

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Шинкевич В.И., Кайдашев И.П.

АЗИТРОМИЦИН — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА

Украинская медицинская стоматологическая академия МОЗ Украины, 36011, г. Полтава, Украина

Цель обзора — обосновать широкое применение азитромицина в практике пародонтологии.

Пародонтопатогенные микроорганизмы в составе микробной биопленки поддесневых налета признаны этиологией хронического генерализованного пародонтита. Воспалительный и иммунный ответ макроорганизма на пародонтопатогенную и комменсальную микрофлору зубной биопленки приводит к активации универсальных механизмов деградации и деструкции тканей пародонта при хроническом пародонтите. В комплексе лечения этого заболевания имеет место эмпирическая системная антибиотикотерапия, и этой теме посвящены современные отечественные и зарубежные публикации.

Среди системных антибиотиков, азитромицин способен проникать в микробную биопленку, угнетать ее развитие, обладает нужным спектром действия против пародонтопатогенной микрофлоры, а также, в субингибиторных концентрациях, реализует иммуномодуляцию, подавляя хроническое воспаление и расширяя свой положительный эффект при лечении хронического пародонтита.

Ключевые слова: азитромицин; хронический пародонтит; эмпирическая антибиотикотерапия; обзор.

Для цитирования: Шинкевич В.И., Кайдашев И.П. Азитромицин — новые возможности в лечении хронического пародонтита. *Российский стоматологический журнал*. 2019; 23 (5–6): 292–298. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-6-292-298>

Shinkevich V.I., Kaidashev I.P.

AZITHROMYCIN — NEW POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS

Ukrainian Medical Stomatological Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine, 36011, Poltava, Ukraine

The purpose of the review was to maintain the widespread use of azithromycin in periodontology.

Periodontopathogenic microorganisms from subgingival microbial biofilm were recognized as etiology of chronic generalized periodontitis. Host immune and inflammation responses to periodontopathogens and commensal microorganisms from subgingival biofilm result in activation of universal mechanisms of degradation and in periodontal tissue destruction, which are signs of chronic periodontitis. Since empiric systemic antibiotic therapy have place in complex treatment of chronic periodontitis, modern researches and systemic reviews were devoted to the topic.

Among modern systemic antibiotics, azithromycin has appropriate spectrum of activity against periodontopathogens, ability to penetrate into microbial biofilm and inhibit its development. Furthermore, azithromycin in subinhibitory concentrations (low-dose administration) displays immunomodulatory properties so inhibits inflammation enhancing positive results of chronic periodontitis treatment.

Keywords: azithromycin; chronic periodontitis; empirical antibiotic therapy; review.

For citation: Shinkevich V.I., Kaidashev I.P. Azithromycin — new possibilities in the treatment of chronic periodontitis. *Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal*. 2019; 23(6): 292–298. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-6-292-298>

For correspondence: Shynkevych Viktoriya I., Candidate of Medical Sciences (or PhD), Docent of Department of postgraduate education for dentists, Ukrainian Medical Stomatological Academy; E-mail: shinkevichvictoria@gmail.com.

Acknowledgements. *The study had no sponsorship.*

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

Received 01.11.2019

Accepted 16.11.2019

Вступление

Азитромицин — полусинтетический антибиотик широкого спектра, принадлежит к группе макролидов II поколения, представитель подгруппы азали-

дов. В обычных концентрациях обладает бактерицидным действием, а в низких — бактериостатическим. Несмотря на то что азитромицин считается препаратом выбора при многих инфекциях: дыхательных путей, *Helicobacter pylori*, урогенитальных, кожи, мягких тканей и некоторых контагиозных, он хорошо известен в стоматологии и активен в отношении бактерий «красного комплекса», а именно

Для корреспонденции: Шинкевич Виктория Игоревна, канд. мед. наук., доцент кафедры последипломного образования врачей-стоматологов Украинской медицинской стоматологической академии (УМСА), Украина; E-mail: shinkevichvictoria@gmail.com.

Porphyromonas gingivalis, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*. Более 10 лет назад был предсказан успех его использования в пародонтологии за счет тройного воздействия: подавления пародонтопатогенов, противовоспалительной активности и репарации [1]. Сегодня этот эффект подтвержден клинически [2—5].

Традиционно восприятие действия антибиотиков ограничено эрадикацией бактериальных инфекций, поэтому малоизвестным остается вопрос о механизмах дополнительных эффектов азитромицина. Биологические эффекты антибиотиков не ограничиваются киллингом. Более вероятная их функция в естественных микробных экосистемах — сигнализация, которой мы и обязаны открытием антибиотиков. В естественных микробных сообществах антибиотики присутствуют в низких концентрациях, настолько низких, что не убивают соседние клетки, но вместо этого, очевидно, посылают сигналы и выполняют некую регуляторную роль. Концепция антибиотиков, выступающих сигнальными молекулами в микробных экосистемах, получила значительное внимание еще и потому, что может объяснить эффект низких доз антибиотиков на экспрессию генов, регулирующих вирулентность, колонизацию, моторику, реакцию на стресс, формирование биопленок, перенос генов, вторичное производство метаболитов и многие другие функции [6].

Микрофлора участвует во многих аспектах метаболизма, физиологии, иммунитета и болезней человека посредством сигнализации, но это на самом деле взаимный контакт с микробиотой, которая также слушает и воспринимает сигналы макроорганизма хозяина. Один из примеров нарушения коммуникации хозяин—микробиота — хронические воспалительные заболевания пародонта, которые поражают 10—15% взрослого населения в мире. Несмотря на то что множество подозреваемых патогенов могут служить этиологией этих заболеваний, причина более фундаментальна и в основном связана с нарушением взаимодействий хозяин—микроорганизм. Эти нарушения являются результатом радикальных изменений в образе жизни и диете вследствие преобразований в сельском хозяйстве около 10 000 лет назад и особенно следствием промышленной революции, начиная с 18-го века. Как следствие, микробное сообщество полости рта изменилось в сторону, ассоциированную с заболеванием, вызывая у хозяина чрезмерно агрессивные иммунные реакции, которые приводят к повреждению тканей и прогрессирующему заболеванию [6].

Цель обзора — обосновать широкое применение азитромицина в практике пародонтологии.

Пародонтопатогенные микроорганизмы. Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) (согласно МКБ-10: K05.3 Chronic periodontitis complex) является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний человека и более 15 лет считается имму-

ноопосредованным заболеванием [7]. Исследования иммунопатогенеза ХГП обеспечили фундаментальное понимание этого процесса как ответа макроорганизма на пародонтопатогенную и коменсальную микрофлору над- и поддесневой биопленки, который приводит к активации универсальных механизмов деградации и манифестирует симптомами воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП). На последствия такого взаимодействия могут влиять врожденные и приобретенные факторы риска, которые модифицируют течение ВЗП, в частности ХГП [8]. Многие литературные источники классифицируют ВЗП как хронический гингивит и хронический пародонтит; очевидно, определенная часть случаев хронического катарального гингивита развивается в хронический пародонтит с годами [9].

Несмотря на сложность выяснения какие именно из многочисленных микроорганизмов отвечают за развитие воспаления пародонта, а какие за его здоровое состояние, достаточно давно предложена концепция, которая сейчас считается почти рутинной в микробиологии пародонта. Согласно концепции, переход от здорового состояния к клинике ВЗП сопровождается последовательной сменой микрофлоры от факультативных и ферментативных грамположительных видов бактерий до анаэробных и протеолитических грамотрицательных, которые распределены на 5 цветных кластеров: зеленый, желтый, пурпурный, оранжевый и красный. Бактерии зеленого (*Campylobacter ochracea*, *C. gingivalis*, *C. sputigena*; *Campylobacter concisus*, *Eubacteria nodatum*, *Streptococcus constellatus*) и желтого (*Streptococcus sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. gordonii* и *S. mitis*) кластеров соответствуют здоровому состоянию пародонта. Пурпурный кластер (*Veillonella parvula*, *Actinomyces odontolyticus*, *Selenomonas noxia*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces viscosus*) связан с развитием минимальных признаков воспаления десны — появлением кровоточивости. Появление на поверхности зубов бактерий пурпурного кластера может быть предвестником колонизации оранжевым или красным. Оранжевый (*Fusobacterium periodonticum*, *Prevotella intermedia*, *P. nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *C. rectus*, *C. gracilis*, *C. showae*, *Eubacterium nodatum* и *S. constellatus*) и красный (*T. forsythensis*, *P. gingivalis* и *T. denticola*) кластеры тесно связаны с ХГП [10].

При хроническом катаральном гингивите (ХКГ) исследования наддесневой зубной бляшки методом реал-тайм ПЦР показали, что в его этиологии важное значение имеет количественное соотношение микроорганизмов. Установлено, что достоверно увеличенные количественные показатели представителей *Lactobacillus* spp., *Enterobacteriaceae* и *Prevotella*+*Porphyromonas* spp. ассоциированы с развитием ХКГ [9]. Среди них *Porphyromonas* spp. включает представителей красного кластера, т. е. пародонтопатогены.

Исследования украинской популяции с ХГП установили в 100% случаев наличие пародонтопатоген-

ных бактерий в пародонтальных карманах. Минимум по одному их представителю выявлено у 15% пациентов (*Bacteroides forsythus* или *Prevotella intermedia*, или *Treponema denticola*), 5 основных пародонтопатогенов (*P. intermedia*, *B. forsythus*, *T. denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis*) идентифицированы у 10%, 2 и более — во всех остальных случаях [11].

Таким образом, за хроническое воспаление тканей пародонта несут ответственность пародонтопатогенные микроорганизмы, которые из зубной биопленки проникают в ткани и вызывают воспалительный и иммунный ответ.

Важно понимать системное влияние пародонтопатогенных представителей микробной зубной биопленки, и в изучении этой проблемы важное место отводится рассмотрению путей их проникновения и распространения в организме человека во время приема пищи, чистки зубов, удаления зубов, эндодонтического лечения, пародонтальной хирургии и снятия зубных отложений [10, 12]. Показано, что представители пародонтопатогенов: *P. intermedia*, *B. forsythus*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и некоторые другие виды ротовой микрофлоры причастны к атеросклерозу, стенокардии, инсульту, пневмонии, сахарному диабету, влияют на состояние иммунной и эндокринной систем за счет попадания в ткани, дыхательные пути, ЖКТ, лимфо-, гемоциркуляцию и другие органы [12, 13]. Подтверждена тесная связь между микрофлорой полости рта и риском развития патологии с системным воспалительным компонентом, что диктует необходимость разработки практических решений этой проблемы [12].

Эмпирическая антибиотикотерапия при хроническом пародонтите. Широкомасштабные исследования пародонтопатогенных микроорганизмов среди разных популяций и систематические обзоры сегодня обеспечили нас достоверными сведениями об основных этиологических видах, ассоциированных с ХГП, которые обосновывают эмпирическую антибиотикотерапию как важную стратегию по контролю прогрессирования ХГП.

Этиотропное лечение ХГП включает местную механическую антибактериальную терапию, антибактериальные и антисептические средства (так называемая деконтаминация) и системную антимикробную терапию. Физические методы лечения при ВЗП с минимальной доказательной базой (озон, лазеротерапия) по своему механизму действия также направлены на уменьшение микробной нагрузки. Научные исследования чувствительности микрофлоры к антибиотикам помогают оптимизировать эмпирическую антибиотикотерапию [14, 15].

Особенностью пародонтопатогенных микроорганизмов является их принадлежность к анаэробам, не растущим в обычных условиях, требующих для культивации специального лабораторного оборудования

и культуральных сред. Поэтому результаты микробиологических исследований во многих случаях зависят от возможности лабораторий создать оптимальные условия роста анаэробов.

Опубликованный систематический обзор показал, что системная антибиотикотерапия в сочетании с местной пародонтальной терапией имеет достоверный положительный эффект на результаты лечения [16]. Лучшие показатели достоверности принадлежат тетрациклину, метронидазолу, и меньше — комбинации амоксициллина с метронидазолом. Клиндамицин недавно признан более эффективным против *Streptococcus constellatus*, а амоксициллин — против *Streptococcus intermedius* (возможная причина неэффективного механического лечения ХГП и причастен к некоторым внеротовым инфекциям), по сравнению с доксициклином и метронидазолом [17].

Системное использование антибиотиков в сочетании с местным пародонтальным лечением ХГП базируется на понимании, что микроорганизмы уже попали в ткани, а не остаются исключительно колонизаторами поверхности зубов. В современной клинической стоматологии исследования по определению эффективности системных антибиотиков против пародонтопатогенных микрофлоры немногочисленны. Данные клинико-микробиологических исследований свидетельствуют о высокой клинической и бактериологической эффективности клиндамицина в качестве препарата для эмпирической антибиотикотерапии [16, 18].

В отечественных протоколах лечения применение системной антибиотикотерапии ограничено обострением ХГП, хотя другие доступные русскоязычные источники приводят методические рекомендации для врачей с более расширенными показаниями: быстро прогрессирующая деструкция костной ткани, интоксикация, подготовка к хирургическому лечению, послеоперационный период, недостаточная эффективность местной терапии [18]. До сих пор в некоторых клиниках используется линкомицин, к которому давно резистентны все известные пародонтопатогены [16].

В отечественной литературе отмечена терапевтическая эффективность при ХГП таких антибиотиков: клиндамицин, азитромицин, мидекамицин, рокситромицин, доксициклин, грамицидин С, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, офлоксацин, ципрофлоксацин; препараты группы нитроимидазолов: метронидазол, тинидазол и их комбинации, а также противогрибковые (низорал, клотримазол, др.) [16, 19]. При обострении ХГП и пародонтальном абсцедировании эффективным считают применение современных препаратов группы макролидов, обладающих целым рядом терапевтических эффектов [3, 20, 21]. Но системный прием антибиотиков ограничен обострением ХГП и одним курсом. Также доминирует точка зрения, что антибиотики в пародонтологии являются дополнительным лечением.

Таким образом, на практике применение системных антибиотиков при лечении ХГП ограничено.

Представитель макролидов, азитромицин, обладает спектром действия против пародонтопатогенных микроорганизмов (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* и некоторых других грамотригативных бактериоидов и кокков), нарушает формирование биопленки, характеризуется положительной фармакодинамикой и одним из самых высоких профилей безопасности использования [20, 22—24]. В высоких концентрациях накапливается в клетках воспаления, которые быстро доставляют антибиотик в очаг инфекции, где он сохраняется в «киллинговых» концентрациях в течение нескольких суток [22]. Moriguchi T. и соавт. [25] показали, что азитромицин предупреждает транзиторную бактериемию при скейлинге и обработке поверхности корней [25]. Клинические исследования подтверждают достоверный положительный клинический и микробиологический эффекты дополнительного системного применения азитромицина [20].

Несмотря на положительный непосредственный клинический эффект системного приема азитромицина при лечении ХГП, ряд исследований обосновывают необходимость повторных курсов, после которых возможно периапикальное восстановление костной ткани [26]. Таким образом, в литературе обоснованы преимущественно две стратегии применения азитромицина — короткие (преимущественно используются для профилактики бактериемии после инвазивных стоматологических вмешательств) и более длительные курсы [5, 26].

Адьювантные (дополнительные) эффекты антибиотиков. Достаточно давно существует практика использования дополнительных эффектов антибиотиков. Так, субантибактериальные дозы доксициклина использовали как патогенетическую терапию при ХГП: тетрациклины способны ингибировать матриксные металлопротеиназы, чрезмерная активность которых вносит вклад в патогенез ХГП. Также выяснены и другие механизмы подавления деструкции соединительной ткани при ХГП тетрациклинами [27]. Особенность таких стратегий лечения состоит в длительных курсах и низких дозах.

Существует много примеров сигнализационных воздействий антибиотиков на макроорганизм. Значительный объем информации о терапевтическом потенциале макролидов в качестве непротивомикробных препаратов собран, начиная с конца 1980-х годов. Макролиды с успехом используют при лечении определенных хронических болезней органов дыхания за счет их противовоспалительных и прокинетических свойств [6]. Открытие влияния макролидов на иммунитет считают научным прорывом, который обеспечил им «второе дыхание». Влияние на иммунную систему антибиотиков-макролидов проявляется в диапазоне антимикробных и более низких доз.

Для азитромицина и других макролидов характерен постантибиотический эффект, который обусловлен необратимыми изменениями рибосом возбудителя, что блокирует транслокацию и приводит к повышению чувствительности к факторам иммунной защиты даже резистентных микроорганизмов. Такой эффект известен для *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. Pneumophila* [28].

Азитромицин способен подавлять продукцию интерлейкина-8 (ИЛ-8), который индуцирует трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов, обладает опосредованным эффектом замедлять миграцию лейкоцитов путем угнетения специфической киназы, необходимой для диапедеза [22].

Азитромицин характеризуется высокой степенью проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы и значительно дольше задерживается в них, что способствует усилению фагоцитоза и антиинфекционной защиты. Он вызывает дегрануляцию нейтрофилов, доказательствами которой является повышение уровня лизосомальных ферментов в плазме крови и снижение их активности в макрофагах после приема первой дозы азитромицина. После стандартного курса антибиотикотерапии (500 мг азитромицина 1 раз в день, 3 дня) уровень ферментов в крови остается определенное время высоким, и одновременно за счет механизма обратной связи происходит накопление гранул в нейтрофилах, что обеспечивает пролонгацию антиинфекционной защиты. Одновременно с повышением уровня лизосомальных ферментов индуцируется хемотаксис макрофагов в очаг инфекции. Таким образом, происходит существенное повышение естественного антиинфекционного барьера путем привлечения новых пулов лейкоцитов и активации их функции [22].

Отличительной особенностью действия азитромицина является стимуляция «оксидативного взрыва» в макрофагах. Этот эффект довольно длительный и обеспечивает активацию фагоцитов, но угасает вовремя, не вызывая повреждения эпителия [23].

Макролиды, в том числе и азитромицин, восстанавливают баланс Т-хелперов различных типов и поддерживают их функции [29]. Указанный эффект имеет большое значение для регуляции синтеза провоспалительных цитокинов, препятствуя формированию застойной лимфоцитарной инфильтрации. Среди эффектов азитромицина — уменьшение продукции ФНО, связанной с ИЛ-1 [30].

Исключительно важна не только стимуляция иммунной защиты, но и прекращение активации иммунитета по мере стихания инфекционного процесса: после эрадикации инфекции азитромицин фактически останавливает уже ненужный иммунный ответ, активируя апоптоз нейтрофилов в этот период, подавляя процессы локального повреждения и предупреждая вовлечение новых клеток в иммунный ответ [31].

Недавно продемонстрирован новый подход к системной эмпирической антибиотикотерапии ази-

тромицином — использование его и антибактериальных и иммуномодулирующих свойств в виде особого режима применения: по 500 мг 1 раз в день 7 дней, и далее по 500 мг 1 раз в неделю 12 недель (т. е. в субкиллинговых дозах) [4]. Клиническая эффективность подтверждена снижением локальных уровней ИЛ-1 и активности АЛТ, АСТ в пародонтальных карманах, отображающих активность деструкции. Таким образом, с помощью одного препарата сначала убирают этиологический фактор (пародонтопатогены, проникшие в ткани и циркуляцию), а затем ослабляют воспалительную деструкцию опорных тканей. Такой подход приемлем для пациентов разного возраста с сопутствующими системными хроническими воспалительными заболеваниями, которые могут отягощать течение ХГП [4].

Многогранность действия азитромицина в сочетании с его безопасностью создают условия для успешного применения препарата во всех возрастных категориях пациентов для комплексного лечения ХГП [4]. Таким образом, в последнее время на первый план для лечения ХГП выходят антибиотики, обладающие дополнительными, кроме антимикробных, эффектами, которые можно применять амбулаторно, продолжительно, и среди них — азитромицин [2, 4, 31]. На сегодняшний день использование сочетания киллинговых и низких доз азитромицина является реальной возможностью контролировать ХГП, хотя это решение временное и не полностью решает проблемы, связанные с заболеванием.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hirsch R, Deng H, Laohachai MN. Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. *J. Periodont. Res.* 2012; 47(2):137—48. doi: 10.1111/j.1600—0765.2011.01418.x.
- Шинкевич В.И., Удальцова К.А., Писаренко Е.А., Коломиец С.В., Хмиль Т.А. Симптоматический гипертрофический гингивит при хроническом пародонтите: клинический случай и обзор литературы. *Медицинские новости Грузии.* 2015; (249): 52—8.
- Smith S.R., Foyle D.M., Daniels J., Joyston-Bechal S., Smales F.C., Sefton A., Williams J. A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *J. Clin. Periodontol.* 2002; 29(1): 54—61. doi:10.1034/j.1600—051x.2002.290109.x.
- Непокуная-Слободянюк Т.С., Скрипников П.Н. Клиническая эффективность краткосрочного и длительного курсов адьювантной антибиотикотерапии азитромицином при хроническом генерализованном пародонтите. *Стоматология.* 2014; 93(6): 20—4. doi:10.17116/stomat201493620—24.
- Fritoli A., Gonçalves C., Faveri M., Figueiredo L.C., Pérez-Chaparro P.J., Fermiano D., Ferres M. The effect of systemic antibiotics administered during the active phase of non-surgical periodontal therapy or after the healing phase: a systematic review. *J. Appl. Oral Sci.* 2015; 23(3): 249—54. doi:10.1590/1678—775720140453.
- Aminov R.I. Biotic acts of antibiotics. *Front Microbiol.* 2013; 4: 241. doi: 10.3389/fmicb.2013.00241.
- Baker P.J. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. *Microb. Infection.* 2000; 2(10): 1181—92. doi:10.1016/s1286—4579(00)01272—7.
- Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust. Dent. J.* 2009; 54, S11—S26. doi:10.1111/j.1834—7819.2009.01140.x.
- Поліщук Т.В., Скрипников П.М., Кайдашев І.П. Діагностика дисбіозу при хронічному катаральному гінгівіті методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції з реєстрацією даних в реальному часі. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2012; 12(37—38): 56—60.
- Мамонтова Т.В. Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Микрофлора ротовой полости как фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы *Український медичний часопис.* 2014; 102(4). VII/VIII. Доступно по: <http://www.umj.com.ua/article/76097/mikroflora-rotovoj-polosti-kak-faktor-razvitiya-zabolevanij-serdechno-sosudistoj-sistemy>.
- Ярынич-Бучинская Н.П., Кайдашев И.П., Скрипников П.Н., Богашова Л.Я., Боброва Н.А. Роль микробного фактора в развитии пародонтита. *Стоматолог.* 2007; 113(10): 4—5. Доступно по: <http://www.provisor.com.ua/100matolog/archive/2007/10/rolemicro.php>.
- Скочко О.В., Боброва Н.А., Измайлова О.В., Кайдашев И.П. Роль некоторых пародонтопатогенных микроорганизмов и Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 в патогенезе атеросклероза. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2011; (5): 83—6. Доступно по: http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2015/02/10_2_2015.pdf.
- Скочко О.В., Веснина Л.Э., Боброва Н.А., Шлыкова О.А., Мамонтова Т.В., Измайлова О.В., Кайдашев И.П. Количественный анализ некоторых групп микроорганизмов, выделенных из атеросклеротически измененных коронарных артерий больных, в зависимости от ASP299GLY полиморфизма гена TLR4. *Лікарська справа.* 2012; (3—4): 82—6.
- Rams T.E., Degener J.E., van Winkelhoff A.J. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J. Periodontol.* 2014 Jan;85(1):160—9. doi: 10.1902/jop.2013.130142.
- Rams T.E., Degener J.E., van Winkelhoff A.J. Prevalence of β -lactamase-producing bacteria in human periodontitis. *J. Periodontol Res.* 2013; 48(4): 493—9. doi: 10.1111/jre.12031.
- Чумакова Ю.Г., Басова С.П., Перекрест В.В. Рациональная антибиотикотерапия в комплексном лечении больных с генерализованным пародонтитом. *Український медичний часопис.* 2000; 20(6). XI-XII: 69—74. Доступно по: <http://www.umj.com.ua/article/1951>.
- Rams TE, Feik D, Mortensen JE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic susceptibility of periodontal Streptococcus constellatus and Streptococcus intermedius clinical isolates. *J. Periodontol.* 2014; 85(12): 1792—8. doi: 10.1902/jop.2014.130291.
- Михальченко В.Ф., Антипова О.А. *Эффективность применения антибиотика «Цифран-СТ» при лечении заболеваний пародонта.* Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет; 2007. Доступно по: volgmed.ru/PDF.
- Грудянов А.И., Овчинникова В.В., Дмитриева Н.А. *Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии.* М.: МИА; 2004.
- Oteo A., Herrera D., Figuero E., O'Connor A., González I., Sanz M. Azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of Porphyromonas gingivalis-associated periodontitis: a pilot study. *J. Clin. Periodontol.* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2010; 37(11): 1005—15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600—051x.2010.01607.x>.
- Wang P-L. Roles of Oral Bacteria in Cardiovascular Diseases — From Molecular Mechanisms to Clinical Cases: Treatment of Periodontal Disease Regarded as Biofilm Infection: Systemic Administration of Azithromycin. *J. Pharmacol. Sci.* [Internet]. Japanese Pharmacological Society; 2010;113(2):126—33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.09r25fm>.
- Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма — фармакодинамика/иммуномодуляция. *Клиническая фармакология и терапия.* 2005; 14(5). Доступно по: <http://medi.ru/doc/1475187.htm>.
- Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J. Antimicrob Chemother* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2004; 55(1): 10—21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh519>.
- Gomi K., Yashima A., Iino F., Kanazashi M., Nagano T., Shibukawa N., et al. Drug Concentration in Inflamed Periodontal Tissues After Systemically Administered Azithromycin. *Journal of Periodontology*

- [Internet]. American Academy of Periodontology (AAP); 2007; 78(5): 918—23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2007.060246>.
25. Morozumi T, Kubota T, Abe D, Shimizu T, Komatsu Y, Yoshie H. Effects of Irrigation With an Antiseptic and Oral Administration of Azithromycin on Bacteremia Caused by Scaling and Root Planing. *J. Periodontol.* [Internet]. American Academy of Periodontology (AAP); 2010; 81(11): 1555—63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2010.100163>.
 26. Schmidt E.F, Bretz W.A. Benefits of additional courses of systemic azithromycin in periodontal disease case report. *N Y State Dent. J.* 2007; 73(4): 40—5.
 27. Gu Y, Walker C., Ryan M.E., Payne J.B., Golub L.M. Non-antibacterial tetracycline formulations: clinical applications in dentistry and medicine. *J. Oral Microbiol.* [Internet]. Co-Action Publishing; 2012; 4(0). Available from: <http://dx.doi.org/10.3402/jom.v4i0.19227>.
 28. Лукьянов С.В. Фармакология и клиническое применение азитромицина у детей. *Consilium medicum.* 2005; 7(1). Доступно по: http://old.consilium-medicum.com/media/pediatri/05_01/18.shtml.
 29. Ortega E. Modification of phagocytosis and cytokine production in peritoneal and splenic murine cells by erythromycin A, azithromycin and josamycin. *J. Antimicrob. Chemother.* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2004; 53(2): 367—70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh069>.
 30. Shimizu T, Shimizu S., Hattori R., Gabazza E.C., Majima Y. In Vivo and In Vitro Effects of Macrolide Antibiotics on Mucus Secretion in Airway Epithelial Cells. *Am. J. Respirator, Critical Care Med* [Internet]. American Thoracic Society; 2003; 168(5): 581—7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200212—1437oc>.
 31. Miyagawa T, Fujita T, Yumoto H., Yoshimoto T, Kajiya M., Ouhara K., et al. Azithromycin recovers reductions in barrier function in human gingival epithelial cells stimulated with tumor necrosis factor- α . *Arch. Oral Biol.* [Internet]. Elsevier BV; 2016; 62: 64—9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.11.015>.
- REFERENCES
1. Hirsch R, Deng H, Laohachai MN. Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. *J. Periodont. Res.* 2012; 47(2):137—48. doi: 10.1111/j.1600—0765.2011.01418.x.
 2. Shinkevich V, Udaltsova K, Pisarenko E., Kolomiets S., Khmil T. Chronic periodontitis with symptomatic hypertrophic gingivitis: case report and review of the literature. *Meditsinskie novosti Gruzii.* 2015; (249): 52—8. (in Russian).
 3. Smith S.R., Foyle D.M., Daniels J., Joyston-Bechal S., Smales F.C., Sefton A., Williams J. A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *J. Clin. Periodontol.* 2002; 29(1): 54—61. doi:10.1034/j.1600—051x.2002.290109.x.
 4. Nepokupnai a-Slobodianiuk T.S., Skripnikov P.N. Clinical efficiency of short and long-term adjuvant therapy of chronic periodontal disease with azithromycin. *Stomatologiya.* 2014; 93(6): 20—4. (in Russian) doi:10.17116/stomat201493620—24.
 5. Fritoli A., Gonçalves C., Faveri M., Figueiredo L.C., Pérez-Chaparro P.J., Fermiano D., Feres M. The effect of systemic antibiotics administered during the active phase of non-surgical periodontal therapy or after the healing phase: a systematic review. *J. Appl. Oral Sci.* 2015; 23(3): 249—54. doi:10.1590/1678—775720140453.
 6. Aminov R.I. Biotic acts of antibiotics. *Front Microbiol.* 2013; 4: 241. doi: 10.3389/fmicb.2013.00241.
 7. Baker P.J. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. *Microb. Infection.* 2000; 2(10): 1181—92. doi:10.1016/s1286—4579(00)01272—7.
 8. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust. Dent. J.* 2009; 54, S11—S26. doi:10.1111/j.1834—7819.2009.01140.x.
 9. Polishchuk T.V., Skripnikov P.N., Kaydashev I.P. Diagnostics of dysbiosis under chronic catarrhal gingivitis by multiplex polymerase chain reaction with in real-time data registration. *Aktual'ni problemi suchasnoi meditsini.* 2012; 12(37—38): 56—60. (in Russian)
 10. Mamontova T.V., Vesnina L.E., Kaidashev I.P. The microflora of the oral cavity as a factor of development of the cardiovascular system diseases. *Ukrains'kii medichnii chasopis.* 2014; 102(4). (in Russian). Available: <http://www.umj.com.ua/article/76097/mikrofloratorovoj-polosti-kak-faktor-razvitiya-zabolevanij-serdechno-sosudistoj-sistemy>.
 11. Yarynich-Buchinskaya N.P., Kaidashev I.P., Skripnikov P.N., Bogashova L.Ya., Bobrova N.A. Rol' mikrobnogo faktora v razvitiu parodontita. *Stomatolog.* 2007; 113(10): 4—5. (in Russian) Available: <http://www.provisor.com.ua/100matolog/archive/2007/10/rolemicro.php>.
 12. Skochko O.V., Bobrova N.A., Izmaylova O.V., Kaïdashev I.P. Role of several periodontopathogenic microorganisms and tlr4 gene Asp299Gly polymorphism in atherosclerosis pathogenesis. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2011; (5): 83—6. (in Russian). Available: http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2015/02/10_2_2015.pdf.
 13. Skochko O.V., Vesnina L.É., Bobrova N.A., Shlykova O.A., Mamontova T.V., Izmailova O.V., Kaidashev I.P. Quantitative analysis of individual groups of microorganisms, extracted from atherosclerotic lesions in the coronary arteries in patients depending upon ASP299GLY polymorphism of TLR4 gene. *Lik Sprava.* 2012; (3—4): 82—6. (in Russian)
 14. Rams T.E., Degener J.E., van Winkelhoff A.J. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol.* 2014 Jan;85(1):160—9. doi: 10.1902/jop.2013.130142.
 15. Rams T.E. Degener J.E., van Winkelhoff A.J. Prevalence of β -lactamase-producing bacteria in human periodontitis. *J. Periodontol Res.* 2013; 48(4): 493—9. doi: 10.1111/jre.12031.
 16. Chumakova J.G., Basova S.P., Perekrest V.V., Perekrest V.V. Rational antibiotic therapy in complex treatment of generalized parodontosis. *Ukrains'kii medichnii chasopis.* 2000; 6 (20). XI-XII: 69—74. (in Russian). Available at: <http://www.umj.com.ua/article/1951>.
 17. Rams T.E., Feik D., Mortensen J.E., Degener J.E., van Winkelhoff A.J. Antibiotic susceptibility of periodontal Streptococcus constellatus and Streptococcus intermedius clinical isolates. *J. Periodontol.* 2014; 85(12): 1792—8. doi: 10.1902/jop.2014.130291.
 18. Mikhal'chenko V.F., Antipova O.A. *Effektivnost' primeneniya antibiotika «Tsifran-ST» pri lechenii zabolevanii parodontita.* Volgograd:Volgogradskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2007. Available at: volgmed.ru[PDF]. (in Russian)
 19. Grudyanov A.L., Ovchinnikova V.V., Dmitrieva N.A. *Antimikrobnaya i protivovospalitel'naya terapiya v parodontologii.* Moscow: “Medical information agency”; 2004. (in Russian)
 20. Oteo A., Herrera D., Figuero E., O'Connor A., González I., Sanz M. Azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of Porphyromonas gingivalis-associated periodontitis: a pilot study. *J. Clin. Periodontol.* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2010; 37(11): 1005—15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600—051x.2010.01607.x>.
 21. Wang P-L. Roles of Oral Bacteria in Cardiovascular Diseases — From Molecular Mechanisms to Clinical Cases: Treatment of Periodontal Disease Regarded as Biofilm Infection: Systemic Administration of Azithromycin. *J. Pharmacol. Sci.* [Internet]. Japanese Pharmacological Society; 2010;113(2):126—33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.09r25fm>.
 22. Karpov O.I. Makrolidy: novaya paradigma — farmakodinamika/immunomodulyatsiya. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2005; 14(5). (in Russian) Available from: <http://medi.ru/doc/1475187.htm>.
 23. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J. Antimicrob Chemother* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2004; 55(1): 10—21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh519>.
 24. Gomi K, Yashima A, Iino F, Kanazashi M, Nagano T, Shibukawa N, et al. Drug Concentration in Inflamed Periodontal Tissues After Systemically Administered Azithromycin. *J. Periodontol.* [Internet]. American Academy of Periodontology (AAP); 2007; 78(5): 918—23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2007.060246>.
 25. Morozumi T, Kubota T, Abe D, Shimizu T, Komatsu Y, Yoshie H. Effects of Irrigation With an Antiseptic and Oral Administration of Azithromycin on Bacteremia Caused by Scaling and Root Planing. *J. Periodontol.* [Internet]. American Academy of Periodontology (AAP); 2010; 81(11): 1555—63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2010.100163>.
 26. Schmidt E.F, Bretz W.A. Benefits of additional courses of systemic azithromycin in periodontal disease case report. *N Y State Dent. J.* 2007; 73(4): 40—5.
 27. Gu Y, Walker C., Ryan M.E., Payne J.B., Golub L.M. Non-antibacterial tetracycline formulations: clinical applications in dentistry and medicine. *J. Oral Microbiol.* [Internet]. Co-Action Publishing; 2012; 4(0). Available from: <http://dx.doi.org/10.3402/jom.v4i0.19227>.

Обзоры

28. Luk'yanov S.V. Farmakologiya i klinicheskoe primeneniye azitromitsina u detei. *Consilium medicum*.2005;7(1). (in Russian). Available from: http://old.consilium-medicum.com/media /pediatr/05_01/18.shtml.
29. Ortega E. Modification of phagocytosis and cytokine production in peritoneal and splenic murine cells by erythromycin A, azithromycin and josamycin. *J. Antimicrob. Chemother.* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2004; 53(2): 367—70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh069>.
30. Shimizu T., Shimizu S., Hattori R., Gabazza E.C., Majima Y. In Vivo and In Vitro Effects of Macrolide Antibiotics on Mucus Secretion in Airway Epithelial Cells . *Am. J. Respirator, Critical Care Med* [Internet]. American Thoracic Society; 2003; 168(5): 581—7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200212-1437oc>.
31. Miyagawa T., Fujita T., Yumoto H., Yoshimoto T., Kajiya M., Ouhara K., et al. Azithromycin recovers reductions in barrier function in human gingival epithelial cells stimulated with tumor necrosis factor- α . *Arch. Oral Biol.* [Internet]. Elsevier BV; 2016; 62: 64—9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.11.015>.

Поступила 01.11.2019
Принята в печать 16.11.2019