

Микробиота полости рта. Перспективы использования комплексных средств на основе бактериофагов для профилактики заболеваний полости рта у детей

Я.Ю. СЕДНЕВА*, главный внештатный детский специалист-стоматолог
Г.С. ПАШКОВА**, пародонтолог, к.м.н., доцент

*Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, главный врач СПб ГБУЗ
«Городская детская стоматологическая поликлиника № 6»

**Кафедра ортопедической стоматологии медицинского института РУДН,
главный врач клиники «БОСКО», г. Москва

Microbiota of the oral cavity. Prospects for the use of bacteriophages complex for oral diseases prevention

Ya.Yu. SEDNEVA, G.S. PASHKOVA

Резюме

Кариозное поражение зубов – одно из самых распространенных заболеваний полости рта в детском возрасте. Его частота в структуре болезней у детей достигает 90%. Однако существующие профилактические и терапевтические методы не всегда показывают высокую эффективность, а обусловленные кариесом осложнения остаются на высоком уровне. По мнению исследователей, причины трудностей в борьбе за здоровье ротовой полости кроются в том числе и в непонимании и пренебрежительном отношении к микробному составу орального биоценоза. Доказано, что дисбаланс микробиоты полости рта не только индуцирует развитие кариозных поражений, воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, но и создает условия для развития широкого спектра соматических патологий, в том числе аллергических реакций. Расширение показаний для применения антибактериальных и антисептических средств может провоцировать изменения в микробиоте полости рта как вследствие прямого воздействия на микроорганизмы, так и за счет иммуносупрессивного и цитотоксического воздействия этих препаратов.

Ключевые слова: микробиом, оральная микробиота, дентальная биопленка, кариес, заболевания пародонта, бактериофаг, фаг, фаготерапия, Фагодент.

Abstract

Caries is one of the most common oral diseases in childhood. Its frequency in the structure of diseases in children reaches 100% in some age groups. However, existing prophylactic and therapeutic methods do not reduce this figure, and complications caused by caries remain at an unforgivably high level. According to researchers, the causes of inadequate «sanitation» of the oral cavity lie in a misunderstanding and disregard for the microbial composition of the oral biocenosis. It has been proven that imbalance of the oral microbiome induces not only caries, inflammatory periodontal diseases, oral mucosa, but also creates conditions for a wide range of somatic pathology, including allergic reactions. Expansion of indications for the use of antibacterial and antiseptic agents may provoke changes in the oral microbiota, both as result of direct effects on microorganisms and as result of immunosuppressive and cytotoxic effects.

Keywords: microbiome, oral microbiota, dental biofilm, caries, periodontal disease, bacteriophage, phage, phage therapy, Phagodent.

Может ли человек выжить в стерильных условиях? Этот вопрос с большой долей вероятности вызовет улыбку у каждого современного

врача. Действительно, жизнь гнобионтов (организмов, рожденных в безмикробной среде) не так продолжительна, а при переносе

в естественные условия они и все погибают. А между тем, на протяжении многих столетий в медицине господствовала парадигма,

что многие локусы в организме человека стерильны, и только к началу XXI века стало известно: человеческое тело населено различными бактериями, низшими грибами и вирусами – все они играют ключевую роль в поддержании здоровья человека [19]. Термин «микробиом», предложенный еще в 2001 году Джошуа Ледербергом (Joshua Lederberg) [25], прочно вошел во врачебную практику после международного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome), а результаты самого проекта не только представили исчерпывающие данные о микробной составляющей человеческого организма [31], но и дали новую информацию для переосмысления патогенеза и терапии многих болезней [17], в том числе кариеса зубов и заболеваний пародонта [36].

В наши дни ученые активно подвергают сомнению смысловое значение термина «патоген» [18]. Пересматривается и первостепенность так называемых патогенов полости рта в генезе хронических воспалительных заболеваний [16]. Обусловлено это прежде всего тем, что в свете последних данных заболевание следует рассматривать как один из вероятных сценариев взаимодействия бактерий и макроорганизма, поэтому сам по себе микроб не в состоянии вызвать болезнь без отсутствия каких-либо сопутствующих провоцирующих факторов со стороны организма человека. По сути, деление бактерий на патогенные, условно-патогенные, сапрофитные, нормофлорные и т.п. не вносит ясности в «поведение» микроорганизма. Не только бактерии и организм человека, но и все механизмы взаимодействия между ними обладают свойством динамичности и способны к быстрому изменению. Одни и те же бактериальные (грибковые, вирусные) виды способны как вызвать болезнь, так и присутствовать в организме в виде носительства без нанесения какого-либо вреда здоровью [18].

Так, например, на протяжении многих десятилетий ученые полагали, что пародонтит обусловлен присутствием специфических бактерий, и, соответственно, методы лечения во многом были основаны на применении антибиотиков. Однако тщательный анализ результатов лечения не ответил на вопросы о том, являются эти бактерии причиной или следствием заболевания [16].

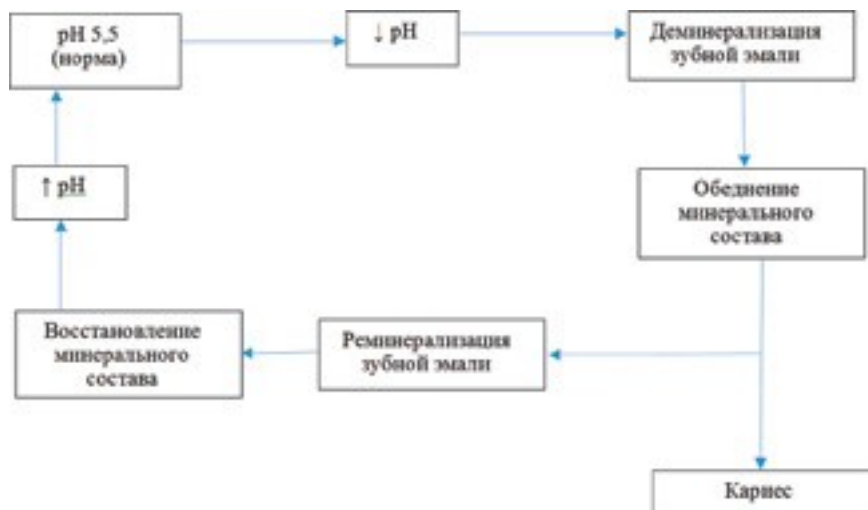


Рис. 1. Цикл де и реминерализации зубной эмали и формирование кариеса в случае дисбаланса этих процессов

МИКРОБИОМ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ: ОТ НОРМЫ К ПАТОЛОГИИ

Ротовая полость – самый густонаселенный микроорганизмами участок тела, их количество, по некоторым данным, составляет несколько миллиардов [23]. При этом, в состав биотопа полости рта входит около 6 млрд бактерий, простейших грибов и других микроорганизмов, в т.ч. бактериофагов. Однако ребенок не появляется на свет с таким «готовым» составом [28]. Первые микроорганизмы колонизируют плод путем переноса из организма матери еще внутриутробно [15]. После рождения бактериальная составляющая биоценоза младенца относительно скудна, а вот входящие в его состав бактериофаги представлены в большом количестве и видовом разнообразии, в процессе роста и развития ребенка соотношение бактерий и бактериофагов сильно меняется. Поскольку количество и разнообразие фагов максимальны в первые дни жизни ребенка и именно в это время нужно обеспечить самый тщательный контроль за формированием «правильного» микробиома, макроорганизм для выполнения этой важнейшей задачи использует бактериофаги, а с возрастом их содержание в организме уменьшается, тогда как бактериальный пул, наоборот, увеличивается. До определенного времени эта ситуация не опасна т.к. процессы внутри микробиома и его взаимодействие с макроорганизмом уравновешены. [26].

На протяжении первых лет жизни ребенка происходит насыщение микробиоты ротовой полости

биоразнообразием, а устойчивая микросистема формируется лишь к 3 годам [11]. Как правило, сначала факультативные анаэробы, а затем и аэробы заселяют поверхность слизистых оболочек рта и зубов, пародонтальный карман, поверхность языка и преддверие полости рта. В числе преобладающих филофитов: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes*, *Fusobacteria*, *Euryarchaeota*, *Chlamydia*, *Chloroflexia*, *Synergistetes*, *Tenericutes*, *Cyanobacteria*, при этом все микроорганизмы сосуществуют в виде биопленочных, а не планктонных форм [22, 24, 33].

Зубная бляшка – яркий пример биопленки: ее формации образуют целые микробные «города», структурированный конгломерат микроорганизмов, заключенных в полимерное вещество собственного производства – внеклеточный матрикс [27]. Важно, что для дентальной бляшки характерно такое свойство, как саморегуляция [32]. По сути, это означает то, что микробный состав оральных биопленок в возрасте от 3 лет и старше не всегда зависит от состава и качества принимаемой пищи. Функционирование «микробного города» происходит исключительно за счет создания бактериальных «пищевых цепочек», а питательные вещества микроорганизмы получают из слюны и жидкости десневой борозды.

Так, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Lactobacillus* синтезируют лактат, используемый для выработки пропионовой кислоты бактериями *Wolinella* и *Propionibacterium*, которые также продуцируют витамин K, важный для роста *Porphyromonas*, *Prevotella* и

Bifidobacterium. Продукты жизнедеятельности *Fusobacterium*, такие как витамин B1 и изобутират, используются в метаболизме *Spirochaetales* [34].

Примечательно, что архитектура и функция дентальной биопленки индивидуальны как отпечатки пальцев, даже при сходном бактериальном составе, а сама биопленка в норме находится в метаболически равновесном состоянии. То есть изменяемая pH среды внутри биопленки не оказывает разрушающего действия на эмаль зубов [10]. Однако существует огромное количество факторов, способных поставить точку в нормоценозе полости рта, когда баланс микробного равновесия сдвигается в сторону патогенных микроорганизмов. Именно инфекционный фактор сегодня считается одним из ведущих механизмов развития кариеса зубов у детей [3]. Преобладание ацидофильных бактерий понижает кислотность не только полости рта, но и дентальных биопленок, что усиливает деминерализацию эмали зубов и способствует развитию кариеса (рис. 1).

Дисбаланс микробного состава оральной биопленки несет не только кариесогенный потенциал [33]. Накоплены доказательства в пользу того, что увеличение патогенной

составляющей в оральном микробиоме служит отправной точкой для развития воспалительных заболеваний пародонта, а одонтогенные инфекции представляют потенциальные риски многих соматических заболеваний, таких как аллергия, ожирение, болезни желудочно-кишечного тракта, дыхательной и сердечно-сосудистой систем [14]. Так, например, хронические заболевания полости рта повышают вероятность возникновения респираторных инфекций, в том числе пневмонии [21, 29].

Важнейшую роль в регуляции количественного и качественного состава микробиоты полости рта играют бактериофаги – естественные агенты, так называемые «вирусы бактерий», способные к селективному

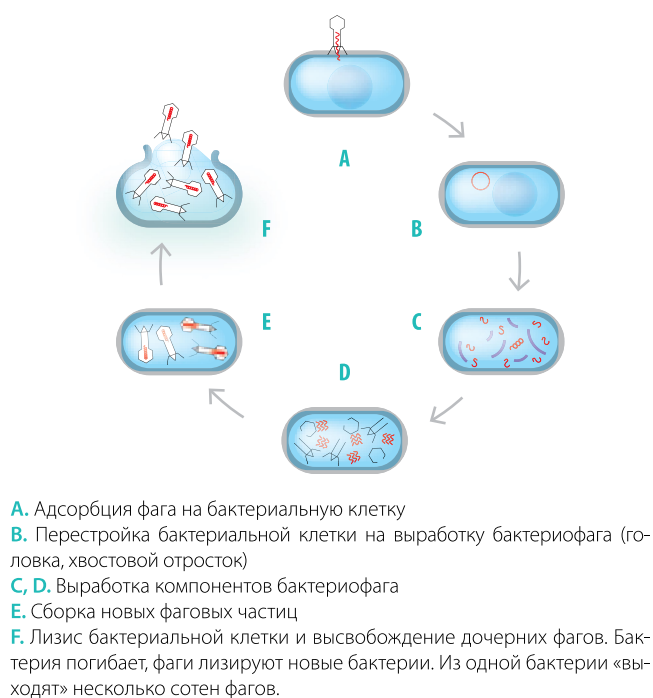


Рис. 2. Механизм лизиса бактериальной клетки при внедрении в нее литического бактериофага

воздействию на бактериальную колонию. Взаимодействие бактериофага с бактериальной клеткой может приводить к гибели специфичной для него бактерии (рис. 2).

В мировой литературе накоплены данные о важнейшей роли бактериофагов как первой ступени защиты полости рта, в том числе при повреждении слизистой оболочки – основным местом проникновения инфекционного агента [12]. Поверхностный белок вируса сходен с иммуноглобулинами, потому способен образовывать связь с муцином. Прикрепленные таким образом к слизистой оболочке, например, полости рта бактериофаги препятствуют проникновению бактерий (рис. 3).

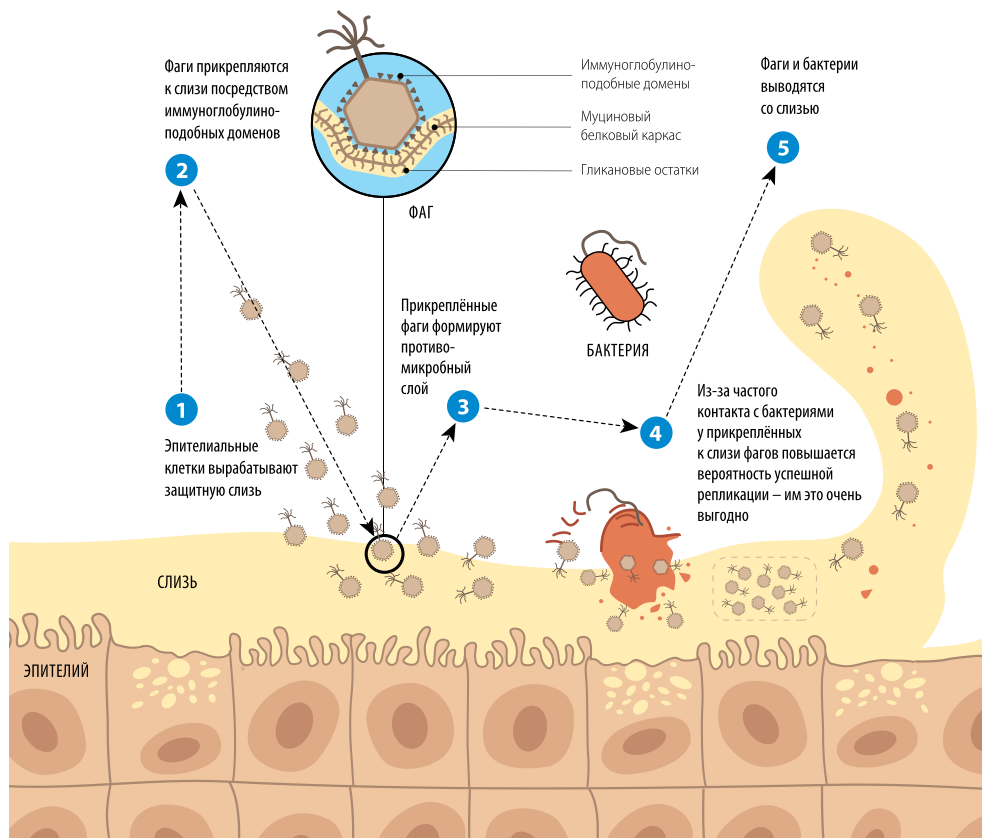


Рис. 3. Взаимодействие бактериофагов с эпителием слизистых оболочек

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КАРИЕСА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Безусловно, соблюдение гигиены полости рта, рациональное питание с низким содержанием углеводов – основа для поддержания здоровья ротовой полости не только в раннем детском периоде, но и на протяжении всей жизни человека. Однако ни один из этих методов сам по себе

Таблица 1. Многоцентровое исследование заболеваемости кариесом в разных возрастных группах [13]

Возрастная группа, лет	Год исследования	Страна	Распространенность, %
5–6	2001	Китай	84
5	2002	Китай	76
8	2003	Великобритания	50
2–6	2003	Филиппины	59–92
12	2004	Бразилия	53,6
5–9	2004	США	50
17	2004	США	78
12	2005	Армения	86
6–12	2005	Филиппины	92,3
6	2006	Тайвань	89,4
1–6	2006	Тайвань	52,9
6	2006	Филиппины	97,1
7–9	2006	Аргентина	78,5
12	2006	Норвегия	59,8
6–12	2006	Мексика	90,2
6–9	2006	Мексика	34,7
7–9	2006	Перу	78,5
3–5	2007	Китай	55
0–5	2007	Бразилия	40
1–2,5	2007	Бразилия	20
5–74	2008	Китай	100

не обладает 100-процентной эффективностью ни в профилактике, ни уж тем более в лечении кариеса. Согласно официальной статистике стоматологическая заболеваемость у детей практически во всех регионах мира из года в год имеет тенденцию к увеличению, и в некоторых возрастных группах поражает практически каждого ребенка (табл. 1).

По данным национального эпидемиологического стоматологического обследования, проведенного в 2008 году, распространенность кариеса зубов среди детского населения РФ тоже высока: кариес временных зубов выявлен у 84% 6-летних детей, кариозное поражение постоянных зубов регистрируется у 72% 12-летних детей [4].

Столь высокая распространенность заболевания не вызывает сомнения в том, что существующие стратегии по профилактике и лечению кариеса требуют совершенствования и поиска новых методов. Отчасти это вызвано не всегда обоснованным применением зубных паст с содержанием различных антисептиков и стоматологических антибактериальных гелей. Использование подобных паст без медицинских показаний кардинальным образом изменяет, и не в лучшую сторону, видовой состав оральной микробиоты. В условиях нарастающей антибиотикорезистентности неконтролируемое

применение активных средств может в дальнейшем снижать лечебный эффект указанных продуктов в тех случаях, когда это действительно необходимо. Кроме того, назначаемая противомикробная терапия при воспалительных заболеваниях пародонта далеко не всегда учитывает этиологический фактор – на практике это достаточно дорогостоящая процедура. Учитывая обозначенные проблемы, одним из перспективных направлений биоконтроля за ростом патогенной микрофлоры ротовой полости может стать использование бактериофагов.

Необходимо отметить, что последние десятилетия стали настоящим ренессансом для лечебных фагов. Открытый еще в начале прошлого столетия их терапевтический потенциал после создания антибиотиков был непростительно забыт на многие годы. А между тем, комплексные средства с бактериофагами способны избирательно уничтожать патогены в составе биопленок. «Микробная крепость» биопленочных микроорганизмов препятствует проникновению антибиотиков и антисептиков, но не служит барьером для действия бактериофагов [30, 32]. Для деградации бактериальной биопленки концентрация лекарственных препаратов должна в 500–1000 раз превышать их минимальную подавляющую

концентрацию *in vitro*, что, разумеется, в реальной практике недостижимо [20]. При этом, разрушая болезнетворные бактерии, фаг не оказывает влияния на синантропные, не приносящие вреда микроорганизмы. Данное свойство средств на основе бактериофагов объясняется строгим отбором активных в отношении патогенов фаговых частиц.

Единственным в мире средством для коррекции нарушений микробиоты ротовой полости является гель «Фагодент». В его состав входит 56 видов бактериофагов, угнетающих рост наиболее распространенных патогенов: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces spp.*, *Bacteroides gracilis*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Proteus vulgaris spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus salivarius*, *Treponema denticola* и *Wolinella spp.* Средство успешно прошло пострегистрационные исследования в профилактике и комплексном лечении гингивита, пародонтита, мукозита, периимплантита, хронического рецидивирующего афтозного стоматита у взрослых, в том числе с выявленной непереносимостью антисептических средств и антибактериальных препаратов, с зарегистрированной соматической патологией (в том числе в стационарах), у пациентов с онкологическим и заболеваниями, а также в период беременности и лактации [1, 2, 5–9]. Проведенные исследования по изучению безопасности и эффективности средств на основе бактериофагов позволяют применять эти средства в практике детского стоматолога. Наиболее перспективными направлениями использования, на наш взгляд, являются профилактика воспалительных осложнений после плановых оперативных вмешательств в полости рта, комплексная терапия при затрудненном прорезывании зубов, а также заболеваний слизистой оболочки рта бактериальной этиологии.

Список использованной литературы находится в редакции.

Поступила 19.10.2018

Координаты для связи с авторами:
107031, г. Москва,
Нижний Кисельный пер.,
д. 5/23, стр. 1
E-mail: mgurkova@micro-world.ru