

Озонотерапия – недооцененные возможности в лечении заболеваний крупных суставов

Торгашин А.Н.¹, Родионова С.С.¹, Торгашина А.В.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹127299, Москва, ул. Приорова 10; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеоартрит (ОА) и другие заболевания крупных суставов остаются нерешенной проблемой современной ортопедии и ревматологии. Использование внутрисуставных инъекций различных препаратов, в том числе гиалуроновой кислоты, широко распространено как в нашей стране, так и за рубежом, однако эффективность лечения не всегда достаточна, несмотря на его высокую стоимость. Одним из результативных и недорогих методов лечения ОА является внутрисуставная озонотерапия, получившая в последнее время широкое распространение. Способность озона подавлять воспаление в суставе, улучшить кровоснабжение, в том числе субхондральной кости, и уменьшать боль считается основным достоинством этого метода. Безопасность и незначительный риск неблагоприятных реакций позволяют использовать его у широкого круга пациентов.

Ключевые слова: остеоартрит; внутрисуставные инъекции; озонотерапия.

Контакты: Александр Николаевич Торгашин; dr.torgashin@gmail.com

Для ссылки: Торгашин АН, Родионова СС, Торгашина АВ. Озонотерапия — недооцененные возможности в лечении заболеваний крупных суставов. Современная ревматология. 2019;13(3):126–129.

Ozone therapy: underestimated opportunities in the treatment of large joint diseases

Torgashin A.N.¹, Rodionova S.S.¹, Torgashina A.V.²

¹N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹10, Priorov St., Moscow 127299; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Osteoarthritis (OA) and other large joint diseases remain an unsolved problem of modern orthopedics and rheumatology. The use of intra-articular injections of various drugs, including hyaluronic acid, is widespread in both our and foreign countries; however, the efficiency of treatment is not always sufficient, despite its high cost. One of the most effective and inexpensive methods for treating OA is intra-articular ozone therapy that has recently become widespread. The ability of ozone to suppress joint inflammation, to improve blood supply, including that to the subchondral bone, and to reduce pain is considered to be the main advantages of this method. The safety and low risk of adverse reactions allow ozone to be used in a wide range of patients.

Keywords: osteoarthritis; intra-articular injections; ozone therapy.

Contact: Aleksandr Nikolaevich Torgashin; dr.torgashin@gmail.com

For reference: Torgashin AN, Rodionova SS, Torgashina AV. Ozone therapy: underestimated opportunities in the treatment of large joint diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):126–129.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-126-129

Применение медицинского озона при острых и хронических заболеваниях суставов основано на его свойствах быстро купировать боль и улучшать подвижность. Распространению метода способствовало и отсутствие у озона неблагоприятных реакций [1]. Являясь в больших концентрациях токсичным газом, в малых дозах озон обладает уникальным лечебным действием. Впервые подобное двойное свойство озона отметил М. Goldman в работе, опубликованной в 1996 г. [2].

Возросший в последнее десятилетие интерес к применению инъекций озона для лечения остеоартрита (ОА) обусловлен появлением новых данных о механизмах его действия. Озон как сильный окислитель проявляет основное биологическое свойство через образование активных форм

кислорода (АФК) [3]. Казалось бы, из-за наличия воспалительного фона в области сустава с повышением уровня провоспалительных цитокинов и активности циклооксигеназ, чрезмерной продукцией АФК в результате хронического окислительного стресса дополнительное введение озона как генератора свободных радикалов не только нецелесообразно, но и даже вредно [4, 5].

Однако, вопреки такому мнению, его положительный эффект при лечении ОА крупных суставов уже продемонстрирован во многих клинических исследованиях [6, 7]. Этот эффект связывают с резким краткосрочным повышением содержания АФК в зоне введения, запускающим череду последовательных изменений.

Во-первых, образование АФК и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6–8] усиливает кровоснабжение сустава [9] и, как следствие, улучшает трофику, в том числе субхондральной кости, состояние которой играет основную роль в развитии нетравматического ОА. Это происходит за счет контакта эндотелия сосудов со следами ПОЛ и значительного увеличения количества оксида азота (NO), оказывающего вазодилатирующее действие [10, 11]. Вместе с тем озон одновременно дополнительно блокирует фермент фосфодиэстеразу, что усиливает вазодилатирующее влияние NO [12]. Учитывая, что NO имеет очень короткий период полураспада (2 мс), локальное использование озона для улучшения кровоснабжения считается наиболее эффективным [13, 14].

Во-вторых, АФК и ПОЛ ингибируют высвобождение протеолитических ферментов и цитокинов, индуцируют экспрессию генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты клеток [15, 16], что, по мнению исследователей [17], стимулирует пролиферацию остеобластов и хондроцитов и положительно влияет на синтез костного матрикса и гиалинового хряща.

Эффект введения озона зависит от его концентрации. В период «терапевтического окна» она составляет 10–80 мкг/мл [18]. Доза <10 мкг/мл считается неэффективной, так как эффект озона подавляется системой антиоксидантов [19]. По некоторым данным [20], оптимальной является концентрация 20 мкг/мл.

В одном из недавних исследований, включавшем 98 пациентов с ОА коленного сустава, которым проводили внутрисуставное введение озона в дозе 20 мкг/мл раз в неделю в течение 8 нед, показано значительное преимущество инъекций озона перед плацебо в отношении динамики боли, функции сустава и качества жизни пациентов [21].

Безопасность внутрисуставного введения озона была подтверждена у 84 пациентов в рандомизированном исследовании M. Invernizzi и соавт. [22]: наблюдалось уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и опроснику WOMAC. Fernandez-Cuadros M.E. и соавт. [23] после введения озона больным ОА коленных суставов отметили у них уменьшение боли, улучшение функционального статуса и качества жизни.

Хотя «терапевтическое окно» не исключает возможности использования озона в концентрации 80 мкг/мл, H. Chen и соавт. [24] установили, что доза >50 мкг/мл может быть токсичной и приводить к обострению артрита.

Учитывая способность озона снижать активность воспаления и выраженность синовита в суставе, в ряде случаев его рассматривают как альтернативу локальной терапии глюкокортикоидами (ГК).

В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали эффективность введения озона в сочетании с ГК и без ГК у пациентов с нетравматическим ОА, через 1 мес после окончания лечения не выявлено статистически значимой разницы между группами. Лишь через 6 мес в группе, получавшей ГК, выраженность боли была несколько меньше [25]. При этом в другом исследовании (62 пациента) озон не только не уступал ГК по влиянию на боль и выраженность воспаления в суставе, но и показал преимущество перед ГК в долгосрочной перспективе. Более значительное уменьшение боли по ВАШ и WOMAC при использовании озона было отмечено уже спустя 3 мес. При этом у всех па-

циентов по данным УЗИ произошло достоверное уменьшение выраженности синовита [26].

В эксперименте озон использовался и для лечения хронического артрита. При введении озона в суставы крыс отмечались снижение уровня цитокинов и фактора некроза опухоли α в синовиальной жидкости [24, 27], а также повышение содержания Nrf2, что может уменьшать прогрессирование эрозивных изменений за счет подавления сигнального пути NF- κ B [18, 28]. По мнению J.D. Vaillant и соавт. [27], внутрисуставное введение озона в концентрации 20 мкг/мл способствует уменьшению активности хронического артрита.

В лечении ОА широкое распространение получили препараты гиалуроновой кислоты (ГнК). Несмотря на значительную стоимость, они не всегда дают желаемый эффект, что может быть связано с высоким содержанием гиалуронидазы в синовиальной жидкости пораженного сустава. При сравнении результатов введения в сустав ГнК и инъекций озонотоксической смеси в обеих группах отмечалось снижение интенсивности боли [29]. В то же время комбинация озонотоксической смеси с препаратами ГнК имела достоверное преимущество по сравнению с монотерапией гиалуронатами и озоном [30]. Авторы связывают усиление действия ГнК при комбинированной терапии со способностью озона инактивировать фермент гиалуронидазу. Разрушая в нем связи S-S, озон тем самым дольше сохраняет ГнК в суставе.

Не меньшую популярность в лечении ранних стадий ОА приобретает использование обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). Способность АФК вызывать активацию тромбоцитов [31, 32] послужила основанием для предположения о возможности повышения эффекта ОТП при ее комбинации с озонотоксической смесью [33]. Об успешном применении подобной терапии, когда эффект сохранялся в течение года, сообщали T.M. Duymus и соавт. [34].

Дальнейшие клинические исследования, в которых комбинация ОТП с озонотоксической смесью давала лучший результат, чем монотерапия, еще раз подтвердили полученные ранее данные [35]. Снижение интенсивности боли отмечалось уже в ближайший период после инъекции. Анальгетический эффект озона связывают с блокированием фермента фосфодиэстеразы A2 [36], а биологический — с увеличением концентрации тромбоцитарного фактора роста β под влиянием озона [33].

При сравнении эффективности внутрисуставного введения ОТП, гиалуронатов и озона оказалось, что спустя 1 мес после лечения результаты были схожими, и это лишь раз подтвердило не только безопасность, но и эффективность внутрисуставной озонотерапии [34].

Еще одним направлением использования озона является постартроскопический болевой синдром, связанный с хондромалией и ОА. В исследовании X. Wang и соавт. [37] в группе, получавшей озонотерапию, через год после артроскопии клинический результат оказался лучше, что позволило рекомендовать такое лечение в послеоперационном периоде.

Одними из первых в России метод внутрисуставного введения озонотоксической смеси, в том числе после артроскопии, стали применять в отделении спортивной и балетной травмы ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова» (ЦИТО) как наиболее безопасный способ лечения ОА и хондромалии у спортсменов с повышенными нагрузками на суставы [20]. Данный метод, обла-

ОБЗОРЫ

дая высокой эффективностью, не является допингом, что особенно важно в спортивной медицине. Сегодня он успешно используется в амбулаторно-поликлинической практике ЦИТО у пациентов с различной патологией крупных суставов, проводится более 5 тыс. манипуляций в год.

Таким образом, внутрисуставная озонотерапия является безопасным и эффективным методом лечения ОА крупных суставов разного генеза.

До настоящего времени не существует единого протокола озонотерапии при ОА [6, 8, 38]. В клинической практике озон вводится в полость сустава по 10–40 мл в концентрации от 10 до 20 мкг/мл 2–3 раза в неделю, выполняется 5 инъекций на курс. Ежегодно можно проводить 1–2 курса.

Основными эффектами озона принято считать уменьшение выраженности боли и воспаления, улучшение трофики субхондральной кости и гиалинового хряща, восстановление функции сустава и увеличение объема движений [6–8]. При соблюдении технологии использования озон не вызывает неблагоприятных реакций. Его концентрация должна быть достаточной для индукции кратковременного окислительного стресса. При этом очень низкая и высокая дозы могут быть либо неэффективными, либо токсичными. В большинстве исследований оптимальной концентрацией озона для внутрисуставного введения было 20 мкг/мл. Внутрисуставные инъекции озона являются не только эффективной, но и недорогой, доступной процедурой для лечения ОА.

ЛИТЕРАТУРА

- Siemens CH. Ozon-Anwendung bei akuten und chronischen Gelenkerkrankungen. In: Beck EG, Viebahn-Hansler R, editors. *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie.* Landsberg: Ecomed; 1995. V-9.2 1-V-9.2 14.
- Goldman M. Cancer risk of low-level exposure. *Science*. 1996 Mar 29;271(5257):1821–2. doi: 10.1126/science.271.5257.1821.
- Bocci V. Ozone as Janus: This controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm*. 2004 Feb;13(1):3–11. doi: 10.1080/0962935062000197083.
- Bayram H, Sapsford RJ, Abdelaziz MM, Khair OA. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Feb;107(2):287–94. doi: 10.1067/mai.2001.111141.
- Lippman M. Health effects of ozone, a critical review. *JAPCA*. 1989 May;39(5):672–95.
- Fernandez-Cuadros ME, Perez-Moro OS, Miron-Canelo JA. Could ozone be used as a feasible future treatment in osteoarthritis of the knee? *Diversity Equal Health Care*. 2016; 13(3):232–9.
- Swapan KM, Rajesh P, Pallab D, et al. Role of intra-articular ozone in osteoarthritis of knee for functional and symptomatic improvement. *Ind J Phys Med Rehabil*. 2011; 22:65–9.
- Borrelli E, Alexandre A, Iliakis E, et al. Disk herniation and knee arthritis as chronic oxidative stress diseases: The therapeutic role of oxygen ozone therapy. *J Arthritis*. 2015;4: 161. doi: 10.4172/2167-7921.1000161.
- Iliakis E, Bonetti M, Iliakis A. Osteonecrosis of the Femoral Head: Could oxygen-ozone therapy become a treatment option? *Journal of Ozone Therapy*. 2015; 1(1):2. doi: 10.7203/jo3t.1.1.2015.12163.
- Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: Release of factors from human endothelial cells. *Mediators Inflamm*. 2000;9(6):271–6. doi: 10.1080/09629350020027573.
- Wink DA, Grisham MB, Mitchell JB, Ford PC. Direct and indirect effects of nitric oxide in chemical reactions relevant to biology. *Methods Enzymol*. 1996;268:12–31. doi: 10.1016/S0076-6879(96)68006-9.
- Архипов ВВ. Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы. *Практическая пульмонология*. 2014;(3):35–41. [Arkhipov VV. Clinical pharmacology of phosphodiesterase inhibitors. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;(3):35–41. (In Russ.)].
- Jia L, Bonaventura C, Bonaventura J, Stamler JS. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature*. 1996 Mar 21;380(6571):221–6. doi: 10.1038/380221a0.
- Pawloski JR, Hess DT, Stamler JS. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity. *Nature*. 2001 Feb 1;409(6820):622–6. doi: 10.1038/35054560.
- Antunes F, Cadenas E. Estimation of H₂O₂ gradients across biomembranes. *FEBS Lett*. 2000 Jun 16;475(2):121–6.
- Stone JR, Collins T. The role of hydrogen peroxide in endothelial proliferative responses. *Endothelium*. 2002;9(4):231–8.
- Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res*. 2006 May;37(4):425–35. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.08.006.
- Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res*. 2011 Dec 20;1:29. doi: 10.1186/2045-9912-1-29.
- Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone: a new therapeutic agent in vascular diseases. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):73–82. doi: 10.2165/11539890-000000000-00000.
- Бурмакова ГМ, Савченко АМ. Внутрисуставная озонотерапия в комплексном лечении коксартроза. *Медицинский совет*. 2011;(7-8):35–8. [Burmakova GM, Savchenko AM. Intraarticular ozone therapy in the complex treatment of coxarthrosis. *Meditsinskii sovet*. 2011;(7-8):35–8. (In Russ.)].
- Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LMOB, et al. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2017 Jul 24;12(7):e0179185. doi: 10.1371/journal.pone.0179185. eCollection 2017.
- Invernizzi M, Stagno D, Carda S, et al. Safety of intra-articular oxygen-ozone therapy compared to intra-articular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis: A randomized single blind pilot study. *Int J Phys Med Rehabil*. 2017;5(1):385–90. doi: 10.4172/2329-9096.1000385.
- Fernandez-Cuadros ME, Perez-Moro OS, Albaladejo-Florin MJ, et al. Ozone improves pain, function and quality of life in patients with knee osteoarthritis: A prospective quasi-experimental before-after study. *Middle East J Rehabil Health*. 2017 Jan;4(1):e41821. doi: 10.17795/mejrh-41821.
- Chen H, Yu B, Lu C, Lin Q. The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- α , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 May;33(5):1223–7. doi: 10.1007/s00296-012-2529-7. Epub 2012 Oct 2.
- Chansoria M, Upadhyay S, Panwar S, et al. Comparative efficacy of intraarticular injection of combination of ozone and steroid and ozone alone in patients with primary knee osteoarthritis: prospective and randomized clinical analysis. *J Recent Adv Pain*. 2016; 2(1):11–4.
- Babaei-Ghazani A, Najarzadeh S, Mansoori K, et al. The effects of ultrasound-guided corticosteroid injection compared to oxygen-ozone (O₂–O₃) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep;37(9):2517–2527. doi: 10.1007/s10067-018-4147-6. Epub 2018 May 24.
- Vaillant JD, Fraga A, Diaz MT, Mallok A, Viebahn-Hänsler R, et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases proinflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2013 Aug 15;714(1-3):318–24. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.07.034. Epub 2013 Jul 31.

О Б З О Р Ы

28. Bozbas GT, Kilimci FS, Yilmaz M, et al. The Effect of Ozone on Bone Strenght in Animal Model of Rheumatoid Arthritis. *Turk J Osteoporos* 2016;22:74-9. doi: 10.4274/tod.41736 June 2016
29. Bhutta MI, Bhutta MA, Shahid A, et al. Intra-articular ozone or hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis. *WJPMR*. 2018;4(6):247-51. doi: 10.2147/JPR.S142755. eCollection 2018.
30. Giombini A, Menotti F, Di Cesare A, et al. Comparison between intrarticular injection of hyaluronic acid, oxygen ozone, and the combination of both in the treatment of knee osteoarthritis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016 Apr-Jun;30(2):621-5.
31. Maresca M, Colao C, Leoncini G. Generation of hydrogen peroxide in resting and activated platelets. *Cell Biochem Funct*. 1992 Jun;10(2):79-85. doi 10.1002/cbf.290100203.
32. Iuliano L, Colavita AR, Leo R, Pratico` D, Violi F. Oxygen free radicals and platelet activation. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(6):999-1006.
33. Bocci V, Valacchi G, Rossi R, et al. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets. *Platelets*. 1999;10(2-3):110-6. doi: 10.1080/09537109976167.
34. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, et al. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: Platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Feb;25(2):485-492. doi: 10.1007/s00167-016-4110-5. Epub 2016 Apr 7.
35. Dernek B, Kesiktas FN. Efficacy of combined ozone and platelet-rich-plasma treatment versus platelet-rich-plasma treatment alone in early stage knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2019;32(2):305-311. doi: 10.3233/BMR-181301.
36. Raeissadat SA, Tabibian E, Rayegani SM, et al. An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O2–O3) injection in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*. 2018 Oct 25;11:2537-2550. doi: 10.2147/JPR.S175441. eCollection 2018.
37. Wang X, Wang G, Liu C, Cai D. Effectiveness of intra-articular ozone injections on outcomes of post-arthroscopic surgery for knee osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2018 Jun;15(6):5323-5329. doi: 10.3892/etm.2018.6101. Epub 2018 Apr 25.
38. Calunga JL, Menendez S, Leon R, et al. Application of ozone therapy in patients with knee osteoarthritis. *Ozone: Science & Engineering* 2012;34(6): 469-75. doi: 10.1080/01919512.2012.719120.

Поступила 26.05.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.