockets to some mouth rinses and common antibiotics. *Al-Rafidain Dental Journal*, 11(3), 220–227.
41. Decker E-M., Bartha V., Kopunic A. von Ohle C. Antimicrobial efficiency of mouthrinses versus and in combination with different photodynamic therapies on periodontal pathogens in an experimental study. *J Periodont Res* 2017; 52: 162–175.
42. Cieplik F., Jakubovics N.S., Buchalla W., Maisch T., Hellwig E. & Al-Ahmad A. (2019). Resistance toward chlorhexidine in oral bacteria—Is There Cause for Concern? *Frontiers in microbiology*, 10, 587.
43. Hashemi M.M., Holden B.S., Coburn J., Taylor M.F., Weber S., Hilton B. & Savage P.B. (2019). Proteomic analysis of resistance of Gram-negative bacteria to chlorhexidine and impacts on susceptibility to colistin, antimicrobial peptides, and ceragenins. *Frontiers in microbiology*, 10, 210.
44. Yi T.L., Shah M., Raulji D. & Dave D. (2016). Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Coffee Extract and 0.2% Chlorhexidine Mouthwash on the Periodontal Pathogens *Porphyromonas Gingivalis*, *Prevotella Intermedia*, *Fusobacterium Nucleatum* and Aggregatibacter *Actinomycetemcomitans*: An In Vitro Study. *Advances in Human Biology*, 6(2), 99.
45. Seneviratne C.J., Leung K.C.F., Wong C.H., Lee S.F., Li X., Leung P.C. & Jin L. (2014). Nanoparticle-encapsulated chlorhexidine against oral bacterial biofilms. *PLoS One*, 9(8), e103234.
46. Ilango P., Arulpari M., Medona M. & Abirami T. (2013). Chlorhexidine: a miracle chemical. *Int J Cur Res Rev*, 5(18), 26–34.
47. O'Neill J. (ed.) (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*.
48. Shiram, Varsha, et al. Inhibiting bacterial drug efflux pumps via phyto-therapeutics to combat threatening antimicrobial resistance. *Frontiers in microbiology*, 9 (2018): 2990.
49. Геппе Н.А. & Дронов И.А. (2014). Применение местных антисептических средств при остром и хроническом тонзиллофарингите у детей. *Доктор.ру*, (9–10), 71–75.
50. Geppe N.A. & Dronov I.A. (2014). The use of local antiseptics for acute and chronic tonsillopharyngitis in children. *Doctor.ru*, (9–10), 71–75.
51. Ovchinnikov A.Y. (2011). Modern views on etiopathogenesis and adequate treatment of inflammatory diseases of the oropharynx. *Russian otorhinolaryngology*, (5), 194–198.
52. Sreenivasan P., Haraszthy V. and Zambon J. (2013). Antimicrobial efficacy of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthrinses. *Lett Appl Microbiol*, 56: 14–20.
53. Miranda S.L.F.D., Damaceno J.T., Faveri M., Figueiredo L.C., Soares G.M.S., Feres M. & Bueno-Silva B. (2020). In vitro antimicrobial effect of cetylpyridinium chloride on complex multispecies subgingival biofilm. *Brazilian dental journal*, 31(2), 103–108.
54. Lee S.Y. & Lee S.Y. (2018). Effect of Sub Minimal Inhibitory Concentration Cetylpyridinium Chloride on Biofilm Formation and Hydrophobicity of *Streptococci* and *Actinomycetes*. *Journal of Advances in Microbiology*, 1–6.
55. Бобр И.С. (2009). Сравнительная экспериментально-клиническая оценка сочетанного использования средств, обладающих противогипоксантиным, антиоксидантным действием и антисептиком в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта при сахарном диабете 2 типа. Москва. Bayer I.S. (2009). Comparative experimental-clinical assessment of the combined use of agents with antihypoxant, antioxidant effects and antiseptics in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases in type 2 diabetes mellitus. Moscow.
56. Higgins J.P.T., Altman D.G. In: *Assessing Risk of Bias in Included Studies*. Higgins J.P.T., Green S., editors. Wiley Blackwell; Hoboken, NJ, USA: 2008.
57. Higgins J.P.T., Altman D.G., Gøtzsche P.C., Jüni P., Moher D., Oxman A.D., Savović J., Schulz K.F., Weeks L., Sterne J.A. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928
58. D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman, P. Group Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. Intern. Med.* 151 (2009), pp. 264–269.
59. Dumitrescu Alexandrina L. et al. «Impact of emotional neglect and self-silencing on body mass index and oral health behaviors: a structural equation model analysis in undergraduate students.» *Procedia-Social and Behavioral Sciences* 127 (2014): 363–7.
60. AlJehani Yousef A. «Risk factors of periodontal disease: review of the literature.» *International journal of dentistry* 2014 (2014).
61. Kubota Michiya et al. «Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan.» *BMC Oral Health* 11.1 (2011): 1.
62. Shimazaki Yoshihiro et al. «Relationship between obesity and physical fitness and periodontitis.» *Journal of periodontology* 81.8 (2010): 1124-1131.
63. Pischon N. et al. «Obesity, inflammation, and periodontal disease.» *Journal of dental research* 86.5 (2007): 400–409.
64. Moura-Grec, Patricia Garcia de et al. «Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis.» *Ciencia & saúde coletiva* 19 (2014): 1763–1772.
65. Mathur, Lalit Kumar et al. «Obesity and periodontitis: A clinical study.» *Journal of Indian Society of Periodontology* 15.3 (2011): 240.
66. Johansen, Ansofi et al. «Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevicular fluid from women with stress-related depression and exhaustion.» *Journal of periodontology* 77.8 (2006): 1403–1409.
67. Tredwin C.J., C. Scully and J-V. Bagan-Sebastian. «Drug-induced disorders of teeth.» *Journal of dental research* 84.7 (2005): 596–602.
68. Ameer, Nazia et al. «Oral hygiene and periodontal status of teenagers with special needs in the district of Nalgonda, India.» *Journal of Indian Society of Periodontology* 16.3 (2012): 421.
69. Baskaradoss J. K., A. Geevarghese and V.R. Kuffy. «Maternal periodontal status and preterm delivery: a hospital based case-control study.» *Journal of periodontology research* 46.5 (2011): 542–549.
70. Ren Hongyu and Minquan Du. «Role of maternal periodontitis in preterm birth.» *Frontiers in immunology* 8 (2017): 139.
71. Sidiropoulou-Chatzigiannis, Sossani, Maria Kourtidou, and Lazaros Tsilikis. «The effect of osteoporosis on periodontal status, alveolar bone and orthodontic tooth movement. A literature review.» *Journal of the International Academy of Periodontology* 9.3 (2007): 77–84.
72. Soga, Yoshihiko et al. «Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia.» *Supportive care in cancer* 17.5 (2009): 581–587.
73. Angst, Patricia Daniela Melchior et al. «Association between oral health-related quality of life and periodontal status in patients with leukemia.» *International Dental Journal* (2020).
74. Baelum, Vibeke and Rodrigo López. «Periodontal disease epidemiology—learned and unlearned?» *Periodontology* 2000 62.1 (2013): 37–58.
75. Jayaraman, Selvakumar et al. «Periodontal health: a bigger role in geriatrics.» *European Journal of Molecular & Clinical Medicine* 7.09: 2020.
76. Armitage Gary C. and Paul B. Robertson. «The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States.» *The Journal of the American Dental Association* 140 (2009): 36S-43S.
77. Hallmon W.W., Rees T.D. Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches—a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1):99–114.
78. Mao Xiaojun et al. «Cetylpyridinium chloride: mechanism of action, antimicrobial efficacy in biofilms, and potential risks of resistance.» *Antimicrobial agents and chemotherapy* 64.8 (2020).
79. P. Gilbert; L.E. Moore. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithel., 99(4), 703–715. (2005).
80. Paley Oksana. Cetylpyridinium Chloride. *Synlett*, 25(4), 599–600. (2014).
81. Müller Heinz-Dieter et al. «Cytotoxicity and antimicrobial activity of oral rinses in vitro.» *BioMed research international* 2017 (2017).
82. Witt Jon et al. «Antibacterial and antiplaque effects of a novel, alcohol-free oral rinse with cetylpyridinium chloride.» *J Contemp Dent Pract* 6.1 (2005): 1–9.
83. Rizwana Noorul. «The role of cetylpyridinium chloride mouthwash in the treatment of periodontitis.» *Int J Pharm Sci Invent* 2.12 (2013): 36–37.
84. Gunsolley John C. «A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and anti-gingivitis agents.» *The journal of the American dental association* 137.12 (2006): 1649–1657.
85. Yeon Lee So and Lee Si Young. «Susceptibility of oral streptococci to chlorhexidine and cetylpyridinium chloride.» *Biocontrol science* 24.1 (2019): 13–21.
86. Haps S. et al. «The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review.» *International journal of dental hygiene* 6.4 (2008): 290–303.
87. Aoun, Georges, Antoine Cassia and Antoine Berberi. «Effectiveness of a Chlorhexidine Digluconate 0.12% and Cetylpyridinium Chloride 0.05% Solution in eliminating

- Candida albicans* Colonizing Dentures: A Randomized Clinical in vivo Study.» *The journal of contemporary dental practice* 16.6 (2015): 433-436.
87. Lotufo Roberto et al. «Clinical investigation of the efficacy of a commercial mouthrinse containing 0.05% cetylpyridinium chloride in preventing dental plaque.» *The Journal of clinical dentistry* 20.2 (2009): 50–54.
 88. Silva M. F. et al. «A clinical investigation of the efficacy of a commercial mouthrinse containing 0.05% cetylpyridinium chloride to control established dental plaque and gingivitis.» *The Journal of clinical dentistry* 20.2 (2009): 55–61.
 89. Hegstad Kristin et al. «Does the wide use of quaternary ammonium compounds enhance the selection and spread of antimicrobial resistance and thus threaten our health?» *Microbial drug resistance* 16.2 (2010): 91–104.
 90. Braoudaki Maria and Anthony C. Hilton. «Mechanisms of resistance in *Salmonella enterica* adapted to erythromycin, benzalkonium chloride and triclosan.» *International journal of antimicrobial agents* 25.1 (2005): 31–37.
 91. Afennich F. et al. «The effect of hexetidine mouthwash on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review.» *International journal of dental hygiene* 9.3 (2011): 182–190.
 92. Himratul Aznita et al. «The effectiveness of chlorhexidine, hexetidine and Eugenia caryophyllus extracts in commercialized oral rinses to reduce dental plaque microbes.» *Research Journal of Biological Sciences* 4.6 (2009): 716–719.
 93. Ernst Claus-Peter et al. «Clinical study on the effectiveness and side effects of hexetidine and chlorhexidine mouthrinses versus a negative control.» *quintessence international-english edition*- 36.9 (2005): 641.
 94. Кузнецова Т.В. Клиническая оценка эффективности сочетанного применения препаратов «Стоматидин» и «Лизобакт» в комплексной терапии генерализованного пародонтита. *Современные наукоемкие технологии.* – 2006. – № 6. – С. 99–100.
T.V. Kuznetsova. *Clinical assessment of the effectiveness of the combined use of the drugs «Stomatidin» and «Lizobakt» in the complex therapy of generalized periodontitis. Modern high technologies.* – 2006. – No. 6. – P. 99 – 100.

Статья поступила 05.02.2021

Получена после рецензирования 12.02.2021

Принята в печать 26.02.2021

Информация об авторах

З.С. Хабадзе¹, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7257-5503>
Ю.А. Генералова¹, студент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1926-7162>
В.С. Шубаева¹, студент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0168-8129>
С.М. Абдулкеримова², врач-стоматолог
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4471-2128>
Ю.А. Бакаев², врач-стоматолог
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-4717>
О.С. Морданов², врач-стоматолог
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9878-7045>

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия
² Частная стоматологическая практика, Москва, Россия

Контактная информация:

Морданов Олег Сергеевич. E-mail: Mordanov19@gmail.com.

Для цитирования: Хабадзе З.С., Генералова Ю.А., Шубаева В.С., Абдулкеримова С.М., Бакаев Ю.А., Морданов О.С. Заболевание пародонта – местная антисептическая терапия: проблема эффективности. Обзор литературы. *Медицинский алфавит.* 2021; (1):24-37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-2-24-37>

Author information

Z.S. Khabadze¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7257-5503>
Y.A. Generalova¹, student
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1926-7162>
V.S. Shubaeva¹, student
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0168-8129>
S.M. Abdulkirimova², dentist
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4471-2128>
Y.A. Bakayev², dentist
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-4717>
O.S. Mordanov², dentist
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9878-7045>

¹ Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia
² Private dental practice, Moscow, Russia

Contact information

Mordanov Oleg. E-mail: Mordanov19@gmail.com.

For citation: Khabadze Z.S., Generalova Y.A., Shubaeva V.S., Abdulkirimova S.M., Bakayev Y.A., Mordanov O.S. Periodontal disease – local antiseptic therapy: problem of efficiency. Literature review. *Medical alphabet.* 2021; (1):24-37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-2-24-37>



XLIV Всероссийская научно-практическая Конференция СТАР «Актуальные проблемы стоматологии»

Событие состоится **с 26 по 28 апреля 2021** в МВЦ «Крокус Экспо» в рамках международной выставки **«Дентал Салон 2021»**.

В этом году конференция проходит уже сорок четвертый раз и будет полезна всем стоматологам.