

8. Малеев В.В., Tolno F., Kononou K.V., Sow T.I., Ицков Я.Ю., Демина Ю.В., Левковский А.Е., Коломоец Е.В., Ковалев Г.А., Хорошилов В.Ю., Омариев З.М. Эпидемиологические и клинические особенности болезни, вызванной вирусом Эбола, в Гвинейской Республике. *Проблемы особо опасных инфекций*, 2015, 3:27-32.
9. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Топорков А.В., Викторов Д.В., Смелянский В.П., Жуков К.В., Бородай Н.В., Шпак И.М., Куличенко А.Н., Михеев В.Н., Шипулин А.Г. Лихорадка Зика: состояние проблемы на современном этапе. *Проблемы особо опасных инфекций*, 2016, 1:5-12.
10. Природноочаговые болезни человека. Под ред. Е.Н. Павловского. М., Медгиз, 1960.

Поступила 22.07.18

Контактная информация: Ефременко Дмитрий Витальевич, к.м.н.,
355035, Ставрополь, ул. Советская, 13-15, р.т. (652)26-03-12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Т.П.Иванюшко¹, К.А.Поляков¹, М.А.Кунижева¹, С.Ю.Иванов¹, Д.Д.Абрамов²

ОЦЕНКА КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА МИКРОБИОТЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ С МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТИ

¹Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ²ООО «НПФ ДНК-Технология», Москва

Цель. Определение качественного и количественного состава микробиоты ротовой полости у больных медикаментозным остеонекрозом челюсти (МОЧ). *Материалы и методы.* Оценку микробиоты проводили у 15 больных МОЧ. Была проведена оценка 12 групп факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов. Оценку качественного и количественного состава микробиоты ротовой полости у больных проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). *Результаты.* Определены показатели состава аэробно-анаэробной микробиоты у больных МОЧ в ротовой жидкости и отделяемом из свища. Показатели общей бактериальной массы (ОБМ) и всех анаэробных микроорганизмов в ротовой жидкости у больных до лечения были выше на 1-3 порядка, чем у здоровых лиц. В зоне некроза челюсти эти показатели были выше на 2-4 порядка, чем в ротовой жидкости. До оперативного вмешательства был проведен курс антибактериальной терапии в течение 7 дней. Применение цефазолина было более эффективно, чем линкомицина. Через 1 год после хирургического лечения показатель ОБМ и показатели анаэробных микроорганизмов не отличались от показателей у здоровых лиц. *Заключение.* У больных медикаментозным остеонекрозом челюсти выявлен высокий уровень анаэробных патогенов в микробиоте полости рта. Курс антибактериальной терапии и хирургическое вмешательство являются эффективными методами лечения МОЧ, так как приводят к эффективной санации и позволяют в дальнейшем провести эндопротезирование.

Журн. микробиол., 2019, № 2, С. 82—87

Ключевые слова: медикаментозный остеонекроз челюсти, условно патогенные микроорганизмы полости рта, ПЦР-РВ, хирургическое лечение

Т.П.Ivanyushko¹, К.А.Polyakov¹, М.А.Kunizheva¹, S.Yu.Ivanov¹, D.D.Abramov²

EVALUATION OF THE QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION OF ORAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH MEDIAL OSTEONECROSIS OF THE JAW

¹Sechenov First Moscow State Medical University, ²«NPF DNK-Technologiya», Moscow, Russia

Aim. To determine the qualitative and quantitative composition of the oral microbiota in patients with medial osteonecrosis of the jaw (MOJ). *Materials and methods.* Microbiota was evaluated in 15 patients with

medial osteonecrosis of the jaw. An assessment was made of 12 groups of optional and obligate-anaerobic microorganisms. Evaluation of the qualitative and quantitative composition of oral microbiota in patients with MOJ was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR-RT). *Results.* The aerobic-anaerobic microbiota composition in patients with MOJ in the oral fluid and separated from the fistula is presented. The values of the total bacterial mass (TBM) and all anaerobic microorganisms in the oral fluid in patients with MOJ before treatment were higher by 1-3 orders of magnitude than in healthy individuals. In the jaw, separated from the fistula in the zone of necrosis of the jaw, these parameters were higher by 2-4 orders than in the oral fluid. Prior to surgery, a course of antibiotic therapy was conducted for 7 days. As a result of the therapy, the parameters of anaerobic microflora in the oral fluid decreased. The use of cefazolin was more effective than lincomycin. In 1 year after surgical treatment, the index of TBM and the indices of anaerobic microorganisms did not differ from those of healthy individuals. *Conclusion.* Patients with medical osteonecrosis of the jaw have a high level of anaerobic pathogens in the oral microbiota. The course of antibiotic therapy and surgical intervention are effective methods of treatment of MOJ, as they lead to effective sanitation, and allow further endoprosthetics.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 2, P. 82–87

Key words: medical osteonecrosis of the jaw, conditionally pathogenic microorganisms of the oral cavity, PCR-RT, surgical treatment

ВВЕДЕНИЕ

Остеонекроз челюсти представляет собой патологическое состояние, связанное с побочной реакцией на определенные лекарства, такие как бисфосфонаты и деносумаб, используемые для лечения рака и остеопороза [9]. Бисфосфонаты ингибируют остеокласт-опосредованную резорбцию кости, изменяя метаболизм костей. Существует большая проблема по поводу увеличения числа пациентов с медикаментозным остеонекрозом челюсти.

Несмотря на то, что болезнь хорошо известна и было проведено много исследований по изучению этого состояния, лечение остеонекроза все еще является проблемой и остается сложным, несмотря на консервативные и хирургические вмешательства, в связи с прогрессирующим разрушением кости в челюсти. Ведется поиск инновационных способов лечения для возможности сохранения качества жизни пациентов, управления инфекцией и предотвращения развития новых участков некроза [6]. В настоящее время протокол лечения таких пациентов не установлен, и основными способами лечения остеонекроза являются антибиотикотерапия, хирургическое удаление некротической кости с последующим эндопротезированием [2]. Самые последние исследования показали преимущество хирургического лечения перед консервативным [7]. Поднимаются важные вопросы о стоматологическом лечении этих пациентов, так как основным фактором риска для развития некроза является предварительная экстракция зубов [5]. Профилактику остеонекроза связывают с регулярными стоматологическими обследованиями с трехмесячным интервалом и профилактическими методами, включая антибиотики перед удалением зубов и использование методов закрытия раны, которые предотвращают проникновение бактерий в кость [3].

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что врачи общей практики имеют ограниченные знания, связанные с остеонекрозом челюсти, поэтому профилактические стратегии редко реализуются. Очевидна неэффективная междисциплинарная коммуникация между врачами общей практики для профилактики остеонекроза, требуются меры по уменьшению риска его развития [8]. Важное значение для развития некротических поражений играет бактериальная флора полости рта [1]. Лечение данной патологии антибиотиками требует дальнейшего изучения [4].

Целью исследования явилось определение качественного и количественного состава микробиоты ротовой полости у больных медикаментозным остеонекрозом челюсти (МОЧ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 15 пациентов (10 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 65 до 77 лет с диагнозом лекарственный МОЧ нижней челюсти (9 человек) и верхней челюсти (6 человек). Остеонекроз челюсти у больных стал следствием приема препарата Зомета (соль золедроновой кислоты) в течение длительного периода времени — от 1,5 до 3 лет. У всех больных был поставлен диагноз онкологического заболевания (рак молочной железы 8 женщин, рак предстательной железы 7 мужчин) с метастазами в костную ткань. Было проведено комбинированное лечение — оперативное, химио-, лучевая терапия по установленным схемам. В связи с наличием костных метастазов назначался препарат Зомета в инъекциях. При появлении боли в области зубов и обращении пациентов к стоматологу им были удалены зубы. В дальнейшем у них появились боли в области челюсти и наличие в полости рта свища с гнойным отделяемым. Пациенты были госпитализированы в клинику челюстно-лицевой хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

При осмотре больных выявлено изменение конфигурации лица за счет отека. При пальпации определялся болезненный инфильтрат плотной консистенции. Имелись свищевые ходы со стороны кожных покровов. В полости рта наблюдались клинические проявления: слизистая оболочка полости рта в области удаленных зубов некротизирована, оголение костной ткани альвеолярного отростка челюсти, упорное гнойное отделяемое. По результатам КТ-исследования выявлены участки деструкции костной ткани.

Всем больным было проведено оперативное вмешательство под общей анестезией: блоковая или полная резекция челюсти, хирургическая санация полости рта. В дальнейшем было рекомендовано оперативное вмешательство в виде эндопротезирования челюсти.

Оценку качественного и количественного состава микробиоты ротовой полости у больных проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Была проведена количественная оценка содержания в образцах 12 групп факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов. Показателем общей обсемененности исследуемого образца служила общая бактериальная масса (ОБМ). Для оценки эффективности проводимого лечения показатели рассматривали в сроки до лечения, перед операцией, через 7-10 дней после операции, 1 год после операции. Взятие ротовой жидкости и мазок в области некроза челюсти проводили с помощью стерильного одноразового зонда. Зонд погружали в ротовую жидкость в подъязычной области на 1-2 секунды и опускали в транспортную среду.

ДНК микроорганизмов выделяли при помощи набора реагентов «ПРОБА—ГС—ПЛУС» (производства ООО «НПФ ДНК-Технология»). Методика выделения основана на лизисе биоматериала с последующими сорбцией ДНК на носителе, отмывке примесей, элюцией ДНК с сорбента. Полимеразную цепную реакцию проводили с помощью детектирующего амплификатора «ДТ-96» (производства ООО «НПФ ДНК-Технология»). Учет результатов вели с помощью программного обеспечения, прилагающегося к детектирующему амплификатору «ДТ-96». Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SPSS Statistics версии 17.0. В качестве меры центральной тенденции количественных признаков выбрана медиана, а в качестве интервальной оценки — верхний и нижний процентиль, т.к. исследуемые выборки не подчиняются закону нормального распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении состава микробиоты ротовой жидкости и отделяемого из свища у больных МОЧ установлено, что показатель общей бактериальной массы (ОБМ) в ротовой жидкости до лечения был выше на 1-3 порядка, чем у здоровых лиц. В отделяемом из свища в зоне некроза костной ткани челюсти показатель ОБМ был выше на 2-2,5 порядка, чем в ротовой жидкости у этих же больных.

Состав микрофлоры ротовой жидкости у больных МОЧ отличался от показателей у здоровых лиц по показателям анаэробных микроорганизмов. В ротовой жидкости до начала лечения были наиболее высокими показатели *Fusobacterium* spp., *Prevotella*, *Porphyromonas*, превышающие таковые показатели у здоровых лиц на 1-3 порядка. В раневом отделяемом до лечения у больных МОЧ показатели всех анаэробных микроорганизмов (*Fusobacterium* spp., *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Peptostreptococcus* spp.) были выше, чем у них же в ротовой жидкости на 1-2 порядка.

Показатели аэробных микроорганизмов *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. больных МОЧ до лечения в ротовой жидкости и в отделяемом из свища не отличались от показателей у здоровых лиц либо равнялись нулю. У больных МОЧ, в отличие от здоровых лиц, в ротовой жидкости и в раневом содержимом выявлены грибы рода *Candida* spp.

До оперативного вмешательства всем пациентам был проведен курс антибактериальной терапии в течение 7 дней. В результате проведенной терапии показатели анаэробной микрофлоры в ротовой жидкости понизились после применения линкомицина (табл.). Применение цефазолина было более эффективно, показатели анаэробной микрофлоры в ротовой жидкости резко понизились, некоторые виды микроорганизмов отсутствовали. В срок 7-10 дней после хирургического лечения показатели изучаемого состава анаэробной микрофлоры были на уровне показате-

Состав микроорганизмов в ротовой жидкости у больных МОЧ до и после лечения

| Микроорганизмы (Медиана lg ГЭ/образец/ 5-95 проценты) | Больные с остеонекрозом челюсти | | | | |
|---|---------------------------------|--|---|---|-------------------------------------|
| | До лечения (n=15) | Перед операцией, 7 дней линкомицин (n=7) | Перед операцией, 7 дней цефазолин (n=8) | 7-10 сутки после операции (n=15) | 1 год после опе- рации (n=10) |
| ОБМ | 6,7 5,8-7,8 | 5,8 5,2-6,0 | 4,7* 4,2-5,3 | 5,8 5,0-6,5 | 5,1* 4,0-6,2 |
| Enterobacteriaceae | 4,7 3,0-5,6 | 0 | 3,0* 2,4-4,3 | 3,1* 2,8-4,2 | 3,6* 2,8-4,4 |
| Streptococcus spp. | 5,4 3,9-6,1 | 3,0* 3,9-4,1 | 0 | 5,1 4,8-5,5 | 4,2 2,5-4,9 |
| Fusobacterium spp. | 6,1 4,2-7,5 | 5,4 4,2-5,6 | 5,4 4,6-6,6 | 0 | 3,8* 3,0-4,3 |
| Staphylococcus spp. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prevotella и Porphyromonas spp. | 6,1 5,8-7,7 | 5,1* 4,8-5,7 | 3,1** 2,4-3,8 | 3,4* 3,0-4,1 | 3,3* |
| Megasphaera, Veilonella, Dialister | 6,1 4,3-7,2 | 4,4* 4,0-5,4 | 0 | 4,4 3,1-4,6 | 3,1* 2,2-3,7 |
| Corynebacterium, Mobiluncus | 4,8 3,4-5,5 | 0 | 0 | 0 | 3,3* 2,5-4,0 |
| Leptotrichia, Sneathia | 6,1 4,8-7,3 | 5,4 4,4-6,0 | 5,4 5,0-6,1 | 0 | 0 |
| Lachnobacterium, Clostridium | 5,3 3,5-6,5 | 3,6* 3,4-4,9 | 3,6* 3,2-5,0 | 0 | 0 |
| Peptostreptococcus spp. | 4,9 3,5-6,0 | 4,0* 3,1-4,9 | 3,7* 2,8-4,2 | 0 | 0 |
| Eubacterium spp. | 5,0 3,8-6,6 | 4,3* 3,3-4,7 | 3,0* 2,1-3,8 | 3,1* 2,2-3,3 | 0 |
| Candidas spp. | 3,7 0-6,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

П р и м е ч а н и е. * Различия между показателями до и после лечения; $p < 0,05$.

лей у здоровых лиц либо отсутствовали. Через 1 год после хирургического лечения показатель ОБМ и показатели анаэробных микроорганизмов не отличались от показателей у здоровых лиц.

Ранняя диагностика медикаментозного остеонекроза челюсти имеет решающее значение для предотвращения осложнений. Анаэробная условно патогенная микрофлора, отрицательно влияет на процесс заживления костной раны после удаления зубов. При остеонекрозе челюсти были выявлены высокие показатели анаэробных патогенов в ротовой жидкости и в отделяемом из свища, а также грибы рода *Candida*. Необходимо проведение молекулярных методов тестирования популяции бактерий и определения их чувствительности к антибиотикам. Курсы тщательно подобранной антибиотикотерапии следует проводить с учетом динамического наблюдения в отношении уровня обсемененности ротовой полости у данной группы пациентов. Учитывая риск возможных тяжелых осложнений, курс антибактериальной терапии и хирургическое вмешательство являются более эффективным методом лечения остеонекроза, так как приводят к эффективной санации, что позволяет в дальнейшем провести эндопротезирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванюшко Т.П., Поляков К.А., Медведев Ю.А., Шаманаев С.В., Трофимов Д.Ю., Абрамов Д.Д., Балькин Р.А. Исследование условно-патогенных микроорганизмов у больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Стоматология*. 2016, 95(1):44-48. doi: 10.17116/stomat201695144-48.
2. Поляков К.А., Медведев Ю.А., Омельченко А.С. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: аспекты патогенеза и клинические проявления. *Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи»*. 2013, 2:20-23.
3. Beth-Tasdogan N.H., Mayer B., Hussein H., Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct. 6; 10:CD012432. doi: 10.1002/14651858.CD012432.pub2.
4. De Bruyn L., Coropciuc R., Coucke W., Politis C. Microbial population changes in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw treated with systemic antibiotics. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* 2018 Mar; 125(3):268-275. doi: 10.1016/j.oooo.2017.11.022.
5. Egloff-Juras C., Gallois A., Salleron J. et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *J. Oral. Pathol. Med.* 2018. Jan; 47(1):66-70. doi: 10.1111/jop.12646.
6. Inchingolo F., Cantore S., Dipalma G. et al. Platelet rich fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: a clinical and histopathological evaluation. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2017 Jul-Sep; 31(3):811-816.
7. Kagami H., Inoue M., Kobayashi A. et al. Issues with the surgical treatment of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws. *Oral. Dis.* 2018 Mar; 24(1-2):52-56. doi: 10.1111/odi.12783.
8. Sturrock A., Preshaw P.M., Hayes C., Wilkes S. Attitudes and perceptions of GPs and community pharmacists towards their role in the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a qualitative study in the North East of England. *BMJ Open*. 2017, Sep 29; 7(9):e016047. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016047.
9. Viviano M., Addamo A., Cocca S. A case of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a particularly unfavourable course: a case report. *J. Korean Assoc. Oral. Maxillofac Surg.* 2017 Aug; 43(4): 272-275. doi: 10.5125/jkaoms.2017.43.4.272.

Поступила 19.08.18

Контактная информация: Иванюшко Татьяна Петровна, д.м.н.,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, каф. ЧЛХ