

Герейханова Л.Г., Ломоносов К.М., Мельникова Ю.Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ КИСЛОРОДНО-ОЗОНОВОЙ ТЕРАПИИ ВИТИЛИГО

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

Получение новых данных о роли антиоксидантной системы при витилиго в перспективе может способствовать разработке новых эффективных и безопасных методов комбинированной терапии витилиго с применением кислородно-озоновой смеси, характеризующихся минимальным риском побочного действия, а также краткой продолжительностью лечения и низкими финансовыми затратами. **Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 50 пациентов с витилиго в прогрессирующей стадии заболевания в возрасте от 20–59 лет. До начала курса озонотерапии, а также по ее окончании через 2–4 нед, проводили исследования основных показателей антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатион, малоновый диальдегид, 8-ОН-дезоксигуанозин). Все пациенты получали терапию системной кислородно-озоновой смеси, путем внутривенного введения озонированного физиологического раствора (ОФР). Количество вводимого раствора 300–400 мл, продолжительность процедуры 30–60 мин. Процедуры выполняли 3 раза в неделю курсом 9–10 процедур. Переносимость процедур во всех случаях была удовлетворительной, побочных эффектов не наблюдалось. До начала курса озонотерапии, а также по ее окончании через 2–4 нед, проводили исследования основных показателей антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатиона, малоновый диальдегида, 8-ОН-дезоксигуанозина). **Результаты.** В результате лечения остановка прогрессирования витилиго отмечена у 40 (80%) пациентов в виде диффузной или точечной репигментации, уменьшении площади депигментированных пятен. Данная клиническая картина коррелировала с нормализацией показателей окислительного стресса, что проявлялось статистически значимым снижением содержания малонового диальдегида и 8-ОН-дезоксигуанозина на фоне повышения концентрации глутатиона, глутатионпероксидазы в среднем в 1,5 раза.

Ключевые слова: витилиго; кислородно-озоновая терапия; антиоксидантная система; окислительный стресс; супероксиддисмутаза; глутатионпероксидаза; малоновый диальдегид; 8-оксо-дезоксигуанозин; глутатион.

Для цитирования: Герейханова Л.Г., Ломоносов К.М., Мельникова Ю.Г. Результаты кислородно-озоновой терапии витилиго. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20(5): 290–292. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-290-292>

Gereykhanova L.G., Lomonosov K.M., Melnikova Yu.G.

RESULTS OF OXYGEN-OZONE MIX IN THE TREATMENT OF VITILIGO

Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Obtaining new data on the role of the antioxidant system in vitiligo in the future can contribute to the development of new effective and safe methods for combining vitiligo with an oxygen-ozone mixture with a minimal risk of side effects, as well as a short duration of treatment and low financial costs.

Materials and methods. We observed 50 patients with vitiligo in the advanced stage of the disease, aged 20–59 years. Before the start of the course of ozonotherapy and after its completion in 2–4 weeks, the main indicators of the antioxidant system were studied (the following superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione, malonic dialdehyde, 8-OH-deoxyguanosine). All patients received systemic oxygen-ozone mixture therapy by intravenous injection of ozonized saline (OBS). The amount of the injected solution is 300–400 ml, the duration of the procedure is 30–60 minutes. The procedures performed 3 times a week; the course is 9–10 procedures. The tolerability of the procedures was satisfactory in all cases, no side effects were observed.

Results. As a result of the treatment the stop of the progression of vitiligo was noted in 40 (80%) patients in the form of diffuse or point repigmentation, a decrease in the area of depigmented spots. This clinical picture correlated with the normalization of the indices of oxidative stress, which was manifested by a significant decrease in the level of malonic dialdehyde and 8-OH-deoxyguanosine against a background of an increase in the concentration of glutathione and glutathione peroxidase on average in 1.5 times.

Keywords: vitiligo, oxygen-ozone therapy, antioxidant system, oxidative stress, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, malon dialdehyde, 8-oxo-deoxyguanosine, glutathione.

For citation: Gereykhanova L.G., Lomonosov K.M., Melnikova Yu.G. Results of oxygen-ozone mix in the treatment of vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2017; 20(5): 290–292. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-290-292>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 26 Sept 2017

Accepted 20 Nov 2017

Витилиго (*лат. vitium* – изъян, порок) – приобретенное хроническое, аутоиммунное заболевание кожи из группы дисхромий, характеризующееся возникновением на коже очагов депигментации, имеющих тенденцию к периферическому росту, развивающееся вследствие нарушения или полной потери секреторной активности меланоцитов [1, 2]. По данным ВОЗ [3], число больных витилиго в мире составляет до 8% от численности всего населения планеты, т.е. около 40 млн человек страдают этим недугом.

Актуальность проблемы витилиго на сегодняшний день обусловлена его широким распространением в разных регионах мира независимо от расовой и половой принадлежности, тенденцией к увеличению числа больных, влиянием заболевания на социальную-психологическую адаптацию личности пациента, возросшим требованием общества к внешнему виду человека и недостаточной эффективностью существующих методов лечения. Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) при витилиго составляет 4,95, что значительно меньше ДИКЖ у больных распространенным вульгарным псориазом и атопическим дерматитом [4]. В настоящее время существует множество теорий патогенеза витилиго, каждая из которых имеет свои убедительные научные данные как «за», так и «против». Разделение их весьма условно, поскольку четко прослеживаются прямые или косвенные причинно-следственные связи между всеми без исключения процессами, которые приводят к развитию витилиго. Считается, что витилиго является результатом совокупного воздействия ряда эндогенных и экзогенных факторов.

Изменения в иммунном статусе, нейроэндокринные нарушения, изменения окислительно-восстановительных процессов в организме больных витилиго могут служить предпосылками к дальнейшему развитию патологического процесса. Идентификация ассоциированных генетических маркеров предрасположенности к возникновению данного заболевания позволяет провести раннюю диагностику, но не предотвратить заболевание [5]. Наряду с вышеперечисленными факторами, установлена значимая роль окислительного стресса (ОС) в развитии данного заболевания [6]. В основе научной концепции, подтверждающей роль ОС в механизмах развития витилиго, лежит образование активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов, относящихся к группе эндогенных токсических агентов, снижающих функцию меланоцитов и вызывающих гибель клеток [7].

Отсутствие единой теории этиологии данного заболевания обуславливает отсутствие радикальных средств для его лечения. Эффективность имеющихся в настоящее время методов лечения витилиго, в среднем составляет около 40%. Несмотря на многообразие подходов, разработка унифицированного метода лечения данного заболевания представляет сложности. Одним из основных методов лечения витилиго на сегодняшний момент является фототерапия. В частности, широкое применение в клинической практике получили фототерапия УФВ-311 нм, эксимерный лазер 308 нм, а также применение фотоактивных соединений (псораленов), сопряженное с облучением кожи длинно-

волновым ультрафиолетовым излучением (ПУВА-терапия) [8]. Все же данные подходы не являются оптимальными ввиду того, что для получения выраженного клинического эффекта требуется 100–200 сеансов светолечения. Необходимость в регулярных посещениях лечебного учреждения (до 4 раз в неделю), высокая стоимость, необходимость применения специального оборудования, а также ряд противопоказаний (наличие в анамнезе пациента паранеопластических процессов, катаракты, аутоиммунных заболеваний), обуславливает невозможность использования фототерапии для многих пациентов.

На современном этапе, среди практикующих врачей возрастает интерес к более широкому применению физиотерапевтических методов лечения в клинической практике. Особое значение приобретает озонотерапия (ОТ) – терапия кислородно-озоновой смесью. Основной эффект данного терапевтического подхода – активация кислородзависимых реакций, вследствие которой происходит интенсификация функционирования антиоксидантной системы [9]. Восстановление динамического равновесия антиоксидантной системы позволяет воздействовать на процессы свободно-радикального окисления, представляющих собой ключевой патогенетический фактор при витилиго [10]. Для получения кислородно-озоновой смеси мы использовали автоматическую озонотерапевтическую установку УОТА-60-01 «Медозон», с помощью которой возможно проведение озонотерапевтических процедур на наружных поверхностях и в полостях тела пациента, а также парентеральное введение озонированного физиологического раствора.

Проведение исследования основных показателей антиоксидантной системы, таких как супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (GPx), малоновый диальдегид (МДА), 8-оксо-дезоксигуанозин (8-оксо-ДГ) и глутатиона (ГЛУ), у больных витилиго, в ходе кислородно-озоновой терапии, ранее не проводилось. Получение новых данных о роли антиоксидантной системы при данном заболевании в перспективе может способствовать разработке новых эффективных и безопасных методов комбинированной терапии витилиго, характеризующихся минимальным риском побочного действия, а также краткой продолжительностью лечения и низкими финансовыми затратами.

Цель исследования – оценить эффективность кислородно-озоновой терапии (КОТ) и возможность ее включения в комплексное лечение витилиго.

Материалы и методы

Основную группу составили 50 больных витилиго с прогрессирующей стадией заболевания (45 женщин и 5 мужчин), в возрасте от 20–59 лет. В контрольную группу были включены 25 здоровых доноров, статистически схожих по полу и возрасту с обследованными пациентами, для сравнения лабораторных исследований показателей антиоксидантной системы.

В процессе исследовательской работы в основной группе ($n = 50$) проводили лечение методом системной кислородно-озоновой терапии. В качестве системной КОТ использовали методику внутривенного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 2 мг на 200 мл раствора. Процедуры выполняли 3 раза в неделю курсом 8–10 процедур. В контрольную группу были включены 25 здоровых людей – доноров, статистически схожих по полу и возрасту с обследованными пациентами. Результаты исследований сравнивали с показателями контрольной группы. Всем пациентам проводили тщательное клиническое обследование, включавшее осмотр и сбор анамнеза, определение площади очагов поражения, осмотр с использованием люминесцентной лампы. Лабораторно-инструментальные исследования расширенного антиоксидантного статуса проводили по следующим показателям: супероксиддисмутаза (СОД); глутатион (ГЛУ); глутатионпероксидаза (GPx), малоновый диальдегид (МДА); 8-оксо-дезоксигуанозин (8-оксо-dG) до назначения лечения и через 2–4 нед после курса терапии. Для исследования качества жизни пациентов до и после лечения использовали русифицированную версию анкеты-опросника «Дерматологический индекс качества

Для корреспонденции:

Герейханова Людмила Гаджиевна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: liudmilageray@gmail.com

For correspondence:

Gereykhanova Lyudmila G., dermatologist, postgraduate student, department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: liudmilageray@gmail.com

Information about authors:

Gereykhanova L.G., <http://orcid.org/0000-0002-4343-5763>;
Lomonosov K.M., <http://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;
Melnikova Yu.G. <http://orcid.org/0000-0003-1021-0004>.

Динамика показателей АОС до и после проведенного лечения

Показатель	До лечения (n = 50)	После лечения (n = 50)	Контрольная группа (n = 25)
МДА, нмоль/мл	12,5 (4,6–52,8)*	6,48 (4,4–37)*	3,5 (2,9–4,10)
Глутатион, мкмоль/л	485 (342–722)*	671 (478–836)*	678 (505–1100)
8-охо-dG, нг/мл	0,56 (0,32–0,77)*	0,32 (0,25–0,4)*	0,23 (0,15–0,78)
СОД, ЕД/л	1138 (798–1932)	1349,5 (1056–1879)	1234 (1113,3–1542,5)
GPx, ЕД/л	21,9 (12,4–31,4)*	39,3 (24,6–39,5)*	44,9 (32,1–66,9)

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия к контрольной группе. Описательные статистики представлялись в виде медианы и 25-го, и 75-го процентилей.

жизни» [4]. Клиническую эффективность оценивали по признаку стабилизации процесса и по площади в виде диффузной или точечной репигментации, уменьшения площади депигментированных пятен или полного закрытия очагов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистической программы PASW Statistics 22, Microsoft Office Excel 2013. Описательные статистики представлялись в виде медианы и 25-го, и 75-го процентилей, минимального и максимального значений в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате лечения, после проведения курса системной озонотерапии, через 2–4 недели у 40 (80%) пациентов в прогрессирующей стадии отмечалась стабилизация процесса: остановился рост депигментированных пятен и появление новых очагов витилиго. У 6 пациентов наблюдались клинические признаки восстановления пигментации в виде точечной репигментации большей части очагов, у 1 пациента – в виде выраженной краевой репигментации с уменьшением площади очагов на 30%. У 10 больных витилиго отмечалось дальнейшее появление новых депигментированных очагов, 5 из которых отметили появление новых очагов на фоне выраженного психоэмоционального стресса. Каких-либо побочных эффектов и ухудшений патологического процесса не отмечено.

Данные результаты клинической картины коррелировали с основными показателями АОС. Статистически значимо понижались до референсных значений показатели малонового диальдегида (МДА). Отмечалась статистически значимая нормализация в сыворотке крови содержания глутатиона (ГЛУ) с максимальным приближением его концентрации до показателей контрольной группы. Выявлено статистически значимое снижение содержания 8-оксо-дезоксигуанозина (8-охо-dG), показатели которого приближались к данным контрольной группы. Концентрация глутатионпероксидазы (GPx) статистически значимо увеличилась во всей популяции больных витилиго в целом по отношению к контрольной группе. Не выявлено каких-либо статистически значимых различий в содержании супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови, что свидетельствует о несформировавшемся иммунном ответе на данный процесс в организме обследуемых больных (см. таблицу).

Стабилизация данных показателей при ОТ демонстрирует возможности этого метода для оценки окислительного стресса в патогенезе витилиго. Следует предположить, что в прогрессирующей стадии заболевания система окислительно-восстановительных реакций подстегивает выработку активации ферментов АОС.

Обсуждение

Одной из задач в данной работе было оценить влияние витилиго на качество жизни пациентов с помощью опросника ДИКЖ. До лечения среднее значение ДИКЖ составило 21 балл, что по оценочной шкале соответствует сильному влиянию заболевания на жизнь пациента. В результате проведенного лечения отмечено статистически значимое снижение ДИКЖ в сравнении с исходным. Разработанная методика подтверждается положительной динамикой показателей ДИКЖ до и после окончания терапии у всех больных в виде значительного улучшения качества жизни и увеличением продолжительности ремиссии.

Среди нежелательных явлений наиболее часто отмечали незначительную болезненность и покалывание в месте внутривенного введения препарата. Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования не отмечено, из исследования в ходе курса лечения и в период наблюдения не выбыл ни один пациент.

На основании полученных клинических результатов лечения, подтвержденных данными оценки показателей АОС, можно считать эффективным и целесообразным включение в комплексную терапию витилиго разработанный метод применения кислородно-озоновой смеси с использованием внутривенного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 2 мг на 200 мл раствора 3 раза в неделю курсом лечения из 10 процедур с целью остановки прогрессирования заболевания. Для достижения оптимального результата возможно повторное назначение озонотерапии через 6 месяцев после предыдущего курса.

Таким образом, данный метод эффективен в качестве остановки прогрессирования заболевания, способствует переводу течения заболевания в стабильную стадию, что открывает новые возможности включения кислородно-озоновой терапии (КОТ) в комплексное лечение витилиго и позволяет подготовить пациента к более эффективному восприятию последующего курса терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

6. Герейханова Л.Г., Ломоносов К.М., Башлакова К.А. Окислительный стресс в патогенезе витилиго и методы его коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(1): 167–9.
7. Ломоносов К.М. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при различных заболеваниях кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2009; 12(2): 27–30.
9. Кошелева И.В. Кислородно-озоновая терапия хронических иммунозависимых дерматозов. Available at: <http://www.dissercat.com/content/kislородno-ozonovaya-terapiya-khronicheskikh-immunozavisimyykh-dermatozov> (accessed 14.10.2017).

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Taieb A., Picardo M. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force Pigment Cell Res. *VETF Members* 2007; 20(1): 27–35.
2. Yaghoobi R., Omidian M., Bagherani N. Vitiligo: A review of the published. *J. Dermatol.* 2011; 38(5): 419–31.
3. Nordlund J.J. Vitiligo: a review of some facts lesser known about depigmentation. *Indian J. Dermatol.* 2011; 56(2): 180–9.
4. Ongene K., Van Geel N., Schepper S.D., Naeyaert J.M. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152(6): 165–72.
5. Taieb A., Picardo M. *Epidemiology, definitions and classification. Vitiligo*. Heidelberg: Springer Verlag; 2010: 20–3.
6. Gerekhanova L.G., Lomonosov K.M., Bashlakova K.A. Oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo and methods for its correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2016; 19(1): 167–9. (in Russian)
7. Lomonosov K.M. Oxidative stress and antioxidant therapy for various skin diseases. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2009; 2: 27–30. (in Russian)
8. Kanwar A.J., Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005; 30(4): 332–6.
9. Kosheleva I.V. Oxygen-ozone therapy of chronic immune-dermatoses. Available at: <http://www.dissercat.com/content/kislородno-ozonovaya-terapiya-khronicheskikh-immunozavisimyykh-dermatozov> (accessed 14.10.2017) (in Russian)
10. Valko M., Leibfriz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Intern. J. Biochem. Cell. Biol.* 2006; 39(1): 44–84.

Поступила 26.09.17
Принята к печати 20.11.17