

DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_3\_69

Р.В. Ушаков<sup>1</sup>,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и хирургической стоматологии

В.Н. Царев<sup>2</sup>,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, директор НИМСИ

Т.Г. Робустова<sup>2</sup>,

д.м.н., почетный профессор

Е.В. Ипполитов<sup>2</sup>,

д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии

А.А. Лабазанов<sup>2,3</sup>,

к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ; челюстно-лицевой хирург, научный руководитель стоматологии

<sup>1</sup> РМАНПО, 125993, Москва, Россия<sup>2</sup> МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва, Россия<sup>3</sup> Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ, 121352, Москва, Россия

## ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Ушаков Р.В., Царев В.Н., Робустова Т.Г., Ипполитов Е.В., Лабазанов А.А. Обоснование алгоритмов антимикробной химиотерапии в комплексном лечении флегмон головы и шеи. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 24 (3): 69—76. DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_3\_69

## Обоснование алгоритмов антимикробной химиотерапии в комплексном лечении флегмон головы и шеи

**Реферат.** Среди воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи выявляется большое число одонтогенных флегмон, в комплексном лечении которых огромную роль играет антимикробная химиотерапия. **Цель работы** — провести ретроспективную оценку (за последние 35 лет) чувствительности возбудителей воспалительных процессов мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи к антимикробным препаратам и разработать алгоритмы антимикробной химиотерапии при флегмонах челюстно-лицевой области. **Материалы и методы.** Проанализированы антибиотикограммы, выполненные за 1985—2020 гг., с использованием однотипного алгоритма определения *in vitro* антибиотикорезистентности микробной гнойно-воспалительного (гнилостно-некротического) очага при флегмонах челюстно-лицевой области и шеи одонтогенного происхождения. Составлены графики изменения чувствительности клинических штаммов микроорганизмов. Всего проанализировано 800 антибиотикограмм. **Результаты.** По данным для каждого антибиотика составлены графики изменения чувствительности клинических штаммов микроорганизмов, выделенных при одонтогенных флегмонах от 1985 до 2020 г. Учитывался средний процент чувствительных и резистентных штаммов за каждый временной отрезок (10 лет). Полученные результаты позволили составить индивидуальные графики для каждого антибиотика по числу чувствительных/резистентных штаммов, выделенных в соответствующие временные промежутки, что позволило оценить динамику роста резистентности за охваченный период. Отмечено увеличение числа резистентных к амоксициллину штаммов с 22% в 1990 г. до 60—65% в 2000—2010 гг. Первые устойчивые штаммы к амоксициллину/клавуланату при одонтогенной инфекции были выявлены в 2005—2010 гг. — их число составило 5%, а в настоящее время их количество увеличилось в 2 раза — 10%. Резистентность к цефтриаксону регистрировалась с 2000 г. и впервые была выявлена в 2010 г., а затем увеличилась с 5% до 35% в 2020 г. Устойчивость к линкомицину и клиндамицину прогрессирующе нарастала с 28% и 15% в 1990 г. до 60% и 40% в 2000 г., соответственно, и оставалась на этом уровне в 2010—2020 гг. Резистентность к метронидазолу увеличилась с 30% в 1990—2000 гг. до 68% в 2020 г. Полученные данные по изменению чувствительности возбудителей одонтогенных флегмон к антибиотикам (антимикробным химиопрепаратам) позволили провести кардинальную коррекцию разработанного ранее алгоритма антимикробной химиотерапии при одонтогенных флегмонах в соответствии последней с классификацией ВОЗ — AWaRe. На основании чувствительности возбудителей одонтогенных флегмон выбраны эффективные препараты и их комбинации, составлен алгоритм антимикробной химиотерапии. **Заключение.** Наиболее целесообразным подходом к эмпирической антимикробной химиотерапии одонтогенных флегмон являются комбинации амоксициллина/клавуланата или цефалоспоринов III—IV поколения с производными имидазола, а также комбинации ципрофлоксацина с производными имидазола или монотерапия фторхинолонами III—IV поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин). Учитывая существенное снижение чувствительности бактерий к метронидазолу, при проведении комбинированной терапии рекомендуется добавлять производные имидазолов нового поколения (тинидазол, орнидазол). В качестве препаратов резерва эффективны доксициклин, хлорамфеникол и линезолид.

**Ключевые слова:** одонтогенная флегмона, челюстно-лицевая область, антибиотикорезистентность, антибиотикотерапия

R.V. Ushakov<sup>1</sup>,

Grand PhD in Medical Sciences, professor of the General and surgical dentistry Department

V.N. Tsarev<sup>2</sup>,

Grand PhD in Medical sciences, professor, head of the Microbiology, virology, immunology Department, director of the Medico-dental research Institute

## Justification of algorithms of antimicrobial chemotherapy in the complex treatment of phlegmon head and neck

**Abstract.** Among the inflammatory diseases of the maxillofacial region and neck, a large number of odontogenic phlegmon are detected, in the complex treatment of which antimicrobial chemotherapy plays an important role. **Objective:** to conduct a retrospective assessment (over

**T.G. Robustova**<sup>2</sup>,

Grand PhD in Medical Sciences, Honorary Professor

**E.V. Ippolytov**<sup>2</sup>,

Grand PhD in Medical sciences, professor of the Microbiology, virology, immunology Department

**A.A. Labazanov**<sup>2,3</sup>,

PhD in Medical Sciences, researcher at the Molecular biology research laboratory of the Medico-dental research Institute; maxillofacial surgeon, Scientific Director of Dentistry

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 125993, Moscow, Russia<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russia<sup>3</sup> Clinical Hospital No. 1 of Department of Presidential affairs, 121352, Moscow, Russia**FOR CITATION:**

**Ushakov R.V., Tsarev V.N., Robustova T.G., Ippolytov E.V., Labazanov A.A.** Justification of algorithms of antimicrobial chemotherapy in the complex treatment of phlegmon head and neck. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2021; 24 (3): 70–76 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_3\_69

**ВВЕДЕНИЕ**

Больные с воспалительной патологией челюстно-лицевой области (ЧЛО) составляют от 40 до 60% пациентов, обращающихся за стационарной стоматологической помощью. Среди них подавляющее большинство (60–80%) страдает флегмонами головы и шеи. В 3–28% случаев флегмоны ЧЛО и шеи имеют тенденцию к прогрессированию процесса, что нередко приводит к развитию угрожающих жизни осложнений, включая медиастиниты и одонтогенный сепсис [1–6].

По данным N.S. Fating и соавт., микроорганизмы, выделяемые при одонтогенных флегмонах (абсцессах), в 69,23% случаев были представлены смешанными ассоциациями аэробных и анаэробных видов и в 30,77% исключительно анаэробными, при этом авторы не выявили ни одного образца только с аэробными видами [7]. Среди факультативно-анаэробной группы преобладали альфа-гемолитические (микроаэрофильные) стрептококки — они были обнаружены в 70% случаев аэробного культивирования. Наиболее распространенными облигатно-анаэробными бактериями были представители семейства пептострептококков (41,37%) и группы бактероидов (8,63%), что подтверждается другими

the past 35 years) of the sensitivity of pathogens of spilled inflammatory processes of the soft tissues of the maxillofacial region and neck to antimicrobial drugs, as well as to develop algorithms for antimicrobial chemotherapy of phlegmon of the maxillofacial region. **Materials and methods.** The work analyzed antibioticograms performed for the period 1985–2020 using the same algorithm for determining the antibiotic resistance *in vitro* of representatives of the microbiota of a purulent (putrefactive-necrotic) inflammatory focus in phlegmons of the maxillofacial region and neck of odontogenic origin. Graphs of changes in the sensitivity of clinical strains of microorganisms were compiled. The obtained data on changes in the sensitivity of odontogenic phlegmon pathogens to antibiotics (antimicrobial chemotherapy) allowed us to make a cardinal correction of the previously developed algorithm for antimicrobial chemotherapy of odontogenic phlegmon in accordance with the latest WHO classification — AWaRe. A total of 800 antibioticograms were analyzed. **Results.** Based on the data obtained, graphs of changes in the sensitivity of clinical strains of microorganisms isolated from odontogenic phlegmon from 1985 to 2020 were compiled for each antibiotic. The average percentage of susceptible and resistant strains for each time period (ten years) was taken into account. The results obtained made it possible to obtain individual graphs for each antibiotic according to the number of susceptible/resistant strains isolated at the appropriate time intervals, which allowed us to assess the dynamics of resistance growth over the covered period. An increase in the number of amoxicillin-resistant strains was noted from 22% in 1990 to 60–65% in 2000–2010. The first strains resistant to amoxicillin/clavulanate in odontogenic infection were detected in 2005–2010 — their number was 5%, and now their number has increased by 2 times — 10%. Resistance to ceftriaxone has been reported since 2000 and was first detected in 2010, and then increased from 5% to 35% in 2020. Resistance to lincomycin and clindamycin increased progressively from 28% and 15% in 1990 to 60% and 40% in 2000 respectively, and remained at this level in 2010–2020. Metronidazole resistance increased from 30% in 1990–2000 to 68% in 2020. Based on the sensitivity of pathogens of odontogenic phlegmon, effective drugs and their combinations were selected and an algorithm of antimicrobial chemotherapy was developed. **Conclusion.** The most appropriate approach to empirical antimicrobial chemotherapy of odontogenic phlegmon is combinations of amoxicillin/clavulanate or cephalosporins of III–IV generations with imidazole derivatives, as well as combinations of ciprofloxacin with imidazole derivatives or monotherapy with fluoroquinolones of III-IV generations (levofloxacin, moxifloxacin). Given the significant decrease in the sensitivity of bacteria to metronidazole, it is recommended to add new-generation imidazole derivatives (tinidazole, ornidazole) during combination therapy. Doxycycline, chloramphenicol, and linezolid are effective as reserve drugs.

**Key words:** odontogenic phlegmon, maxillofacial region, antibiotic resistance, antibiotic therapy

исследователями [8–11], в том числе отечественными [5, 12].

Одонтогенные инфекции, как правило, полимикробны, однако анаэробы обычно превосходят аэробов по крайней мере в 4 раза [12–14]. При одонтогенных флегмонах у взрослых выделяется смешанная флора: *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.* (в том числе представители наиболее агрессивных родов *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*), *Fusobacterium spp.*, *Treponema spp.*, *Volinella spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* У детей преобладают *Peptostreptococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* Подавляющее большинство (75,8%) составляют облигатно-анаэробные и микроаэрофильные виды [12]. При гнилостно-некротической флегмоне дна полости рта выделяется полимикробная флора, включающая *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Treponema spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium spp.* [15].

В связи с большим видовым разнообразием и многокомпонентностью ассоциаций (4–7 и более видов) в комплексном лечении флегмон ЧЛО и шеи особое место занимает антимикробная химиотерапия, которая имеет ряд особенностей [14, 16]. Чувствительность

возбудителей одонтогенной инфекции к антибиотикам является определяющим фактором в выборе препарата для антимикробной химиотерапии. Так, во многих исследованиях последнего времени отмечается устойчивость микрофлоры, выделенной при флегмонах к  $\beta$ -лактамным антибиотикам [17].

N. Shakuя и соавт. отмечая, что амоксициллин обладает антимикробной активностью в отношении основных патогенов орофациальных одонтогенных инфекций, подчеркивает, что выработка  $\beta$ -лактамаз, которая нарастает в последние годы, ограничивает эффективность амоксициллина в отношении резистентных штаммов золотистого стафилококка, *Bacteroides*, *Prevotella* и *Porphyromonas* [18]. Причем тенденция к росту числа устойчивых к данной группе препаратов бактерий наблюдалась уже в течение нескольких десятилетий [13, 19–21]. Применение  $\beta$ -лактомазозащищенных пенициллинов может привести к безуспешности антибиотикотерапии и развитию осложнений [16, 22]. В ряде работ отмечается высокий уровень резистентности к клиндамицину и макролидам, что может потребовать адаптации режима антибиотиков в ближайшем будущем [23].

В качестве альтернативы предлагается использовать клиндамицин, цефалоспорины III–IV поколений, хлорамфеникол, фторхинолоны, линезолид или комбинации аминопенициллина с ингибитором  $\beta$ -лактамаз и др. [24–27].

Однако в некоторых работах отмечается достаточно высокая резистентность микроорганизмов, выделенных при флегмонах, к  $\beta$ -лактамным препаратам: в частности только 52% выделенных организмов были чувствительны к амоксициллину/клавуланату, 70% — к цефтриаксону [28]. Учитывая, что строгие анаэробные микроорганизмы имеют клиническое значение в развитии большинства одонтогенных флегмон ЧЛО, целесообразно назначать препараты группы имидазолов в составе комбинированной терапии и других вариантов комбинированной терапии [5, 12, 29, 30].

Это во многом согласуется с данными Комитета экспертов ВОЗ, который в 2017–2019 гг. провел анализ вариантов антибиотикотерапии для лечения в том числе «антибактериальные средства для лечения инфекций ротовой полости и зубных инфекций», которые были учтены в формировании новой классификации антибиотиков AWaRe.

Следует отметить, что существующие клинические рекомендации (протоколы), посвященные лечению одонтогенных воспалительных процессов мягких тканей ЧЛО содержат только общие рекомендации по выбору препарата и не содержат алгоритмы их назначения и применения:

- «Клинический протокол по диагностике и лечению воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области», утвержденный на заседании секции СтАР «Ассоциация челюстно-лицевых хирургов и хирургов-стоматологов» 21 апреля 2014 г.;
- «Клинические рекомендации. Абсцесс кожи лица. Флегмона лица. Флегмона и абсцесс полости рта».

утвержденные Общероссийской общественной организацией «Объединение специалистов в области челюстно-лицевой хирургии» в 2016 г.

В частности, не указывается такой важный компонент антибиотикотерапии, как назначение препарата до операции, что важно не только для купирования воспалительного процесса, но и для профилактики осложнений, связанных с транзитной бактериемией [13, 15], нет конкретных данных по применению ступенчатой антибиотикотерапии, за исключением единичных авторских работ [14, 31].

Оптимальным условием для проведения антибактериальной химиотерапии следует считать установление инфекционной этиологии процесса на основании соответствующих клинико-лабораторных данных. Однако далеко не всегда, тем более в первые дни болезни в условиях ургентной хирургии, удается определить этиологию воспалительного процесса, в том числе в полости рта или в ЧЛО (вид возбудителя) по клинической картине и результатам лабораторных исследований. В связи с этим антибиотики назначают на эмпирической основе [5, 12]. Эмпирический выбор одного или нескольких препаратов является результатом комплексной оценки факторов возбудителя, химиопрепарата и пациента [15].

Рациональный выбор эмпирического режима антибактериальной терапии невозможен без знаний об этиологической структуре инфекций и антибиотикорезистентности возбудителей, в том числе (учитывая изменение чувствительности к препаратам) актуальных данных.

**Цель работы** — провести ретроспективную оценку (за последние 35 лет) чувствительности возбудителей разлитых воспалительных процессов мягких тканей ЧЛО и шеи к антимикробным препаратам и разработать алгоритмы антимикробной химиотерапии при одонтогенных флегмонах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были проанализированы антибиотикограммы, выполненные на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии МГМСУ за 1985–2020 гг., с использованием однотипного алгоритма определения антибиотикорезистентности *in vitro* представителей микробиоты гнойно-воспалительного (гнилостно-некротического) очага при флегмонах ЧЛО и шеи одонтогенного происхождения. Основными базами поставки исследуемого материала (гнойный экссудат/раневое отделяемое) материала были центры клинической стоматологии МГМСУ, клиническая больница № 36 (Москва), клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ.

После выделения и идентификации аэробных, факультативно-анаэробных, анаэробных представителей микробиоты очага (операционной раны), определения приоритетных (доминирующих) видов традиционным методом определяли их чувствительность к антибиотикам (антимикробных химиопрепаратам). Для этого также использовали традиционный диско-диффузионный

метод и «кассетный» микрометод в условиях аэробного и анаэробного культивирования бактерий [14].

Результаты проведенного анализа были сгруппированы по десятилетиям и обработаны методом вариационной статистики для относительных величин в процентах [15]. Всего проанализировано 800 антибиотикограмм:

- 1985–1990 гг. – 156 проб;
- 1991–2000 гг. – 207 проб;
- 2001–2010 гг. – 221 проба;
- 2011–2020 гг. – 216 проб.

На основании полученных данных для каждого антибиотика были составлены графики изменения чувствительности клинических штаммов микроорганизмов, выделенных при одонтогенных флегмонах, начиная от 1985 до 2020 г. Учитывали средний процент чувствительных и резистентных штаммов за каждый временной отрезок (10 лет).

Полученные результаты позволили получить индивидуальные графики для каждого антибиотика по числу чувствительных/резистентных штаммов, выделенных в соответствующие временные промежутки, что позволило оценить динамику роста резистентности за охваченный период.

Для обоснования алгоритма применения антибиотика и их комбинации были разделены на препараты первого, второго эмпирического выбора и препараты резерва (применяемые только в крайних случаях) в соответствие последней с классификацией AWaRe, принятой ВОЗ в 2018 г. [The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use]. Полученные данные по изменению чувствительности возбудителей одонтогенных флегмон к антибиотикам (антимикробным химиопрепаратам) позволили провести кардинальную коррекцию разработанного ранее алгоритма антимикробной химиотерапии при одонтогенных флегмонах [31].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый блок сравнения включал группу из 5  $\beta$ -лактамовых антибиотиков: амоксициллина, амоксицилин/клавуланата, цефазолина, цефамандола и цефтриаксона. Отмечено увеличение числа резистентных к амоксицилину штаммов с 22% в 1990 г. до 60–65% в 2000–2010 гг. с максимальным числом в настоящее время – 80% резистентных штаммов. Устойчивость к лактамазозащищенному амоксицилину/клавуланату натрия определялась с 2000 г., при этом вначале не выявлено ни одного устойчивого штамма (до этого – только к оксациллину/метициллину, а число резистентных штаммов MRSA- и MRSE-стафилококков составило 10%). Что касается амоксициллина/клавуланата натрия, первые устойчивые штаммы к этому препарату при одонтогенной инфекции были выявлены в 2005–2010 гг. – их число составило 5%, а в настоящее время их количество увеличилось в 2 раза – до 10% (рис. 1).

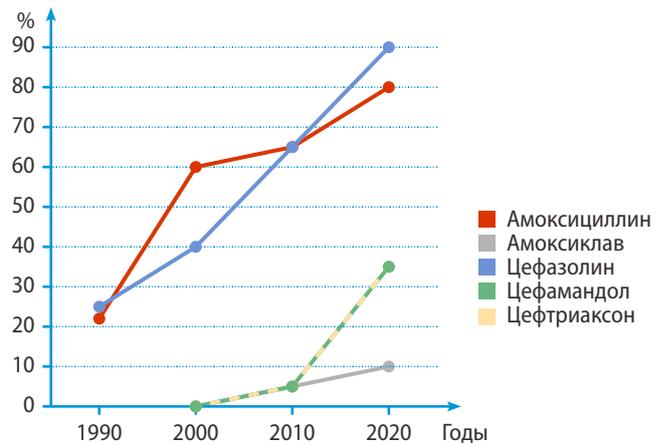


Рис. 1. Динамика резистентности штаммов, выделенных при флегмонах, к  $\beta$ -лактамам антибиотикам [Fig. 1. Dynamics of resistance of strains isolated during phlegmon to beta-lactam antibiotics]

Динамика резистентных штаммов по трем наиболее часто используемым цефалоспорином: цефазолину (II поколение), цефамандолу (III поколение) и цефтриаксону (IV поколение) – выглядела следующим образом. Резистентность к цефазолину увеличилась с 25% в 1990 г. до 65% в 2010 г. и достигла 90% в 2020 г. Цефамандол показал более обнадеживающие результаты – первые резистентные штаммы зафиксированы в 2010 г., что составило 5%, а в 2020 г. их было уже 35%. Резистентность к другому цефалоспорино III поколения – цефтриаксону – регистрировалась с 2000 г. (0%) и увеличилась с 5% в 2010 г. до 35% в 2020 г.

Полученные результаты анализа архивного материала позволили нам рекомендовать для лечения пациентов с флегмонами 3 препарата из этой группы: амоксициллин/клавуланат натрия, цефтриаксон и цефамандол.

Второй блок сравнительного анализа включал препараты группы линкозамидов и макролидов, которые наряду с  $\beta$ -лактамами антибиотиками широко применялись как препараты первой очереди при анаэробной инфекции головы и шеи (рис. 2). В исследование были включены линкомицин, клиндамицин, азитромицин,

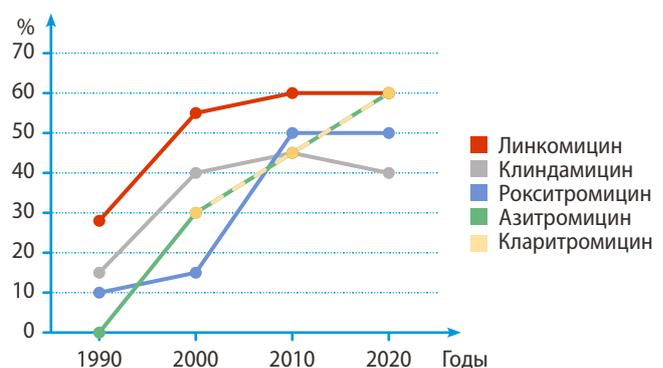


Рис. 2. Динамика резистентности штаммов, выделенных при флегмонах, к линкозамидам и макролидам [Fig. 2. Dynamics of resistance of strains isolated during phlegmons to lincosamides and macrolides]

рокситромицин и кларитромицин. Устойчивость к линкомицину и клиндамицину нарастала с 28% и 15% в 1990 г. до 60% и 40% в 2000 г. соответственно и оставалась на этом уровне в 2010–2020 гг. Устойчивость к рокситромицину имела тенденцию к росту от 10% в 1990 г. до 15% в 2000–2010 гг., а затем резко возросла до 50% к 2020 г. Данные по азитромицину регистрировались с 2000 г., а число резистентных штаммов увеличилось с 30% до 45% в 2010 г. и до 60% в 2020 г. Данные по кларитромицину регистрировались с 2010 г., а увеличение числа резистентных штаммов наблюдалось в 3 раза — с 20% в 2010 г. до 60% в 2020 г.

Третий блок сравнения составили ванкомицин, линезолид, доксициклин и хлорамфеникол (левомецетин). Доля резистентных к ванкомицину штаммов росла от 25% в 1990 г. до 30% в 2000 г. с резким скачком до 50% в 2010 г. и далее до 67,5% в 2020 г. Доксициклин и хлорамфеникол показали высокую чувствительность за весь период регистрации. Число резистентных штаммов составило 5% и 6% в 1990 г., 0% и 5% — в 2000 г., 5 и 10% в 2010–2020 гг. соответственно. Данные по линезолиду регистрировались с 2000 г., резистентные штаммы в данном массиве не выявлены (рис. 3).

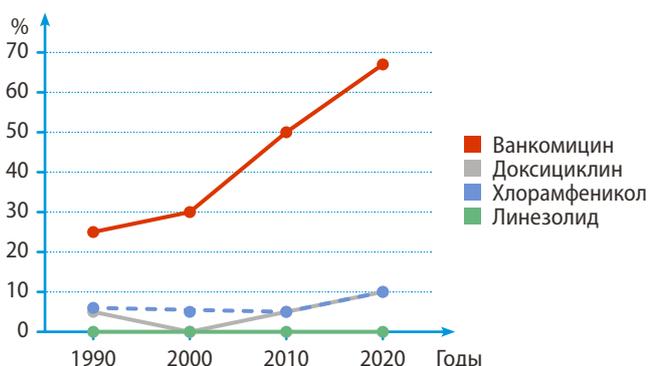


Рис. 3. Динамика резистентности штаммов, выделенных при флегмонах, к ванкомицину, доксициклину, хлорамфениколу, линезолиду

[Fig. 3. Dynamics of resistance of strains isolated during phlegmon to vancomycin, doxycycline, chloramphenicol, linezolid]

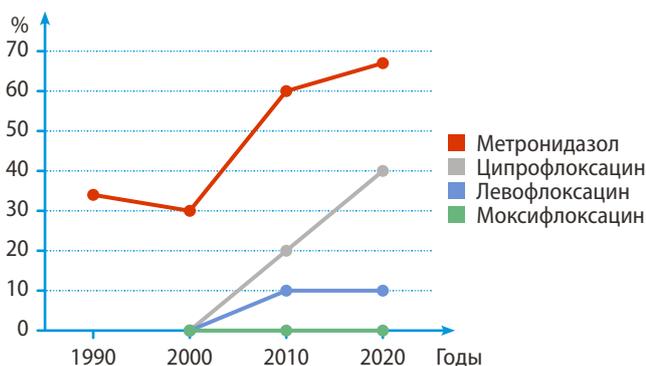


Рис. 4. Динамика резистентности штаммов, выделенных при флегмонах, к метронидазолу и фторхинолонам

[Fig. 4. Dynamics of resistance of strains isolated during phlegmons to metronidazole and fluoroquinolones]

Полученные результаты позволяют рекомендовать антибиотики широкого спектра (доксициклин и хлорамфеникол), а также линезолид для лечения тяжелых форм флегмон. Данные литературы подтверждают, что линезолид высокоэффективен при MRSA- и MRSE-стафилококковой этиологии процесса.

Четвертый блок составили антимикробные синтетические химиопрепараты из группы производных 5-нитроимидазола (метронидазол) и фторхинолонов — ципрофлоксацин (II поколение), левофлоксацин (III поколение) и моксифлоксацин (IV поколение). Регистрация данных осуществлялась с 2000 г. К ципрофлоксацину резистентные штаммы определялись с 2010 г. — 20%, а в 2020 г. этот показатель увеличился в 2 раза до 40%. К левофлоксацину резистентные штаммы определены также с 2010 г. — 10% и оставались на этом уровне в 2020 г. К моксифлоксацину резистентные штаммы в данном массиве не выявлены за весь период наблюдения с 2000 по 2020 г. (рис. 4).

Полученные результаты позволили нам рекомендовать перечисленные препараты из группы фторхинолонов для монотерапии одонтогенных флегмон, а 5-нитроимидазолы использовать только как дополнительные препараты в комбинации с  $\beta$ -лактамами антибиотиками или в сочетании с фторхинолонами (преимущественно с ципрофлоксацином).

По результатам анализа чувствительности микробиома одонтогенных флегмон был составлен алгоритм антимикробной химиотерапии. Учитывали следующие параметры: спектр антимикробного действия охватывающий возбудителей заболевания (в том числе полимикробный характер микробиота), наличие формы выпуска препарата для инъекционного применения и приема внутрь (для возможности проведения ступенчатой терапии, относительно невысокие побочные действия). Обращали внимание на совместимость препаратов, включая возможность проведения комбинированной антимикробной химиотерапии. Кроме этого, учитывали распространенность процесса (1–2 и более клетчаточных пространств), характер течения, включая гнилостно-некротические флегмоны, так как это существенно влияет на прогноз заболевания, во многом определяет тактику и антимикробной химиотерапии (см. таблицу).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как следует из представленных результатов наших исследований, наиболее целесообразным подходом к эмпирической антимикробной химиотерапии флегмон, являются комбинации амоксициллина/клавуланата или цефалоспоринов III–IV поколения с производными имидазола, а также комбинации ципрофлоксацина с производными имидазола или монотерапия фторхинолонами III–IV поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин), которые оказывают бактерицидное действие практически на весь спектр микробиоты гнойной раны ЧЛО.

**Алгоритм эмпирической антимикробной химиотерапии при одонтогенных флегмонах челюстно-лицевой области\* (коды МКБ-10: K12.2 — флегмона и абсцесс полости рта, L03.2 — флегмона лица)**  
**[Algorithm of empirical antimicrobial chemotherapy for odontogenic phlegmon of the maxillofacial region (ICD-10 codes: K12.2 — phlegmon and abscess of the oral cavity, L03.2 — facial phlegmon)]**

| Лечебные и диагностические манипуляции  | Препарат и дозировка   |
|---|--|
| <p><b>1—2 клетчаточных пространства</b></p> <p>Ступенчатая антимикробная терапия. Первое введение не менее чем за 30 минут до хирургического вмешательства, далее от 5 до 7 суток***</p>  | <p><b>Первый эмпирический выбор**</b></p> <p>Ампициллин 0,5 г внутримышечно 4 раза в сутки и тинидазол 0,5 г внутрь 2 раза в сутки, или амоксициллин по 1 г внутримышечно 2 раза в сутки и 5-нитроимидазолы по схеме. Далее — ампициллин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки и тинидазол 0,5 г внутрь 2 раза в сутки.</p> <p>Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутримышечно 3 раза в сутки 1—3 дня, далее — 2 раза в сутки по 0,85—1 г (возможна диспергируемая форма).</p> <p>Ампициллин/сульбактам 1,5—2 г внутримышечно, внутривенно 4 раза в течение 1—3 суток, далее — 0,75 г внутрь 2 раза в сутки.</p> <p>Клиндамицин 0,3 г внутримышечно 2 раза в сутки в течение 2—3 дней, далее — 0,15 г внутрь 4 раза в сутки.</p> <p><b>Второй эмпирический выбор</b></p> <p>Цефотаксим 1 г внутримышечно, 2 раза в сутки, далее цефиксим 0,4 г в сутки в 1—2 приема.</p> <p>Цефепим 1 г внутримышечно или внутривенно 2 раза в сутки. Далее цефиксим 0,4 г в сутки в 1—2 приема.</p> <p>Цефазолин 1 г внутримышечно или внутривенно 2—3 раза в сутки, цефиксим 0,4 г в сутки в 1—2 приема.</p> <p>Возможна комбинация цефалоспоринов с 5-нитроимидазолами — метронидазолом, орнидазолом, тинидазолом</p>   |
| <p><b>При распространенных тяжелых и среднетяжелых процессах Распространение на 2—3 и более клетчаточных пространства</b></p> <p>Ступенчатая, ступенчатая последовательная антибиотикотерапия***. Длительность в зависимости от тяжести от 7 до 14 суток****. Комбинированная терапия</p> | <p><b>Первый эмпирический выбор: **</b></p> <p>Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно 3 раза в сутки 1—3 дня, далее 1 г 2 раза в сутки.</p> <p>Ампициллин/сульбактам 1,5—2 г внутримышечно, внутривенно 4 раза в сутки 1—3 дня, далее — 0,75 г внутрь — 2 раза в сутки.</p> <p>Клиндамицин 0,3 г внутримышечно 2 раза в сутки в течение 2—3 дней, далее — 0,15 г внутрь 4 раза в сутки.</p> <p>Цефазолин 1 г внутримышечно или внутривенно 2—3 раза в сутки до 5 суток. Далее цефиксим 0,4 г в сутки в 1—2 приема.</p> <p>Цефепим 1,0 г внутримышечно или внутривенно 2 раза в сутки до 5 суток. Далее цефиксим 0,4 г в сутки в 1—2 приема.</p> <p>Возможна комбинация цефалоспоринов с 5-нитроимидазолами — метронидазолом, орнидазолом, тинидазолом.</p> <p>Моксифлоксацин 0,4 г внутривенно 1 раз в день до 5 суток, далее — 0,4 г внутрь 1 раз в день.</p> <p>Левифлоксацин 0,5 г внутривенно капельно 1 раз в день до 5 суток, далее — 1 г внутрь 1 раз в день.</p> <p><b>Второй эмпирический выбор:</b></p> <p>Цефоперазон/сульбактам 2 г внутривенно или внутримышечно 2 раза в сутки до 5 суток. Далее ампициллин/сульбактам 0,75 г внутрь 2 раза в сутки.</p> <p>Моксифлоксацин 0,4 г внутривенно 1 раз в сутки до 5 дней, далее — 0,4 г внутрь 1 раза в сутки (возможна комбинация с 5-нитроимидазолами).</p> <p>Левифлоксацин 0,5 г внутривенно капельно 1 раз в сутки до 5 суток, далее — 1 г внутрь 1 раза в сутки (возможна комбинация с 5-нитроимидазолами).</p> <p>Доксициклин 0,1 г 1 раз в день внутривенно капельно до 5 дней, далее — 0,1 г внутрь 1 раз в день.</p> <p>Хлорамфеникол 1 г внутривенно или внутримышечно 3—4 раза в сутки до 5 дней, далее — 0,5 г внутрь 3—4 раза в день.</p> |
| <p><b>Гнилостно-некротическая флегмона (ангина Жансуля—Людвига)</b></p> <p>Деэскалационная терапия. Ступенчатая, ступенчатая последовательная антибиотикотерапия. Длительность в зависимости от тяжести от 10 до 21 суток****. Комбинированная терапия</p>                                | <p>Цефоперазон/сульбактам 2 г внутривенно или внутримышечно 2 раза в сутки в течение 5—7 дней. Далее ампициллин/сульбактам 0,75 г внутрь 2 раза в сутки.</p> <p>Моксифлоксацин 0,4 г внутривенно 1 раз в сутки и метронидазол 0,5 г внутривенно (вводить раздельно) в течение 5—7 дней. Далее моксифлоксацин 0,4 г внутрь 1 раз в день и метронидазол 0,5 г 2 раза в сутки (или тинидазол 0,5 г внутрь 2 раза в сутки), не более 21 дня суммарно.</p> <p>Линезолид и метронидазол по 0,5 г внутривенно (вводить раздельно) до 7 дней. Далее моксифлоксацин 0,4 г внутрь или ципрофлоксацин 0,5 г с тинидазолом 0,6 г внутрь 2 раза в сутки.</p> <p>Доксициклин 0,1 г 1 раз в день внутривенно капельно и метронидазол 0,5 г внутривенно (вводить раздельно) в течение 5—7 дней. Далее доксициклин 0,1 г внутрь 1 раз в день и метронидазол 0,5 г 2 раза в сутки (или тинидазол 0,5 г внутрь 2 раза в сутки).</p> <p>Левифлоксацин 0,5 г внутривенно капельно 1 раз в сутки и клиндамицин 0,3 г внутримышечно 2 раза в сутки до 5—7 дней. Далее левифлоксацин 1 г внутрь 1 раз в день и клиндамицин 0,15 г внутрь 4 раза в сутки.</p>   |

*Примечание: \* — алгоритмы антимикробной химиотерапии при аденофлегмоне — в алгоритме по лимфаденитам; \*\* — при отсутствии эффекта производится замена через 2—3 суток на препарат второго эмпирического выбора; \*\*\* — в тяжелых случаях возможно сразу назначение препаратов второго эмпирического выбора; \*\*\*\* — критерии для завершения антимикробной химиотерапии: стойкая положительной динамики состояния пациента, исчезновения местных и общих симптомов воспаления, нормализация показателей крови, снижение уровня микроорганизмов ниже критического уровня.*

Учитывая существенное снижение чувствительности бактерий к метронидазолу, при проведении комбинированной терапии рекомендуется добавлять производные имидазолов нового поколения (тинидазол, орнидазол) для более эффективного воздействия на анаэробную микрофлору гнойной раны ЧЛЮ.

В качестве препаратов второго эмпирического выбора могут быть рекомендованы доксициклин, хлорамфеникол и линезолид. Последний особенно при наличии в ассоциациях устойчивых штаммов стафилококков.

Продолжительность курса, комбинирование препаратов зависит от тяжести воспалительного процесса. Вместе с тем ступенчатый принцип назначения препаратов является ведущим, причем первое введение выбранного антибиотика должно быть осуществлено до проведения хирургического лечения.

Назначение макролидных антибиотиков, ванкомицина и аминогликозидов (гентамицин, амикацин и др.) может быть мотивировано только результатами микробиологического исследования с подтверждением чувствительности приоритетных патогенов к данным препаратам у конкретного пациента, что в условиях дефицита времени в практике urgentной челюстно-лицевой хирургии на сегодняшний день практически невозможно.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 30.05.2021      **Принята в печать:** 08.07.2021

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Received:** 30.05.2021      **Accepted:** 08.07.2021

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

.....

- Губин М.А., Харитонов Ю.М.** Осложнения одонтогенных воспалительных заболеваний. — В кн.: Робустова Т.Г. (ред.) Одонтогенные воспалительные заболевания. — М.: Медицина, 2006. — С. 498—577 [Gubin M.A., Kharitonov Yu.M. Complications of odontogenic inflammatory diseases. — In: Robustova T.G. (ed.) Odontogenic inflammatory diseases. — Moscow: Medicine, 2006. — Pp. 498—577 (In Russ.)].
- Янушевич О.О., Ахмедов Г.Д., Панин А.М., Арутюнов С.Д., Царев В.Н.** Микроэкология полости рта и инфекционно-воспалительные осложнения в хирургической стоматологии. — М.: Практическая медицина, 2019. — 192 с. [Yanushevich S.A., Ahmedov G.D., Panin A.M., Arutyunov S.D., Tsarev V.N. The microecology of the oral cavity and infectious-inflammatory complications in surgical dentistry. — Moscow: Practical medicine, 2019. — 192 p. (In Russ.)].
- Kinzer S., Pfeiffer J., Becker S., Ridder G.J.** Severe deep neck space infections and mediastinitis of odontogenic origin: clinical relevance and implications for diagnosis and treatment. — *Acta Otolaryngol.* — 2009; 129 (1): 62—70. PMID: 18607917
- Sakamoto H., Karakida K., Otsuru M., Arai M., Shimoda M.** A case of brain abscess extended from deep fascial space infection. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* — 2009; 108 (3): e21—5. PMID: 19716487
- Кулаков А.А. (ред.)** Челюстно-лицевая хирургия: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 692 с. [Kulakov A.A. (ed.) Maxillofacial surgery: national guidelines. — Moscow: GEOTAR-Media, 2019. — 692 p. (In Russ.)].
- Dai T.G., Ran H.B., Qiu Y.X., Xu B., Cheng J.Q., Liu Y.K.** Fatal complications in a patient with severe multi-space infections in the oral and maxillofacial head and neck regions: A case report. — *World J Clin Cases.* — 2019; 7 (23): 4150—6. PMID: 31832421
- Fating N.S., Saikrishna D., Kumar G.S.V., Shetty S.K., Rao M.R.** Detection of Bacterial Flora in Orofacial Space Infections and Their Antibiotic Sensitivity Profile. — *J Maxillofac Oral Surg.* — 2014; 13 (4): 525—32. PMID: 26225023
- Brook I.** Spectrum and treatment of anaerobic infections. — *J Infect Chemother.* — 2016; 22 (1): 1—13. PMID: 26620376
- Arias-Chamorro B., Contreras-Morillo M., Acosta-Moyano A., Ruiz-Delgado F., Bermudo-Añino L., Valiente-Álvarez A.** Multiple odontogenic abscesses. Thoracic and abdomino-perineal extension in an immuno competent patient. — *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* — 2011; 16 (6): e772—5. PMID: 21217616
- Kohli M., Mathur A., Kohli M., Siddiqui S.R.** In vitro evaluation of microbiological flora of orofacial infections. — *J Maxillofac Oral Surg.* — 2009; 8 (4): 329—33. PMID: 23139538
- Rao D.D., Desai A., Kulkarni R.D., Gopalkrishnan K., Rao C.B.** Comparison of maxillofacial space infection in diabetic and nondiabetic patients. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* — 2010; 110 (4): e7—12. PMID: 20656528
- Царев В.Н., Лабазанов А.А., Ипполитов Е.В., Шулаков В.В., Пашков Е.П.** Проблема устойчивости возбудителей одонтогенной инфекции к антибиотикам и разработка экспресс-метода выявления резистентных штаммов. — *Клиническая стоматология.* — 2016; 4 (80): 46—51. [Tsarev V.N., Labazanov A.A., Ippolitov E.V., Shulakov V.V., Pashkov E.P. The problem of resistance of odontogenic infection pathogens to antibiotics and development of rapid methods of identifying resistant strains. — *Clinical Dentistry (Russia).* — 2016; 4 (80): 46—51 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 27389670
- Kin L.X., Butler C.A., Slakeski N., Hoffmann B., Dashper S.G., Reynolds E.C.** Metabolic cooperativity between *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola*. — *J Oral Microbiol.* — 2020; 12 (1): 1808750. PMID: 32944158
- Belstrøm D.** The salivary microbiota in health and disease. — *J Oral Microbiol.* — 2020; 12 (1): 1723975. PMID: 32128039
- Ушаков Р.В., Царев В.Н.** Антимикробная терапия в стоматологии. Принципы и алгоритмы. — М.: Практическая медицина, 2019. — 240 с. [Ushakov R.V., Tsarev V.N. Antimicrobial therapy in dentistry. Principles and algorithms. — Moscow: Practical medicine, 2019. — 240 p. (In Russ.)].
- Binta B., Patel M.** Detection of cfxA2, cfxA3, and cfxA6 genes in beta-lactamase producing oral anaerobes. — *J Appl Oral Sci.* — 2016; 24 (2): 142—7. PMID: 27119762
- Kohli M., Mathur A., Kohli M., Siddiqui S.R.** In vitro evaluation of microbiological flora of orofacial infections. — *J Maxillofac Oral Surg.* — 2009; 8 (4): 329—33. PMID: 23139538

18. **Shakya N., Sharma D., Newaskar V., Agrawal D., Shrivastava S., Yadav R.** Epidemiology, microbiology and antibiotic sensitivity of odontogenic space infections in Central India. — *J Maxillofac Oral Surg.* — 2018; 17 (3): 324—31. PMID: 30034150
19. **Tancawan A.L., Pato M.N., Abidin K.Z., Asari A.S.M., Thong T.X., Kochhar P., Mуганурмат C., Twynholm M., Barker K.** Amoxicillin/clavulanic acid for the treatment of odontogenic infections: A randomised study comparing efficacy and tolerability versus clindamycin. — *Int J Dent.* — 2015; 2015: 472470. PMID: 26300919
20. **Teoh L., Cheung M.C., Dashper S., James R., McCullough M.J.** Oral antibiotic for empirical management of acute dentoalveolar infections—A systematic review. — *Antibiotics (Basel).* — 2021; 10 (3): 240. PMID: 33670844
21. **Poeschl P.W., Crepez V., Russmueller G., Seemann R., Hirschl A.M., Ewers R.** Endodontic pathogens causing deep neck space infections: clinical impact of different sampling techniques and antibiotic susceptibility. — *J Endod.* — 2011; 37 (9): 1201—5. PMID: 21846534
22. **Flynn T.R., Shanti R.M., Hayes C.** Severe odontogenic infections, part 2: prospective outcomes study. — *J Oral Maxillofac Surg.* — 2006; 64 (7): 1104—13. PMID: 16781344
23. **Poeschl P.W., Spusta L., Russmueller G., Seemann R., Hirschl A., Poeschl E., Klug C., Ewers R.** Antibiotic susceptibility and resistance of the odontogenic microbiological spectrum and its clinical impact on severe deep space head and neck infections. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* — 2010; 110 (2): 151—6. PMID: 20346713
24. **Falagas M.E., Siakavellas E.** Bacteroides, Prevotella, and Porphyromonas species: a review of antibiotic resistance and therapeutic options. — *Int J Antimicrob Agents.* — 2000; 15 (1): 1—9. PMID: 10856670
25. **Сипкин А.М., Давыдов И.А., Ахтямов Д.В., Благих О.Е.** Одонтогенные гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: современный взгляд на лечение и реабилитацию. — *Клиническая стоматология.* — 2018; 2 (86): 66—9.
- [Sipkin A.M., Davydov I.A., Akhtyamov D.V., Blagikh O.E. Odontogenic purulent-inflammatory diseases of maxillofacial area: modern view on treatment and rehabilitation. — *Clinical Dentistry (Russia).* — 2018; 2 (86): 66—9 (In Russ.)). DOI: 10.37988/1811—153X\_2018\_2\_66
26. **Sebastian A., Antony P.G., Jose M., Babu A., Sebastian J., Kunnilathu A.** Institutional microbial analysis of odontogenic infections and their empirical antibiotic sensitivity. — *J Oral Biol Craniofac Res.* — 2019; 9 (2): 133—8. PMID: 30847273
27. **López-González E., Vitales-Noyola M., González-Amaro A.M., Méndez-González V., Hidalgo-Hurtado A., Rodríguez-Flores R., Pozos-Guillén A.** Aerobic and anaerobic microorganisms and antibiotic sensitivity of odontogenic maxillofacial infections. — *Odontology.* — 2019; 107 (3): 409—417. PMID: 30758697
28. **Adamson O.O., Adeyemi M.O., Gbotolorun O.M., Oduyebo O.O., Odeniyi O., Adeyemo W.L.** Comparison of sensitivity of bacteria isolated in odontogenic infections to ceftriaxone and amoxicillin-clavulanate. — *Afr Health Sci.* — 2019; 19 (3): 2414—20. PMID: 32127812
29. **Bahl R., Sandhu S., Singh K., Sahai N., Gupta M.** Odontogenic infections: microbiology and management. — *Contemp Clin Dent.* — 2014; 5 (3): 307—11. PMID: 25191064
30. **Bogacz M., Morawiec T., Śmieszek-Wilczewska J., Janowska-Bogacz K., Bubilek-Bogacz A., Rój R., Pino-cy K., Mertas A.** Evaluation of drug susceptibility of microorganisms in odontogenic inflammations and dental surgery procedures performed on an outpatient basis. — *Biomed Res Int.* — 2019; 2019: 2010453. PMID: 31687380
31. **Шулаков В.В., Царев В.Н., Смирнов С.Н.** Современные алгоритмы диагностики и лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. — М.: МГМСУ, 2012. — 77 с.
- [Shulakov V.V., Tsarev V.N., Smirnov S.N. Modern algorithms for the diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the maxillofacial region. — Moscow: Moscow State University of Medicine and Dentistry, 2012. — 77 p. (In Russ.)]