

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО МОНООКСИДА АЗОТА В ПРЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С БИСФОСФОНАТНЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТЕЙ

Христофорандо Д.Ю.¹, Печёнкин Е.В.¹, Спевак Е.М.¹, Эбзеев А.К.²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: postmaster@stgmu.ru;

²Республиканское государственное бюджетное лечебно-профилактическое учреждение «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», Черкесск, e-mail: kchrb@yandex.ru

Целью настоящего исследования стало определение эффективности применения экзогенного монооксида азота в предоперационном периоде у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей (БОНЧ). Для выполнения целей исследования пациенты с БОНЧ (исходная группа из 48 человек) были разделены на 2 группы – основную из 23 (47,9%) человек (получавшие NO-терапию) и группу сравнения из 25 (52,1%) человек (не получавшие NO-терапию). Экзогенный монооксид азота был синтезирован с помощью аппарата «Плазон», включен в курс предоперационной подготовки пациентов основной группы (10 процедур). Пациентам основной группы и групп сравнения проведена операция частичной резекции верхней и нижней челюсти при первой стадии БОНЧ по предложенной методике. Проанализированы исходы лечения через 1 год. В ходе исследования доказано положительное влияние терапии монооксидом азота на течение БОНЧ. Выявлена доступность, хорошая переносимость, безболезненность методики. Побочных эффектов NO-терапии обнаружено не было (сроки наблюдения от 1,5 до 3 лет). Предоперационная подготовка пациентов с применением монооксида азота позволяет создать наилучшие условия для хирургического этапа путем уменьшения болевого синдрома и гноетечения. Проведенное исследование выявило достоверное ($p < 0,05$) наличие прямой взаимосвязи применения экзогенного монооксида азота и вероятности благоприятного клинического исхода (точный критерий Фишера $p = 0,03858$) при бисфосфонатных остеонекрозах челюстей при первой стадии заболевания. Результаты исследования показали, что шансы на клиническое выздоровление в группе с применением NO-терапии были в 5 раз выше, чем среди пациентов группы сравнения ($OR = 5,906 \pm 0,849$, $p < 0,05$). Результаты бактериологических тестов также показали достоверную ($p < 0,05$) разницу между количеством отрицательных посевов и выбором NO-терапии, т.к. в основной группе количество отрицательных посевов было в два раза больше, чем в группе сравнения (86,96% и 40% соответственно).

Ключевые слова: бисфосфонаты, остеонекроз челюстей, монооксид азота, «Плазон».

EFFICIENCY OF APPLICATION OF EXOGENOUS NITROGEN MONOXIDE IN THE PREOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH BISPHTHOSPHONATE OSTEONECROSIS OF THE JAWS

Hristoforando D.Y.¹, Pechyonkin E.V.¹, Spevak E.M.¹, Ebzeev A.K.²

¹FGBOU VO "Stavropol State Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation», Stavropol, e-mail: postmaster@stgmu.ru;

²Republican state budgetary medical-preventive institution "Karachay-Cherkessia Republican Clinical Hospital", Cherkessk, e-mail: kchrb@yandex.ru

The aim of this study was to determine the effectiveness of the use of exogenous nitrogen monoxide in the preoperative period in patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaws (BON). To fulfill the objectives of the study, patients with BONCH (the initial group of 48 people) were divided into 2 groups – the main group of 23 (47.9%) people (receiving NO-therapy) and a comparison group of 25 (52.1%) people (not receiving NO-therapy). Exogenous nitrogen monoxide was synthesized with the help of "Plazon" apparatus, included in the course of preoperative preparation of patients of the main group (10 procedures). Patients of the main and control groups underwent partial resection of the upper and lower jaw at the first stage of the BONCH according to the proposed method. The outcomes of treatment after 1 year were analyzed. The study proved the positive effect of nitrogen monoxide therapy on the course of BONCH. Identified accessibility, good tolerability, painless techniques. No side effects of NO-therapy were found (follow-up period from 1.5 to 3 years). Preoperative preparation of patients with the use of nitrogen monoxide allows to create the best conditions for the surgical stage by reducing pain and suppuration. The study revealed a significant ($p < 0.05$) presence of a direct relationship between the use of exogenous nitrogen monoxide and the probability of a favorable clinical

outcome (Fisher's exact criterion $p = 0.03858$) in bisphosphonate osteonecrosis of the jaws at the first stage of the disease. The results of the study showed that the chances of clinical recovery in the group with NO-therapy were 5 times higher than in the patients of the comparison group (OR = $5,906 \pm 0.849$, $p < 0.05$). The results of bacteriological tests also showed a significant ($p < 0.05$) difference between the number of negative crops and the choice of NO-therapy, since in the main group the number of negative crops was twice more than in the comparison group (86.96% and 40%, respectively).

Keywords: bisphosphonates, osteonecrosis of the jaws, nitrogen monoxide, "Plason".

Бисфосфонатный остеонекроз челюстей (БОНЧ) у онкобольных – следствие проведения антирезорбтивной терапии, которое характеризуется возникновением очага омертвления и оголения кости челюсти, сохраняющимся более 8 недель, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия в анамнезе лучевой терапии на область головы [1]. От единичных случаев, о которых впервые было сообщено в 2003 г. [2], до распространенности от 8 до 27% у пациентов, принимающих бисфосфонаты [3-5], данное осложнение сегодня рассматривается специалистами как самостоятельное заболевание ввиду характерной клинической картины и нуждаемости больных в специализированной помощи челюстно-лицевого хирурга [6].

Комплексное лечение онкобольных представляет для клинициста определенные сложности, однако в последнее время показания для применения физиотерапевтических методов лечения при сопутствующем онкопроцессе значительно расширились, и могут использоваться в период отсутствия активной прогрессии заболевания [7]. Экзогенный монооксид азота (NO-терапия), впервые описанный Шехтером А.Б. с соавт. в 1998 г. [8], с тех пор успешно применяется в хирургической практике для лечения хронических воспалительных, а также склеротических процессов, в том числе - у онкобольных [9].

Цель исследования: определить эффективность применения NO-терапии в предоперационном периоде у пациентов с БОНЧ.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 48 человек с установленным диагнозом бисфосфонатного остеонекроза челюстей. Среди них было 27 (56,25%) женщин и 21 (43,75%) мужчина в возрасте от 55 лет до 79 лет, проходивших лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя и РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница» в период с 2015 по 2018 г.

Вид первичной онкопатологии: рак молочной железы – 17 (35,42%) человек, рак простаты – 14 (29,17%) человек, множественная миелома – 8 (16,67%) человек, первично-множественный рак - 5 (10,42%) человек, рак легкого – 3 (6,25%) человека, рак шейки матки – 1 (2,07%) человек. Критериями включения в исследование являлись: 1) стабилизация онкопроцесса (отсутствие новых очагов метастазирования и роста прежних в течение 1 года);

2) стадия БОНЧ – первая (зона остеонекроза занимает не более 1-2 лунок рядом расположенных зубов); 3) прием бисфосфонатов закончен не ранее 3 месяцев перед началом лечения; 4) возможность проведения хирургического лечения; 5) адекватная компенсация сопутствующей патологии. Все пациенты предварительно консультированы онкологом о возможности отмены бисфосфонатов либо другого вида химиотерапии на весь период лечения. С 2017 г. в комплекс лечения БОНЧ нами была включена терапия экзогенным монооксидом азота, синтезированным при помощи аппарата «Плазон» (рисунок 1).



Рис. 1. Аппарат «Плазон» для проведения курсов терапии монооксидом азота

Для выполнения целей исследования пациенты (исходная группа из 48 человек) были разделены на 2 группы – основную из 23 (47,9%) человек (получавшие NO-терапию) и группу сравнения из 25 (52,1%) человек (не получавшие NO-терапию), представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов исследуемых групп

	Основная группа (NO «+»)		Группа сравнения (NO «-»)	
	М	Ж	М	Ж
Пол	10 (43,48%)	13 (56,52%)	11 (44%)	14 (56%)
Возраст (M±m)	67,35±2,02 года		64,11±1,31 года	
Всего человек	23 (47,9%)		25 (52,1%)	

Всем 48 пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное обследование с целью выявления общесоматического статуса больных, возможности планирования оперативного вмешательства. На догоспитальном этапе обязательным было выполнение рентгенологического исследования давностью не более одного месяца ввиду постепенного расширения зоны остеонекроза. Предпочтение отдавалось конусно-лучевой компьютерной

томографии (35 (72,92%) исследований). Также использовалась мультиспиральная компьютерная томография (7 (14,58%) исследований) и ортопантомография (6 (12,5%) исследований). Все пациенты получали предоперационную подготовку, которая включала в себя: 1) выполнение посевов из очага остеонекроза до начала лечения по стандартной методике (с идентификацией возбудителя и определением чувствительности к антибиотикам); 2) назначение антибактериальной терапии с учетом выявленной чувствительности микроорганизмов за 3 дня до оперативного лечения; 3) обработку очагов остеонекроза и прилежащих мягких тканей растворами антисептиков (0,05% р-р хлоргексидина биглюконата) с использованием мази «Метрогил Дента» (в полости рта), с обязательным условием соблюдения пациентом гигиены полости рта; 4) контрольный бактериальный посев перед операцией. С учетом ожидания бактериального посева сроки лечения до операции составляли около 7-10 дней. Данный этап проводился амбулаторно.

Пациентам основной группы параллельно с вышеуказанным лечением проведен курс терапии экзогенным монооксидом азота. Методика: в ротовую полость устанавливали роторасширитель для лучшей позиции обработки холодной NO-плазмой; местно на зону бисфосфонатного остеонекроза и на слизистую обеих челюстей проводилась терапия воздушно-плазменным потоком монооксида азота в терапевтическом режиме с применением манипулятора с диаметром выходного канала 2 мм, позволяющим получать низкотемпературные (25-40 °С) газовые потоки с высоким содержанием молекул монооксида азота (до 2000-3000 ppm), с экспозицией 30 секунд на 1 см² с расстояния 2 см ежедневно в количестве 10 сеансов. Пациентам основной группы также проводилось бактериологическое исследование дважды: до начала лечения и перед операцией.

Далее пациенты госпитализировались для проведения оперативного этапа лечения. Объем резекции определялся клинически и рентгенологически, предусматривал при необходимости удаление зубов. Всего выполнено 48 частичных резекций верхней и нижней челюсти по разработанной методике. Под местной анестезией р-ром Ultracaini DS forte – 4-8 ml, внутриротовым доступом широко открывался очаг некроза кости путем отслаивания слизисто-надкостничных лоскутов. Далее борами очаг остеонекроза резецировался до видимо здоровой, активно кровоточащей кости, с наложением провизорных швов и рыхлой тампонадой полости йодоформной турундой. В послеоперационном периоде, кроме антибактериальной терапии до 7-10 дней суммарно, адекватного обезболивания и антисептической обработки, проводилась смена турунд, постепенное уменьшение их объема при появлении грануляций, удаление швов и турунды на 12-14-е сутки. Полученный операционный материал отправлялся для выполнения патогистологического исследования. Во всех образцах получена картина остеонекроза с явлениями воспаления и частичной

регенерации различной степени выраженности.

Эффективность лечения определялась наличием полной эпителизации послеоперационного дефекта, отсутствием объективных и субъективных признаков остронекротического процесса – болевого синдрома, гноетечения, гиперемии и отечности окружающих мягких тканей, а также признаков деструкции и секвестрации (клинических и рентгенологических) – в течение года после проведенного лечения. Также исследовалось количество отрицательных посевов после проведенного этапа предоперационной подготовки.

Статистическая обработка полученных результатов включала расчет экстенсивных показателей, вычисление средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки среднего m ($M \pm m$) для вариационных признаков, имеющих числовое значение, расчет точного критерия Фишера (двустороннего) для оценки различий между двумя малыми выборками, вычисление отношения шансов для оценки эффективности методики, расчет критерия Пирсона χ^2 с применением стандартного специализированного пакета для статистического анализа – Statistica for Windows v. 6.0. Во всех случаях различия показателей рассчитывались с учетом доверительного интервала 95% и считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе исследования установлено, что проведение процедуры NO-терапии имеет хорошую переносимость, безболезненно, побочные эффекты не наблюдались. Большинство пациентов (15 (65,22%) человек) после 10 сеансов отмечали субъективное уменьшение болевого синдрома, гноетечения, улучшение общего состояния полости рта. Применение данного метода лечения позволило создать благоприятные условия для проведения последующего оперативного вмешательства. После проведенного лечения анализированы полученные исходы (таблица 2).

Таблица 2

Результаты лечения пациентов основной группы и группы сравнения через 1 год

Исход \ Группа	Основная группа (NO «+»)	Группа сравнения (NO «-»)	Всего
Клиническое выздоровление	21 (91,3%)	16 (64%)	37(77,1%)
Признаки остеонекроза	2 (8,7%)	9 (36%)	11(22,9%)
Всего	23(47,9%)	25(52,1%)	48

В процентном соотношении в основной группе лечение оказалось неэффективным в 8,7% случаев (у 2 пациентов), в группе сравнения – в 36% (у 9 пациентов). Сроки

наблюдения за больными составили от 1,5 до 3 лет.

Для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия дополнительного метода лечения был выбран точный критерий Фишера (двусторонний), поскольку он обладает более высокой точностью при сравнении малых выборок. Если значение точного критерия Фишера меньше критического, принимается альтернативная гипотеза и делается вывод о наличии статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от воздействия исследуемого фактора. В нашем случае $p = 0,03858$, т.е. $p < 0,05$, в связи с чем мы делаем вывод о наличии прямой взаимосвязи применения терапии экзогенным монооксидом азота и вероятности благоприятного клинического исхода.

Также для двух групп было вычислено отношение шансов – OR (от odds ratio), чтобы определить статистическую значимость связи между фактором и исходом, а также оценить ее количественно. Путем анализа четырехпольной таблицы вычислено: отношение шансов (OR) = $5,906 \pm 0,849$, границы доверительного интервала (1,118 и 31,204 соответственно). Таким образом, исследование показало, что шансы на клиническое выздоровление в группе с применением NO-терапии в 5 раз выше, чем среди пациентов группы сравнения. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95% доверительного интервала не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1.

Дополнительно был проведен анализ полученных результатов бактериологических исследований. В обеих группах выявлен активный рост следующих микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria speciales*, бактероиды, а также ассоциации микробных колоний, умеренно и слабо чувствительные к антибактериальным препаратам. Данный факт указывает на преобладание сапрофитной условно-патогенной микрофлоры полости рта в поддержании воспалительного процесса при БОНЧ. В основном выявлена чувствительность полученных образцов к пенициллинам, фторхинолонам, аминогликозидам. Эффективность лечения определялась количеством отрицательных бактериальных посевов после окончания курса консервативной терапии (рисунок 2).

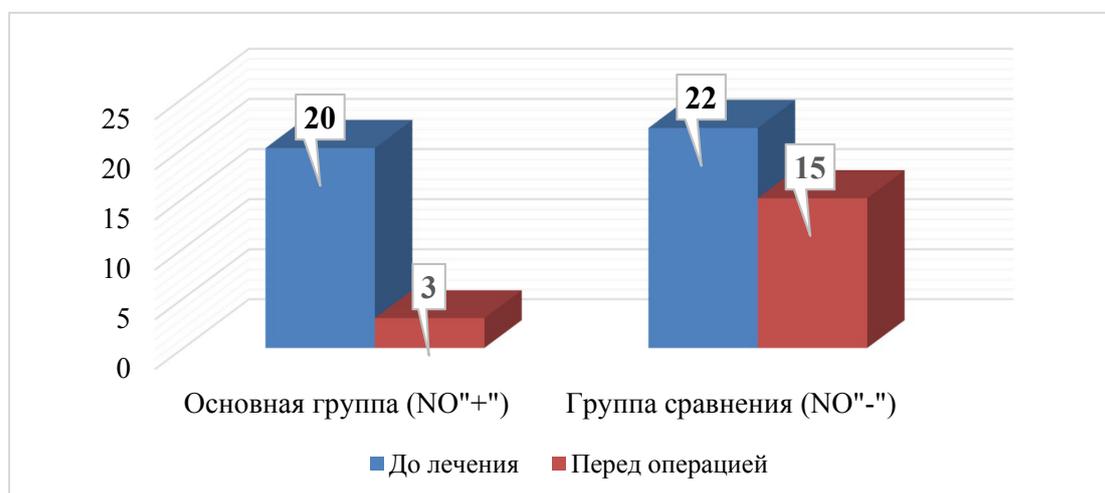


Рис. 2. Количество положительных бактериальных посевов в основной группе и группе сравнения до лечения и перед операцией

Таким образом, после проведенной предоперационной подготовки у 20 пациентов основной группы и 10 пациентов группы сравнения бактериальный посев был отрицательным (86,96% и 40% соответственно). Проанализированы результаты бактериологического исследования в группах (таблица 3).

Таблица 3

Расчет критерия Пирсона χ^2 для оценки эффективности применения NO-терапии

Факторный признак	Результативный признак		Сумма	Число степеней свободы	χ^2 при $p=0.05$
	«-» посев	«+» посев			
Основная группа (NO «+»)	20	3	23	3	7,815
Группа сравнения (NO «-»)	10	15	25		
Всего	30	18	48		
$\chi^2 = 11,27$					

Полученное значение критерия Пирсона χ^2 больше критического при $p < 0.05$ (11,27 > 7,815). Это означает, что связь между факторным и результативным признаками статистически значима при $p < 0.05$, т.е. результат посева после курса предоперационной подготовки статистически зависит от выбора методики (в данном случае - терапии монооксидом азота). Данный факт явился немаловажным положительным аспектом при планировании оперативного вмешательства ввиду меньшей обсемененности мягких тканей полости рта и операционной раны.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии терапии монооксидом азота на течение БОНЧ. Методика хорошо переносится больными, безболезненна, доступна, возможна в амбулаторных условиях, не имеет абсолютных противопоказаний. Побочных эффектов NO-терапии выявлено не было (сроки наблюдения от 1,5 до 3 лет). Предоперационная подготовка пациентов с применением монооксида азота позволяет создать наилучшие условия для хирургического этапа путем уменьшения болевого синдрома и гноетечения.

2. Проведенный поиск выявил достоверное ($p < 0,05$) наличие прямой взаимосвязи применения монооксида азота и вероятности благоприятного клинического исхода (точный критерий Фишера $p = 0,03858$) при бисфосфонатных остеонекрозах челюстей при первой

стадии заболевания.

3. Результаты исследования показали, что шансы на клиническое выздоровление в группе с применением NO-терапии были в 5 раз выше, чем среди пациентов группы сравнения (OR = 5.906±0,849, p<0,05).

4. Результаты бактериологических тестов также показали достоверную (p<0,05) разницу между количеством отрицательных посевов и выбором NO-терапии, т.к. в основной группе количество отрицательных посевов было в два раза больше, чем в группе сравнения (86,96% и 40% соответственно). Планирование оперативного вмешательства в данном случае более благоприятно ввиду меньшей возможности развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

5. Сочетание комплекса NO-терапии и хирургического лечения в совокупности с корректной антибактериальной терапией представляется нам наиболее перспективным при ведении пациентов с БОНЧ.

Список литературы

1. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., O'Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014. no 72 (10). P. 1938-1956.
2. Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J. Archives of Medical Science.* 2015. Vol. 11. no 2. P. 319-324.
3. Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю. Эпидемиологическая характеристика бисфосфонатных остеонекрозов челюстей на территории Ставропольского края за 2011-2015гг // Институт стоматологии. 2016. № 2 (71). С. 64-65.
4. Tennis P., Rothman K.J., Bohn R.L., Tan H., Zavras A., Laskarides C., Calingaert B., Anthony M.S. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoevidemiol. Drug. Saf.* 2012. no 21. P. 810-817.
5. Khan A.A., Morrison A., Hanley D.A., Felsenberg D., McCauley L.K., O'Ryan F. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J. Bone Miner. Res.* 2015. no 30 (1). P. 3-23. DOI: 10.1002/jbmr. 2405.
6. Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Давыдов А.Б. Оценка состояния костного метаболизма у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей // Рос. стомат. журнал. 2017. Т. 21. № 4. С. 197-199.
7. Тарасенко С.В., Дробышев А.Ю., Шипкова Т.П., Жукова Н.А., Тарасенко И.В. Тактика

лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей // Российская стоматология. 2012. № 2. С. 3–13.

8. Шехтер А.Б., Кабисов Р.К., Пекшев А.В. Козлов Н.П., Перов Ю.Л. Экспериментально-клиническое обоснование плазмодинамической терапии ран оксидом азота // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1998. № 126 (8). С. 210-215.

9. Кабисов Р.К., Шехтер А.Б., Пекшев А.В., Решетов И.В., Манейлова М.В., Николаев А.Л., Ерохов С.В., Мененков В.Д. Роль экзогенной NO-терапии в системе комплексного лечения ран и раневой патологии у онкологических больных // Рос.стомат. журнал. 2000. №.4. С.16-22.