

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЭКЗОГЕННЫМ МОНООКСИДОМ АЗОТА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ БИСФОСФОНАТНОМ ОСТЕОНЕКРОЗЕ ЧЕЛЮСТЕЙ

А.К. Эбзеев¹, Д.Ю. Христофорандо^{1,2}, Е.М. Спевак²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ставрополь,
кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии;

²ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» города Ставрополь,
отделение челюстно-лицевой хирургии

Аннотация. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей (БОНЧ) – лекарственный остеонекроз у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе. Характеризуется прогрессирующей деструкцией челюстной кости с развитием хронического воспалительного процесса в околочелюстных тканях. Для лечения заболевания предложено использование экзогенного монооксида азота (NO), синтезированного с помощью аппарата «Плазон». Проведено исследование иммунологических показателей у пациентов с БОНЧ в основной группе ($n_1 = 26$), получавших NO-терапию, и в группе сравнения ($n_{II} = 27$), получавших традиционную санацию 0,05%-м раствором хлоргексидина биглюконата. Динамика показателей в основной группе: снижение активности клеточного звена (активности фагоцитирующих гранулоцитов и моноцитов) до нормальных значений, повышение напряженности местного иммунитета (IgA) и снижение концентрации гуморальных факторов острого (IgM) и хронического (IgG) воспаления ($p < 0,05$) – подтверждает противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект экзогенной NO-терапии. В случае с группой сравнения снижение лишь одного показателя (АФМ) до нормальных значений не позволяет доказать влияние традиционной санации на иммунологические параметры в целом. Таким образом, применение экзогенного монооксида азота для пациентов с БОНЧ оправдано как на этапе предоперационной подготовки, так и в качестве базовой консервативной терапии при невозможности проведения оперативного лечения.

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

EFFECT OF EXOGENOUS NITRIC MONOXIDE THERAPY ON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN BISPHOSPHONATE OSTEONECROSIS OF THE JAWS

A.K. Ebzeev¹, D.Yu. Hristoforando^{1,2}, E.M. Spevak²

¹FSBEI HE "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol,
Department of surgical dentistry and maxillofacial surgery;

²SBHI of the Stavropol Territory "City Clinical Emergency Hospital" of the city of Stavropol,
Department of maxillofacial surgery

Abstract. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw (BONCH) is a drug-induced osteonecrosis in patients with a history of malignancies. It is characterized by progressive destruction of the jawbone with the development of a chronic inflammatory process in the parotid tissues. For the treatment of the disease, the use of exogenous nitrogen monoxide (NO) synthesized using the Plason device is proposed. The study of immunological parameters in patients with BONCH in the main group ($n_1 = 26$), who received NO-therapy, and in the comparison group ($n_{II} = 27$), who received traditional sanitation with 0,05 % chlorhexidine bigluconate. The dynamics of indicators in the main group – a decrease in the activity of the cellular link (activity of phago-quoting granulocytes and monocytes) to normal values, an increase in the intensity of local immunity (IgA) and a decrease in the concentration of humoral factors of acute (IgM) and chronic (IgG) inflammation ($p < 0,05$) – confirms the anti-inflammatory and immunomodulatory effect of exogenous NO therapy. In the case of the comparison group, reducing only one indicator (AFM) to normal values does not allow us to prove the effect of traditional sanitation on immunological parameters in General. Thus, the use of exogenous nitrogen monoxide for patients with BONCH is justified both at the stage of preoperative preparation and as a basic conservative therapy if surgical treatment is not possible.

Keywords: osteonecrosis, bisphosphonates, nitrogen monoxide, Plason.

Бисфосфонаты прочно вошли в практику лечения онкологических пациентов при метастатическом поражении костей скелета. Появление сведений об остеонекрозе челюстей, как о побочном эффекте использования данных лекарственных средств, серьезно снижает эффект бисфосфонатотерапии [4].

Бисфосфонатный остеонекроз челюстей (БОНЧ) характеризуется омертвением и оголением участка кости, которое сохраняется более 8 недель, с последующим прогрессирующим процессом, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе [3]. Распространенность БОНЧ среди онкобольных,

получающих бисфосфонаты, остается высокой (около 10 %) и имеет тенденцию к увеличению [5]. Процесс остеонекроза челюсти отягощает хронический болевой синдром у онкологических больных, а частые повторные курсы антибактериальной терапии обуславливают резистентность микрофлоры и, как следствие, – хронизацию воспалительного процесса околочелюстных тканей [4]. В силу этих причин очевидна необходимость изучения иммунологического статуса пациентов с БОНЧ. В силу невысокой эффективности существующих в настоящее время методик лечения БОНЧ поиск новых подходов к лечению данного заболевания является актуальной проблемой современной медицины [2].

В нашей стране в 1997 г. совместными усилиями исследователей ММА им. И.М. Сеченова, МГТУ им. Н.Э. Баумана и МНИОИ им. П.А. Герцена был сконструирован аппарат «Плазон», способный генерировать монооксид азота, который неоднократно применялся у онкологических больных для улучшения заживления послеоперационных ран и лечения кожных осложнений лучевой терапии [1]. Однако сообщений об использовании экзогенной NO-терапии у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей в доступной литературе нами найдено не было, вследствие чего очевидна перспективность научных исследований в данном направлении.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния методики экзогенной NO-терапии на иммунологические показатели у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения задач исследования отобраны 53 человека (35 женщин и 18 мужчин в возрасте от 33 до 82 лет) с диагнозом «Бисфосфонатный остеонекроз челюстей» и онкопатологией в анамнезе, обратившихся в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя, из которых сформированы 2 группы исследования. Основная группа включала 26 человек, 9 мужчин (34,61 %) и 17 женщин (65,39 %), средний возраст ($64,35 \pm 1,95$) года, которым была проведена терапия экзогенным монооксидом азота. Группа сравнения состояла из 27 человек, 9 мужчин (33,33 %) и 18 женщин (66,67 %), средний возраст ($64,88 \pm 1,94$) года, получала традиционное лечение (санация 0,05%-м раствором хлоргексидина биглюконата).

Методика NO-терапии: местно на зону остеонекроза проводилось воздействие воздушно-плазменным потоком монооксида азота в терапевтическом режиме с применением манипулятора с диаметром выходного канала 2 мм, с экспозицией 30 с на 1 см^2 с расстояния 2 см ежедневно в количестве 10 сеансов. Методика санации: обработка очагов остеонекроза и прилежащих мягких тканей раствором антисептика (0,05%-й раствор хлоргексидина биглюконата) с использованием шприцов 20 мл и тупой иглы, до получения чистых промывных вод (10 процедур).

Функцию клеточного иммунитета оценивали по активности фагоцитоза гранулоцитов и моноцитов (АФГ и АФМ). Данный показатель измеряется в относительных величинах (%), не зависит от абсолютного количества нейтрофилов в периферической крови, является объективным критерием активности местного воспалительного процесса, который имеет место при БОНЧ. Функцию гуморального иммунитета оценивали по количественным значениям иммуноглобулинов классов А, М, G, которые являются прямым показателем работы В-клеточной системы. Уровень IgA рассматривали как показатель активности местного иммунитета слизистой полости рта, уровень IgM – как признак наличия острого воспалительного процесса, уровень IgG – как характеристику механизмов длительного гуморального ответа. Определение выбранных показателей проводили до начала лечения и через 14 дней у всех пациентов исследуемых групп.

Статистическая обработка полученных данных включала расчет экстенсивных показателей, вычисление средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки среднего m ($M \pm m$). Для сравнения показателей в двух группах после лечения (несвязанные выборки) использовался U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения показателей в каждой группе до и после лечения критерия (связанные выборки) использовался T-критерий Вилкоксона. Программное обеспечение: Microsoft Excel 2013, IBM SPSS Statistics. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первые полученные данные показали, что для пациентов с БОНЧ, в среднем, не была характерна иммуносупрессия, несмотря на наличие в анамнезе онкологического заболевания и проводимого ранее специального лечения (табл. 1).

Таблица 1

Средние значения ($M \pm m$) иммунологических показателей до лечения в группах исследования

Исследуемый показатель	Основная группа	Группа сравнения	Норма	$U_{\text{Эмп}}$ ($U_{\text{кр}} = 258$)	p
АФГ, %	$93,08 \pm 1,18$	$92,15 \pm 1,30$	82–90	326	$>0,05$
АФМ, %	$87,04 \pm 1,04$	$86,78 \pm 0,95$	75–85	334,5	$>0,05$
IgA, г/л	$1,89 \pm 0,13$	$1,77 \pm 0,15$	0,7–4,0	296	$>0,05$
IgM, г/л	$1,54 \pm 0,11$	$1,61 \pm 0,12$	0,22–2,93	321	$>0,05$
IgG, г/л	$16,19 \pm 1,48$	$15,71 \pm 0,93$	5,40–18,22	298	$>0,05$

Напротив, средние значения активности фагоцитоза у пациентов обеих групп превышали верхнюю границу референтного интервала. Данный факт подтверждает наличие поддерживаемого очага воспаления у пациентов с БОНЧ. Следует отметить, что повышение средних уровней АФГ и АФМ у пациентов исследуемых групп до начала лечения зафиксировано на момент отсутствия у них клинических признаков обострения воспалительного процесса в околочелюстных тканях. Анализ данных также показал, что содержание иммуноглобулинов А, М и G у пациентов исследуемых групп до начала лечения находилось в пределах

существующих референтных интервалов. Статистического различия между средними значениями показателей в группах исследования до начала лечения выявлено не было ($p > 0,05$). С учетом наличия повышенной активности фагоцитоза у обследованных больных можно сделать вывод о том, что в механизме иммунного ответа при БОНЧ у обследованных пациентов преобладало клеточное звено иммунитета.

По результатам повторного лабораторного тестирования в основной группе и в группе сравнения после проведенного лечения произошли изменения (табл. 2).

Таблица 2

Средние значения ($M \pm m$) иммунологических показателей до и после лечения в основной группе

Показатель	Основная группа ($n_1 = 26$)		Группа сравнения ($n_2 = 27$)		$T_{\text{Эмп}}$ ($T_{\text{кр}} = 110$)	$T_{\text{ПЭмп}}$ ($T_{\text{кр}} = 119$)	p_I	p_{II}
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения				
АФГ	$93,08 \pm 1,18^*$	$88,31 \pm 0,56^*$	$92,15 \pm 1,30^*$	$91,63 \pm 0,98^*$	22,5	120	<0,05	>0,05
АФМ	$87,04 \pm 1,04^*$	$83,96 \pm 0,67$	$86,78 \pm 0,95^*$	$84,48 \pm 0,34$	35	69	<0,05	<0,05
IgA	$1,89 \pm 0,13$	$2,11 \pm 0,12$	$1,77 \pm 0,13$	$1,81 \pm 0,11$	57	140	<0,05	>0,05
IgM	$1,54 \pm 0,11$	$1,36 \pm 0,12$	$1,61 \pm 0,11$	$1,58 \pm 0,11$	61,5	134,5	<0,05	>0,05
IgG	$16,19 \pm 1,48$	$13,98 \pm 1,1$	$15,70 \pm 0,93$	$15,59 \pm 1,03$	59	126,5	<0,05	>0,05

*Среднее значение показателя находится выше границ референтного интервала.

Так, в обеих группах после лечения произошло статистически значимое ($p < 0,05$) снижение активности фагоцитирующих моноцитов, повторные средние значения показателей в обеих группах исследования установились в пределах референтных интервалов, ($83,96 \pm 0,67$) % в основной группе, ($84,48 \pm 0,34$) % в группе сравнения. При этом в основной группе произошло достоверное ($p < 0,05$) снижение активности фагоцитирующих гранулоцитов до нормальных значений, ($88,31 \pm 0,56$) %, а в группе сравнения значение показателя АФГ статистически не изменилось

($p > 0,05$) и осталось выше границ референтного интервала, ($91,63 \pm 0,98$) %. В основной группе произошло достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя IgA, до ($2,11 \pm 0,12$) г/л, и снижение показателей IgM, до ($1,36 \pm 0,12$) г/л, и IgG, ($13,98 \pm 1,10$) г/л, в пределах референтных интервалов, при этом в группе сравнения анализ показателей IgA, IgM и IgG до и после лечения статистических различий не выявил ($p > 0,05$).

Для окончательного анализа проведена оценка полученных средних показателей в группах исследования после лечения между собой (табл. 3).

Таблица 3

Средние значения ($M \pm m$) иммунологических показателей после лечения в группах исследования

Исследуемый показатель	Основная группа	Группа сравнения	Норма	$U_{\text{Эмп}}$ ($U_{\text{кр}} = 258$)	p
АФГ, %	$88,31 \pm 0,56$	$91,63 \pm 0,98$	82–90	174	<0,05
АФМ, %	$83,96 \pm 0,67$	$84,48 \pm 0,34$	75–85	348,5	>0,05
IgA, г/л	$2,11 \pm 0,12$	$1,81 \pm 0,11$	0,7–4,0	247	<0,05
IgM, г/л	$1,36 \pm 0,12$	$1,58 \pm 0,11$	0,22–2,93	250,5	<0,05
IgG, г/л	$13,98 \pm 1,10$	$15,59 \pm 1,03$	5,40–18,22	236	<0,05

Как показывают данные табл. 3, достоверное отличие между средними значениями после лечения отсутствовало только по показателю АФМ ($p > 0,05$), который в обеих группах снизился до нормальных значений.

По всем остальным показателям (АФГ, IgA, IgM, IgG) в группах исследования после лечения зарегистрированы достоверные ($p < 0,05$) различия, подтверждающие

наличие влияния экзогенной NO-терапии на иммунологические параметры пациентов в отличие от санации 0,05%-м раствором хлоргексидина биглюконата.

Курс экзогенной NO-терапии пациенты перенесли удовлетворительно, отмечали уменьшение болей в полости рта, снижение интенсивности гноетечения и отечности слизистой, уменьшение неприятного запаха

в полости рта, повышение аппетита. Положительный эффект от традиционной санации 0,05%-м раствором хлоргексидина был, по нашему мнению, выражен в значительно меньшей степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного иммунологического исследования характеризовали наличие хронического воспалительного процесса при БОНЧ с преобладанием клеточного механизма иммунного ответа. Доказано наличие влияния экзогенной NO-терапии на иммунологические показатели у пациентов с БОНЧ. Динамика показателей в основной группе – снижение активности клеточного звена (АФГ, АФМ) до нормальных значений, повышение напряженности местного иммунитета (IgA) и снижение концентрации гуморальных факторов острого (IgM) и хронического (IgG) воспаления – подтверждает противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект методики экзогенной NO-терапии. Проведенное исследование объясняет положительную клиническую динамику при использовании экзогенного монооксида азота. В случае с группой сравнения снижение лишь одного показателя (АФМ) до нормальных значений не позволяет доказать влияние традиционной санации на иммунологические параметры в целом.

Таким образом, применение курса экзогенной NO-терапии для пациентов с БОНЧ оправдано как на этапе предоперационной подготовки, так и в качестве базовой консервативной терапии при невозможности проведения оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выренков Ю.Е., Есипов А.В., Мусаилов В.А. и др. Применение монооксида азота в хирургической практике // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – № 1. – С. 33–40.
2. Христофорандо Д.Ю., Печёнкин Е.В., Спевак Е.М., Эбзеев А.К. Эффективность применения экзогенного монооксида азота в предоперационном периоде у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28719> (дата обращения: 29.11.2020).
3. Khan A.A., Morrison A., Kendler D.L., et al. Case-Based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the International recommendations for management from

the International task force on ONJ // J. Clin. Densitom. – 2017. – Vol. 20 (1). – P. 8–24. – DOI: 10.1016/j.jocd.2016.09.005.

4. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., et al. 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. – Vol. 72 (10). – P. 1938–1956. – DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031.

5. Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw // J. Bone Miner. Metab. – 2017. – Vol. 35 (1). – P. 6–19. – DOI: 10.1007/s00774-016-0810-7.

REFERENCES

1. Vyrenkov Yu.E., Esipov A.V., Musailov V.A., et al. Primenenie monooksida azota v hirurgicheskoy praktike [The use of nitric oxide in surgical practice]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya* [Physiotherapy, balneology and rehabilitation], 2014, no. 1, pp. 33–40. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Hristoforand D.Ju., Pechjonkin E.V., Spevak E.M., Ebzeev A.K. Jefferktivnost' primeneniya jekzogenno monooksida azota v predoperacionnom periode u pacientov s bisfosfonatnym osteonekrozom cheljustej [Efficacy of exogenous nitrogen monoxide in the preoperative period in patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaw]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* [Modern problems of science and education], 2019, no. 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28719> (date of viewing: 29.11.2020). (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Khan A.A., Morrison A., Kendler D.L., et al. Case-Based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the International recommendations for management from the International task force on ONJ. *J. Clin. Densitom*, 2017, vol. 20 (1), pp. 8–24. DOI: 10.1016/j.jocd.2016.09.005.
4. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B. et al. 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, vol. 72 (10), pp. 1938–1956. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
5. Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J. Bone Miner. Metab.*, 2017, vol. 35(1), pp. 6–19. DOI: 10.1007/s00774-016-0810-7.

Контактная информация

Спевак Елена Михайловна – к. м. н., врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя, e-mail: symbal.elena@mail.ru