

УДК 616.5-085.835.3

ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОЗОНО-КИСЛОРОДНОЙ СМЕСИ В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОЛОГА

О.А. Биткина, Л.И. Филиппова, Г.А. Пантелеева, Т.В. Копытова, К.Н. Конторшикова,

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России»,
ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава»

Биткина Оксана Анатольевна – e-mail: oksana381@yandex.ru

В статье характеризуется значение состояния оксидативного стресса при различной кожной патологии, обсуждаются варианты использования медицинского озона в лечении дерматозов. Приводятся сведения о возможном участии нарушений баланса про- и антиоксидантной систем в патогенезе розацеа. Проведено обследование 80 больных с различными клиническими вариантами розацеа, изучены показатели первичных и промежуточных продуктов ПОЛ, супероксиддисмутазы, общей антиоксидантной активности плазмы, окислительной модификации протеинов. На основании полученных результатов предложено использование в терапии розацеа методов окислительной терапии, в частности лечение медицинской озono-кислородной смесью.

Ключевые слова: розацеа, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, общая антиоксидантная активность плазмы, окислительная модификация протеинов, озонотерапия.

Significance of oxidative stress condition in different skin pathologies is at issue. Authors characterized variants of medical ozone using in dermatological treatment. Information about possible participation of disbalance in pro- and antioxidative system in rosacea pathogenesis is presenting. Investigation concludes results of 80 patients suffered from different variants of rosacea. Data of primary and intermediate products of lipid peroxidation, superoxiddismutase, total atioxidative plasma activity, oxidative modification of proteins are described. On basement of obtained data authors offer using of ozone therapy as variant of oxidative treatment in rosacea.

Key words: rosacea, diene conjugates, malone dialdehyde, superoxidedismutase, total atioxidative plasma activity, oxidative modification of proteins, ozone therapy.

Введение

Широкое распространение с терапевтическими целями озono-кислородной смеси обусловлено эффективностью метода, возможностью применения как в виде единственного метода лечения, так и в комплексной терапии, низкой стоимостью оборудования.

С 2008 года начато издание международного журнала *Revista ozonoterapia*, проводятся научные конгрессы под эгидой Международной ассоциации озонотерапевтов, созданной в 2008 году. В докладах последнего озонотерапевтического конгресса «Новые горизонты озонотерапии» (Понтеведра, Испания, 4–6.06.09) представлены клинические и лабораторные исследования применения озонотерапии в педиатрии, онкологии, офтальмологии, комбустиологии, неврологии и дерматокосметологии. В настоящее время с помощью медицинского озона проводится терапия акне, рубцов, розацеа, алопеций, возрастных изменений.

Ряд исследований посвящен оксидативному стрессу при кожной патологии. Так, при измерении у больных витилиго в плазме уровней каталазы, супероксиддисмутазы, глюкоз-6-фосфатдегидрогеназы и малонового диальдегида (МДА) (промежуточного продукта ПОЛ) были выявлены признаки оксидативного стресса, возможно являющиеся причиной повреждения меланоцитов [1]. Изучив состояние свободных радикалов кислорода по МДА плазмы и антиоксидантного потенциала у больных розацеа, В. Kiyet et al. [2] полагают, что розацеа является состоянием оксидативного стресса. Одна из теорий патогенеза акне рассматривает важность

свободных радикалов кислорода как медиаторов воспаления, вырабатываемых фагоцитами (нейтрофилами) для лизиса патогенных микроорганизмов. Вырабатываемые нейтрофилами активные формы кислорода принимают участие в повреждении и деструкции стенок фолликула при акне [3].

При хроническом воспалении, типичном для вирусных и аутоиммунных болезней, диабета, атеросклероза, онкологических процессов, ряда дерматозов выработка активных форм кислорода, оксида азота, пероксинитрита поддерживает патологический замкнутый круг. Но патологический хронический оксидативный стресс нельзя сравнивать с результатом быстрого и дозированного действия терапевтическими дозами озона. Более того, озонотерапию можно считать регулятором процесса оксидативного стресса [4].

Озонотерапия является динамично развивающимся терапевтическим направлением. Предпосылками для использования медицинской озono-кислородной смеси в терапии розацеа можно рассматривать высокий антиоксидантный потенциал данного метода, его бактерицидную активность, иммуномодулирующие свойства, участие в метаболизме гистамина и серотонина через активацию антиоксидантной системы, способность улучшать микроциркуляцию.

Цель исследования

Проведение клинико-лабораторной оценки эффективности озono-кислородной терапии розацеа с использованием биохимических методов исследования показателей перекисного окисления липидов, окислительной модификации протеинов, параметров антиоксидантной системы.

Материалы и методы

Исследование лечебного потенциала метода озонотерапии невозможно без проведения его тщательного лабораторного контроля. В данном исследовании, которое проводилось в клинике Нижегородского научно-исследовательского кожно-венерологического института, представлена оценка эффективности озono-кислородной терапии розацеа в виде локальных инъекций в очаги поражения на коже лица. Основу работы составило наблюдение 80 больных тяжелыми формами розовых угрей.

В качестве методов лабораторного контроля безопасности и эффективности озонотерапии использовалось определение начальных и промежуточных продуктов ПОЛ в плазме и эритроцитах, окислено модифицированных протеинов плазмы, ряда ферментативных антиоксидантов, общей антиоксидантной активности плазмы.

Методы традиционной медикаментозной терапии обладают невысокой эффективностью. В последние годы значительно выросло число больных розацеа с рецидивами заболевания, что требует повторных госпитализаций.

Задача предлагаемого изобретения заключается в повышении эффективности лечения больных розацеа и сокращении сроков лечения. По данному способу лечения получен патент [5] и опубликована усовершенствованная медицинская технология [6].

Метод локальной озонотерапии заключается в подкожных инъекциях озono-кислородной смеси с концентрацией 3000 мкг/л в очаги поражения на коже лица по 1–2 мл общим объемом 15 мл 3 раза в неделю в течение 4 недель. Преимуществами данного метода является возможность использования в амбулаторной практике, невысокая стоимость оборудования.

Биохимическое исследование проводилось до и после лечения озоном. Содержание первичных продуктов ПОЛ в плазме крови и эритроцитах проводилось по методу Орехович А.М., 1977 [7]. Содержание вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови и эритроцитах проводилось по методу Гаврилова В.Б., 1984 [8]. Активность СОД (супероксиддисмутазы) определялась по методу Чевари С., 1985 [9]. Для определения интегрального показателя, отражающего общую антиоксидантную активность плазмы (АОА), мы использовали высокоинформативный биохимиллюминесцентный анализ (БХЛ) по методике Кузьминой Е.И. и соавт. (1983) [10]. Для определения степени окислительной модификации белков по уровню карбонильных производных использовался метод Дубининой Е.Е. и соавт., 1995 [11]. В работе использовались методы вариационной статистической обработки клинических и лабораторных данных на персональном компьютере, статистической обработки с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Основу работы составило наблюдение (2003–2008 гг.) за больными розацеа, пролеченными посредством

локальных инъекций озono-кислородной смеси в кожу лица, проанализировано 80 историй болезни. У 17 (21,25%) пациентов была диагностирована эритематотелеангиэктатическая форма заболевания, у 43 (53,75%) – папулопустулезная, у 1 пациентки – люпоидная форма заболевания, у 4 (5,0%) больных – конглобатная Р, у 3 (3,75%) пациенток – стероидная Р, у 6 (7,5%) – офтальморозацеа, у 6 (7,5%) заболевание осложнилось ринофимой.

Среди больных преобладали лица женского пола: 69 женщин (86,25%) и 11 мужчин (13,75%). При эритематотелеангиэктатической форме Р это соотношение не менялось (88,23% и 11,76%); при папулопустулезной Р соотношение полов составляло 93,02% и 6,98% соответственно; тяжелыми, осложненными формами процесса (за исключением ринофимы) в 100% страдали женщины. Ринофима осложняла течение заболевания чаще у мужчин (83,3% и 16,7%). Офтальморозацеа чаще встречалась у женщин (83,3% и 16,7%).

Возраст обследованных больных колебался от 23 до 69 лет ($43,19 \pm 7,91$ лет) и в среднем составил у больных эритематотелеангиэктатической розацеа $41,18 \pm 6,74$ лет, папулопустулезной формой – $41,87 \pm 8,72$ лет, тяжелыми, осложненными формами процесса – $48,23 \pm 5,72$ лет.

Связь между началом Р и психо-эмоциональным напряжением отметили 8 (10,0%) человек, в 3 (3,75%) случаях проявления заболевания начались после перенесенной герпетической инфекции и у 2 (2,5%) пациенток – на фоне лечения атопического дерматита кортикостероидными мазями. Другими провоцирующими рецидивы Р факторами у 5 (6,25%) больных был контакт с химикатами и применение косметических средств, у 1 (1,25%) – инсоляция, у 1 (1,25%) – обострение хронического панкреатита, у 2 (2,5%) пациенток признаки Р развились во время беременности и в послеродовом периоде. 58 (72,5%) больных не смогли указать провоцирующий фактор.

8 (10%) пациентов самостоятельно использовали наружные препараты, содержащие кортикостероиды (тридерм, белосалик, белодерм, афродерм, фторокорт) в течение длительного времени. В 24 (30,0%) случаях дерматологами по месту жительства больного и дерматокосметологами в качестве средств наружной терапии назначались кортикостероидные средства, причем лишь в 5 (6,25%) случаях негалогеенизированные. 5 (6,25%) пациентам с установленным диагнозом розацеа проводилось лечение системными кортикостероидными препаратами (дексаметазоном и дипроспаном).

Высыпания Р располагались преимущественно на лице, при этом у 14 (17,5%) занимали всю область лица.

Показатели ПОЛ до лечения оценивались путем определения диеновых конъюгатов (продуктов первого этапа цепи окисления липидов) и малонового диальдегида (промежуточного продукта ПОЛ).

Результаты исследований ДК (диеновых конъюгатов) и МДА (малонового диальдегида) представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1.

Показатели продуктов пол у больных розацеа

Показатели ПОЛ	Больные	Контроль	P
ДК (мкмоль/мл) В плазме	8,23±2,72	6,25±0,33	>0,05
ДК (мкмоль/мл) В эритроцитах	4,18±1,97	3,25±0,18	>0,05
МДА (мкмоль/мл) В плазме	2,92±0,47	3,43±0,1	>0,05
МДА (мкмоль/мл) В эритроцитах	9,10±3,30	5,34±0,28	>0,05

Средние исходные уровни ДК в плазме и эритроцитах, МДА в эритроцитах имели тенденцию к повышению по сравнению с контрольной группой. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц без признаков кожной патологии.

В целях более точной характеристики процессов липопероксидации у больных Р вычисляли коэффициенты k_1 (ДК пл + МДА пл./ДК эр + МДА эр.) и k_2 (МДА пл и эритроц./ДК пл и эритроц.).

Показатель уровня супероксиддисмутазы до лечения озоном недостоверно превышал тот же показатель группы физиологического контроля (456,14±115,97 ед./г Нb против 411±64,53 ед./г Нb).

Исходный уровень антиоксидантной активности плазмы имел тенденцию к понижению у больных по сравнению с контрольными значениями (0,0583±0,0081 ОЕ и 0,066±0,005 ОЕ).

Полученные нами данные о состоянии ПОЛ и АОС у больных Р по отношению к показателям контрольной группы представлены на рисунке 2.

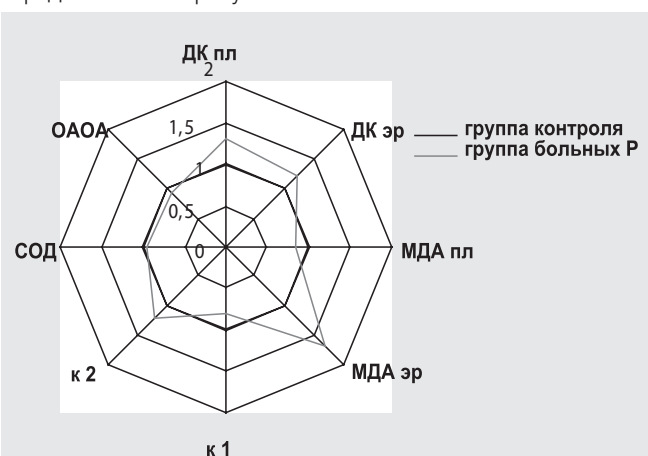


РИС. 1.

Сравнительная характеристика показателей ПОЛ и АОС у больных Р и у здоровых людей.

Результаты определения параметров окислительной модификации белков (ПОБ) сыворотки представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2.

Показатели ПОБ у больных розацеа

Показатели окислено-модифицированных белков плазмы	До озонотерапии	Группа физиологического контроля
258 нм	6,00±1,94	3,36±0,86
254 нм	6,37±2,59	3,42±0,92
356 нм	13,39±2,98	13,9±2,26
363 нм	13,63±2,97	14,1±2,14
370 нм	13,49±2,84	13,55±1,97
430 нм	5,61±1,35, p<0,005	1,3±0,34
530 нм	0,72±0,49	0,29±0,25

Регистрируемый при 430 нм уровень окислено-модифицированных протеинов оказался достоверно выше показателей группы контроля.

Клинические результаты лечения в группах больных Р, пролеченных с помощью озона и традиционных медикаментозных средств, представлены в таблице 3. Лечение 43 больных розацеа, составивших группу сравнения, проводилось ежедневным введением тиосульфата натрия 30% по 10 мл внутривенно, метронидазола по 500 мг 3 раза в день перорально и наружной терапией 1% гелем метронидазола.

ТАБЛИЦА 3.

Результаты лечения

Результат лечения	Исчезновение клинических проявлений	Значительное улучшение	Улучшение
Группа больных, пролеченных озоном	41,60%	58,40%	0%
Группа сравнения	12,50%	62,50%	25%

Результаты озонотерапии зависели от формы заболевания (рис. 2).



РИС. 2.

Результаты озонотерапии.

Проявления заболевания полностью регрессировали у 20% больных осложненными формами Р, у 9 % – папулопу-
стеллезной Р.

Исчезновение клинических проявлений в 1,5 раза чаще наблюдались у больных женского пола.

Возраст больных Р не влиял существенно на результаты лечения озоном.

При исследовании зависимости результатов озонотерапии от давности процесса выявлено, что эффективность лечения ниже при продолжительности заболевания менее года и 11–15 лет.

Динамика лабораторных данных после лечения представ-
лена на рисунке 3.



РИС. 3.
Динамика показателей ПОЛ и АОС в процессе озонотерапии.

Обсуждение результатов

Таким образом, исходные параметры продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков плазмы, супероксиддисмутазы и общей антиоксидантной активности плазмы демонстрировали наличие дисбаланса в про- и антиоксидантной системе у больных розацеа. Применение озонотерапии, главной целью которой является поддержание динамического равновесия данной системы, является патогенетически обусловленным. Приведенные данные лабораторных исследований демонстрируют отсутствие интенсификации перекисного окисления липидов в процессе озонотерапии розацеа. Параметры антиоксидантной системы (СОД и АОА плазмы) имеют тенденцию к повышению в процессе лечения. Уровни 6 (регистрируемые при длинах волн 258, 264, 356, 363, 370 и 430 нм) из 7 изучаемых показателей окислительной модификации белков в процессе лечения снижались. Таким образом, комплексная оценка состояния про- и антиоксидантной систем позволяет сделать предположение о сочетанном влиянии метода озонотерапии на широкий спектр биохимических параметров.

Отдаленные результаты лечения озоном прослежены у 33 больных розацеа в сроки от года до 6 лет. Стойкий регресс проявлений Р отмечен у 7 больных (21,2%) при наблюдении

от 1 года до 5 лет. Рецидивы заболевания, требующие повторной госпитализации, возникали через промежуток от 1 до 8 месяцев (в среднем – 4 месяца) у 11 больных. У остальных пациентов сохраняется значительное улучшение клинических проявлений заболевания.

Проведение 2–3 курсов озонотерапии с интервалом в 1–8 месяцев значительно улучшало результаты лечения (рис. 4).

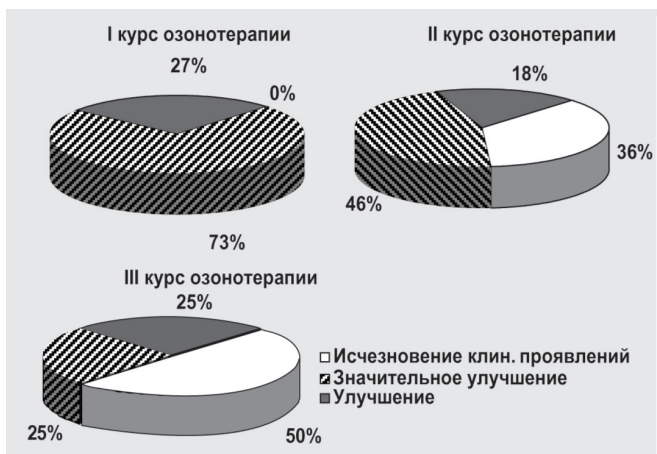


РИС. 4.
Клинические результаты повторных курсов озонотерапии при розацеа.

Клинические примеры

Пример № 1. Больной З., 55 лет, № истории болезни 1475, находился на лечении в клинике ННИКВИ по поводу розацеа с 27.08.2003. Длительность заболевания составляла 9 лет. Ранее неоднократно лечился традиционными средствами (препаратами метронидазола, инъекциями тиосульфата натрия, гелем «Метрогил», мазью «Ям») с временным улучшением, обострения заболевания требовали ежегодных госпитализаций. Получил лечение, включавшее внутривенные инъекции 30% тиосульфата натрия, пероральный прием метронидазола по 500 мг 3 раза в день и наружное лечение метронидазолом. Дополнительно были применены локальные инъекции озono-кислородной смеси с концентрацией 3000 мкг/л подкожно в очаги поражения на коже лица по 1–2 мл общим объемом 15 мл 3 раза в неделю в течение 4 недель. В результате больной был выписан со значительным улучшением клинических проявлений. Ремиссия заболевания длится по настоящее время.

Пример № 2. Больная М., 45 лет, № истории болезни 2002, находилась в клинике ННИКВИ с диагнозом «розацеа» с 31.10.03. Длительность заболевания составляла 7 лет. Получала лечение, включавшее внутривенные инъекции 30% тиосульфата натрия, пероральный прием метронидазола по 500 мг 3 раза в день и наружное лечение метронидазолом. Дополнительно были применены локальные инъекции озono-кислородной смеси с концентрацией 3000 мкг/л подкожно в очаги поражения на коже лица по 1–2 мл общим объемом 15 мл 3 раза в неделю в течение 4 недель.

В результате больная была выписана со значительным улучшением клинических проявлений.

Пример № 3. Больная Г., 46 лет, № истории болезни 2046, находилась в клинике ННИКВИ с диагнозом: Розацеа, конглобатная форма. Акариаз с 17.11.06. Длительность заболевания – 7 месяцев. До поступления в стационар наблюдалась у дерматолога по месту жительства, с диагнозом «аллергический контактный дерматит» получала наружное лечение аппликациями флуцинара с ухудшением. Высыпания локализовались на коже щек, подбородка, носогубных складок, были представлены эритемой насыщенного розового цвета с расположенными на ее фоне множественными папулезными и пустулезными элементами, инфильтратами до 0,8 см в диаметре, единичными телеангиоэктазиями. При госпитализации были назначены внутривенные инъекции 30% тиосульфата натрия, пероральный прием метронидазола, азитромицина, антигистаминные препараты и наружное лечение метронидазолом и 10% бензил-бензоатом. Дополнительно были применены локальные инъекции озono-кислородной смеси с концентрацией 3000 мкг/л подкожно в очаги поражения на коже лица по 1–2 мл общим объемом 15 мл 3 раза в неделю в течение 4 недель. В результате больная была выписана со значительным улучшением клинических проявлений.

Выводы

Озоно-кислородная терапия розацеа является эффективным методом лечения розацеа. Безопасность его подтверждается отсутствием интенсификации параметров перекисного окисления липидов и окислительной модификации протеинов в процессе лечения. При тяжелых формах заболевания целесообразно проведение повторных (2–3) курсов лечения.

Заключение

Высокая клиническая эффективность озонотерапии розацеа, подтверждение ее безопасности изучением параметров липопероксидации, окислено-модифицированных белков плазмы, антиоксидантной системы позволяет рекомендовать этот метод к широкому практическому использованию в дерматокосметологической практике.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Arican O., Kurutas E.B. Oxidative stress in the blood of patients with active localized vitiligo. *Acta Dermatoven APA*. 2008. Vol. 17. № 1. P. 12–16.
2. Kiyimet B., Barak C. M.Y., Aysin K., Gonul A., Guliz I., Deniz D., Arzu K., Ugur A. Plasma reactive oxygen species activity and antioxidant potential levels in rosacea patients: correlation with seropositivity to *Helicobacter pylori*. *International Journal of Dermatology*. 43 (7). 2004. P. 494–497.
3. Akatamatsu H., Horio T. The possible role of reactive oxygen species generated by neutrophils in mediating acne inflammation. *Dermatology*. 1998. 196. P. 82–86.
4. Hernandez F. How much does ozone therapy need a real biochemical control system? The oxidative stress importance and assessment. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2008. Т. 13. № 5. P. 11–12.
5. Никулин Н.К., Биткина О.А., Филиппова Л.И., Пантелеева Г.А., Копытова Т.В. Патент на изобретение № 2321399 «Способ лечения розацеа».
6. Никулин Н.К., Биткина О.А., Филиппова Л.И., Копытова Т.В., Пантелеева Г.А. Усовершенствованная медицинская технология «Лечение осложненных форм розацеа» 9 с. Регистрационное удостоверение № ФС-2007/055-У от 20.04.2007 действительно до 20.12.2011.
7. Современные методы в биохимии. Под ред. Ореховича А.М. Медицина. 1977. 345 с.
8. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Можулов А.М. Определение МДА в сыворотке крови. *Вопросы мед. химии*. 1987. № 1. С. 118–121.
9. Чевари С. Роль СОД в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических мембранах. *Лаб. Дело*. 1985. № 11. С. 678 – 681.
10. Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах. *Межвузовский сборник биохимии и биофизики микроорганизмов*. Горький. 1983. С.179–189.
11. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы медицинской химии*. 1995. Т. 41. № 1. С. 24–26.