

УДК [616.31-002-02:616.716.3-001.5]-085.33-035-053.81-092.4

©О. І. Чирик

Харківський національний медичний університет

Шляхи удосконалення лікування хворих із переломами нижньої щелепи при емпіричному застосуванні антимікробних препаратів

Резюме. Метою дослідження стало визначення перспективних протимікробних засобів, що можуть комплексно застосовуватись при стартовій терапії у хворих молодого віку з переломами нижньої щелепи без проявів супутньої соматичної патології. Близько 80 % грамнегативних ізолятів виявились чутливими до цефоперазону та представників аміноглікозидів. Фторхінолони та цефалоспорин IV покоління цефепім проявляли активність щодо 74,8 – 78,5 % культур. Грампозитивні коки у 73,2 – 100,0 % випадків були чутливими до захищених пеніцилінів, цефалоспоринів I – III поколінь, лінкозамінів та амікацину. Антисептичні препарати місцевої дії – декаметоксин, хлоргексидин, гексетидин-хлорбутанол ефективно впливали на життєздатність бактерій. Окрім цього, розчини декаметоксину проявляли значну протигрибкову активність. Застосування системних антибіотичних засобів у комплексних схемах лікування хворих з переломами нижньої щелепи в осіб молодого віку доцільне лише у разі «несвіжого» перелому (3 та більше днів після травми) та клінічної картини гнійно-запального процесу в ротовій порожнині.

Ключові слова: переломи нижньої щелепи, антибіотики, антисептичні засоби, мікрофлора порожнини рота.

А. И. Чирик

Харьковский национальный медицинский университет

Пути совершенствования лечения больных с переломами нижней челюсти при эмпирическом применении антимикробных препаратов

Резюме. Целью исследования стало определение перспективных противомикробных средств, которые могут комплексно применяться при стартовой терапии у больных молодого возраста с переломами нижней челюсти без проявлений сопутствующей соматической патологии. Около 80 % грамотрицательных изолятов оказались чувствительными к цефоперазону и представителям аминоглицозидов. Фторхинолоны и цефалоспорины IV поколения цефепим проявляли активность к 74,8 – 78,5 % культур. Грамположительные кокки в 73,2 – 100,0 % случаев были чувствительны к защищенным пенициллинам, цефалоспорином I – III поколений, линкозаминов и амикацина. Антисептические препараты местного действия – декаметоксин, хлоргексидин, гексетидин-хлорбутанол эффективно влияли на жизнеспособность бактерий. Кроме этого, растворы декаметоксина проявляли значительную противогрибковую активность. Применение системных антибиотических средств в комплексных схемах лечения больных с переломами нижней челюсти у лиц молодого возраста целесообразно лишь в случае «несвежего» перелома (3 и более дней после травмы) и клинической картины гнойно-воспалительного процесса в ротовой полости.

Ключевые слова: переломы нижней челюсти, антибиотики, антисептические средства, микрофлора полости рта.

O. I. Chyryk

Kharkiv National Medical University

Ways of improving the treatment of mandible fractures in the empirical application of antimicrobials

Summary. The purpose was to determine the perspective antimicrobials that can be used as an initial therapy for young adults with mandibular fractures without any comorbidities. Around 80 % of Gram-negative isolates turned out to be sensitive to cefoperazone and aminoglycosides representatives. Fluoroquinolones and fourth-generation cephalosporins cefepime were active on 74.8-78.5 % crops. In 73.2-100.0 % cases gram-positive cocci were sensitive to protected penicillins, first-third generation cephalosporins, lincosamides and amikacin. Local antiseptics decamethoxin, chlorhexidine, chlorobutanol heksetydydyn also revealed their effectiveness on bacterial vital activity. Besides, decamethoxine solution showed considerable antifungal activity. The usage of systemic antibiotics in complex treatment tables of patients with mandibular fractures in young adults is more advisable in cases of "unfresh" fractures (3 and more days after the injury) and clinical appearance of purulent inflammatory processes in the oral cavity.

Key words: mandibular fractures, antibiotics, antiseptics, oral microflora.

Вступ. Хворі з переломами нижньої щелепи належать до категорії надвисокої загрози розвитку ускладнень. Це пов'язано з тим, що стартове призначення протимікробних препаратів проводиться в умовах відсутності даних мікробіологічного обстеження стосовно видової характеристики бактерій, що заселяють пошкоджені тканини, та результатів визначення чутливості їх до хіміотерапевтичних засобів. Складність успішного вибору ліків для таких хворих зумовлена також особливостями мікробного ценозу ротової порожнини. Дана ніша відноситься, за різноманітністю видового складу, до найбільш заселених бактеріями біологічних ніш. У зв'язку з цим, важко заздалегідь передбачити, які зміни можуть відбутися у біоценозах при травматичних пошкодженнях цієї ділянки. В якості етіологічного фактора запальних процесів часто виступають як монокультури, так і різні асоціативні угруповання, що надмірно ускладнює визначення оптимальної стартової терапії при лікуванні таких хворих [1 – 3].

На сьогодні для стартового лікування застосовують окремі схеми препаратів: антибіотики (представники захищених пеніцилінів або цефалоспориної I – III поколінь, або кліндаміцин), протизапальні засоби, протинабрякові препарати, антигістамінні засоби та антисептики. Зазначені композиції недостатньо ефективні, про що свідчить досить висока частота

реєстрації розвитку гнійно-запальних ускладнень у травмованих осіб. Підвищення ефективності стартової етіотропної терапії, згідно з даними літератури, в основному визначається комбінуванням протимікробних препаратів із різними взаємодоповнюючими спектрами бактерицидної чи бактериостатичної дії [4, 5]. Такий принцип комбінування препаратів у стартових схемах лікування потребує дотримання кількох умов. У перші дні лікування введені в етіотропну терапію засоби повинні забезпечити зниження субпопуляційної кількості представників аеробної мікрофлори. Таке завдання досить важко вирішити за допомогою навіть кількох препаратів, оскільки група аеробних мікроорганізмів, які можуть визивати гнійно-запальні ускладнення при переломах нижньої щелепи, представлена багатьма видами бактерій.

Анаеробні мікроорганізми мають також етіологічне значення у розвитку ускладнень. Вибір протимікробних препаратів стосовно них ще більш обмежений і має проблемний характер. Аналіз літератури дозволяє констатувати, що ефективні підходи до стартової терапії відносно анаеробних бактерій на сьогодні відсутні. Перелік протимікробних препаратів при анаеробних інфекціях дуже обмежений і відзначається вузьким спектром бактерицидної дії таких лікувальних засобів [6, 7].

При розробці схем лікування хворих із зазначеною патологією необхідно враховувати особливості формування осередків гнійного запалення в пошкоджених тканинах. Отримання травми супроводжується розвитком набряку, лейкоцитарної інфільтрації тканин та наростаючими порушеннями мікроциркуляції [8]. Внаслідок зазначеного суттєво знижується дифузійне проникнення у місця перелому щелепи протимікробних препаратів.

До викладеного слід додати, що післятравматичні процеси дуже динамічні, мікробне заселення травмованих тканин при відсутності медичної допомоги хворим змінюється щоденно у бік кількісного зростання бактерій та збільшення різноманітності їх видів [1].

У зв'язку зі швидким збільшенням числа збудників, що мають стійкість до антимікробних засобів, а також через високу частоту асоційованих інфекцій, різкого збільшення агресивності умовно-патогенної флори, існування L-форм бактерій, ефективність антибіотикотерапії стає все більш складною проблемою.

Метою дослідження стало визначення перспективних протимікробних засобів, що можуть комплексно застосовуватись при стартовій терапії у хворих молодого віку з переломами нижньої щелепи без проявів супутньої соматичної патології, шляхом вивчення антибіотикочутливості бактерій, які мають етіологічне значення у розвитку гнійного запалення в разі посттравматичних ускладнень.

Матеріали і методи. Для досягнення поставлених завдань проведено обстеження 80 осіб віком від 18 до 35 років із травматичними переломами нижньої щелепи, без проявів супутньої соматичної патології, що знаходились на лікуванні в клініці кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ХНМУ. Залежно від проведеної терапії травмованих поділили на основну групу (50 осіб) — хворі, які в схемі лікування не отримували антибіотики, та контрольну групу (30 осіб) — пацієнти, яким вводили антибіотики.

Мікробіологічні дослідження проводили до початку лікувальних заходів та через 14 днів після згідно з діючими нормативними документами за загальноприйнятими методиками [9, 10]. Матеріал для дослідження відбирали з використанням транспортної системи з середовищем Стюарта (Meus s.r.l., Італія).

Ідентифікацію вилучених культур бактерій здійснювали за морфологічними, культуральними, біохімічними ознаками згідно з «Визначником бактерій Берджі», 1997; ідентифікацію штамів грибів — за «Визначником патогенних і умовно патогенних грибів», 2001.

Кількість мікроорганізмів визначали шляхом підрахунку колонієутворювальних одиниць у 1 г матеріалу та виражали у десяткових логарифмах (lg КУО/г).

Визначення чутливості вилучених культур мікроорганізмів до протимікробних препаратів проводили диско-дифузійним методом Bauer-Kirbi на середовищі Хінтон-Мюллера з використанням готових комерційних дисків відповідно до діючих нормативних документів. Облік результатів проводили шляхом виміру зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків, включаючи діаметр самого диска. Результати дослідження антибіотикочутливості мікроорганізмів інтерпретували відповідно до наказу МОЗ України № 167 [11]. Оцінку результатів проводили за таблицями, що містять граничні значення діаметрів зон затримки росту для стійких, помірно-стійких і чутливих штамів. Отримані значення діаметрів зон затримки росту порівнювали з граничними значеннями таблиць і відносили досліджувані штами до однієї з трьох категорій чутливості.

Одержані результати статистично обробляли загальноприйнятими методами статистики за допомогою пакета програм «Statistica v. 8.0».

Результати досліджень та їх обговорення. Визначення спектра антибіотикочутливості проводили стосовно бактерій, які мали етіологічне значення в розвитку гнійно-запальних ускладнень у ротовій порожнині хворих з переломами нижньої щелепи. До вказаних мікроорганізмів віднесли 56 ізолятів грамнегативних паличок (представники ентеробактерій та неферментуючих грамнегативних бактерій) та 26 штамів грампозитивних коків (золотавий стафілокок, піогенний стрептокок, стоматokok). Результати досліджень представлені в таблицях 1, 2.

Аналіз результатів визначення чутливості грамнегативних ізолятів до протимікробних засобів показав, що жоден препарат не володів стовідсотковою активністю проти вилучених бактерій. До цефоперазону та представників

Таблиця 1. Антибіотикочутливість мікроорганізмів, ізольованих із ротової порожнини від хворих з переломами нижньої щелепи до лікування

Препарат	Питома вага штамів, що виявились (%)					
	грамнегативні бактерії, n=56			грампозитивні бактерії, n=26		
	R	I	S	R	I	S
Ампіцилін	82,1	3,6	14,3	30,8	15,4	53,8
Амоксицилін	80,3	5,4	14,3	11,5	7,7	80,8
Амоксиклав	78,5	5,4	16,1	3,8	7,7	88,5
Кліндаміцин	не визначали			15,4	7,7	76,9
Лінкоміцин	не визначали			15,4	7,7	76,9
Цефазолін	78,5	19,7	1,8	–	–	100,0
Цефтріаксон	17,9	23,2	58,9	3,8	15,4	80,8
Цефоперазон	8,9	8,9	82,2	3,8	15,4	80,8
Цефексим	32,3	19,7	48,0	84,7	11,5	3,8
Цефепім	8,9	12,6	78,5	34,7	11,5	53,8
Офлоксацин	12,6	12,6	74,8	42,3	23,0	34,7
Ципрофлоксацин	10,7	12,6	76,7	42,3	23,0	34,7
Гентаміцин	5,3	12,6	82,1	26,9	11,5	61,6
Амікацин	1,8	-	98,2	23,0	9,8	73,2

Примітки: 1) R – резистентні штами;
 2) I – помірно-стійкі штами;
 3) S – чутливі штами.

Таблиця 2. Чутливість до антисептиків мікроорганізмів, ізольованих із ротової порожнини від хворих з переломами нижньої щелепи до лікування

Препарат	Питома вага штамів, що виявились (%)					
	грамнегативні бактерії, n=56			грампозитивні бактерії, n=26		
	R	I	S	R	I	S
Декаметоксин	8,9	37,5	53,6	–	50,0	50,0
Хлоргексидин	23,2	62,5	14,3	–	23,0	77,0
Гексетидин-хлорбутанол	42,9	50,0	7,1	–	30,8	69,2

Примітки: 1) R – резистентні штами;
 2) I – помірно-стійкі штами;
 3) S – чутливі штами.

аміноглікозидів чутливими виявились більше 80,0 % штамів. Фторхінолони та цефалоспорин IV покоління цефепім проявляли активність щодо 74,8 – 78,5 % культур. З антибіотиків, які найчастіше застосовуються у схемі лікування хворих з переломами нижньої щелепи, лише цефтріаксон мав ефективність на рівні 58,9 %.

Антисептичні засоби для місцевого застосування вважаються ефективними, навіть коли мікроорганізми є помірно-стійкими до

них. Сумарний відсоток чутливих та помірно-стійких штамів до декаметоксину становив 91,1; до хлоргексидину – 76,8; гексетидин-хлорбутанолу – 57,1.

Гноєрідні коки – золотавий стафілокок, піогенний стрептокок, стоматококи виявились більш чутливими до етіотропних засобів. Захищені пеніциліни, цефалоспорини I–III поколінь, лінкозаміни та амікацин ефективно подавляли життєдіяльність бактерій на 73,2–100,0 %. До антисептичних препаратів

резистентних популяцій грамполозитивної флори не виявлено.

Аналіз даних таблиці 1 свідчить про те, що ефективно впливати на мікрофлору, що ускладнює перебіг посттравматичного періоду у хворих із переломами нижньої щелепи, тільки за допомогою хіміотерапевтичних препаратів системної дії можливо тільки при застосуванні антибіотиків широкого спектра дії

або при комбінації двох або більше протимікробних засобів, що збільшує ризик виникнення побічних ефектів. Натомість, результати дослідження активності протестованих антисептичних засобів *in vitro* показують їх ефективність стосовно штамів бактерій, стійких до антибіотиків системної дії.

Вказане підтверджено дослідженнями, проведеними після лікування хворих (табл. 3).

Таблиця 3. Вилучення окремих представників біоценозів із ротової порожнини від хворих з переломами нижньої щелепи після лікування за різними схемами

Представник родів та видів мікроорганізмів	Групи хворих, які одержали лікування			
	без застосування системних антибіотичних засобів (основна група), n=50		включає антибіотичні засоби системного застосування (контрольна група), n=30	
	частота вилучення мікроорганізмів (%)	щільність мікробної колонізації Ig КУО/г (M±m)	частота вилучення мікроорганізмів (%)	щільність мікробної колонізації Ig КУО/г (M±m)
<i>Streptococcus spp</i> з β-гемолітичними властивостями	8,0	3,5±0,4	0	–
<i>S. aureus</i>	2,0	3,3	0	–
<i>Enterococcus spp</i>	20,0	3,4±0,2	83,3*	5,2±0,8*
НФГНБ ¹	6,0	3,3±0,2	0	–
Enterobacteriaceae	42,0	3,2±0,1	30,0	3,4±0,3
<i>Candida spp</i>	2,0	3,1	50,0*	3,6±0,3

Примітки: 1) ¹ – НФГНБ – неферментуючі грамнегативні бактерії родів *Acinetobacter*, *Alcaligenes*;
2) * – різниця достовірна між показниками (p<0,05).

Антибіотикочутливість вилучених після лікування штамів грамполозитивних та грамнегативних бактерій статистично не відрізнялась від їх чутливості до початку терапії. Значне збільшення частоти вилучення дріжджових

подібних грибів роду *Candida* у групі хворих, які одержували антибіотики системного застосування, зумовило проведення визначення чутливості ізолятів *Candida spp* до антисептичних препаратів (табл. 4).

Таблиця 4. Чутливість до антисептичних засобів дріжджоподібних грибів роду *Candida* (n = 15), ізольованих із ротової порожнини від хворих з переломами нижньої щелепи після лікування

Препарат	Питома вага штамів, що виявились (%)		
	R	I	S
Декаметоксин	0	26,7	73,3
Хлоргексидин	86,7	13,3	0
Гексетидин-хлорбутанол	60,0	40,0	0

Примітки: 1) R – резистентні штами;
2) I – помірно-стійкі штами;
3) S – чутливі штами.

Результати, приведені в таблиці 4, засвідчують, що декаметоксин при місцевому застосуванні здатен ефективно впливати на життєздатність дріжджоподібних грибів. Найнижча протигрибкова активність визначена у хлоргексидину — лише 2 з 15 досліджених штамів проявляли помірну стійкість до препарату і жоден не виявився чутливим до нього. Вказане орієнтує на цілеспрямоване місцеве застосування лікарських форм декаметоксину з метою профілактики кандидозних уражень слизових оболонок ротової порожнини у випадку призначення пацієнтам системних антибіотичних засобів.

Доцільність антибіотикотерапії у стоматології, зокрема в щелепно-лицевій хірургії, досить дискусійне питання. За літературними даними, при своєчасній та правильній первинній хірургічній обробці «чистих» ран немає необхідності в призначенні антибіотиків. Протимікробні препарати системного застосування, які широко використовувалися в якості додаткової терапії для запобігання інфекцій при лікуванні переломів кісток обличчя, ефективні під час проведення первинної хірургічної обробки, з їх подальшою відміною після репозиції і фіксації кісткових відламків. Продовження антибіотикотерапії після операції не зменшує загальну частоту інфекційних ускладнень [12]. Вказане підтверджено результатами наших попередніх досліджень, в яких показана недостатня ефективність лікування системними антибіотичними засобами хворих у разі домінування в ділянці перелому ентеробактерій. Кишкові палички, клебсієли, ентеробактери тощо активно колонізують пошкоджені слизові

оболонки у пацієнтів, які госпіталізовані на 3-й та пізніше дні після одержання травми [1].

Причинами вищезазначеного можуть бути як стійкість мікроорганізмів до емпірично призначених хіміотерапевтичних засобів, так і антагонізм антибіотиків та препаратів, які застосовуються у комплексній схемі лікування хворих з переломами. Останнє припущення ґрунтується на літературних даних щодо результатів вивчення біосумісності антимікробних та протизапальних препаратів [13]. Експериментально встановлено, що нестероїдні протизапальні препарати підвищують резистентність до антибіотиків у селекційованих варіантах грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Висновки. 1. Як показали дослідження, у зв'язку з різним рівнем чутливості мікрофлори, ізольованої з ротової порожнини, емпіричне застосування антибіотиків у хворих молодого віку є не завжди доцільним.

2. Застосування системних антибіотичних засобів у комплексних схемах лікування хворих з переломами нижньої щелепи в осіб молодого віку доцільне лише у разі «несвіжого» перелому (3 та більше днів після травми) та клінічної картини гнійно-запального процесу в ротовій порожнині.

3. Для вказаних хворих препаратами вибору серед антибіотиків системної дії є антибіотики широкого спектра дії — фторхінолони, цефалоспорины III–IV поколінь, аміноглікозиди.

4. Обґрунтоване застосування антисептичних засобів місцевої дії, зокрема препаратів декаметоксину як з лікувальною, так із профілактичною метою.

Список літератури

1. Мікробіологічне обґрунтування диференційного підходу до застосування антибактеріальної терапії при лікуванні переломів нижньої щелепи в осіб молодого віку / Г. П. Рузін, О. І. Чирік, Є. М. Бабич, Н. І. Скляр // Вісник проблем біології і медицини — 2013. — Вип. 4, Т. 1 (104). — С. 335–341
2. Moreno J. C. Complication rates associated with different treatments for mandibular fractures / J. C. Moreno // J. Oral Maxillofac. Surg. — 2000. — Vol.58. — P. 273–280.
3. Van den Bergh B. Treatment and complications of mandibular fractures: a 10-year analysis / B. van den Bergh // J. Craniomaxillofac. Surg. — 2012. — Vol.40. — P. 108–111.
4. Heit J. Comparison of ceftriaxone with penicillin for antibiotic prophylaxis for compound mandible fractures / J. Heit, M. Stevens, K. Jeffords // Oral Surg., Oral. Medicine, Oral Pathol. — 1997. — Vol. 83, № 4. — P. 423–426.
5. Synergistic Activities of Macrolide Antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Alcaligenes xylosoxidans* Isolated from Patients with Cystic Fibrosis / L. Saiman¹, Yu. Chen, P. S. Gabriel, C. Knirsch // Clin. Microbiol. Rev. — 2012. — Vol. 25, № 3. — P. 450–470.
6. Чумакова Ю. Г. Сравнительная оценка чувствительности бактерий пародонтального кармана к разным антибиотикам / Ю. Г. Чумакова, А. А. Вишнева //

- Современая стоматология. — 2012. — № 2. — С. 70—73.
7. Мазур И. П. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта / И. П. Мазур, Н. А. Бакшутова, Д. М. Ставская // Современная стоматология. — 2014. — № 1. — С. 20—26.
8. Швырков М. Б. Неогнестрельные переломы челюстей / М. Б. Швырков, В. В. Афанасьев, В. С. Стародубцев. — М. : Медицина, 1999. — 334 с.
9. Клинико-микробиологические исследования при парадонтитах. — Москва, 1987. — 21 с.
10. Приказ № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» МЗ СССР от 22.04.1985 г. — 123 с.
11. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : наказ. — К. : МОЗ України, 2007. — 78 с.
12. Уолтон Р. Антибиотики в стоматологии: благо или зло? / Р. Уолтон, М. Дарри, П. Зерр // Антибиотики и антимикробная терапия. — 2001. — №11. — Режим доступа : <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=836>.
13. Філімонова Н. І. Мікробіологічне обґрунтування раціонального сумісного використання глюкокортикоїдів і нестероїдних протизапальних засобів з антибіотиками / Наталя Ігорівна Філімонова : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : 03.00.07 ; АМН України. Наук.-дослід. ін-т мікробіології та імунології ім. І. І. Мечнікова. — Х., 2003. — 39 с.

Отримано 06.10.14