

МИКРОФЛОРА ПРИ ПЕРФОРАТИВНОМ ОДОНТОГЕННОМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОМ СИНУСИТЕ

Е. Ремизова,

Е. Русанова, кандидат медицинских наук,

Э. Умпьерре Яньес,

А. Сипкин, доктор медицинских наук,

М. Ильин

Московский областной научно-исследовательский институт
им. М.Ф. Владимирского

E-mail: ek.remizova@bk.ru

Чувствительность микрофлоры верхнечелюстной пазухи к антибактериальным препаратам, входящим в состав назальных спреев, позволяет при лечении одонтогенных верхнечелюстных синуситов комбинировать местные и системные антибиотики.

Ключевые слова: одонтогенный верхнечелюстной синусит, перфорация верхнечелюстного синуса, антибактериальная терапия, одонтогенная инфекция.

Одонтогенный верхнечелюстной синусит — распространенное рецидивирующее заболевание, составляющее до 60% всей воспалительной патологии придаточных пазух носа [1], причем в 45,6% случаев синусит осложняется перфорацией дна пазухи [2].

В норме слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи представлена многоядным призматическим мерцательным эпителием, микробной колонизации на ней препятствуют иммуноциты, содержание которых значительно увеличивается при воспалении и повреждении слизистой оболочки [3]. Для перфоративных форм одонтогенного верхнечелюстного синусита характерна аутоинфекция слизистой оболочки пазухи через перфорацию [4]. При уже развившемся хроническом одонтогенном синусите постоянная контаминация микроорганизмами усугубляет течение воспалительного процесса и создает неблагоприятные условия для оперативного лечения, отрицательно влияя на исход заболевания [5]. При одонтогенных синуситах, вызванных наличием инородного тела в полости пазухи, не исключена инфекционно-аллергическая этиология процесса, на что указывает наличие эозинофильной инфильтрации как косвенного маркера аллергической реакции [6]. Все перечисленное обуславливает особенности микробиологического пейзажа при различных формах синусита.

В комплексном лечении перфоративных форм одонтогенного верхнечелюстного синусита важную роль играет пред- и послеоперационная антибактериальная терапия [7]. Своевременное назначение антибактериальных и противовоспалительных препаратов при остром или обострении хронического воспалительного процесса в верхнечелюстной пазухе значительно уменьшает перфорацию дна пазухи в размерах, вплоть до ее полного самопроизвольного закрытия [8]. Поскольку для получения результатов лабораторно-

го исследования на микрофлору необходимо время, антибактериальную терапию назначают эмпирически, применяя препараты широкого спектра действия [9]. Однако если для лечения типично протекающего риногенного синусита разработаны стандартные схемы лечения [10], то при одонтогенном синусите требуется собственный алгоритм назначения лекарственных препаратов в связи с особенностями течения процесса.

Таким образом, при перфоративном одонтогенном верхнечелюстном синусите важна разработка на основе микробиологического исследования схем его лекарственной терапии.

С целью анализа видового состава микрофлоры верхнечелюстных пазух с учетом длительности существования перфорации дна пазухи и оценки чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам нами обследованы 84 пациента того и другого пола в возрасте от 18 до 70 лет, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии с диагнозом хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита. У 47 пациентов (1-я группа) течение заболевания было осложнено наличием сформированного ороантрального соустья (давностью от 2 нед до 6 мес); у 37 пациентов (2-я группа) причиной развития верхнечелюстного синусита являлись очаги воспаления в периапикальных тканях дистальной группы зубов верхней челюсти, одонтогенные кисты, неудовлетворительное эндодонтическое лечение зубов с выведением пломбировочного материала в полость пазухи. Разрушение костной стенки дна верхнечелюстной пазухи в проекции причинных зубов у пациентов обеих групп определяло план оперативного лечения: удаление причинного зуба, одонтогенных кист и (или) инородных тел из полости верхнечелюстной пазухи, пластическое закрытие перфорации дна верхнечелюстной пазухи.

Абсолютных противопоказаний к проведению хирургического лечения, применению адреналинсодержащих препаратов для местной анестезии, а также аллергических реакций на используемые антибактериальные препараты у включенных в исследование не было. Критериями исключения из исследования являлись сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации, беременность и лактация, злокачественные новообразования, заболевания системы крови, вирусный гепатит, иммунодефицит различного генеза, в том числе ВИЧ-инфекция.

Исследования всем пациентам проводили вне стадии острого воспалительного процесса. В некоторых случаях требовалась амбулаторная подготовка — проводили санацию верхнечелюстной пазухи через ороантральное соустье или путем пункции с аспирацией содержимого, антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия (амоксциллина клавуланат — по 1000 мг 2 раза в день в течение 7 дней или цефтриаксон — по 1,0 г 2 раза в день в течение 7 дней). Через 2–3 нед после курса амбулаторного лечения пациентов госпитализировали в стационар для хирургического лечения.

При длительно существующем ороантральном соустье исследования приводили в предоперационном периоде, изучая мазки из полости верхнечелюстной пазухи, взятые через имеющийся свищ, а при точечных свищах — промывные воды из верхнечелюстной пазухи, полученные при введении в ее полость стерильного физиологического раствора. У пациентов с перфорациями верхнечелюстной пазухи, возникшими в процессе операции, материал для исследования

брали непосредственно после трепанации стенки пазухи (при проведении синусотомии с доступом через переднюю стенку пазухи) или перфорации дна пазухи (в случае удаления причинного зуба). Материал помещали в стерильные пробирки и в течение 1,0–1,5 ч доставляли в лабораторию клинической микробиологии.

Первичный посев проб проводили количественным методом на плотные питательные среды: 5% кровяной агар, желточно-солевой агар по Чистовичу, шоколадный агар, среду Сабуру, энтерококковый агар и тиогликоевую среду.

Разведение клинического материала проводили методом титрования в агаризованном тиогликолиевом буферном растворе до получения разведения 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} степени. Нанесение материала проводили капельно (0,03 мл) из 3, 5, 7-го разведения. Чашки с кровяным и шоколадным агаром помещали в эксикатор с зажженной свечой. Все засеянные чашки инкубировали в термостате при температуре 37°C. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли классическими микробиологическими методами, а также с помощью автоматического анализатора «miniAPI». Видовую идентификацию стрептококков проводили с использованием латекс-диагностикума BIO-RAD. Процент обсемененности проб клинического материала рассчитывали как отношение количества выделенных культур к количеству проб с наличием роста. Стрептококки группы D дифференцировали на энтерококки, применяя среду «энтерококковый агар», и собственно *Streptococcus* группы D, что подтверждалось применением латекс-диагностикума производства BIO-RAD.

Чувствительность микрофлоры определяли на среде Мюллера–Хинтона (BioMerieux) диско-диффузионным методом согласно МУК 4.2.1890-04. к препаратам широкого спектра действия, наиболее часто назначаемым в стоматологической практике, – защищенные аминопенициллины (амоксиклав), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефепим, цефотаксим), фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин), линкозамиды (линкомицин), макролиды (кларитромицин). Также в исследование были включены антибактериальные препараты, входящие в состав назальных спреев, назначаемых в пред- и послеоперационном периоде: фрамицетин, неомицин, полимиксин В.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel (2015) с применением методов количественного анализа данных. Все этапы исследования осуществляли в соответствии с принципами GLP и GCP.

У большинства пациентов выявлена кокковая флора; наиболее часто встречались грамположительные кокки: *Streptococcus viridans* – у 34 (40,5%), пациентов *Staphylococcus haemolyticus* – у 29 (34,5%), *Streptococcus* группы D – у 33 (39,3%), значительно реже выявляли *Streptococcus pyogenes* (13,1%) и *Staphylococcus aureus* (7,1%). Менее чем в 4% случаев (у 3 пациентов) выявлены *Enterococcus* spp. и грамотрицательные бактерии, в 10,7% случаев (у 9 пациентов) – *Neisseria* spp.; у 12% пациентов найдены грибы рода *Candida* (рис. 1).

Более детальный сравнительный анализ между группами, проведенный при оценке микробиологической картины, продемонстрировал различия в видовом составе возбудителей. Так, *S. pyogenes* выделены только у пациентов 1-й группы (21,3% при концентрации колониеобразующих

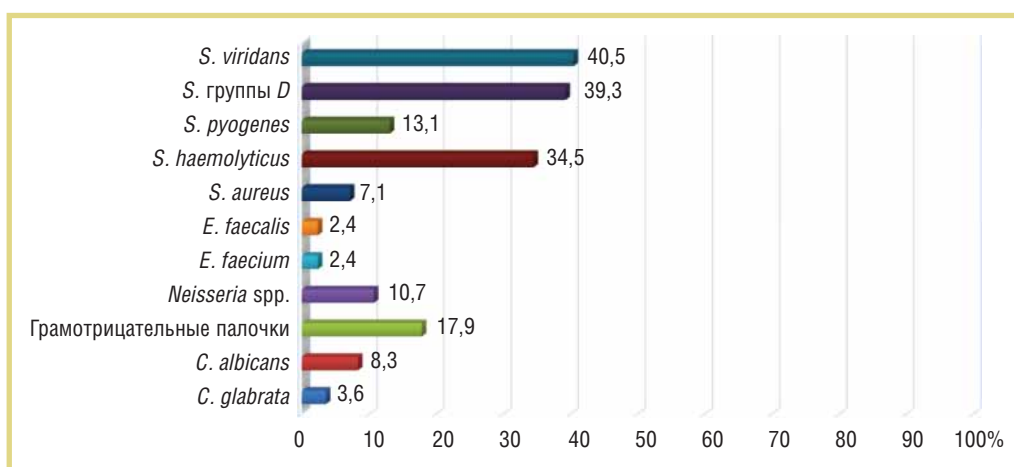


Рис. 1. Микробный пейзаж у обследованных; %

Микрофлора, выделенная из очага воспаления у пациентов с длительно существующими (1-я группа) и интраоперационными (2-я группа) перфорациями дна верхнечелюстной пазухи

Микроорганизм	1-я группа		2-я группа	
	частота встречаемости, n (%)	концентрация, КОЕ/мл	частота встречаемости, n (%)	концентрация, КОЕ/мл
<i>S. viridans</i>	25 (53,2)	$\leq 10^4$	15 (40,5)*	$\leq 10^4$
<i>S. группы D</i>	18 (38,3)	$\leq 10^3$	15 (40,5)*	$\leq 10^3$
<i>S. pyogenes</i>	10 (21,3)	10^4	0	–
<i>S. haemolyticus</i>	0	–	5 (51,4)	$\leq 10^4$
<i>S. aureus</i>	0	–	19 (13,5)	$\leq 10^3$
<i>E. faecium</i>	3 (6,4)	$\leq 10^2$	0	–
<i>E. faecalis</i>	4 (8,5)	$\leq 10^3$	0	–
Грамотрицательные палочки	5 (11,0)	$\leq 10^4$	8 (21,6)**	$\leq 10^4$
<i>Neisseria</i> spp.	13 (27,7)	$\leq 10^4$	0	–
<i>C. albicans</i>	7 (14,9)	$\leq 10^2$	0	–
<i>C. glabrata</i>	3 (6,4)	$\leq 10^2$	0	–

Примечание. * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в 1-й группе.

единиц – 10^4 КОЕ/мл). Обсемененность проб *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Neisseria* spp., *Candida albicans*, *Candida glabrata* обнаружена также только в 1-й группе (частота – соответственно 8,5; 6,4; 27,7; 15,0 и 6,45%). В то же время *S. haemolyticus* и *S. aureus* выявляли только во 2-й группе (соответственно 51,4 и 13,5% проб в концентрации 10^3 – 10^4 КОЕ/мл). Грамотрицательные палочки (*Escherichia coli*, *Moraxella* spp.) у пациентов с интраоперационной перфорацией находили вдвое чаще, чем при длительно существующем ороантральном сообщении (соответственно 21,6 и 11% в концентрации 10^3 КОЕ/мл; см. таблицу). Различий в частоте встречаемости *S.* группы *D* (соответственно 38% в 1-й группе и 40,5% – во 2-й) и *S. viridans* (53,2 и в 40,6%) не выявлено.

Средняя обсемененность проб составила в 1-й группе 187,61%, во 2-й – 167,56%.

У пациентов с интраоперационными перфорациями пазухи выявлялась флора, характерная как для риногенного синусита (*Moraxella* spp.), так и для одонтогенных очагов инфекции (*Streptococcus* spp., грамотрицательные палочки). Последнее можно объяснить инвазией микроорганизмов в

полость пазухи при распространении воспалительного процесса из периапикальных тканей дистальных зубов верхней челюсти и деструкции костной стенки дна верхнечелюстной пазухи. У пациентов с длительно существующим ороантральным соустьем (1-я группа) отмечено значительное разнообразие микробиологического пейзажа, что можно объяснить постоянной миграцией микроорганизмов полости рта в полость пазухи.

В обеих группах микроорганизмы встречались в концентрации, не превышающей 10^2 – 10^4 КОЕ/мл. Это связано с тем, что хирургическое лечение всем пациентам проводилось вне фазы острого воспаления, и все они ранее получали антибактериальную и противовоспалительную терапию амбулаторно.

При оценке антибиотикочувствительности выявлена высокая чувствительность (90%) всех выделенных стрептококков к амоксиклаву, цефтриаксону, цефотаксиму, ципрофлоксацину и офлоксацину. Чувствительность *S. pyogenes* и *S. viridans* к цефепиму была высокой (90%), у *S.* группы *D* – ниже (75%). Все выделенные группы стрептококков продемонстрировали выраженную чувствительность к неомицину и фрамицетину (90%), а также резистентность – к полимиксину В, линкомицину и кларитромицину (рис. 2).

S. haemolyticus и *S. aureus* оказались высокочувствительными к амоксиклаву и цефтриаксону (90–95%), в несколько меньшей степени – к другим исследованным цефалоспорином: цефепиму и цефотаксиму (70–80%). При высокой чувствительности обоих выделенных стафилококков к офлоксацину (95%) *S. aureus* показали меньшую чувствительность к ципрофлоксацину (70%), чем *S. haemolyticus* (90%). Данные микроорганизмы, как и стрептококки, высокочувствительны к неомицину и фрамицетину и резистентны к полимиксину В, линкомицину и кларитромицину. Энтерококки обладают высокой чувствительностью к цефалоспорином и защищенным аминопенициллинам и резистентны к фторхинолонам, линкозамидам и макролидам.

Грамотрицательные палочки высокочувствительны ко всем исследованным фторхинолонам, амоксиклаву, цефтриаксону и фрамицетину (95%). Чуть ниже (в пределах 70–80%) оказались чувствительны к неомицину, цефепиму, цефотаксиму и кларитромицину. К полимиксину В и линкомицину были резистентны 50% исследованных образцов (рис. 3).

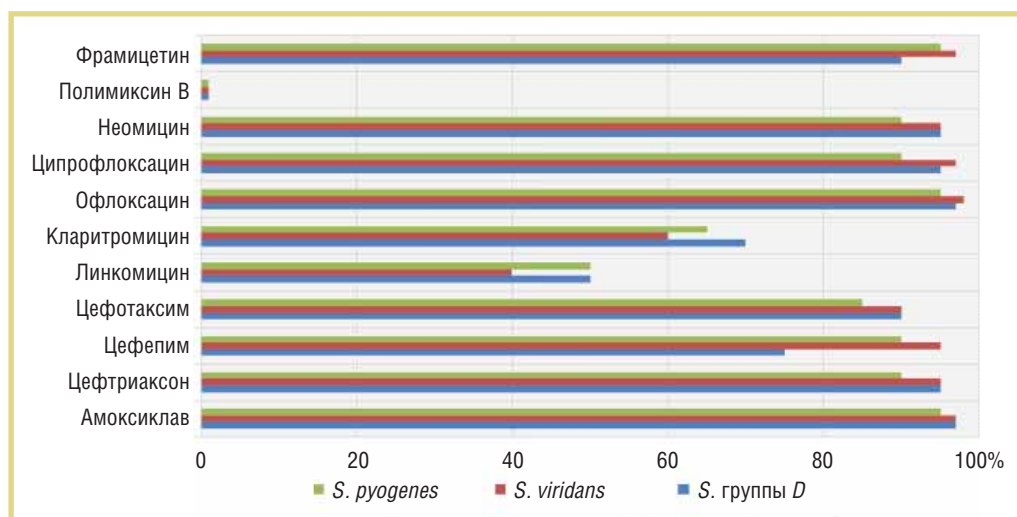


Рис. 2. Чувствительность к антибиотикам основных выделенных стрептококков; %

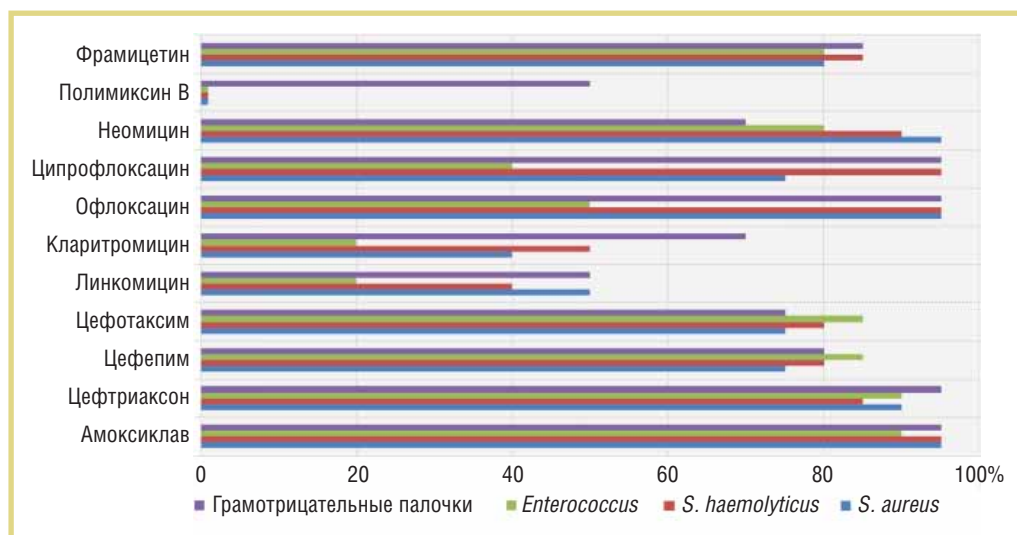


Рис. 3. Чувствительность к антибиотикам основных выделенных микроорганизмов, %

Сохраняется отмеченная ранее [11] тенденция к преобладанию одонтогенной микрофлоры у пациентов с перфорациями дна верхнечелюстной пазухи при почти полном отсутствии риногенной микрофлоры.

При оценке чувствительности к антибактериальным препаратам нами подтверждены данные об эффективности защищенных аминопенициллинов [12] в терапии одонтогенного синусита. В то же время большинство исследованных образцов микрофлоры оказались резистентны к линкозамидам, хотя ранее препараты этой группы были рекомендованы для рациональной антибиотикотерапии [11]. Практически все исследованные микроорганизмы были также резистентны к макролидам, несмотря на рекомендации по назначению препаратов данной группы [13].

Кроме того, нами подтверждена эффективность местных антибактериальных препаратов (спреев, содержащих фрамицетин и неомицин), ранее рекомендованных в комплексном лечении синусита [14].

В то же время необходимо обратить внимание на частоту встречаемости патогенных штаммов грибов рода *Candida* у пациентов с перфоративными формами одонтогенного верхнечелюстного синусита и отсутствие рекомендаций, касающихся назначения противогрибковых препаратов.

Проведенные исследования показали, что длительность существования перфорации дна верхнечелюстной пазухи влияет на перечень видов микроорганизмов и частоту их встречаемости. При длительно существующих перфорациях дна верхнечелюстной пазухи *S. pyogenes* выделены в 21% случаев, *E. faecium* и *E. faecalis* (суммарно) – в 14,9%, *C. albicans* и *C. glabrata* – в 21,5%; при интраоперационных перфорациях было характерно наличие грамотрицательной микрофлоры и *S. haemolyticus*. Данный факт еще раз подтверждает необходимость проведения при консервативном и хирургическом лечении микробиологического исследования. Следует учитывать, что хирургическое лечение может быть выполнено только после купирования острых воспалительных явлений, а при необходимости – и предоперационной антибиотикотерапии. При подборе антибактериального препарата для лечения одонтогенных синуситов предпочтение следует отдавать защищенным аминопенициллинам, цефалоспорином последних поколений, фторхинолонам.

Спектр действия антибактериальных назальных спреев, содержащих неомицин с полимиксином В и фрамицетин, позволяет рекомендовать их в комплексном лечении одонтогенного синусита в комбинации с пероральными антибиотиками.

Наличие в исследованных образцах патогенных штаммов грибов рода *Candida* (21,5%) свидетельствует о целесообразности назначения противогрибковых препаратов пациентам с длительно существующими перфорациями верхнечелюстной пазухи.

Литература

1. Bomeli S., Branstetter B. 4th, Ferguson B. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis // *Laryngoscope*. – 2009; 119 (3): 580–4.
2. Arias-Irímia O., Barona-Dorado C., Santos-Marino J. et al. Meta-analysis of the etiology of odontogenic maxillary sinusitis // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. – 2010; 15: e70–3.
3. Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т. и др. Характеристика иммуноцитов CD4/CD8 слизистой оболочки в патогенезе одонтогенного верхнечелюстного синусита // *Фундаментальные исследования*. – 2014; 10: 160–5.
4. Сипкин А.М., Никитин А.А., Лапшин В.П. и др. Верхнечелюстной синусит: современный взгляд на диагностику, лечение и реабилитацию // *Альманах клинической медицины*. – 2013; 28: 82–7.
5. Мальшева Л.Ю., Латышова Л.С., Долгушин И.И. Особенности клинико-иммунологического течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в зависимости от продолжительности заболевания // *Уральский медицинский журнал*. – 2013; 5 (110): 65–7.
6. Вишняков В.В., Макарова Н.В., Пашовкина О.В. Изменения слизистой оболочки при хроническом верхнечелюстном синусите, вызванном инородными телами // *Вестн. оториноларингол.* – 2014; 1: 12–4.
7. Царев В.Н., Шулаков В.В., Ипполитов Е.В. и др. Диагностика и лечение пациентов с одонтогенным перфоративным верхнечелюстным синуситом // *Рос. стоматол. журн.* – 2013; 2: 32–5.
8. Mishra A., Sinha V., Nilakatan A. et al. Rhinosinusitis associated with post-dental extraction chronic oroantral fistula: outcomes of non-surgical management comprising antibiotics and local decongestion therapy // *J. Laryngol. Otol.* – 2016; 130 (6): 545–53.
9. Чергештов Ю.И., Ромащенко В.В., Мануйлов Б.М. и др. Применение инновационных фитопрепаратов у пациентов с одонтогенными верхнечелюстными синуситами при проведении щадящей синусотомии // *Рос. стоматол.* – 2015; 3 (8): 39–43.
10. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В. и др. Возможности антибактериальной терапии затянувшихся и рецидивирующих форм риногенного синусита, а также синусита с наличием коморбидного фона // *Мед. совет.* – 2016; 6: 12–7.
11. Puglisi S., Privitera S., Maliono L. и др. Bacteriological findings and antimicrobial resistance in odontogenic and non-odontogenic chronic maxillary sinusitis // *J. Med. Microbiol.* – 2011; 60 (Pt. 9): 1353–9.
12. Харламов А.А. Рациональные протоколы фармакотерапии одонтогенных синуситов // *Эндодонтия Today*. – 2013; 3: 19–21.
13. Wallwork B., Coman W., Mackay-Sim A. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis // *Laryngoscope*. – 2006; 116 (2): 189–93.
14. Шахова Е.Г. Синуситы: клиника, диагностика, медикаментозное лечение // *Вестн. ВолГМУ*. – 2006; 4: 79–85.

MICROFLORA IN PERFORATED ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS

E. Remizova; E. Rusanova, Candidate of Medical Sciences; E. Umpierre Yanies; A. Sipkin, MD; M. Ilyin

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow

The sensitivity of the maxillary sinus microflora to antibiotics included in nasal sprays allows local and systemic antibiotics to be combined for the treatment of odontogenic maxillary sinusitis.

Key words: odontogenic maxillary sinusitis, maxillary sinusitis perforation, antibiotic therapy, odontogenic infection.