

Микробиологическое обоснование выбора антибиотикотерапии при осложнениях дентальной имплантации

Л.Я.Плахтий¹, Е.И.Гатиева¹, А.Ч.Цховребов¹, Т.В.Царёва², М.С.Подпорин²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Воспалительные осложнения дентальной имплантации представляют в последнее время одну из наиболее важных и сложных проблем стоматологии. Цель исследования: изучить видовой состав ассоциаций неспорообразующих анаэробов у больных с осложнениями дентальной имплантации и чувствительность их к антибиотикам. Определена чувствительность к антибиотикам клинических изолятов у обследованных бактериологическим методом 37 пациентов. В качестве патогенных бактерий преимущественно выделялись бактериоиды, фузобактерии и актиномицеты. В 20% случаев выделяли *S. aureus*, *S. epidermidis*, включая *MRSA* и *MRSE*. Антибиотиками выбора для лечения осложнений дентальной имплантации остаются амоксициллин/клавуланат, линкозамиды (клиндамицин). Хороший результат при выборе лечения осложнений дентальной имплантации показали фторхинолоны, к которым были чувствительны неспорообразующие анаэробы. Таким образом, можно рекомендовать линкозамиды и фторхинолоны для лечения осложнений дентальной имплантации в качестве основных групп выбора.

Ключевые слова: осложнения дентальной имплантации, антибиотики, фторхинолоны

Для цитирования: Плахтий Л.Я., Гатиева Е.И., Цховребов А.Ч., Царёва Т.В., Подпорин М.С. Микробиологическое обоснование выбора антибиотикотерапии при осложнениях дентальной имплантации. Бактериология. 2018; 3(2): 12–15. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-2-12-15

Microbiological objectivation for election of antibiotic therapy in the dental implantation complication

L.Ya.Plahtiy¹, E.I.Gatieva¹, A.Ch.Tshovrebov¹, T.V.Tsareva², M.S.Podporin²

¹North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation;

²A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Recently, dental implantation inflammatory complications are one of the most important and challenging problems in dentistry. The goal of the research is to study the species composition of nonsporogenic anaerobe's associations in patients with complications of dental implantation and their antibiotic sensitivity. Antibioticresistance of clinical isolates in all the examined patients (37 people) has been defined by bacteriological method. Bacteroids, fusobacterium and actinomycetes were mainly allocated as pathogenic bacteria. In 20% of cases *S. aureus*, *S. epidermidis*, including *MRSA* and *MRSE* was allocated. The antibiotics for treating dental implantation complications remain amoxicillinum/clavulonate, lincosamide (clindamicinum). A good result in elect of treating dental implantation complications showed ftorquinolones, which correlated with antibiotic sensitivity to these antibiotics of nonsporogenic anaerobes. Thus, one can recommend lincosamides and ftorquinolones for treatment of complications dental implantation as the main selection groups.

Keywords: dental implantation complications, antibiotics, ftorquinolones

For citation: Plahtiy L.Ya., Gatieva E.I., Tshovrebov A.Ch., Tsareva T.V., Podporin M.S. Microbiological objectivation for election of antibiotic therapy in the dental implantation complication. Bacteriology. 2018; 3(2): 12–15. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2018-2-12-15

Для корреспонденции:

Плахтий Людмила Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Адрес: 362019, Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40
Телефон: (867) 253-4739
E-mail: lplahti@mail.ru

Статья поступила 18.04.2018 г., принята к печати 27.06.2018 г.

For correspondence:

Lyudmila Ya. Plahtiy, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of microbiology, North Ossetian State Medical Academy

Address: 40 Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362019, Republic of North Ossetia-Alania
Phone: (867) 253-4739
E-mail: lplahti@mail.ru

The article was received 18.04.2018, accepted for publication 27.06.2018

Воспалительные осложнения дентальной имплантации представляют в последнее время одну из наиболее важных и сложных проблем стоматологии. В воспалительных процессах вокруг имплантатов важную роль играет наличие микрофлоры естественных зубов с гингивитом и пародонтитом. При гингивите и пародонтите бактериальная флора с высокими вирулентными свойствами может легко колонизировать имплантаты. Наблюдения показали, что в таких случаях в тканях по периметру имплантата формируются колонии микроорганизмов или полноценные биопленки, характерные для пародонтита [1–3].

Объективно о состоянии внутрикостного зубного имплантата можно судить на основании клинического обследования, которое подтверждается микробиологическим исследованием или ПЦР-диагностикой [3–5].

Многочисленные исследования микрофлоры при заболеваниях тканей вокруг имплантата показали, что среди обычной микрофлоры по мере развития воспаления увеличивается число трепонем, грамотрицательных анаэробных бактерий [4, 6]. Облигатно-анаэробный спектр представлен преимущественно группой грамотрицательных анаэробных бактерий, включающих пародонтопатогенные виды 1 и 2 порядка. Из факультативных бактерий преобладает альфа-стрептококковая флора и, как правило, возрастает количество актиномицетов [3, 5, 7]. Это свидетельствует о незрелости и нестабильности формирующихся зубных бляшек, представляющих собой смешанную многовидовую биопленку, которую колонизируют вирулентные неспорообразующие анаэробные бактерии [2]. Среди таких патогенов, являющихся наиболее вероятными возбудителями инфекционно-воспалительных процессов в стоматологии, целый ряд микроорганизмов – *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* и ряд других бактериальных видов. Поэтому изучение свойств отдельных представителей приоритетных патогенов с оценкой их чувствительности к антибактериальным препаратам является актуальной проблемой клинической микробиологии.

Цель исследования: изучить видовой состав ассоциаций неспорообразующих анаэробов у больных с осложнениями дентальной имплантации и их чувствительность к антибиотикам.

Материалы и методы

От 37 пациентов с развившимся периимплантитом выделили 119 штаммов – представителей условно-патогенной и патогенной микробиоты полости рта. Для выделения неспорообразующих анаэробов с помощью классического бактериологического исследования в анаэробных условиях (анаэроостат «Биомерье», АнаэроHiGasPack «Биомерье», API 20A Ручной стрип для идентификации анаэробов «Биомерье», API Аналитическая таблица 20A идентификации для анаэробов «Биомерье») использовали стандартные добавки гемина и менадиона тех же производителей. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили методом разведения стандартных доз препарата (в дисках фирмы Haimedia Labs) в жидкой питательной среде – сердечно-мозговом бульоне с геминном и

менадином. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью прикладных программ для Excel.

Результаты и обсуждение

По данным нашего исследования подтверждено существование четкой зависимости между клинической картиной периимплантита и присутствием патогенных видов микроорганизмов. В динамике приживления имплантатов в десневых карманах глубиной более 3 мм увеличивалось присутствие грамотрицательной и анаэробной микрофлоры, в том числе обнаруживались окрашенные черным пигментом бактерии, фузобактерии, вибрионы. Это свидетельствует о важности клинико-микробиологической диагностики при имплантации, тем более что установлена четкая корреляция клинических и микробиологических показателей.

При проведении бактериологических исследований у 37 пациентов с развившимся периимплантитом было выделено 106 штаммов – представителей условно-патогенной и патогенной микробиоты полости рта (табл. 1).

На долю облигатно-анаэробных бактерий приходилось 49 штаммов (46,2%), и 31 штамм был представлен микроаэрофильными альфа-зеленящими стрептококками (29,3%), преимущественно группы *S. sanguinis/S. mitis*. Учитывая, что для культивирования перечисленных видов необходимы условия анаэробноаэробии, суммарно группа облигатных анаэробов с микроаэрофилами включала 80 штаммов, что составило 75,5%.

Прочие виды, соответственно, были отнесены к аэробной группе по типу дыхания – 20 штаммов, которые составили 18,9%. Причем на долю факультативно-анаэробных кокков

Таблица 1. Структура микробных ассоциаций полости рта пациентов (число пациентов – 37; число штаммов – 106)

Тип дыхания и таксономическая группа	Количество штаммов	Доля в структуре ассоциаций, %
	Число пациентов	Частота (по числу пациентов), %
Облигатно-анаэробные бактерии	49	46,2
<i>Actinomyces spp.</i>	11	29,7
<i>Fusobacterium spp.</i>	17	45,9
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	15	40,5
<i>Porphyromonas gingivalis/</i> <i>P. asacharolyticus</i>	13	35,1
<i>Prevotella intermedia/</i> <i>P. melaninogenica</i>	18	48,7
Микроаэрофильные стрептококки	31	29,3
<i>Streptococcus sanguinis</i>	26	70,3
<i>S. mitis/S. oralis</i>	15	40,5
<i>S. mutans</i>	11	29,7
Факультативно-анаэробные бактерии	20	18,9
<i>Enterococcus faecium/E. faecalis</i>	14	37,8
<i>Staphylococcus SA/SE</i>	9	24,3
<i>Staphylococcus MRSA/MRSE</i>	5	13,5
<i>Enterobacter spp.</i>	5	13,5
<i>Klebsiella spp.</i>	3	8,1
Грибы кандиды	6	5,7
<i>Candida albicans</i>	5	13,5
<i>Candida krusei</i>	1	2,7

Таблица 2. Чувствительность приоритетных патогенов к стандартным растворам антибактериальных химиопрепаратов (частота, %)

Тест-штаммы бактерий (n)	Частота выделения чувствительных штаммов, %					
	Амоксициллин 20 мкг	Амоксициллин/ клавуланат 20 мкг	Ципрофлоксацин 5 мкг	Левифлоксацин 5 мкг	Клиндамицин 2 мкг	Метронидазол 8 мкг
<i>Prevotella intermedia</i> (16)	75,0	87,5	81,25	100,0	81,25	68,75
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (12)	66,6	83,3	83,3	91,7	83,3	50,0
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (14)	85,7	100,0	85,7	100,0	85,7	57,1
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (12)	100,0	100,0	100,0	100,0	83,3	75,0
<i>Streptococcus sanguinis</i> (14)	78,6	85,7	85,7	92,9	85,7	–
<i>S. aureus</i> /MRSA (6)	66,6	83,3	83,3	100,0	83,3	–
<i>S. epidermidis</i> /MRSE (5)	60,0	80,0	80,0	100,0	80,0	–

Enterococcus/Staphylococcus spp. приходились 12 штаммов (11,3%). Факультативно-анаэробные палочки из группы энтеробактерий были представлены 8 штаммами (7,6%), грибы кандиды были представлены в ассоциациях возбудителей 6 штаммами (5,7%). «Стерильных высевов», когда не выделяется ни один микроб, в нашем исследовании не было.

По частоте обнаружения приоритетных патогенов в расчете на количество пациентов, у которых они встречались (табл. 1), доминирующими видами были *Streptococcus sanguinis* (70,3%), *Prevotella intermedia/P. melaninogenica* (48,7%), *Fusobacterium spp.* (45,9%).

Таким образом, нами установлено, что при периимплантатах состав микрофлоры соответствовал таковому при обострении пародонтита: преимущественно выделяли представителей пигментообразующих бактериоидов, фузобактерий и пептострептококков – на долю этих возбудителей приходилась 1/2 клинических изолятов. На долю микроаэрофильных стрептококков приходилась примерно 1/3 всех изолятов (*S. sanguinis*, *S. mitis*), а на факультативно-анаэробные виды бактерий, включая энтерококки, стафилококки и энтеробактерии, – не более 1/5.

Согласно современным подходам к трактовке выделения возбудителей нозокомиальных инфекций с учетом частоты выделения и вероятной частоты обнаружения штаммов, резистентных к антибиотикам, в частности, согласно рекомендациям ВОЗ (2017 г.), к приоритетным патогенам были отнесены такие возбудители, как *Enterococcus faecium/E. faecalis*, *Staphylococcus SA/SE*, *Staphylococcus MRSA/MRSE*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* среди аэробных и факультативно-анаэробных видов, а также наиболее часто встречавшиеся у данной группы пациентов *Peptostreptococcus anaerobius*, *Porphyromonas gingivalis/P. asacharolyticus*, *Prevotella intermedia/P. melaninogenica*, и микроаэрофильные *Streptococcus sanguinis/S. mitis* – среди облигатно-анаэробных и микроаэрофильных видов.

У большей части этих штаммов была определена чувствительность к антибиотикам методом дисков. При этом было установлено, что чувствительность штаммов исследованных приоритетных патогенов к амоксициллину в большинстве случаев является неудовлетворительной и, как правило, ниже 80% штаммов чувствительны (за исключением *Peptostreptococcus anaerobius* и *Fusobacterium nucleatum*). Бета-лактамазозащищенный вариант амоксициллин/клавуланат полностью перекрывает весь спектр патогенов (с частотой выше 80%). Аналогичный результат получен нами в отношении ципрофлоксацина и клиндамицина (табл. 2).

Максимальную частоту чувствительности исследованных штаммов наблюдали в отношении левифлоксацина – более 90% чувствительных штаммов, причем *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Fusobacterium nucleatum*, *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis* были чувствительны к левифлоксацину в 100% случаев, включая штаммы стафилококков MRSA и MRSE. Полученные нами результаты чувствительности метициллин(оксациллин)-устойчивых стафилококков к ципрофлоксацину и клиндамицину соответствуют данным Marshall S.A. [8] и дополняют их в отношении левифлоксацина.

Напротив, наибольшая частота выявления антибиотико-резистентности неспорообразующих анаэробов отмечалась к метронидазолу. Так, до 50% штаммов *Porphyromonas gingivalis* были устойчивы к этому препарату по данным фенотипического метода исследования. Полученные нами результаты согласуются с данными исследований Е.В.Ипполитова [2], который провел гено- и фенотипические исследования штаммов пародонтопатогенных бактерий, в результате чего связывает их устойчивость с наличием генетических маркеров CTX-M-2 (выявлен у 16,7% штаммов), Mec-1 и плазмидой QnrB (5,5%). Количество метициллинрезистентных штаммов у представителей оральной микробиоты составило 11,4%, что коррелировало с выявлением генов резистентности CTX-M-2 у 16,7% штаммов. При использовании бета-лактамазозащищенных препаратов (амоксиклав) показатель резистентных штаммов снижался до 2,3%, что коррелировало с выявлением гена резистентности Mec-1 у 5,5% штаммов [9].

По мнению Царёва В.Н., наиболее часто применяемые (за последние 20–30 лет) в стоматологической практике препараты – метронидазол и линкомицин вследствие естественных процессов селекции в микробных биопленках дают высокое число устойчивых штаммов – 52,3 и 22,7% соответственно, причем чувствительных к метронидазолу штаммов определяли в 3,9 раза меньше, чем устойчивых, а для линкомицина это соотношение приближалось к 1:1 [9]. В цитируемой статье отмечается, что в зарубежных исследованиях за последние годы достаточно хорошо изучена резистентность анаэробов к метронидазолу, которую связывают с геном *Nim*.

Заключение

Таким образом, по результатам наших исследований, антибиотиками выбора для лечения осложнений дентальной имплантации остаются линкозамы (клиндамицин), бета-лактамазозащищенные пенициллины (амоксиклав), фторхи-

нолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Устойчивость неспорообразующих анаэробов к тому или иному антибиотику *in vitro*, определенная диско-диффузионным методом, может прогнозировать клиническую неудачу лечения [6], поэтому представленные нами данные следует использовать в практической деятельности врача-стоматолога, проводящего дентальную имплантацию или комплексное лечение генерализованного пародонтита.

Литература

1. Аванесян РА, Сирак СВ, Ходжаян АБ, Гевандова МГ, Копылова ИА. Социологические аспекты диагностики и профилактики осложнений дентальной имплантации (по данным анкетирования врачей-стоматологов). *Фундаментальные исследования*. 2013;7-3:495-9.
2. Ипполитов ЕВ. Мониторинг формирования микробной биопленки и оптимизация диагностики воспалительных заболеваний пародонта. Автореф. дисс. д.м.н. М., 2016, 48 с.
3. Николаева ЕН, Чувилкин ВИ, Царев ВН, Панин АМ, Хитаршвили МВ, Царева ТВ. Экспрессия пародонтогенных бактерий 1 и 2 порядка у пациентов с периимплантатами. *Dental Forum*. 2011;4:10-2.
4. Николаева ЕН, Царев ВН, Панин АМ, и др. Исследование распространенности инфекционных агентов у пациентов с периимплантатами. *Стоматология для всех*. 2012;2:16-9.
5. Шашмурина ВР, Володин АИ, Царев ВН. Характеристика микробиоценоза полости рта пациентов с полным отсутствием зубов в ближайшие сроки после дентальной имплантации. *Российский стоматологический журнал*. 2008; 3:28-33.
6. Плахтий ЛЯ, Гатиева ЕИ, Цховребов АЧ. Влияние озонотерапии на видовой состав неспорообразующих анаэробов в процессе лечения хронического пародонтита. *Стоматолог*. 2012;45-8.
7. Семенников ВИ, Тейтельбаум ЮВ, Пантелеев АВ, Костюченко ЛА. Лечение и профилактика воспалительных осложнений при дентальной имплантации. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2011;54:98.
8. Marshall SA, Werner WW, Pfaller MA, Jones RN. Staphylococcus aureus and coagulase negative Staphylococci from blood stream infections: frequency of occurrence, antimicrobial susceptibility and molecular (mecA) characterisation of oxacillin resistance in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 205-14.
9. Tsarev VN, Ippolitov EV, Nikolaeva EN. Prevalence of genetic markers of resistance to antibiotics in biofilm-forming strains of obligate and elective anaerobes. *Zh. Mikrobiol. (Moscow)*. 2017;2:74-80.
- periimplantitis. *Stomatologiya dlya vseh (International Dental Review)*. 2012;2: 16-9. (In Russian).
5. Shashmurina VR, Volozhin AI, Tsaryov VN. Characterization of oral cavity microbiocenosis in totally toothless patients during the nearest post-implantation period. *Rossiiskii Stomatologicheskii Zhurnal (Russian Journal of Dentistry)*. 2008;3:28-33. (In Russian).
6. Plakhtii LYa, Gatieva EI, Tskhovrebov ACh. Vliyanie ozonoterapii na vidovoi sostav nesporeobrazuyushchikh anaerobov v protsesse lecheniya khronicheskogo parodontita. *Stomatolog*. 2012;45-8. (In Russian).
7. Semennikov VI, Teitelbaum YuV, Panteleyev AV, Kostyuhenko LA. Treatment and prophylaxis of inflammatory complications after dental implantation. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS*. 2011;54:98. (In Russian).
8. Marshall SA, Werner WW, Pfaller MA, Jones RN. Staphylococcus aureus and coagulase negative Staphylococci from blood stream infections: frequency of occurrence, antimicrobial susceptibility and molecular (mecA) characterisation of oxacillin resistance in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 205-14.
9. Tsarev VN, Ippolitov EV, Nikolaeva EN. Prevalence of genetic markers of resistance to antibiotics in biofilm-forming strains of obligate and elective anaerobes. *Zh. Mikrobiol. (Moscow)*. 2017;2:74-80.

Информация о соавторах:

Гатиева Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Адрес: 362019, Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40
Телефон: (867) 253-4739

Цховребов Алан Черменович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Адрес: 362019, Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40
Телефон: (867) 253-9962

Царева Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России
Адрес: 123425, Москва, ул. Делегатская, 20/1
Телефон: (495) 609-6700

Подпорин Михаил Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского медико-стоматологического института ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России
Адрес: 123425, Москва, ул. Делегатская, 20/1
Телефон: (495) 609-6700
E-mail: podporin.mikhail@yandex.ru

Information about co-authors:

Elena I. Gatieva, MD, PhD, senior lecturer department of microbiology, North Ossetian State Medical Academy
Address: 40 Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362019, Republic of North Ossetia-Alania
Phone: (867) 253-4739

Alan Ch. Tskhovrebov, MD, PhD, associate professor of microbiology, North Ossetian State Medical Academy
Address: 40 Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362019, Republic of North Ossetia-Alania
Phone: (867) 253-9962

Tatyana V. Tsareva, MD, PhD, associate professor of the department of microbiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 20/1, ul. Delegatskaya, Moscow, 123425, Russian Federation
Phone: (495) 609-6700

Mikhail S. Podporin, junior reserch associate, laboratory of molecular biology investigation, Research Institute of Medicine and Dentistry of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 20/1, ul. Delegatskaya, Moscow, 123425, Russian Federation
Phone: (495) 609-6700
E-mail: podporin.mikhail@yandex.ru

References

1. Avanesyan RA, Sirak SV, Khojayan AB, Gevandova MG, Kopylova IA. Sociological aspects of diagnosis and prevention of complications of dental implantation (based on survey of physicians, dentists). *Fundamental Research*. 2013;7-3:495-9. (In Russian).
2. Ippolitov EV. Monitoring formirovaniya mikrobnoy bioplenki i optimizaciya diagnostiki vospalytelnykh zabolevaniy parodontita. Diss. Moscow, 2016, 48 p. (In Russian).
3. Nikolaeva EN, Tsarev VN, Panin AM, Chuvilkin VI, Khitarshvili MV, Tsareva TV. Detection of parodontopathogens (I and II orders) in patients with periimplantitis. *Dental Forum*. 2011;4:10-2. (In Russian).
4. Nikolaeva EN, Tsarev VN, Panin AM, Chuvilkin VI, Tsareva TV, Saykova SV, Khitarshvili MV. Prevalence study of infectious agents in patients with