

Гуменюк В. О.

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Результати визначення профілю резистентності патогенних мікроорганізмів порожнини рота до антимікробних препаратів у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом на етапі підготовки до дентальної імплантації: одноцентрове пілотне дослідження

▷ **Анотація.** Хронічний генералізований пародонтит (ХГП) є однією з найбільш поширених патологій зубо-щелепної системи та становить суттєвий ризик для успішної остеointegraції дентальних імплантатів. Наявність патогенних антибіотикорезистентних мікроорганізмів у пародонтальних кишнях підвищує ризик післяопераційних ускладнень. Попри важливість цього чинника, локальні дані щодо антибіотикорезистентності оральної мікробиоти у пацієнтів із ХГП залишаються недостатніми.

Мета: визначити профіль антибіотикорезистентності патогенних мікроорганізмів порожнини рота у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом на етапі підготовки до дентальної імплантації.

Матеріали та методи. Проведено одноцентрове проспективне пілотне дослідження за участю 27 пацієнтів віком 36–60 років із підтвердженим ХГП, у яких планувалася дентальна імплантація. Забір матеріалу здійснювали із пародонтальних кишень ≥ 4 мм та ділянок запланованої імплантації. Аеробну та анаеробну мікрофлору ідентифікували за допомогою автоматизованої системи Phoenix M50 та тест-систем API. Чутливість до антимікробних препаратів визначали згідно з настановами EUCAST/CLSI.

Результати. Найвищу антимікробну активність продемонстрували цефепім і меропенем (чутливість 51,9 % ізолятів), тоді як цефуроксим та цефотаксим були ефективними у 44,4 % випадків. Пеніцилін був дієвим лише щодо третини ізолятів, переважно *Streptococcus* spp., *Enterobacter cloacae* та *Pseudomonas putida* демонстрували повну резистентність. Кліндаміцин, глікопептиди та метронідазол виявляли вибірково активність залежно від виду мікроорганізмів, а *Prevotella* spp. зберігали чутливість до меропенему та інгібіторозахищених пеніцилінів.

Висновки. У пацієнтів із ХГП, які готуються до дентальної імплантації, виявлено високий рівень резистентності *Enterobacter cloacae* та *Pseudomonas putida* до пеніцилінів, лінкозамідів і глікопептидів, що обмежує можливість їх застосування для емпіричної терапії. Найбільш перспективними препаратами виявилися β -лактами широкого спектра та карбапенеми. Результати підкреслюють необхідність подальших багатоцентрових досліджень для уточнення регіональних профілів антибіотикорезистентності.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, хронічний генералізований пародонтит, дентальна імплантація, патогенна мікрофлора порожнини рота, антибіотики.



Вступ

Хронічний генералізований пародонтит (ХГП) є однією з найпоширеніших патологій зубощелепної системи, яка безпосередньо впливає на результати проведення дентальної імплантації [1–3] та підвищує ризик розвитку післяопераційних ускладнень, погіршуючи довгостроковий прогноз остеointegraції імплантатів [4–6]. Тому вже на етапі підготовки до імплантації надзвичайно важливим є забезпечити контроль мікробного навантаження та зниження частки патогенних штамів із високим рівнем антибіотикорезистентності.

Сучасні дослідження свідчать про зростання частоти антибіотикорезистентності серед типових патогенів порожнини рота, як-от *Streptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Klebsiella* spp. та ін [7–10]. Наявність резистентних штамів у пацієнтів із ХГП має особливе клінічне значення, оскільки антибіотики часто застосовуються як системна або локальна ад'ювантна терапія, а також у режимі антибіотикопрофілактики перед дентальною імплантацією. Зниження ефективності стандартних схем антибіотикопрофілактики може підвищувати частоту післяопераційних ускладнень і впливати на довгостроковий прогноз встановлених імплантатів.

Попри це, локальні дані щодо антибіотикорезистентності оральної мікробіоти саме у пацієнтів із ХГП, які готуються до дентальної імплантації, залишаються вкрай фрагментарними. Більшість доступних публікацій стосуються загальної стоматологічної популяції або окремих груп із гострими одонтогенними інфекціями [11–13]. Водночас, профіль резистентності у пацієнтів із ХГП може істотно відрізнятись, зважаючи на тривалість захворювання, попередній досвід використання антимікробних препаратів та особливості локальної екології пародонтальних кишень [10]. Тому певної практичної цінності набувають пілотні дослідження, виконані в умовах одного клінічного центру, сфокусовані саме на пацієнтах із чітко окресленою патологією або запитом на лікування; включають аналіз всього спектру мікроорганізмів порожнини рота; використовують для інтерпретації профілів чутливості сучасні підходи (ієрархічна кластеризація, Heatmap), що дозволяє схарактеризувати локальний профіль антибіотикорезистентності й надалі використовувати ці дані для оптимізації схем антибіотикопрофілактики перед імплантацією.

Мета дослідження: визначити профіль резистентності аеробних та анаеробних мікроорганізмів порожнини рота до антимікробних препара-

тів у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом на етапі підготовки до дентальної імплантації.

Матеріали та методи

Дослідження виконано як одноцентрове проспективне пілотне. **Протокол відповідає вимогам Гельсінської декларації (2013) [14] щодо проведення біомедичних досліджень.** Проведення лабораторних досліджень здійснювали за інформованою згодою пацієнтів. Критерії включення: наявність клінічно та рентгенологічно підтвердженого ХГП; відсутність системної антибіотикотерапії протягом попередніх трьох місяців; відсутність загальних протипоказань до імплантації.

До групи дослідження увійшли 27 пацієнтів із ХГП віком 36–60 років, у яких заплановано дентальну імплантацію. Дослідження проведено на базі КП КНП Київська стоматологія, лабораторний етап виконувався із залученням лабораторії Діла, м. Київ. Матеріал для мікробіологічного аналізу відбирали з пародонтальних кишень ≥ 4 мм та ділянок планованої імплантації (за потреби — під час відкритого кюретажу) та поміщали у гелеве транспортне середовище Amies. Посів біологічного матеріалу для виділення аеробів здійснювався на неселективне середовище (Колумбійський агар з додаванням 5 % баранячої крові) та селективні (агар Ендо — для виділення ентеробактерій та грам-негативних неферментуючих бактерій; жовточно-сольовий агар — для виділення стафілококів). Ідентифікація відбувалась за допомогою автоматизованої мікробіологічної системи Phoenix M50. Принцип ідентифікації — біохімічні тести на ферментацію, окислення, розщеплення та гідроліз різноманітних субстратів, також хромогенних та флуорогенних. Для вибору відповідної ідентифікаційної панелі проводилось фарбування за Грамом виділеного мікроорганізму. Для ідентифікації грам-позитивної мікрофлори використовуються панелі PMIC/ID, SMIC/ID. Для грам-негативної мікрофлори — NMIC/ID. Визначення чутливості до антибіотиків проводилось методом МІК (мінімальних інгібувальних концентрацій) з використанням тих самих панелей (PMIC/ID, SMIC/ID, NMIC/ID).

Посів біологічного матеріалу на наявність анаеробної мікрофлори здійснювався на середовища Вілкінса-Чалгріна (грам-позитивна та грам-негативна анаеробна мікрофлора), Колумбійський агар з 5 % баранячої крові (аеротолерантний контроль) та тіогліколевий бульйон (середовище накопичення). Умови росту — анае-

робні. Ідентифікація виділених збудників відбувалася за допомогою біохімічних ідентифікаційних тест-систем API A (bioMérieux, Франція).

Визначення чутливості виділених ізолятів до антимікробних препаратів виконувалось диско-дифузійним методом за стандартами EUCAST із використанням низки антибактеріальних препаратів, які рутинно використовуються в стоматологічній практиці або можуть бути розглянуті як резервні при важких одонтогенних інфекціях, а саме: β-лактаміні пеніциліни (амоксацилін, амоксицилін/клавуланат, ампіцилін), цефалоспориної II та III покоління (цефуроксим, цефотаксим, цефепім, цефтазидим, цефтріаксон); карбапенеми (іміпенем, меропенем, ертапенем, доріпенем); аміноглікозиди (гентаміцин, (Gentamicin-Syn), амікацин, стрептоміцин); фторхінолони (левофлоксацин, ципрофлоксацин); макроліди (азітроміцин), глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін), лінкозамід (кліндаміцин), метронідазол, лінезолід, фузидієву кислоту, нітрофурантоїн та триметоприм/сульфаметоксазол.

Чутливість інтерпретували за критеріями EUCAST/CLSI як S (чутливий), I (проміжний), R (резистентний). Для подальшого аналізу результату було представлено у напівкількісній формі.

На основі агрегованих даних для кожного виду мікроорганізмів було побудовано матрицю «мікроорганізм-антибіотик», за якою сформовано теплову карту (Heatmap) чутливості та виконано ієрархічну кластеризацію антибіотиків методом Уорда (Ward's method) з використанням евклідової відстані для оцінки подібності спектрів антимікробної активності. Усі етапи обробки та візуалізації даних здійснювали із

застосуванням стандартних інструментів аналізу, з огляду на пілотний одноцентровий характер дослідження та обмежену вибірку.

Результати та обговорення

За результатами аналізу активності антимікробних препаратів стосовно мікрофлори порожнини рота найвищу ефективність продемонстрували цефепім та меропенем, кожен із яких був чутливим для 14 із 27 ізолятів (51,9%). Цефуроксим і цефотаксим виявили чутливість у 12 ізолятів (44,4%). Пеніцилін забезпечував чутливість лише у третини ізолятів (33,3%), переважно серед *Streptococcus* spp., тоді як *Enterobacter cloacae* та *Pseudomonas putida* демонстрували повну резистентність до нього. Кліндаміцин був ефективним переважно щодо стрептококів та *Prevotella* spp. (25,9% усіх ізолятів), але не діяв на грамнегативні аероби. Глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін) зберігали активність щодо грампозитивних коків, проте були неефективними проти *Enterobacter cloacae* і *Pseudomonas putida*. Метронідазол виявив активність лише щодо анаеробних *Prevotella* spp.

Візуалізація активності антибактеріальних препаратів шляхом створення теплової карти (Heatmap) чутливості мікроорганізмів до основних антибіотиків представлена на рис 1. Даний інструмент дозволяє візуально оцінити, які комбінації «мікроорганізм-антибіотик» є найбільш ефективними. Світлі (жовто-зелені) клітини ілюструють, що більша кількість ізолятів даного виду є чутливою до конкретного антибіотика, тоді як темні (синьо-фіолетові) — що більшість ізолятів є резистентними. Так, *Streptococcus mitis* вирізняється високою чутливістю до цефепіму,

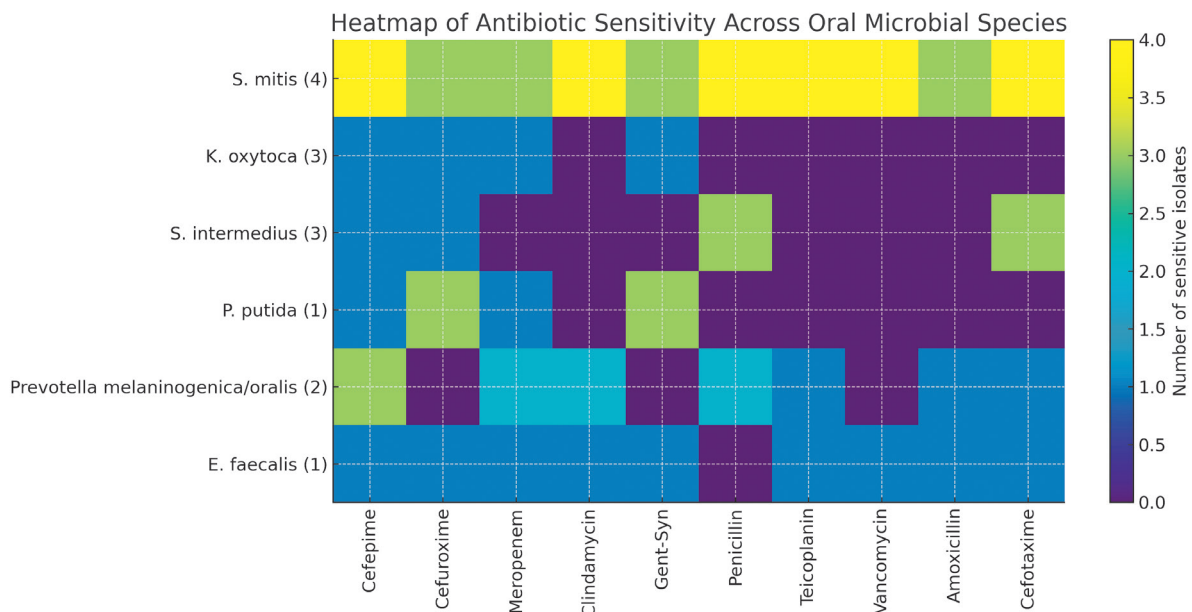


Рис. 1. Чутливість основних видів оральних мікроорганізмів до антибіотиків

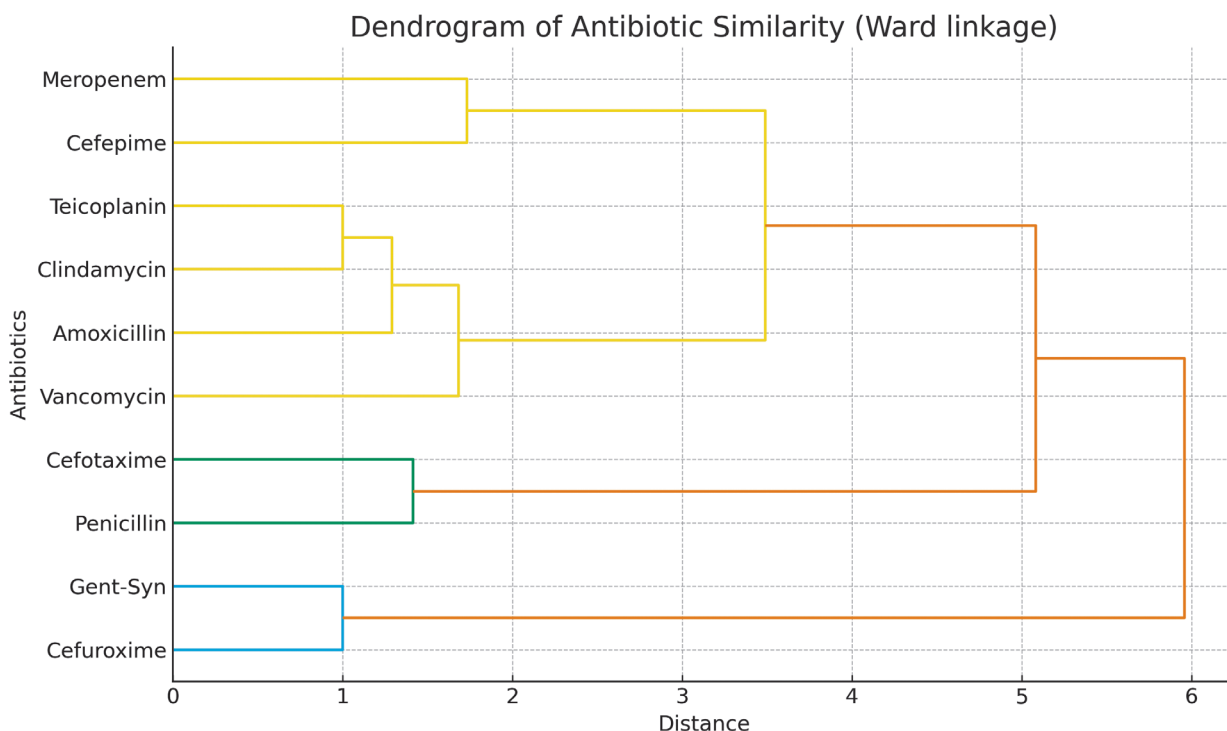


Рис. 2. Кластерний аналіз активності антимікробних препаратів

цефотаксиму, цефуроксиму та пеніциліну (світлі блоки), тоді як *Klebsiella pneumoniae* та *Enterobacter cloacae* демонструють темні клітини для пеніциліну, амоксициліну та кліндаміцину, що свідчить про їхню резистентність. *Prevotella* spp. мають змішаний профіль: вони чутливі до меропенему та інгібіторозахищених пеніцилінів, але часто резистентні до пеніциліну без інгібітора. Таким чином, Heatmap наочно показує, який спектр дії притаманний тим або іншим антибіотикам: широкий, вузький або фрагментарний.

Певний інтерес представляє також структура подібності антибіотиків за їх профілем активності (рис. 2). Дендрограма за методом Уорда групує антибіотики, які мають схожі профілі чутливості, в рамках спільних кластерів, дозволяючи зрозуміти, які антибіотики демонструють подібну активність щодо ізолятів.

Перший великий кластер сформували β-лактами широкого спектра та карбапенем: цефепім, цефотаксим, цефуроксим і меропенем. Це показує їхній близький спектр активності та високий рівень чутливості серед більшості протестованих ізолятів. Другий кластер об'єднує пеніцилін і амоксицилін, які, попри ефективність щодо *Streptococcus* spp., виявилися практично неефективними проти *Enterobacter cloacae* та *Pseudomonas putida*. Окремий кластер формують кліндаміцин, ванкоміцин, тейкопланін і гентаміцин у режимі синергії: ці препарати мають вибірковою активність — працюють переважно проти грампозитивних коків та окремих анаеробів, але

не забезпечують надійного покриття змішаної флори. Таким чином, дендрограма підтверджує доцільність виділення широкоспектрових β-лактамів і карбапенемів як препаратів першого ряду, а пеніциліну, амоксициліну та кліндаміцину — як засобів з обмеженою застосовністю у пацієнтів із ХГП перед імплантацією.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури щодо провідної ролі β-лактамів широкого спектра та карбапенемів у лікуванні тяжких одонтогенних інфекцій [7–9]. Висока активність цефепіму, цефотаксиму, цефуроксиму та меропенему щодо *Streptococcus* spp., *Prevotella* spp. та низки *Enterobacter cloacae* свідчить про їхню потенційну ефективність як препаратів вибору для антибіотикопрофілактики у пацієнтів із ХГП, яким планується імплантація.

Натомість пеніцилін, амоксицилін і кліндаміцин продемонстрували виражену обмеженість спектра: вони залишалися ефективними переважно проти *Streptococcus* spp. і частково анаеробних *Prevotella* spp., але практично не діяли на *Enterobacter cloacae* і *Pseudomonas putida*. Це відповідає сучасним уявленням про поширеність β-лактамаз і механізмів MLS-resistance серед оральних і опортуністичних патогенів [10–12].

Особливої уваги заслуговує профіль чутливості анаеробних *Prevotella* spp., які часто фігурують як ключові пародонтопатогени. У даному дослідженні вони зберігали чутливість до меропенему та інгібіторозахищених пеніцилінів, що узгоджується з даними E. Könönen та співавт. [11], але демон-

стрували знижену чутливість до пеніциліну без інгібітора. Це підкреслює ризик неефективності традиційних схем, що базуються на пеніциліні/амоксациліні, у пацієнтів із тривалим анамнезом ХГП.

Попри те, що щільний характер дослідження визначається відносно невеликою вибіркою (27 ізолятів) та одноцентровим дизайном — застосування сучасних Heatmap і кластерного аналізу дозволяє не лише описати базові частоти чутливості, а й виділити групи антибіотиків із подібною антимікробною активністю, що має безпосереднє практичне значення для розробки локальних протоколів антибіотикопрофілактики у передімплантаційний період.

Висновки

За результатами дослідження найвищу активність щодо мікроорганізмів порожнини рота у пацієнтів із ХГП на етапі підготовки до дентальної імплантації продемонстрували цефепім, меропенем, цефуроксим і цефотаксим. Пеніцилін, амоксицилін, кліндаміцин і метронідазол мають обмежену ефективність при змішаній аеробно-анаеробній флорі та не повинні застосовуватися як моно-

терапія без урахування спектра ймовірних збудників. *Enterobacter cloacae* та *Pseudomonas putida* характеризуються високим рівнем резистентності до пеніцилінів, лінкозамідів і глікопептидів, що потребує переваги β-лактамів широкого спектра і карбапенемів при виборі емпіричних схем.

Побудовані на основі результатів дослідження теплові карти та дендрограма дозволили виділити кластери антибіотиків за подібністю профілів чутливості, що може бути використано для оптимізації локальних протоколів антибіотикопрофілактики перед дентальною імплантацією. Слід зауважити, що, не зважаючи на те, що отримані результати мають щільний характер — вони обґрунтовують необхідність подальших багатоцентрових досліджень з розширенням вибірки для уточнення регіональних профілів антибіотикорезистентності.

Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Автор надав згоду на публікацію тексту рукопису.

ПОСИЛАННЯ / REFERENCES

- Serroni, M., Borgnakke, W. S., Romano, L., et al. (2024). History of periodontitis as a risk factor for implant failure and incidence of peri-implantitis: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of prospective cohort studies. *Clin Implant Dent Relat Res*, 26(3), 482–508. DOI: <https://doi.org/10.1111/cid.13330>
- Carra, M. C., Blanc-Sylvestre, N., Courtet, A., & Bouchard, P. (2023). Primordial and primary prevention of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 50(26), 77–112. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13790>
- Sgolastra, F., Petrucci, A., Severino, M., Gatto, R., & Monaco, A. (2015). Periodontitis, implant loss and peri-implantitis: a meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*, 26(11), e8–16. DOI: <https://doi.org/10.1111/clr.12319>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, 89(1), 159–72. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*, 45(20), 246–66. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12954>
- Sousa, V., Mardas, N., Farias, B. C., et al. (2016). A systematic review of implant outcomes in treated periodontitis patients. *Clin Oral Implants Res*, 27(7), 787–844. DOI: <https://doi.org/10.1111/clr.12684>
- Zaheer, Z., Khurshid, Z., Farooq, I., et al. (2024). Antibiotic resistance in oral microbiota of Pakistani adults with and without periodontal disease. *Antibiotics (Basel)*, 13(8), 739. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.72617>
- Almeida, V. S. M., Azevedo, J., Leal, H. F., Queiroz, A. T. L., da Silva Filho, H. P., Reis, J. N. (2020). Bacterial diversity and prevalence of antibiotic resistance genes in the oral microbiome. *PLoS One*, 15(9), e0239664. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239664>
- Castillo, Y., Delgadillo, N. A., Neuta, Y., et al. (2022). Antibiotic susceptibility and resistance genes in oral clinical isolates of *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* and *Prevotella melaninogenica*. *Antibiotics (Basel)*, 11(7), 888. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070888>
- Pianeta, R., Iñiesta, M., Castillo, D.M., Lafaurie, G. I., Sanz, M., & Herrera, D. (2021). Characterization of the Subgingival Cultivable Microbiota in Patients with Different Stages of Periodontitis in Spain and Colombia. A Cross-Sectional Study. *Microorganisms*, 9, 1940. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091940>
- Könönen, E., Nyfors, S., Mättö, J., Asikainen, S., & Jousimies Somer, H. (1988). β-Lactamase Production by Oral Pigmented *Prevotella* Species Isolated from Young Children. *Clinical Infectious Diseases*, 25, Issue Supplement_2, 272–274. DOI: <https://doi.org/10.1086/516208>

12. Fernández-Canigia, L., Cejas, D., Gutkind, G., & Radice, M. (2015). Detection and genetic characterization of β -lactamases in *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* isolated from oral cavity infections and peritonsillar abscesses. *Anaerobe*, 33, 8–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.01.007>
13. Rams, T. E., Degener, J. E., & van Winkelhoff, A. J. (2013). Prevalence of β -lactamase-producing bacteria in human periodontitis. *J Periodontal Res*, 48(4), 493–499. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12031>
14. World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310(20), 2191–2194. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

Results of the Assessment of the Antimicrobial Resistance Profile of Pathogenic Oral Microorganisms in Patients with Chronic Generalized Periodontitis at the Pre-Implantation Stage: A Single-Center Pilot Study

Humeniuk, V.

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Chronic generalized periodontitis (CGP) is one of the most prevalent diseases of the dentoalveolar system and represents a significant risk factor for successful osseointegration of dental implants. The presence of pathogenic and antibiotic-resistant microorganisms within periodontal pockets increases the likelihood of postoperative complications. Despite the clinical relevance of this issue, local data on antimicrobial resistance profiles of the oral microbiota in patients with CGP remain limited.

Objective. This study aimed to determine the antimicrobial resistance profile of pathogenic oral microorganisms in patients with chronic generalized periodontitis during the preparatory phase of dental implant placement.

Materials and Methods. A prospective, single-center pilot study was conducted involving 27 patients aged 36–60 years with confirmed CGP who were scheduled for dental implant therapy. Biological samples were collected from periodontal pockets ≥ 4 mm and areas designated for implant placement. Aerobic and anaerobic microorganisms were identified using the automated Phoenix M50 system and API biochemical test panels. Antimicrobial susceptibility testing was performed according to EUCAST/CLSI guidelines.

Results. The highest antimicrobial activity was observed for cefepime and meropenem (sensitivity in 51.9% of isolates), followed by cefuroxime and cefotaxime (44.4%). Penicillin demonstrated effectiveness only against approximately one-third of isolates, mainly *Streptococcus* spp., whereas *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas putida* were fully resistant. Clindamycin, glycopeptides, and metronidazole showed species-dependent activity, while *Prevotella* spp. retained sensitivity to meropenem and β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations.

Conclusions. Patients with CGP preparing for dental implantation exhibit a high prevalence of antimicrobial resistance among *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas putida*, limiting the use of penicillins, lincosamides, and glycopeptides for empirical therapy. Broad-spectrum β -lactams and carbapenems showed the greatest therapeutic potential. These findings highlight the need for multi-center studies to refine regional antimicrobial resistance profiles.

Keywords: antimicrobial resistance, chronic generalized periodontitis, dental implantation, oral pathogenic microbiota, antibiotics.

Гуменюк Владислав Олегович — аспірант кафедри ортопедичної стоматології, цифрових технологій та імплантології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9384-678X>

Стаття: надійшла до редакції 06.10.2025 р.; прийнята до друку 17.12.2025 р.