

УДК [616.31:579.61]:616.716.1/4-002.4

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫМИ ОСТЕОНЕКРОЗАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦОВОЙ ОБЛАСТИ

Козырева А.А.<sup>1</sup>, Баканов П.П.<sup>2</sup>, Н. Э. Колчанова Н.Э.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение «Гомельская областная клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь

**Реферат.** Одним из основных видов лечения злокачественных новообразований челюстно-лицевой области остается лучевая терапия, которая часто приводит к развитию остерационекроза челюстей. Целью исследования являлось изучение особенности микробиоты полости рта у пациентов с радиационно-индуцированным остеонекрозом челюстно-лицевой области. Проведен анализ микробиоты полости рта у 22 пациентов с остерационекрозами челюстей, проходивших стационарное лечение в период с 2019 по 2024 гг. В качестве дополнительных методов диагностики применяли микробиологическое исследование и определение чувствительности к антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом. У 40,9 % обследованных пациентов из раневого отделяемого выделены представители условно патогенной и патогенной микрофлоры, чаще встречались *K. pneumoniae* – 23,5 % ( $n = 4$ ), *S. albicans* – 29,4 % ( $n = 5$ ). Полученные клинические изоляты обладали резистентностью к антибактериальным препаратам, применяемым в клинической практике для эмпирической терапии. Необходимо выполнять обязательную санацию полости рта до начала лучевой терапии, поддерживать удовлетворительную гигиену полости рта, антибактериальную терапию проводить по результатам локального микробиологического мониторинга.

**Ключевые слова:** остеонекроз челюсти; лучевая терапия; микроорганизмы; антибиотики.

**Введение.** В настоящее время отмечается неуклонный рост онкологических пациентов даже при условии активной профилактики и диагностики среди населения. Несмотря на хорошую визуализацию, новообразования ротовой полости занимают лидирующие позиции среди всех злокачественных новообразований.

Согласно литературным данным, около 90 % приходится на плоскоклеточную карциному челюстно-лицевой области [1]. Следует отметить, что основной терапией для таких пациентов является лучевая [2]. Данное лечение в перспективе имеет ряд осложнений, среди которых развитие остерационекроза челюстей. Частота встречаемости данного осложнения лучевой терапии, по данным авторов, от 2 до 22 % [3].

В большей степени радиочувствительными являются неминерализованные элементы, к ним относятся костный мозг и остеогенные клетки [4]. В публикациях имеются данные о раннем депрессивном воздействии лучевой терапии на костный мозг, происходит уменьшение количества гемопоэтических стволовых клеток и происходит индукция апоптоза [2; 4]. В результате этих процессов происходят необратимые изменения на уровне микроциркуляторного русла, что и приводит к «лучевой ишемии» в очаге поражения и окружающих тканях [2; 4]. В кости, которая осталась без кровоснаб-

жения, происходят изменения, характерные для ишемического некроза. Под воздействием лучевой терапии происходит повреждение эндотелиальных клеток. Поврежденные эндотелиоциты, продуцируют хемотаксические цитокины, которые индуцируют острую воспалительную реакцию [4]. Таким образом, тромбоз в сочетании с разрушением эндотелиальных клеток приводит к некрозу микроциркуляторного русла, ишемии в очаге поражения и окружающих тканях, следовательно и потере тканей. Потеря естественного клеточного барьера в сочетании со снижением неспецифической резистентности к инфекциям, а также плохой гигиеной полости рта, которая часто наблюдается у пациентов при внутриротовой локализации опухолей приводит к необратимым последствиям.

Существенное снижение качества жизни у лиц с остерационекрозом челюстей, которое связано с эстетическими и функциональными нарушениями в челюстно-лицевой области, обуславливают необходимость поиска новых подходов к лечению данных пациентов.

**Цель исследования:** изучить особенности микробиоты полости рта у пациентов с радиационно-индуцированным остеонекрозом челюстно-лицевой области.

**Материалы и методы.** Микробиота полости рта у пациентов с остерационекрозом (ОРН)

челюстей изучена на основе лабораторных данных стандартного микробиологического исследования клинического материала, взятого у пациентов, проходивших лечение на базе учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (ГОКБ) в отделении челюстно-лицевой хирургии в период 2019–2024 гг. В исследование включены лица с диагнозом ОРН костей лицевого скелета (K10.26, МКБ-10).

Материалом для изучения микрофлоры послужило раневое отделяемое. Для забора использовали стандартный стерильный тампон, который помещали в пробирку с транспортной средой Кэри-Блейра, Амиеса с углем (Himedia, Индия). Транспортировку в лабораторию проводили в специальных термоконтейнерах при температуре не выше 4 °C в течение 12 часов (как правило, 3–4 часа). Чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили диско-диффузионным методом.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием аналитического пакета «Statistica» (Version 10-Index, StatSoft Inc, США).

**Результаты и обсуждение.** Общее число исследованных лиц с диагнозом ОРН костей лицевого скелета составило 22 человека. Средний возраст пациентов –  $60,7 \pm 7,5$  лет, среди них 95,5 % мужчин ( $n = 21$ ) и 4,5 % женщин ( $n = 1$ ). Вредные привычки в виде длительного курения табака выявлены в 81,8 % ( $n = 18$ ) случаев. Среднее время пребывания в стационаре составило  $12,5 \pm 3,6$  койко-дней. С одинаковой частотой ОРН встречался у жителей города и сельской местности. Распределение пациентов в зависимости от локализации онкологического очага представлено в табл. 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов согласно локализации первичного онкологического очага с радиационно-индуцированным остеонекрозом костей лицевого скелета,  $M \pm \sigma$

№ п/п	Локализация онкологического очага	Кол-во чел.
1	Дно полости рта	4 (18,2 %)
2	Альвеолярный отросток	4 (18,2 %)
3	Язык	5 (22,7 %)
4	Ротоглотка	3 (13,6 %)
5	Подчелюстная слюнная железа	1 (4,5 %)
6	Небные миндалины	1(4,5 %)
7	Гортань	1(4,5 %)
8	Верхнечелюстная пазуха	1(4,5 %)
9	Слизистая оболочка щек	1(4,5 %)
10	Мягкое небо	1(4,5 %)

Манифестация клинических проявлений ОРН челюсти у исследуемой группы пациентов после лучевой терапии (ЛТ) составила  $1,77 \pm 1,1$  лет. Частота госпитализаций среди которых составила  $2,59 \pm 2$  раза в год. У 95,5 % ( $n = 21$ ) пациентов с клинические проявления ОРН были локализованы в области тела нижней челюсти и у 4,5 % ( $n = 1$ ) в области верхней челюсти. Осложнения ОРН были следующие: патологический перелом нижней челюсти – 8 (36,4 %) человек, невралгия тройничного нерва – 1 (4,5 %), формирование абсцесса или флегмоны мягких тканей – 1 (4,5 %), наличие свищевого хода в подчелюстной и подбородочной областях – 4 (18,2 %). Из анамнеза выявлено, что клинические проявления ОРН в виде оголения костной ткани, наличия длительно незаживающих патологических очагов слизистой полости рта появились у 12 пациентов (54,5 %), которым проводились хирургические стоматологические манипуляции, такие как удаление зубов.

У 40,9 % ( $n = 9$ ) обследованных пациентов в результате микробиологического исследования из раневого отделяемого были выделены представители условно патогенной и патогенной микрофлоры: *Acinetobacter baumannii* – 5,9 % ( $n = 1$ ), *Enterococcus faecium* – 11,8 % ( $n = 2$ ), *Klebsiella pneumoniae* – 23,5 % ( $n = 4$ ), *Proteus mirabilis* – 11,8 % ( $n = 2$ ), *Pseudomonas aeruginosa* – 5,9 % ( $n = 1$ ), *Staphylococcus aureus* – 11,8 % ( $n = 2$ ), *Candida albicans* – 29,4 % ( $n = 5$ ).

Чувствительность к антибактериальным препаратам определена у 8 (47,1 %) штаммов из 17 микроорганизмов: *K.pneumoniae* ( $n = 3$ ), *P. Mirabilis* ( $n = 1$ ), *E. Faecium* ( $n = 2$ ), *A.baumannii* ( $n = 1$ ), *P. aeruginosa* ( $n = 1$ ).

В ходе исследования установлено, что микроорганизмы, выделенные от пациентов, обладали резистентностью к ряду антибактериальных препаратов применяемых для эмпирической терапии. Полученные клинические штаммы *K. pneumoniae* были резистентны к  $\beta$ -лактамам и цефалоспорином 1 поколения. *P. mirabilis* резистентен к цефалоспорином 3 поколения и фторхинолонам. *A. baumannii* имел множественную резистентность, был устойчив к  $\beta$ -лактамам, цефалоспорином 3 поколения, аминогликозидам, фторхинолонам, а также к карбапенемам.

Трудности лечения пациентов с ОРН костей лицевого скелета имеют многофактор-

ную природу: присутствует поражение как костной так и окружающих мягких тканей без чёткой демаркационной зоны, отмечается снижение местного иммунитета, а также постоянное наличие патогенных и условно патогенных микроорганизмов в полости рта. Стоит отметить, что для развития воспалительного процесса в челюстно-лицевой области необходимо присутствие нескольких условий, например, большое количество микроорганизмов в очаге, их высокий патогенный потенциал и снижение местного иммунитета. Доказано, что проведение ЛТ приводит к снижению уровня местного иммунитета полости рта, в тоже время нерациональное назначение либо потребление антибактериальных препаратов способствуют развитию антибиотикорезистентности среди микроорганизмов у пациентов с ОРН. В связи с вышеперечисленным, у пациентов развивается ОРН, ассоциированный с «нетипичным» остеомиелитом, который всегда имеет хроническое течение.

Таким образом, для пациентов с ОРН необходим персонифицированный подход, который бы включал в себя микробиологическое исследование микробиоты полости рта и определения чувствительности полученных клинических штаммов к антибактериальным препаратам перед стоматологическими вмешательствами для профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений и рациональной антибиотикотерапии.

Важной задачей лечения пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области, которым планируется или уже проведена лучевая терапия являются: контроль инфекции мягких и твердых тканей, с целью уменьшения риска возникновения и минимизации прогрессирования ОРН, создания условий для оптимального заживления

раневой поверхности. Согласно литературным данным, удаление зубов после лучевой терапии увеличивает риск прогрессирования ОРН в 2 раза [3]. Таким образом, необходимо выполнять обязательную санацию полости рта до начала лучевой терапии, чтобы избежать прогнозируемых тяжелых осложнений. После ЛТ хирургические манипуляции в полости рта должны проводиться только по экстренным показаниям и иметь максимально щадящий подход в отношении окружающих тканей. Важным условием для уменьшения риска развития ОРН является нормализация и поддержание удовлетворительной гигиены полости рта, механически щадящая диета, устранение травмирующих факторов и восстановление баланса микробиоты в полости рта, отказ от вредных привычек, рациональное питание.

#### Заключение.

1. В ходе исследования выявлено, что у 40,9 % обследованных пациентов из раневого отделяемого были выделены представители условно патогенной и патогенной микрофлоры, чаще встречались *K. pneumoniae* – 23,5 % ( $n = 4$ ), *C. albicans* – 29,4 % ( $n = 5$ ). Полученные клинические изоляты обладали резистентностью к антибактериальным препаратам, применяемым в клинической практике для эмпирической терапии.

2. В стоматологической практике микробная контаминация патологических очагов у пациентов с ОРН является неизбежной. Эмпирическая терапия не всегда применима для данных пациентов, поэтому с целью профилактики антибиотикорезистентности и нежелательных побочных эффектов необходимо проводить антибактериальную терапию по результатам локального микробиологического мониторинга.

#### Список цитированных источников

1. Cancer statistics / Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A [et al.] // CA; A Cancer Journal for Clinicians. – 2024. – Vol. 74. № 1. – P. 12–49. DOI: 10.3322/caac.21830.
2. Серова Н.С. Лучевая диагностика остеонекроза нижней челюсти после лучевой терапии / Н.С. Серова, И.В. Решетов, А.С. Абрамов, К.В. Кудрячевская // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т. 97, № 4. – С. 224–229. DOI: 10.20862/0042-4647-2016-97-4-224-229
3. Остеорадионекроз лицевого черепа: современные доказательные данные (обзор литературы) / В.В. Польшкин [и др.] // Радиация и риск. – 2023. – Т. 32, № 2. – С. 142–156. DOI: 10.21870/0131-3878-2023-32-2-142-156
4. Вербо, Е.В. Концепция патогенеза остеоорадионекроза челюстей / Е.В. Вербо, А.С. Крайтор // Голова и шея. = Head and neck. Russian J. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 65–70. Doi: 10.25792/HN.2018/6/1/65-70

## FEATURES OF ORAL CAVITY MICROBIOLOGY IN PATIENTS WITH RADIATION-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE MAXILLOFACIAL REGION

Anastasiya A. Kozyrava<sup>1</sup>, Pavel P. Bakanau<sup>2</sup>, Natalia E. Kolchanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

<sup>2</sup>*Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus*

One of the main types of treatment for malignant neoplasms in the maxillofacial area is radiation therapy, which often leads to the development of osteoradiocronecrosis of the jaws. The aim of the study was to investigate the features of oral cavity microbiology in patients with radio-induced osteonecrosis of the maxillofacial area. Analysis of oral cavity microbiology was carried out in 22 patients with osteoradiocronecrosis of the jaws who was treated in hospital between 2019 and 2024 years. As additional diagnostic methods, microbiological analysis and determination of sensitivity to antibacterial drugs by disco-diffusion method were used. In 40.9 % of the patients examined from the severable wound, representatives of the opportunistic and pathogenic microflora were isolated, more frequently *K. pneumoniae* – 23.5 % ( $n = 4$ ), *C. albicans* – 29.4 % ( $n = 5$ ). The clinical isolates obtained were resistant to antibacterial drugs used in clinical practice for empirical therapy. It is necessary to complete sanitation of oral cavity before starting radiation therapy, maintain good oral hygiene, antibacterial treatment conducted on the results of local microbiological monitoring.

**Keywords:** osteonecrosis of the jaw; radiotherapy; microorganisms; antibiotics.