РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Р.В. Ушаков, В.Н. Царев, С.В. Яковлев

АНТИМИКРОБНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторы 7
Список сокращений и условных обозначений 8
Введение 9

Глава 1. Рациональное применение антимикробных препаратов в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии . . . 13

1.1. Клиническое значение и основные механизмы резистентности микроорганизмов, вызывающих инфекции в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии 13

1.1.1. Общие закономерности и этапы инфекционного процесса 13

1.1.2. Микробиом полости рта и микробные биопленки как форма его существования в норме и патологии 24

1.1.3. Клинико-микробиологическая характеристика условно-патогенных микроорганизмов 43

1.2. Микробиологическая и клиническая характеристика антимикробных препаратов, применяющихся для лечения инфекций в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии 69

1.2.1. Классификация и характеристика антимикробных препаратов 71

Глава 2. Принципы и тактические вопросы рационального применения антимикробных препаратов 199

2.1. Проблемы антибиотикорезистентности как угроза эффективному применению антибиотиков в медицине 199

2.2. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антимикробных препаратов в амбулаторной практике 206

2.2.1. Обоснование назначения антимикробных препаратов 209

2.2.2. Обоснование дозирования антимикробных препаратов 211
2.2.3. Путь введения антимикробных препаратов 212
2.2.4. Комбинированное назначение антимикробных препаратов 212
2.2.5. Показания для назначения антимикотиков 215
2.2.6. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии 215
2.2.7. Средства «сопровождения» антибактериальной терапии 217
2.3. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антимикробных препаратов в стационаре 218
2.3.1. Обоснование назначения антимикробных препаратов 222
2.3.2. Рекомендации по дозированию антимикробных препаратов 224
2.3.3. Путь введения антимикробных препаратов 225
2.3.4. Комбинированное назначение антимикробных препаратов 227
2.3.5. Критерии и сроки оценки эффективности терапии . . . 228
2.3.6. Оригинальные и генерические антимикробные препараты 230
2.3.7. Рекомендации по эмпирическому выбору антимикробных препаратов со стратификацией по риску антибиотикорезистентных возбудителей 231
2.4. Местное применение антибиотиков 233
Глава 3. Особенности микробиоты при воспалительных заболеваниях полости рта и челюстно-лицевой области и алгоритмы антимикробной химиотерапии 237
3.1. Воспалительные заболевания пародонта 237
3.1.1. Гингивит и пародонтит 239
3.1.2. Периимплантационный мукозит и периимплантит . . 244

3.2. Периостит челюсти 251
3.3. Абсцессы полости рта и челюстно-лицевой области 266
3.4. Флегмоны полости рта и челюстно-лицевой области. . . . 267
3.5. Остеомиелит челюсти 276
3.6. Лимфаденит и аденофлегмона челюстно-лицевой области 284
3.7. Верхнечелюстной синусит 293
3.8. Грибковые поражения тканей полости рта 297
3.9. Неодонтогенные воспалительные заболевания (фурункул, карбункул) 312
Глава 4. Профилактическое применение антимикробной химиотерапии в стоматологической практике 321
4.1. Профилактика системных осложнений стоматологического лечения 321
4.1.1. Понятие о транзиторной бактериемии и роль микробиоты полости рта в развитии системных заболеваний и осложнений стоматологического лечения . . 321
4.1.2. Инфекционный эндокардит. Профилактика на стоматологическом приеме 332
4.2. Периоперационная антимикробная профилактика местных и общих воспалительных осложнений в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии 337
Глава 5. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при проведении антимикробной химиотерапии 355
5.1. Применение антимикробных препаратов при беременности и лактации 356
5.2. Применение антибиотиков у лиц пожилого возраста. . . . 358
5.3. Антибиотики, применение которых в стоматологии ограничено. 367

5.4. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов . . . 368
5.5. Правила оформления рецептов на антибиотики 372
Приложение 1 390
Приложение 2 392
Приложение 3 398
Список литературы 401

Глава 1

Рациональное применение антимикробных препаратов в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

1.1. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ИНФЕКЦИИ В СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ

1.1.1. Общие закономерности и этапы инфекционного процесса

Взаимоотношение микроорганизмов и макроорганизма (хозяина) представляет собой сложную динамическую систему, в которой принимают участие микробы, продукты их жизнедеятельности и факторы агрессии, с одной стороны, и различные механические, гуморальные и клеточные факторы защиты от инфекционных агентов макроорганизма (иммунитет), с другой стороны. Эти взаимоотношения могут быть представлены от комменсализма (симбиоз и мутуализм) до инфекционного процесса, в том числе тяжелого — сепсиса.

Все разнообразие микроорганизмов с точки зрения их роли в патологии человека можно разделить на несколько групп:

- высокопатогенные микроорганизмы (облигатные патогены), способные проникать во внутреннюю среду человека,

размножаться в различных органах и тканях и закономерно вызывающие заболевания. Под патогенностью микроорганизмов традиционно понимают их способность вызывать заболевания человека, вирулентность рассматривают как степень патогенности. В разделе такая группа микроорганизмов рассматриваться не будет, так как они не характерны для инфекций полости рта и челюстно-лицевой области, хотя поражение этой анатомической зоны и может наблюдаться при подобных заболеваниях (например, *Mycobacterium tuberculosis, Corynebacterium diphtheriae*);

- микроорганизмы, адаптированные к существованию в нестерильных участках организма человека, связанных с окружающей средой (кожные покровы, желудочно-кишечный тракт, верхние отделы дыхательных путей) и составляющих нормальную (эндогенную) микрофлору. Микроорганизмы, входящие в нормальную микрофлору человека, различаются по вирулентности (степени патогенности). Так, например, бифидо- и лактобактерии практически никогда не вызывают заболеваний человека, другие же, например *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis*, *E. coli, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae*, являются частыми этиологическими агентами инфекций и относятся к условно-патогенным микроорганизмам;
- свободно живущие микроорганизмы, в редких случаях попадающие на эпителиальные поверхности хозяина (человека) или в его внутреннюю среду и при выраженных дефектах систем резистентности вызывающие инфекционные заболевания. *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.;*
- микроорганизмы, не имеющие значения в инфекционной патологии, поскольку условия для их существования в организме человека отсутствуют. Большинство микроорганизмов, обитающих в почве, воздухе и воде, относятся к этой группе.

Приведенная классификация патогенности важна с практической точки зрения, поскольку она является основой для оценки значимости микроорганизмов, выделяемых из патологического материала в процессе микробиологической диагностики инфекционных болезней. Однако на сегодняшний день она нуждается в некоторых уточнениях. Следует признать, что во многих

случаях патогенность не является видовым признаком микроорганизма и внутри одного вида различные его представители характеризуются разной вирулентностью и инвазивными свойствами, то есть способностью проникать в ткани и кровь и вызывать диссеминированные процессы.

В целом происходит определенное «размывание» границ между патогенными, условно-патогенными микроорганизмами и комменсалами. Постепенно формируется представление о том, что контакт хозяина и микроорганизма всегда приводит к развитию комплекса генетически запрограммированных процессов как со стороны микро-, так и макроорганизма. Исходы этих процессов для хозяина могут быть самыми разнообразными — от элиминации микроорганизма до более или менее выраженных повреждений хозяина, иногда не совместимых с его жизнью.

Традиционно в инфекционном процессе выделяют несколько этапов, которые подразумевают непосредственный контакт между микроорганизмом и тканями хозяина:

- адгезия микроорганизмов к эпителию хозяина;
- адгезия микроорганизмов к имплантируемым устройствам и инородным телам;
- инвазия микроорганизмов во внутренние среды хозяина;
- пролиферация микроорганизмов во внутренних средах хозяина;
- развитие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) как ответа хозяина на инфекционный агент;
- формирование неспецифического и специфического иммунитета.

В патогенезе инфекций значительную роль также играют процессы, непосредственно не связанные с физическим контактом клеток, то есть продукция микроорганизмами экзо- и эндотоксинов, а макроорганизмом — антител.

Адгезия. Все микроорганизмы обладают выраженной в различной степени способностью прикрепляться к органическим и неорганическим поверхностям. Естественный образ жизни практически всех микроорганизмов связан с их закреплением на каких-либо субстратах. Для практических целей выделяют две группы механизмов адгезии: неспецифические и специфические.

Неспецифическая адгезия опосредована физико-химическими (электростатическими, гидрофобными, ван-дер-ваальсовыми) взаимодействиями, она легко обратима.

Специфическая адгезия происходит в результате молекулярных взаимодействий между адгезином микробной клетки и рецептором клетки хозяина. Под адгезинами понимают поверхностные структуры микробных клеток и входящие в их состав макромолекулы (обычно белки), посредством которых осуществляется прикрепление к специфическим поверхностям.

Представители двух основных таксономических групп микроорганизмов — грамположительные и грамотрицательные бактерии — используют различные стратегии специфической адгезии. У грамотрицательных микроорганизмов молекулы адгезинов входят в состав специализированных органелл — ворсинок (фимбрий, пилей), вследствие чего они получили название фимбриальных адгезинов. Грамположительные бактерии осуществляют адгезию посредством афимбриальных адгезинов.

Адгезия является начальным и, безусловно, необходимым этапом любого инфекционного процесса, поэтому вполне естественно, что многоклеточные организмы выработали систему защиты, ограничивающую адгезию. Механизмы защиты могут быть разными для различных локусов макроорганизма, контактирующих с внешней средой (глаза — слезы и лизоцим; дыхательные пути — слизь, реснитчатый эпителий; полость рта — слюна, лизоцим, механическое движение; урогенитальный тракт — ток мочи, кислая реакция мочи, лизоцим, вагинальный лактат; кожа — анатомические барьеры, секрет потовых и сальных желез, кислая среда). Следует подчеркнуть, что во многих случаях одним из важных защитных факторов макроорганизма является «нормальная» микрофлора, не допускающая контакта адгезинов патогенных микроорганизмов с рецепторами хозяина, то есть так называемая колонизационная резистентность, которая, кстати, может быть нарушена антибиотиками и антисептиками.

Инвазия. Термин «инвазия» используется для описания двух различных процессов: распространения микроорганизмов в межклеточных пространствах тканей хозяина и проникновения бактерий внутрь клеток хозяина.

Распространение микроорганизмов по межклеточным пространствам тканей хозяина обеспечивают внеклеточно секретируемые белки, обладающие ферментативной активностью и нарушающие целостность внеклеточного матрикса. К ним относятся гиалуронидазы, нейраминидазы, коллагеназы, стрептокиназы и стафилокиназы. Все перечисленные факторы действуют в ближайшем окружении микробной клетки и, как правило, не оказывают системного воздействия на организм хозяина.

Для проникновения внутрь эукариотических клеток у микроорганизма есть два пути инвазии: пассивный и активный. Под пассивным путем имеется в виду фагоцитоз. Фагоцитоз является одной из наиболее древних защитных реакций макроорганизма, направленных на защиту от микроорганизмов, попавших во внутренние среды хозяина. Фагоцитозу подвергаются все микроорганизмы, при этом исходом, в подавляющем большинстве случаев, является гибель бактерий. Лишь немногие виды микроорганизмов приобрели способность выживать внутри фагоцитов.

Активная инвазия предполагает способность микроорганизмов проникать внутрь клеток, не являющихся «профессиональными» фагоцитами.

Необходимым начальным этапом инвазии является прикрепление к поверхности эпителия.

Пролиферация микроорганизмов во внутренних средах хозяина. Микроорганизмы, попавшие во внутренние среды хозяина, могут находиться либо во внеклеточных пространствах и жидких средах (кровь, ликвор и др.), либо внутри клеток. Во внеклеточных пространствах и жидких средах на микроорганизмы воздействуют гуморальные факторы неспецифической резистентности макроорганизма. Внутри «профессиональных» фагоцитов микроорганизмы подвергаются воздействию мощных бактерицидных систем. Если же микроорганизм попадает внутрь других клеток (эпителиальных, мышечных и других), то он оказывается защищенным от действия бактерицидных факторов хозяина.

Развитие ССВР как ответа хозяина на инфекционный агент. Традиционно под воспалением понимают местную реакцию на повреждение тканей (механической, термической, инфекционной или другой природы), проявляющуюся классическими

признаками отека, гиперемии, боли и нарушения функции (rubor, tumor, dolor, calor, + function laesa). Воспалительная реакция обеспечивает ограничение зоны поражения тканей, деградацию пораженных нежизнеспособных тканей и их замещение, а также уничтожение и элиминацию внедрившихся во внутреннюю среду хозяина микроорганизмов.

В течение 1970–1980-х гг. постепенно формировалось представление о том, что воспалительная реакция может быть не только местной, но и системной, что позволило в 1992 г. на согласительной конференции American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine принять термин ССВР, или systemic inflammatory response syndrome.

Ответ макроорганизма на патогенный микроорганизм проявляется на начальном этапе развитием ССВР, критериями которого являются:

- гипертермия свыше 38 °С или гипотермия <36 °С;
- лейкоцитоз >12×10^9/л или лейкопения <4×10^9/л;
- частота дыхания >20 в минуту или CO_2 <32 мм рт.ст.;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) >90 уд/мин.

Для постановки диагноза ССВР необходимо наличие минимум двух перечисленных критериев, из которых первый или второй является обязательным.

Развитие ССВР происходит в результате выработки макрофагами ранних провоспалительных цитокинов после контакта на его поверхности индукторов воспаления — антигенов (микробная клетка; липополисахарид грамотрицательных бактерий; липотейхолиевые кислоты и пептидогликан грамположительных бактерий; микроскопические грибы; простейшие; вирусы) с toll-like-рецепторами. К этим цитокинам относятся интерлейкины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8) и фактор некроза опухоли. Наряду с ССВР провоспалительные цитокины приводят к индукции синтеза белков острой фазы, активации основных ростков гемопоэза, стимуляции синтеза иммуноглобулинов, пролиферации фибробластов, активации системы комплемента и Т- и В-лимфоцитов. В результате развиваются основные клинические симптомы бактериальной инфекции и повышаются ее биохимические маркеры — С-реактивный белок,

прокальцитонин, пресепсин, на основании которых врач диагностирует инфекционный процесс.

Ранние провоспалительные цитокины опосредуют развитие одного из ключевых моментов воспалительной реакции — мобилизацию фагоцитов из сосудистого русла в пораженный участок (экстравазацию). Феномен экстравазации лежит в основе классических макроскопических признаков местного воспаления.

Ранние цитокины являются также ведущими в развитии потенциально угрожающего жизни синдрома системной воспалительной реакции. Под воздействием фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 клетки гладкой мускулатуры сосудов начинают вырабатывать оксид азота, что приводит к вазоплегии и гипотонии, рефрактерной к катехоламинам. Оксид азота приводит также к угнетению сердечной деятельности. Под действием фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 также повреждаются эндотелиальные клетки сосудистого русла, что приводит к увеличению расстояния между клетками, в результате чего плазма начинает «просачиваться» в межклеточное пространство (интерстиций), что определяется как «синдром капиллярной утечки». Это первая фаза развития сепсиса. Провоспалительными эффектами на уровне эндотелия кровеносных сосудов обладают также некоторые продукты метаболизма арахидоновой кислоты (тромбоксан, лейкотриены — ключевыми ферментами в их синтезе являются циклооксигеназа и липооксигеназа), фактор активации тромбоцитов и брадикинин. Все они в различной степени повышают проницаемость эндотелия, способствуют адгезии лейкоцитов и агрегации тромбоцитов.

В результате этих процессов объем внеклеточной интерстициальной жидкости может таким образом увеличиться в 1,5–2 раза. В ответ на это макроорганизм начинает «латать дыры» в эндотелии с помощью тромбоцитарной выстилки на эндотелии, что проявляется в синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и развитии полиорганного повреждения. Это второй этап развития сепсиса.

В соответствии с современной концепцией Sepsis-3 сепсис определяют как жизнеугрожающую органную дисфункцию, возникшую в результате нарушенной (или гиперергической)

регуляции ответа организма хозяина на инфекцию, приводящую к повреждению собственных тканей и органов. Для постановки диагноза сепсиса необходимо диагностировать органную дисфункцию или полиорганную недостаточность (минимум два пораженных органа). Критериями полиорганной недостаточности являются:

- легкие: одышка, частота дыхания >24/мин, цианоз, ОРДС, PaO_2 <70 mm Hg, SpO_2 <90%, PaO_2/FiO_2 <300;
- почки: олигурия, анурия (диурез <80 мл/4 ч), потребность в проведении заместительной почечной терапии, повышение сывороточного креатинина, клиренс креатинина <80 мл/мин;
- печень: желтуха, гипербилирубинемия, увеличение аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), снижение альбумина;
- центральная нервная система (ЦНС): нарушение сознания, дезориентация, возбуждение, GCS <14 баллов;
- гемокоагуляция: кровотечение, тромбозы, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоцитопения, увеличение ПВ или АЧТВ, увеличение D-димеров;
- сердечно-сосудистая система: тахикардия, гипотензия, аритмии, снижение сердечного выброса, снижение ЦВД;
- желудочно-кишечный тракт (ЖКТ): ишемия или инфаркт кишки, острый панкреатит, кишечная непроходимость, неусвоение энтерального питания, увеличение амилазы, липазы;
- эндокринная система: снижение массы тела, гипергликемия;
- метаболические нарушения: лактат >2 ммоль/л, изменение pH.

Для объективизации наличия и выраженности полиорганной недостаточности в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) используют шкалу SOFA: 2 и более баллов являются критерием полиорганной недостаточности. Вне ОРИТ рекомендовано использовать «прикроватную» шкалу-экспресс SOFA или quick-SOFA (qSOFA), состоящую из трех показателей:

- нарушение сознания (GCS $\leqslant$13 баллов) — 1 балл;
- частота дыхания в покое $\geqslant$22 в минуту — 1 балл;
- систолическое артериальное давление $\leqslant$100 мм рт.ст. — 1 балл.

Если количество баллов пациента 2 или 3, то это характеризует наличие полиорганной недостаточности и высокий риск смерти от сепсиса, и такие пациенты должны находиться в ОРИТ.

Следующим этапом развития инфекции является септический шок, который, однако, может развиться до начала полиорганной недостаточности в результате массивного и быстрого выброса провоспалительных цитокинов. Это обычно наблюдается при высоком уровне эндотоксина в крови. Септический шок определяют как персистирующую гипотензию, несмотря на инфузию вазопрессоров, и нарушение перфузии тканей, несмотря на адекватную инфузионную терапию для восполнения ОЦК. Таким образом, критериями септического шока являются (необходимы оба критерия):

- среднее артериальное давление ⩽65 мм рт.ст.;
- лактат сыворотки >2 ммоль/л.

Таким образом, современная концепция сепсиса (Sepsis-3, 2016 г.) выделяет четыре основные характеристики сепсиса:

- сепсис — патологический процесс;
- сепсис — фаза (стадия) любого инфекционного заболевания с различной локализацией очага;
- сепсис определяется как жизнеугрожающая дисфункция органов, вызванная нарушением регуляции ответа организма хозяина на инфекцию (критерии — SOFA ⩾2 балла, qSOFA ⩾2 балла);
- бактериемия и образование пиемических очагов — лишь возможные клинические варианты течения сепсиса, определяемые характером микрофлоры, локализацией очага инфекции, особенностями макроорганизма.

В упрощенном виде этапы развития инфекционного процесса могут быть представлены на схеме (рис. 1.1).

К гуморальным факторам неспецифической резистентности в первую очередь относят систему комплемента, компоненты которой (белки) циркулируют в крови в неактивном состоянии. Известны два пути активации системы комплемента. Активация по классическому пути (запуск каскада каталитических реакций) происходит в результате связывания антигена и антитела за счет изменения пространственной конфигурации

последнего и высвобождения участка связывания с одним из компонентов комплемента. Наиболее эффективно система комплемента активируется при взаимодействии антигена с иммуноглобулином М, в меньшей степени с IgG, при взаимодействии с другими иммуноглобулинами система комплемента не активируется. Активация системы комплемента по альтернативному пути происходит под непосредственным воздействием бактериального ЛПС или фрагментов клеточной стенки.

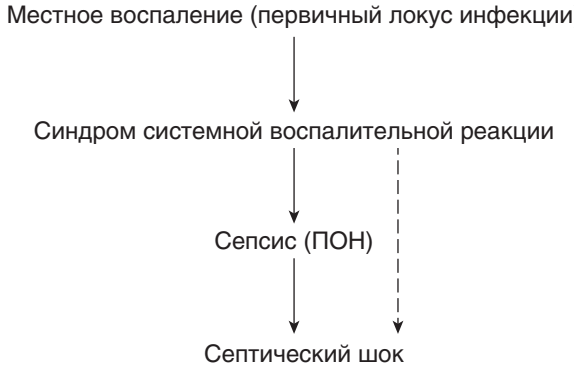

Рис 1.1. Формирование неспецифического и специфического иммунитета

В результате активации системы комплемента (независимо от пути) из нескольких компонентов образуется мембран-атакующий комплекс, внедряющийся в клеточную мембрану бактерий, приводящий к нарушению осмотического равновесия и лизису микробных клеток. Значение системы комплемента в инфекционной патологии оценить трудно, так как микроорганизмы, выделяемые при тяжелых генерализованных инфекциях, как правило, устойчивы к комплементу. Генетически детерминированный дефицит некоторых компонентов системы комплемента ассоциируется с повышенной склонностью к развитию менингококковой инфекции.

Важно подчеркнуть, что комплемент проявляет бактерицидное действие в отношении далеко не всех микроорганизмов; патогены, вызывающие бактериемию, как правило, устойчивы к действию комплемента.

Клеточные факторы неспецифической резистентности представлены фагоцитами. Как уже было отмечено, подавляющее большинство микроорганизмов, попавших внутрь фагоцитов (макрофагов или полиморфноядерных лейкоцитов), гибнут.

Специфическая резистентность (иммунитет) хозяина. Формирование специфической резистентности хозяина к возбудителю начинается на самых ранних стадиях инфекционного процесса. Первичный иммунный ответ на типичный антиген бактериальной природы предполагает следующие стадии:

- фагоцитоз микроорганизма макрофагами, его переваривание и встраивание фрагментов в цитоплазматическую мембрану фагоцита (последовательность событий получила название «процессинг» антигена);
- «представление» антигена макрофагами предшественникам В- и Т-лимфоцитов, его кооперативное распознавание рецепторами этих клеток и активация последних;
- дифференцировка и пролиферация В- и Т-лимфоцитов, формирование клонов плазматических клеток, синтезирующих антитела (иммуноглобулины) и/или клонов цитотоксических Т-лимфоцитов (киллеров);
- особенности иммунного ответа определяются характером патогена. Так, антитоксический и противовирусный иммунитет является преимущественно гуморальным. Клеточный иммунитет может быть направлен преимущественно против бактериальных внутриклеточных паразитов (индуцируется Т-хелперами 1-го типа — Th1) либо против простейших и гельминтов (индуцируется Т-хелперами 2-го типа — Th2).

Факторы специфического иммунитета (антитела и Т-киллеры) отличаются очень высокой антибактериальной эффективностью. Тем не менее у некоторых видов микроорганизмов сформировались механизмы защиты. К ним относится, прежде всего, способность изменять структуру поверхностных антигенов. При изменении структуры поверхностных антигенов микроорганизма сформировавшийся иммунный ответ хозяина оказывается неэффективным.

1.1.2. Микробиом полости рта и микробные биопленки как форма его существования в норме и патологии

С развитием современной микробиологии и молекулярной генетики родились такие понятия, как «микробиом» — совокупность микробов, их генетическая информация и окружающая среда, с которой они взаимодействуют, а также «микробиота» (устаревший синоним — «микрофлора») — все микробы, интегрированные в микробиом.

Микробиом полости рта человека занимает второе место как по численности (биомассе), так и по разнообразию входящих в него видов после желудочно-кишечного тракта. Динамическое равновесие между организмом-хозяином и населяющими его микробами определяет здоровье полости рта и организма в целом.

Микробиота полости рта характеризуется значительным разнообразием видов микроорганизмов. Большинство из них традиционно рассматривается как сапрофитная микрофлора, однако в определенных клинических ситуациях эти микробы могут выступать в качестве этиологического фактора инфекций полости рта, самостоятельно или во взаимодействии с другими микробами. С этим связаны сложности этиологической диагностики инфекций этой анатомической зоны, так как при получении результата микробиологического исследования в первую очередь необходимо принять стратегически правильное решение о клинической значимости выделенной условно-патогенной микрофлоры. Ошибки в трактовке значимости микроорганизмов могут привести к неправильному выбору режима антибактериальной терапии со всеми вытекающими последствиями для пациента. В частности, сложности могут быть связаны с трактовкой значимости типичных представителей оральной микробиоты — стрептококки группы *viridans* (*S. mitis, S. oralis, S. sanguis, S. salivarius, S. mutans, S. bovis, S. anginosus, S. mitis, S. mitior*), *Peptostreptococci, Fusobacterium, Prevotella, Bacteroides spp.*, которые также рассматриваются как значимые возбудители инфекций полости рта и челюстно-лицевой области. Типичные представители микробиоты полости рта представлены в табл. 1.1.

Хотя стафилококки и не рассматриваются как типичные представители оральной микробиоты, но они могут быть транзиторными колонизаторами из носовых ходов и носоглотки. Это могут быть как золотистые стафилококки (*Staphylococcus aureus*), так и коагулазонегативные стафилококки (CNS) — *S. epidermidis, S. saprophyticus, S. intermedius* и др.

Сложности трактовки усугубляются тем, что при хронических инфекциях у коморбидных пациентов, а также при длительной госпитализации некоторые микробы могут распространяться из своих традиционных зон обитания и колонизировать другие локусы, в частности орофарингеальную область. К таким временным «посетителям» можно отнести энтерококки и грамотрицательные бактерии кишечной группы — *Enterobacterales*.

При нозокомиальных инфекциях в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии наряду с традиционными возбудителями (стрептококки, анаэробы) могут иметь особое значение стафилококки, энтерококки и практически все грамотрицательные аэробные микробы — *Enterobacterales* (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* & *ozaenae, Proteus spp*., *Enterobacter spp*., *Providencia rettgeri, Serratia marcescens*) и неферментирующие грамотрицательные бактерии — *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii*.

Ниже будут рассмотрены наиболее актуальные представители грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов при инфекциях в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Микробиота полости рта человека в силу своей доступности очень рано стала моделью для изучения многовидовых микробных сообществ. Несмотря на необходимость постоянно адаптироваться к разнообразным и быстро меняющимся условиям, видовой состав отдельных биотопов обитания данной экологической ниши (полости рта) оказался относительно стабилен (Cho I., 2012). С другой стороны, экосистема полости рта реализует такую способность, как колонизационная резистентность, которую можно определить как совокупность свойств, предотвращающих колонизацию слизистых оболочек посторонними, в том числе патогенными и условно патогенными, микроорганизмами.

Таблица 1.1. Микроорганизмы, культивируемые из разных локусов полости рта*

Тип микроорганизмов	Представители	Общее количество (средний %)			
		Десневая щель	Зубной налет	Язык	Слюна
Аэробные					
Грамположительные кокки	*Streptococcus* *S. mutans* *S. sanguis* *S. mitior* *S. salivarius*	28,8 (0–30) (10–20) (10–30) (0–1)	28,2 (0–50) (40–60) (20–40) (0–1)	44,8 (0–1) (10–20) (10–30) (40–60)	46,2 (0–1) (10–30) (30–50) (40–60)
Грамположительные палочки	*Lactobacillus* *Corynebacterium*	15,3	23,8	13,0	11,8
Грамотрицательные кокки	*Moraxella*	0,4	0,4	3,4	1,2
Грамотрицательные палочки	*Enterobacterales*	1,2	—	3,2	2,3
Анаэробные					
Грамположительные кокки	*Peptostreptococcus*	7,4	12,6	4,2	13,0
Грамположительные палочки	*Actinomyces* *Eubacterium* *Lactobacillus* *Leptotrichia*	20,2	18,4	8,2	4,8

Грамотрицательные кокки	*Veillonella*	10,7	6,4	16,0	15,0
Грамотрицательные палочки	*Fusobacterium* *Prevotella* *Bacteroides* *Campylobacter*	1,9 4,7 5,6 3,8	4,1 — 4,8 1,3	0,7 0,2 5,1 2,2	0,3 — 2,4 2,1
Spirochetes	*Treponema*	1,0	—	—	—

* Chow A.W. Chapter 53: Infections of the oral cavity, neck, and head // Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed. By G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. Fifth edition. Churchill Livingstone, Philadelphia, USA, 2000. P. 689–702

Как одно из наиболее клинически значимых мест обитания, ротовая полость человека колонизирована множеством микроорганизмов, включая археи, бактерии, грибы, простейшие, вирусы эукариотов и бактерии (бактериофаги), а также пока еще не культивируемые сверхмалые бактерии (нанобактерии), принадлежащие к группе CPR.

Основную часть микробиома полости рта составляют прокариоты — бактерии. При этом бактерии не беспорядочно накапливаются на поверхностных тканях ротовой полости, они тесно связаны с ними, проявляя сильное сродство к строго определенным молекулярным комплексам, что позволяет характеризовать такую взаимосвязь, как специфическое взаимодействие по типу «адгезин — рецептор». Данный механизм по сути дела и является пусковым фактором формирования микробных сообществ в виде биопленок.

Адгезины на бактериальных клетках, предназначенные для связи с рецепторами на эпителиальных клетках или с другими бактериями, включают пили (фимбрии), везикулы (пузырьки), аутотранспортеры и белки, взаимодействующие с внеклеточным матриксом. Что касается рецепторов, то они нередко формируются из слюнных компонентов, таких как белки, богатые пролином или серином, которые претерпевают конформационные изменения при адсорбции, например на поверхности зуба или эпителии десны и т.д. На рис. 1.2 представлена многослойная структура биопленки, полученная в наших исследованиях с использованием сканирующего электронного микроскопа.

При этом было установлено, что при разной патологии пародонта — гингивит, генерализованный пародонтит, кандида-ассоциированный пародонтит — биопленка существенно различается по морфологии компонентов микробного сообщества (Царев В.Н., Ипполитов Е.В., 2018). Однако в настоящее время даже электронная микроскопия не позволяет определить точно виды микробов, входящих в состав микробного сообщества, и для этого необходимы более специфические методы.

В исследованиях Mark Welch J.L. et al. (2016) представлен внешний вид биопленки, полученной на конфокальном световом микроскопе с помощью различных иммунофлуоресцирующих