



NEOGEN™

ОМОЛОЖЕНИЕ ПЛАЗМОЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАТЬИ



ENERGIST
MEDICAL GROUP



ПРОИЗВЕДЕНО
В ВЕЛИКОБРИТАНИИ



Лариса Астраханцева

врач-косметолог,
дерматолог,
Санкт-Петербург.

Программа омоложения век азотной плазмой

Результаты исследования эффективности совместного действия новой методики плазменной регенерации кожи на аппарате NeoGen и препаратов Hyalual.

Введение

В России в 2018 году был впервые зарегистрирован новый метод плазменного воздействия аппаратом NeoGen. Эту технологию всё чаще выбирают пациенты для омоложения век. С чем это связано? Азотная плазма позволяет значительно снизить период восстановления и реабилитации и с минимальной травматизацией проводить эффективную плазменную блефаропластику.

В нашем исследовании мы представляем результаты сочетанного воздействия азотно-плазменного омоложения NeoGen (Energist) и препаратов для редермализации от компании Hyalual.

Плазма представляет собой ионизированный газ, содержащий активные компоненты (O_3 , NO , H_2O_2 , OH). Низкотемпературная плазма из-за высокой эффективности и избирательности действия находит всё более широкое применение в различных областях медицины, в особенности в эстетике и дерматологии. Это связано с тем, что происходит одномоментное воздействие на организм таких факторов, как УФ-излучение, тепловых эффектов, оптического и инфракрасного излучений, активных форм кислорода, озона, реактивных форм азота, участвующих в активизации сложных биологических реакций в организме. Это воздействие вызывает противовоспалительный, антибактериальный эффекты, происходит стимуляция тканей, активация микроциркуляции. На сегодняшний день доказаны бактерицидные свойства плазмы, что оказывает выраженные положительные эффекты при лечении дерматитов.

Плазменная регенерация кожи — это новый метод обновления кожи, который использует двухатомный молекулярный азот в качестве посредника и энергетического резервуара для преобразования энергии в аппарате.

Энергия азотной плазмы быстро передается на поверхность кожи и постепенно нагревает более глубокие слои тканей за счёт их теплопроводности. Тем самым создаётся двойная зона повреждения с внешней (поверхностной) зоной необратимого термического повреждения и внутренней (более глубокой) зоной термической модификации.

Воздействие азотной плазмы на ткани не зависит от типа хромофора и характеризуется контролируемым объёмом подаваемой на кожу энергии, позволяя при этом избежать некоторых явлений (в том числе чрезмерной сопутствующей термической травмы), характерных для аблятивного воздействия лазерного излучения на ткани (зависимого от типа хромофора). Ещё одним отличием от аблятивных лазеров является тот факт, что сразу после плазменной регенерации «старая» архитектура кожи остается неповреждённой, открытая рана отсутствует. Реэпителизация протекает быстро и обычно завершается в течение 5–7 дней после обработки. Старая архитектура кожи служит естественной защитой раневой поверхности и с появлением нового эпидермиса постепенно отшелушивается.

Цели исследования

- Изучить эффективность и безопасность применения новой методики регенерации кожи с помощью низкотемпературной азотной плазмы на аппарате NeoGen.
- Изучить эффективность и безопасность применения продуктов Hyalual как средств подготовки и реабилитации у пациентов, получивших процедуры азотно-плазменной регенерации на аппарате NeoGen.



- Изучить влияние на глубину морщин азотной плазмы на аппарате NeoGen как монопроцедуры, так и с применением продуктов Hyalual.
- Изучить влияние на текстуру кожи азотной плазмы на аппарате NeoGen без подготовки и с применением продуктов Hyalual.

Материалы и методы

Для анализа клинического применения плазмы были привлечены 10 пациентов в возрасте от 41 до 64 лет женского пола с различными типами старения. Пациентов разделили на две группы: первая группа получала комбинированное лечение, вторая получала монопроцедуру плазменного омоложения на аппарате NeoGen.

Протокол для первой группы пациентов:

- WOW-маска («Гиалураль»), экспозиция 15–20 минут,
- процедура азотной плазмы с мощностью 2 Дж,
- обработка зоны спреем «Профи Делюкс».

Протокол для второй группы пациентов:

- «Гиалураль» 1.8%, 1 мл папульно,
- WOW-маска («Гиалураль»), экспозиция 15–20 минут,
- процедура азотной плазмы с мощностью 2 Дж,
- обработка зоны спреем «Профи Делюкс»,
- «Гиалураль» 1.8%, 1 мл папульно.

Интервал между процедурами составил 2 недели.

Результаты и обсуждение

Визуализация результатов проводилась с помощью диагностического аппарата 3D Antera. Это один из но-



Рис. 1. Плазменная регенерация. Мощность 2 Дж, 1 проход. Пациентка 47 лет. Показания: старческая атрофия, сухость кожи век. Смешанный тип старения.



Рис. 2. Плазменная регенерация в комбинации с Hyalual. Мощность 2 Дж, 1 проход. Пациентка 52 года. Показания: старческая атрофия, сухость кожи век. Мелкоморщинистый тип старения.



Рис.3. Плазменная регенерация. Мощность 2 Дж, 1 проход. Пациентка 50 лет. Показания: старческая атрофия, сухость кожи век. Смешанный тип старения.



Рис. 4. Результаты терапии.



Плазменная регенерация кожи — уникальная форма неабляционного омоложения. Она оставляет слой интактного эпидермиса, который действует как естественная биологическая оболочка и способствует быстрому заживлению.



Рис. 5. Результаты терапии.



Рис. 6. Результаты терапии.

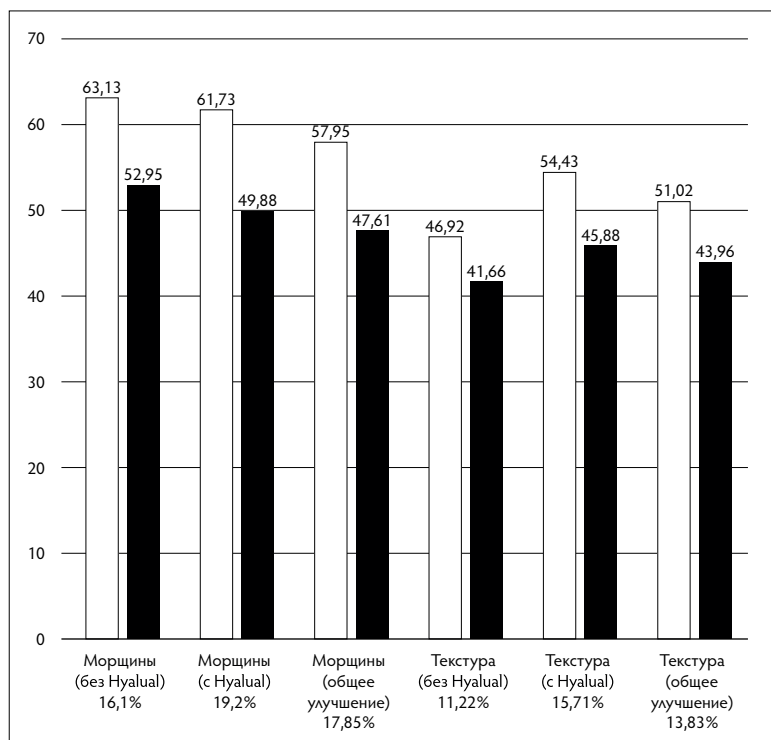
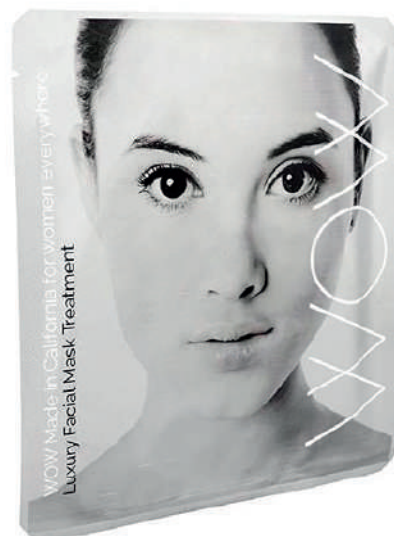


Рис. 7. Диаграммы результативности процедур (до и после).

Литература

1. Alster T.S., Konda S. «Плазменная шлифовка кожи для регенерации шеи, груди и рук», «Дерматологическая хирургия», 2007. 33: 1–5.
2. Heinlin J., Karrer S. «Плазменная медицина. Возможности применения в дерматологии». Отделение дерматологии, Университет Регенсбурга, Германия. Институт внешней физики Общества Макса Планка, Гархинг, Германия. JDDG • 1610–0379/2010.
3. Sayed Haq. «Энергетическая работа», Aesthetic Medicine, фев. 2018.
4. Хигашимоти Т., Коно Т. «Лечение рубцов, образовавшихся после применения сетчатых кожных лоскутов, с помощью системы плазменной регенерации кожи». Отделение пластической и реконструктивной хирургии, Женский медицинский университет Токио, Medical Center East, 8–1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162–8666, Japan (Япония).



вейших приборов для диагностики кожи, созданный компанией Miravex Limited (Ирландия).

Замеры проводились на стандартном на участке нижнего и верхнего века.

Измерения интересующих параметров — до первой процедуры и через 30 дней после курса процедур.

Заключение

После исследований пациентам было предложено ответить на вопросы анкеты-опросника, касающиеся комфорта проведения процедуры плазменного омоложения. 90% пациентов группы сочетанной методики отметили сокращение реабилитационного периода в 1,5 раза. Срок реабилитации: в группе сочетанной методики — 2–5 дней, в группе монотерапии — 3–7 дней.

В ходе исследования были изучены и убедительно подтверждены с позиции доказательной медицины эффективность и безопасность новой методики. Результатом процедур стало уменьшение количества и глубины морщин, улучшение текстуры кожи.

Применение препаратов Hyalual в сочетании с плазменным омоложением сокращает длительность реабилитационного периода, позволяет позиционировать данную процедуру как «процедуру выходного дня», что может существенно увеличить количество пациентов.

Энергетическая работа

Профессор Сайед Хак исследует применение плазмы для омоложения.

Плазменная регенерация кожи (PSR - ПРК) является инновационным методом для улучшения поверхности кожи через использование тепловой энергии, которая рассеивается на различных энергетических уровнях и глубинах повсеместно в эпидермисе и дерме. Данная технология не зависит от наличия хромофоров, а также не является в этом отношении абляционной, фракционной или инвазивной. Уникальные свойства этой технологии позволяют клиницисту избежать испарения и обугливания эпидермиса, и тем самым избежать создания открытой раны.

После высвобождения тепловой энергии плазмы наступает стимулирование регионального воспаления, которое способствует коррекции ткани, вылечиванию раны и обеспечивает быстрое выздоровление. Повторная обработка через некоторое время приводит к постепенному омоложению кожи за 12 месяцев. Использование более высокой энергии импульсов обеспечивает более глубокое проникновение в ткани и ремоделирование цитоархитектоники. Клинически это отмечается как подтяжка кожи.

Используя ПРК, можно достигнуть эквивалентных или даже улучшенных результатов по сравнению с абляционными процедурами на коже, но, что очень важно, с уменьшением вдвое времени потери трудоспособности. Это позволяет врачам выбирать установки для того, чтобы удовлетворить запросы своих пациентов на результаты и время нетрудоспособности, с протоколами лечения в диапазоне от лечения "без боли", без потери трудоспособности " к эквиваленту полной абляционной обработки.

Прецизионная терапия по нескольким показаниям с помощью ПРК способна поместиться в узком терапевтическом окне.

Профиль безопасности плазменной регенерации кожи превосходен - отсутствуют сообщения о наличии демаркационных линий в зонах обработки, которые часто появляются при самой мощной форме технологии шлифовки, а именно, при шлифовке CO₂-лазером. В дополнение к этому ПРК может использоваться не только на традиционных глобальных зонах лица, но и в более деликатных областях, таких, как периоральные (Рис.1), периорбитальные области (Рис. 2А и 2В), вместе с шеей, линией подбородка, декольте, тыльной стороной руки, животом и областью колена. Попытки применения абляционных лазеров на коже не в области лица (например, на шее, груди, тыльной стороне руки), были ограничены значительными задержками реэпителизации и большим риском заболеваемости из-за ограниченного числа пило-сальных желез в этих областях. Напротив, неабляционные лазерные процедуры с использованием длинноволновой части инфракрасной области (например, 1320 нм лазера Nd:YAG, 1450 нм диодного лазера) способны создавать контролируемые кожные раны без эпидермального нарушения. Хотя обеспечивается минимальная болезненность, неабляционное лазерное лечение кожи часто приводит к снижению клинической эффективности при минимальном видимом улучшении атрофических рубцов и морщин (Tanzi и соавт. 2003a; Tanzi и соавт. 2003b; Tanzi и соавт. 2004).

ПРК подразумевает использование плазмы, четвертого состояния газообразной материи. Аппарат ПРК состоит из ультравысокочастотного генератора радиочастот, который возбуждает настроенный резонатор и передает энергию к потоку инертного газа азота внутри излучателя. Это приводит к освобождению электронов из их атомов, оставляя атом теперь в положительно-заряженном состоянии. Когда этот же электрон снова "захвачен" его положительно-заряженным атомом, энергия или испущена, или сохранена внутри молекулы газа.

Активированный ионизированный газ называется плазмой и имеет спектр оптического излучения с пиками в видимой области спектра (главным образом в синей (индиго) и фиолетовой области спектра) и близком участке инфракрасного спектра. Азот использован в качестве газа потому, что он способен выдуть кислород с поверхности кожи, уменьшая риск непрогнозируемого появления горячих точек, обугливания и образования шрама. При образовании плазма направлена через кварцевое сопло из кончика излучателя в пятно диаметром 6 мм и способна высвободить энергию в форме термического воздействия разной температуры.

По мере того, как плазма достигает кожи, энергия быстро передается поверхности кожи, мгновенно разогревая ее в контролируемом режиме, без взрывного влияния на ткани или удаления эпидермиса. Это создает естественную оболочку для обеспечения защиты и ускорения процесса заживления.

Глубина теплового воздействия определяется настройкой энергии. Энергию можно отрегулировать от 0,5 до 4,0 Дж на импульс. Функция автокалибровки в генераторе проверяет, что высвобожденная энергия соответствует установленному уровню. Частота импульсов может варьировать от 1 до 2,5 Гц. Обработка всей структуры кожи обеспечивает оптимальные результаты при полной поверхностной регенерации, связанной с неоколлагеногенезом и неоэластиногенезом. Островков необработанной кожи не остается. Чтобы обеспечить это, каждый импульс перекрывается с предыдущим импульсом на 10-20%. Вертикальный и горизонтальный двухступенчатый ход энергетических импульсов обеспечивает равномерное распределение энергии в целевых зонах (рис. 3).

После успеха Neogen PSR и SPA, фирма Energist совсем недавно запустила следующее поколение технологии плазменного омоложения кожи в виде системы Neogen EVO (Рис. 4). Эта специфическая система была специально разработана для дерматологов, врачей эстетической медицины и медсестер. За последние несколько лет во всем мире было проведено более 50 000 процедур ПРК, при этом было проведено 30 клинических исследований, контролируемых Институциональным наблюдательным советом. На сегодняшний день это привело к семи конкретным показаниям к использованию, которые были согласованы с FDA США (Таблица 1).

Alster и соавторами, 2007, был проведен анализ 30 участков кожи у 10 пациенток (критерии включения: женщины 47-67 лет; в среднем 54,4 года; фототипы кожи I-IV). Каждая область получила одну из трех дискретных энергетических установок. Клинические оценки текстуры кожи, пигментации, глубины морщин и побочных эффектов были проведены немедленно и на 4, 7, 14, 30, и 90 дни после лечения.

Результаты показали, что ПРК обеспечивает улучшение умеренно фотоповрежденной кожи шеи, груди и тыльной стороны руки с ограниченными побочными эффектами. Улучшения наблюдались примерно на 50% ($P < 0,001$).

Было проведено гистологическое исследование штанцевой биопсии, взятой из 30 зон кожи каждого пациента, оно подтвердило клинические заключения о значительно увеличенной толщине эпидермиса, уменьшенном солнечном эластозе, и увеличенном количестве слоев нового коллагена в верхней дерме. Это зарегистрировано во всех образцах биопсии через 90 дней после лечения (Диаграмма 5).

Необходимы дальнейшие исследования для определения эффекта от нескольких сеансов лечения, оптимальных параметров лечения, интервалов для каждого участка и длительности сохранения клинических результатов.

В течение 28 месяцев Holcomb и соавт., 2009, независимо провели 272 одновременных процедуры у 95 пациентов, достигших возраста от 42 до 80 лет, у которых регенерация кожи с помощью азотной плазмы была выполнена немедленно по завершению различных эстетических процедур, включая подъем бровей, блефаропластику, боковую кантопластику, мидфейслифтинг, ритидэктомию, увеличение щек, вермиллион-лифтинг губы, инъекции филлера и ментопластику. Совмещение регенерации кожи с помощью азотной плазмы и эстетической лицевой хирургии улучшает результаты для процедур на лбе, средней части лица, в периорбитальной и периоральной областях. Это не увеличило риск дерматологических или хирургических осложнений для процедур, описанных здесь.

Сверх того, эффект регенерации кожи с помощью азотной плазмы продолжал увеличиваться с течением времени, при этом качество кожи, тон и текстура типично давали пик через 6 месяцев или более после лечения, много позже того времени, когда реализуются максимальные результаты хирургического омолаживания лица. Клинические исследования показывают значительную подтяжку - в среднем улучшение на 22% подтяжки верхних век (небольшая блефаропластика) (Рис. 2А и 2 Б). Технология ПРК была защищена как альтернатива абляционным и фракционным омолаживающим лазерам, с добавлением нескольких преимуществ от применения значительно менее дорогого, с более низким потреблением расходных материалов и наилучшим профилем безопасности устройства [Fitzpatrick и соавт., 2004, и Potter и соавт., 2003].

При определении эффекта при некоторых типичных жалобах на кожу начальные исследования показали чрезвычайно многообещающие результаты. Эффективность ПРК была продемонстрирована для розацеа (Рис. 6), келоидных рубцов, а также от умеренных до глубоких рубцов акне, как показали Гонсалес и соавт., 2008, в двойном слепом исследовании 10 пациентов; одиночная обработка на установке высокой энергии 3,5-4,0 Дж привела к улучшению на 34% состояния рубцов от акне в течение 3 месяцев и к улучшению на 33% в течение 6 месяцев. Оценки фотографий пациентов врачом «слепым» методом показали улучшение на 19% в течение трех месяцев и на 34% в течение шести месяцев. Реэпителизация была завершена через четыре-шесть дней после лечения без серьезных нежелательных явлений. Считается, что ПРК обеспечит безопасную и эффективную одиночную обработку, минимальную альтернативу CO₂-лазерам по потере трудоспособности при обработке рубцов акне. Необходимо провести больше исследований, чтобы определить, что именно будет иметь более положительный результат в сопоставимой популяции пациентов - частые протоколы лечения с низким энергопотреблением или повторный курс лечения с высоким энергопотреблением.

Интересно, Tremblay и соавт., 2004, показали, что технология ПРК смогла привести к термическому повреждению в папиллярной дерме, приводящему к коллагеновому ремоделированию без постоянных пигментационных или текстурных неоднородностей. Это ставит интригующий вопрос - можно ли использовать ПРК на низкоэнергетическом импульсе в лечении пациентов, классифицированных как Тип VI по Фицпатрику. Показано, что ПРК удаляет доброкачественные повреждения кожи с аналогичной эффективностью и меньшим количеством осложнений по сравнению с CO₂-лазером [Potter и соавт., 2003]. К тому же, множественные клинические сайты продемонстрировали, что лицевые ритиды могли безопасно и эффективно быть улучшены с использованием этой технологии.

Плазменная регенерация кожи - это уникальная форма неабляционного омоложения, которая оставляет слой интактного обезвоженного эпидермиса, действующего как естественная биологическая оболочка и способствующего быстрому заживлению. С помощью ПРК было показано улучшение тонких морщинок, ритидов - от умеренных до глубоких, текстуры и тона кожи, стареющей от воздействия солнечного света (фотостарения). Обширный ряд установок энергии позволяет врачу-клиницисту персонализировать лечение при контролируемой степени повреждения, приводя к уменьшенному времени восстановления и максимальному клиническому эффекту. Лечение ПРК характеризуется превосходным профилем безопасности. Постоянные гипопигментация и демаркационные линии не наблюдались, а длительная эритема и шрамы были редки. Необходима дальнейшая работа по определению оптимальных протоколов лечения для различных клинических сценариев. Радиочастота ПРК, которая наблюдается на NeoGen Evo, является дополнительным клиническим преимуществом для подтяжки кожи. По мере того, как все больше публикуется результатов клинических испытаний, я уверен, что мы обнаружим, что ПРК становится неотъемлемой частью любого междисциплинарного подхода к управлению омоложением кожи.

Благодарность

Я хотел бы выразить благодарность фирме Energist, Суонси, Великобритания. **AM**

Aesthetic Medicine • Февраль 2018 г.

ТАБЛИЦА 1:

Показания к клиническому применению системы Neogen Evo.

ПОКАЗАНИЯ К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СИСТЕМЫ NEOGEN™ EVO.
ОМОЛОЖЕНИЕ КОЖИ И УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРА ПОР С УЛУЧШЕННОЙ ТЕКСТУРОЙ И ТОНОМ
МЯГКАЯ БЛЕФАРОПЛАСТИКА ВЕРХНЕГО/НИЖНЕГО ВЕКА
ОМОЛОЖЕНИЕ КОЖИ - ПОДТЯЖКА КОЖИ И РЕГЕНЕРАЦИЯ КОЖИ
УМЕНЬШЕНИЕ ГЛУБОКИХ, УМЕРЕННЫХ И МЕЛКИХ МОРЩИН
ШРАМЫ ОТ АКНЕ
ВИРУСНАЯ ПАПИЛЛОМА
АКТИНИЧЕСКИЙ КЕРАТОЗ
ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯ - МЕЛАЗМА
ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯ
ПРЕДРАКОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ
ФОТОПОВРЕЖДЕНИЕ И ПОДТЯЖКА КОЖИ ДЛЯ ЛИЦА, ШЕИ И ТЕЛА
ПРИМЕНЕНИЕ К ТИПАМ КОЖИ ПО ФИЦПАТРИКУ (I-V)

РИСУНОК 1.

Фотографии до и после (30 дней), демонстрирующие степень улучшения после однократной высокоэнергетической обработки периоральной кожи (адаптировано из Wade и соавт., 2008).

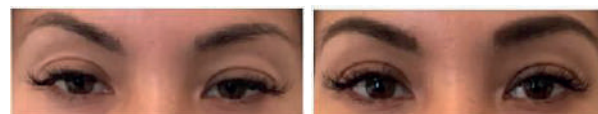


До

После

Рисунок 2А.

Фотографии до и после (30 дней), показывающие улучшение состояния верхнего века и надбровной зоны после лечения низкоэнергетическим импульсным протоколом лечения - 1,2 Дж, две процедуры, выполненные с интервалом в 2 недели (с разрешения С.Хака, 2017).



До

После

Рисунок 2В.

Фотографии до и после (1 год), показывающие улучшение в верхних периорбитальных ритидах после лечения импульсным протоколом с высокой энергией (адаптировано из Wade и соавт., 2008.).



До

После

РИСУНОК 3.

Глубинный элементный анализ, демонстрирующий глубину теплового проникновения в результате трех последовательных импульсов по 4,0 Дж, подаваемых в течение 1,08 с на соседние участки нормально увлажненной кожи (адаптировано из Wade и соавт., 2008.).

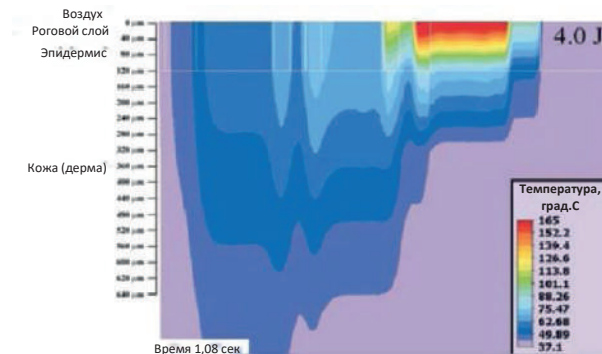


РИСУНОК 4.

Плазменная регенерация кожи (ПРК) с использованием системы Neogen Evo. Показаны устройство, генерирующее плазму, (А), и излучатель (В) с плазменной энергией, исходящей из наконечника [с разрешения С. Хака].

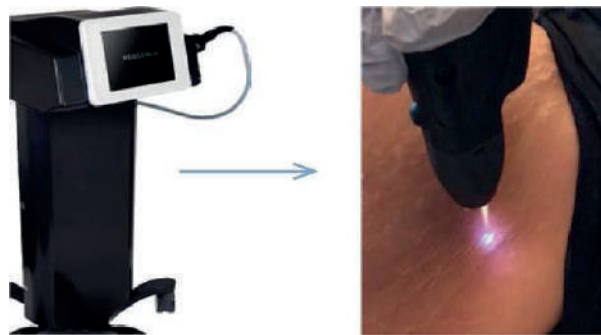


РИСУНОК 5.

Результаты гистологического исследования пациента до лечения (а) и через 3 месяца после 3-х процедур лечения (В) показывают снижение солнечного эластоза и неоколлагенез после 3 низко-энергетических процедур с аппаратом плазменной регенерации (гематоксилин-эозин, увеличение x100 оригинала); и результаты поляризационного гистологического исследования пациента до лечения (С) и через 3 месяца после 3 процедур лечения (D), демонстрирующие образование нового коллагена в дерме (гематоксилин-эозин, поляризованный, увеличение x100 оригинала) [адаптировано из Bogle и соавт. 2007].

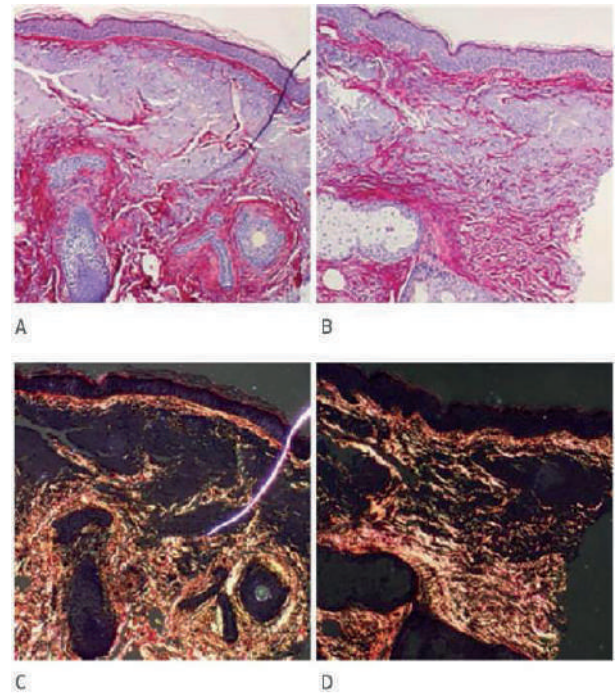


РИСУНОК 6.

Фотографии до и после (30 дней), показывающие улучшение состояния розацеа лица после лечения низко-энергетическим импульсным протоколом 1,1 Дж - две процедуры, выполненные с интервалом в 2 недели (с разрешения С. Хака, 2017).



До

После

Список литературы

1. Bogle MA, Arndt KA, Dover JS. Evaluation of plasma skin regeneration technology in low-energy full-facial rejuvenation. Arch Dermatol 2007;143:168-174.
2. Fitzpatrick R, Geronemus R, Kim K, Brown D, Bernstein E. Plasmakinetic skin rejuvenation on perioral rhytides. Lasers Surg Med Suppl 2004;16:1-90.
3. Foster KW, Moy RL, Fincher EF. Advances in plasma skin regeneration. Journal of Cosmetic Dermatology 2008;7:169-179.
4. Gonzalez MJ, Sturgill WH, Ross EV, Uebelhoer NS. Treatment of Acne Scars Using the Plasma Skin Regeneration (PSR) System Lasers in Surg Med 2008; 40:124-127.
5. Potter M, Harrison R, Ramsden A, Penny K, Andrews P, Gault D. A randomised control trial comparing plasma skin resurfacing (PSR) with carbon dioxide laser in the treatment of benign skin lesions. Lasers Med Sci 2003;18 (Suppl 1):S1-S67. Abstract.
6. Tremblay JF, Moy RL. Treatment of post-auricular skin using a novel plasma resurfacing system: an in vivo clinical and histologic study. Lasers Surg Med Suppl 2004;16:1-90. Abstract.
7. Tanzi EL, Alster TS. Single pass carbon dioxide versus multiple pass Er:YAG laser skin resurfacing: a comparison of postoperative wound healing and side effect rates. Dermatol Surg 1998;29:80-4.
8. Tanzi EL, Williams CM, Alster TS. Treatment of facial rhytides with a nonablative 1450nm diode laser: a controlled clinical and histologic study. Dermatol Surg 2003b;29:124-8.
9. Tanzi EL, Alster TS. Comparison of a 1450-nm diode laser and a 1320-nm Nd: YAG laser in the treatment of atrophic facial scars: a prospective clinical and histologic study. Dermatol Surg 2004;30:152-7.



Профессор Сайед Хак является врачом-консультантом и основателем клиники Invictus Humanus. Он является ключевым ведущим специалистом (КОЛ) в эстетической и антивозрастной медицине и был ранее главным медицинским и научным сотрудником британской биофармацевтической компании. Он наблюдал за двумя исследованиями, зарегистрированными Агентством по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения (MHRA), фазой II двойных слепых клинических испытаний, проведенных в Великобритании, работал и обучался в некоторых передовых учреждениях, включая больницу Гая, Имперский колледж и Гарвардскую медицинскую школу. Профессор Хак опубликовал около 100 научных статей и тезисов в известных международных научных журналах и выступал на многочисленных международных конференциях.

Плазменная медицина: возможности применения в дерматологии

Julia Heinlin¹, Gregor Morfill², Michael Landthaler¹, Wilhelm Stolz³, Georg Isbary³, Julia L. Zimmermann², Tetsuji Shimizu², Sigrid Karrer¹

(1) Отделение Дерматологии, Университет Регенсбурга, Германия

(2) Институт внеземной физики Общества Макса Планка, Гархинг, Германия

(3) Отделение Дерматологии, Клиника Швабинг, Мюнхен, Германия

JDDG; 2010 • 8

Подана: 5.3.2010 | Принята: 29.5.2010

Ключевые слова

- плазменная медицина
- плазма
- холодная плазма атмосферного давления
- микробиология
- хронические раны
- стерилизация
- дезинфекция

Резюме

Благодаря расширению представлений о сложных плазменных явлениях и развитию новых источников плазмы в последние несколько лет, плазменная медицина превратилась в инновационную область исследований, которая демонстрирует высокий потенциал. В то время как тепловая плазма уже давно используется в различных областях медицины (например, для коагуляции и стерилизации медицинских инструментов), настоящее исследование посвящено главным образом применению нетепловой плазмы.

Эксперименты показывают, что холодная плазма атмосферного давления (ХПАД) позволяет проводить эффективную, бесконтактную и безболезненную дезинфекцию, даже в микроскопических отверстиях, без повреждения здоровой ткани. Плазма оказывает влияние на биохимические процессы и предлагает новые возможности для селективного применения индивидуально разработанных медицинских активных веществ. В дерматологии открылись новые горизонты в сфере заживления ран, регенерации ткани, лечения кожных инфекций и, вероятно, многих других заболеваний. Первые клинические исследования показали эффективность и переносимость плазмы при лечении инфицированных хронических ран. Важной задачей станет внедрение плазмы в клиническую медицину и, одновременно, дальнейшее исследование механизмов действия плазмы на клеточном уровне.

Введение

В физике плазма считается четвертым состоянием вещества, наряду с твердыми телами, жидкостями и газами. В 1879 г. Британский химик и физик Уильям Крукс первым описал ее как «лучистую материю» [1]. Сам термин «плазма» происходит от греч. («вылепленное»). Он был предложен в 1928 г. Ирвингом Ленгмюром, как многокомпонентная смесь высоко ионизированных газов, напомнившая ему плазму крови. В технике плазма применяется в течение очень длительного времени, например, в производстве телевизионных экранов или люминесцентных ламп. Основываясь на ее высокой бактерицидной активности, плазма также используется для стерилизации медицинских устройств и при упаковке продуктов питания. Развитие источников другой, обычно нетепловой плазмы атмосферного давления делает возможным ее использование и в (био)медицинской сфере. В то время как ранее использовались только

тепловые свойства плазмы ($> 80^\circ\text{C}$) – для коагуляции, стерилизации термостойких инструментов или для косметических, реконструктивных процедур – текущая научно-исследовательская работа направлена в первую очередь на изучение нетепловых эффектов плазмы. Она охватывает как вопросы фундаментальной физики, изучение оптимального индивидуального состава плазмы во взаимодействии с прокариотическими и эукариотическими клетками, вирусами, спорами и грибами, клеточными структурами, такими как клеточные мембраны, ДНК, липиды и белки, до исследований на растительных, животных и человеческих тканях и, в конечном счете, на пациентах. Не повреждая окружающие здоровые ткани, холодная плазма атмосферного давления при комнатной температуре вызывает различные реакции в тканях. Многочисленные компоненты плазмы, такие как, активные формы кислорода или азота, заряженные частицы,

электрические поля и даже ультрафиолетовый свет (Рисунок 1), вовлечены в реализацию этих эффектов. Возможные варианты применения включают среди прочих очень быструю и мягкую дезинфекцию тканей путем инактивации различных патогенов (грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов, спор и паразитов), точное удаление тканей и стимуляцию заживления ран. Плазма дает возможность таргетного применения индивидуально составленных медицинских активных веществ, при котором не требуется среда-носитель [2]. Особенный интерес представляет использование холодной плазмы в больничной гигиене, в лечении различных кожных и инфекционных заболеваний, в стоматологии и косметической области. Большим преимуществом данного физического метода, при использовании которого, согласно современным знаниям, не

ождается развития токсических или аллергических реакций, является бесконтактное, безболезненное, самообеззараживающее, неинвазивное применение, которое позволяет проводить обработку теплочувствительных, неомогенных поверхностей и даже живой ткани.



Рисунок 1: Значимые компоненты плазмы. За эффекты плазмы отвечают в основном заряженные частицы и плотность свободных радикалов (активных форм кислорода и азота).

В то время как бактерицидные эффекты плазмы бесспорны, большинство механизмов действия плазмы на молекулярном уровне во многом остаются неизученными. Эта обзорная статья посвящена различным способам медицинского применения плазмы с особым акцентом на дерматологию.

Фундаментальная физика

Плазма — это частично ионизированный газ, который состоит из большого числа частиц, таких как ионы и электроны, свободные радикалы, молекулы, а также нейтральные атомы. В принципе существует естественно возникшая (земная и астрофизическая плазма, например, солнце, молния и северное сияние) и искусственно созданная плазма (например, в экранах, флуоресцентных лампах). По имеющимся оценкам, естественная плазма составляет более 99% видимой материи во вселенной. Необходимо различать горячую (тепловую) и холодную (нетепловую или низкотемпературную) плазму в зависимости от относительных температур электронов, ионов и нейтрального газа. В тепловой плазме они имеют одну и ту же температуру и, следовательно, находятся в равновесии между собой и с окружающим веществом [3], в то время как в нетепловой плазме — например, вследствие воздействия микроволнового разряда — ионы и незаряженные молекулы гораздо холоднее, чем электроны. Такая плазма является «холодной», поскольку газ-

Таблица 1: Сравнение интенсивности ультрафиолетового излучения солнечного света и MicroPlaSter β® (микроволновая мощность 100 Вт, скорость потока основного газа (Ar) 1300 см³/мин, высота 20 мм). Данные относятся ко времени излучения 5 мин. Интенсивность УФ-излучения солнца измерялась в Гархинге (Мюнхен) и усреднялась за год (данные собираются Bernd Steffes и др. Tetsuji Shimizu, Институт внеземной физики Общества Макса Планка, Гархинг, 2009). Плазменное лечение длительностью 1 мин с помощью аппарата MicroPlaSter β® соответствует 5-минутному воздействию УФ С, 1 минуте воздействия солнечного света, если говорить об УФ В, и 10-тисекундному воздействию солнечного света, если говорить об УФ А-излучении.

	УФ С (180-280 нм)	УФ В (280-320 нм)	УФ А (320-400 нм)
Солнечный свет	1-2.5 мкВт/см²	30-50 мкВт/см²	~ 600 мкВт/см²
MicroPlaSter β	10-16 мкВт/см²	40-60 мкВт/см²	<100 мкВт/см²

УФС: 1 мин MicroPlaSter β ≈ 5 мин солнечного света; УФВ: 1 мин MicroPlaSter β ≈ 1 мин солнечного света; УФА: 1 мин MicroPlaSter β ≈ 10 сек солнечного света.

носитель (аргон, гелий, воздух...) ионизирован незначительно (обычно 1 часть на 1 миллиард) и, следовательно, ионы охлаждаются до комнатной температуры очень быстро — за доли секунды.

Значимыми параметрами медицинской плазмы являются температура и плотность электронов и ионов, УФ-излучение (Таблица 1), световое и инфракрасное излучение, плотность свободных радикалов, температура нейтрального газа, состав газа и газовый поток. Решающее значение в реализации эффектов плазмы имеет поток активных, заряженных частиц (электроны, положительные и отрицательные ионы, например, Ar^+ , Ag^-) и незаряженных атомов и молекул (таких как радикалы O_3 , OH , H_2O_2 , NO , OH и т.д.). Большим преимуществом низкотемпературной плазмы под атмосферным давлением является возможность химического «дизайна» плазмы, т.е. ее состав может изменяться в зависимости от желаемых эффектов («химический коктейль») [4]. Низкотемпературную плазму при атмосферном давлении принципиально можно разделить на три типа (Таблица 2):

1) Для **прямой плазмы** ткань/кожа сама по себе служит электродом, так что в этом случае ток протекает через тело [5]. Обычным примером такого явления является устройство «диэлектрического барьерного разряда» (ДБР) [6]. Эти разряды называются барьерными, потому что электроды разделены непроводящим слоем (барьером). Следовательно, разряды являются не «грандиозными» (и возможно катастрофическими) как в случае молнии, а «мягкими» — в виде

множества маленьких микроарядов длительностью около 100 наносекунд — от барьера до противоположного электрода. В среднем получается гомогенный «ковёр» разрядов — при условии, что расстояние до противоположного электрода практически одинаково. Обычно расстояние между плазменным устройством и тканью — 1 мм.

2) **Непрямая плазма** образуется между 2 электродами и затем переносится в зону-мишень потоком газа [7—9]. Отдельные разряды в данном случае могут быть заметно сильнее (отсутствует препятствие в виде барьера), перенос носителей заряда (и образуемых молекул) из зоны разряда происходит за счет газового потока и диффузии. Большинство устройств такого типа производят тонкие (диаметр — мм) струи плазмы, большие поверхности можно обрабатывать одновременно путем объединения множества таких струй или с помощью многоэлектродных систем. Тогда можно обрабатывать значительно большие поверхности, чем прямой плазмой. К тому же расстояние между устройством и кожей в определенной степени вариабельно, так как кожа не является плазменным электродом, что значительно облегчает использование на пациенте.

3) **«Гибридная» плазма**, которая также называется «коронный барьерный разряд», объединяет обе техники, описанные выше.

Таблица 2: Характеристики различных низкотемпературных плазм атмосферного давления.

	Прямая плазма	Непрямая плазма	«Гибридная» плазма
Технические примеры	Устройство диэлектрического барьерного разряда	Плазменная игла, плазменный резак	Коронные барьерные разряды
Способ образования и свойства	Кожа или ткань функционирует как электрод, ток течет через тело	Образование плазмы между 2 электродами, перенос с помощью газового потока к зоне-мишени	Способ образования прямой плазмы со свойствами не прямой плазмы: Благодаря заземленному сетчатому электроду с низким электрическим сопротивлением, тока через ткань нет
Газ	Воздух	Благородный газ/воздух	Воздух
Расстояние между устройством и обрабатываемым объектом	~ мм	~ мм-см	~ мм
Активные формы	Образуются в плазме	Образуются при смешивании плазмы и воздуха	Образуются преимущественно в плазме
УФ-излучение	Относительно слабое	Относительно сильное	Относительно слабое
Температура газа	~ Комнатной температуры	Горячий в месте образования	~ Комнатной температуры
Плотность плазмы на обрабатываемом объекте	Высокая	Низкая	Относительно высокая

Они образуются как прямая плазма, но, благодаря заземленному сетчатому электроду, ток через ткань больше не течет [10]. В отличие от систем ДБД между барьером и противоположным электродом (на котором возникают микроразряд) отсутствует воздушное пространство, и противоположный электрод должен быть структурированным (например, сетчатым). Микроразряды возникают параллельно поверхности диэлектрического барьера, поэтому эти электроды также называются электродами поверхностных микроразрядов (ПМР). Эти ПМР-системы также не зависят от расстояния от поверхности, подлежащей обработке (с определенными ограничениями).

Универсальных рекомендаций относительно состава плазмы не существует. Большая часть видов плазмы атмосферного давления образуется с использованием гелия или аргона, однако возможно и образование плазмы, например, на основе воздуха или других смесей. Ограничения существуют в отношении электрического тока, УФ-излучения (предельно допустимая доза 30 мкВт/см², подробно см. Отчет Научного комитета по потребительским товарам Европейской комиссии 0949/05) и образованию активных форм (предельное значение

для озона 50 частей на миллиард, см. отчет Комиссии по безопасности потребительских товаров от 09/26/2006, для NO₂ от 2 до 5 частей на миллион и для NO 25 частей на миллион в течение 8 часов, согласно Американскому национальному институту профессиональной безопасности и здравоохранения). Длительность применения зависит от целей и состава плазмы и, следовательно, может значительно варьировать. Например, для бактериальной стерилизации при использовании соответствующих параметров достаточно короткого времени воздействия в несколько секунд.

При использовании на пациентах безопасность выступает на первый план, поэтому необходимо проводить оценку риска соответствующего плазменного устройства. Необходимо точно оценить потенциальные факторы риска, такие как электрический ток, термическое повреждение тканей и интенсивность УФ-излучения, а также оптимальную длительность и интенсивность применения, а также газовый состав. Lademann и соавт. [11] в исследованиях на ушах свиней и пробах кожи, полученных методом соскоба липкой лентой у добровольцев, показали, что при лечении с помощью плазматрона, имеющего сертификат соответствия СЕ, в котором в качестве носителя использовался аргон, при оптимальных параметрах лечения, УФ-свет практически не достигал живых клеток кожи (< 1% при толщине кожи 200 мкм, максимальное УФ-излучение в этом случае имеет длину волны 310

нм, небольшие зоны между 325 и 450 нм), так как каждый отдельный слой (из 15-25) корнеоцитов человеческой кожи поглощает около 25% излучения. Температурными эффектами также можно пренебречь, так что никаких потенциальных рисков использования этого устройства in vivo не ожидается.

Дезинфекция и стерилизация инертных материалов и живых тканей

Давно известно, что ионизированный газ обладает биоцидными эффектами, однако только в 1996 году появилось сообщение об успешном уничтожении бактерий с помощью плазмы [12]. В отличие от традиционных методов, которые обычно требуют высоких температур или высоких концентраций химических веществ, таких как этиленоксид, озон или хлор, холодная плазма также может использоваться для термочувствительных или химически активных поверхностей. Плазма действует быстро и очень эффективно и проникает в самые маленькие отверстия и полости. Как на самом деле плазма позволяет достичь дезинфекции или стерилизации, до сих пор остается не ясным. Согласно современным представлениям за инактивацию бактерий отвечают как физические (обусловленные активными формами, свободными радикалами, УФ-фотонами), так и биологические механизмы (клеточные процессы, такие как повреждение ДНК и мембран) [13]. УФ-излучение за счет

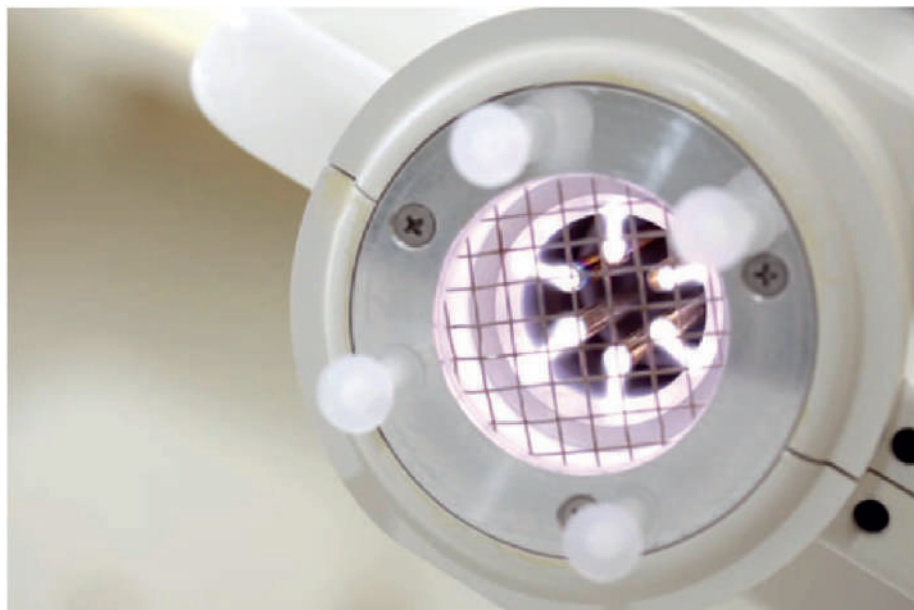


Рисунок 2: Плазматрон (MicroPlaSter®; 2,45 Гц, 86 Вт, Аргон 2,2 ст.л/мин) как пример источника непрямой плазмы: Плазма генерируется на 6 электродах и затем переносится в область-мишень с газовым потоком. Сам плазматрон необходимо охлаждать потоком воздуха.

поглощения энергии напрямую повреждает клеточные макромолекулы с одной стороны, а с другой окислительный стресс вызывает необратимое повреждение ДНК белков и липидов.

Многочисленные исследования, использующие различные параметры лечения, доказывают эффективность *in vitro* низкотемпературной плазмы в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, спор, бактерий, продуцирующих биопленку, вирусов и грибов. В ходе исследования фазы I, проведенном нашей рабочей группой [7, 14], в котором использовалась низкотемпературная плазма атмосферного давления (MicroPlaSter®, плазматрон с 6 электродами, микроволновая мощность на выходе 110 Вт, газ аргон, Рисунок 2), достигалось уменьшение бактериальной обсемененности на агаровых дисках спустя 2 мин на 6 шагов разведения, которое сохранялось, по меньшей мере, в течение 2 суток. Плазма доказала свою эффективность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, полирезистентных бактерий, таких как MRSA, и грибов, таких как *Candida albicans*. Исследования, проведенные нашей рабочей группой до настоящего времени, свидетельствуют об отсутствии как первичной, так и вторичной резистентности патогенов к плазме (неопубликованные данные). Kamgang-Youbi и соавт. показали, что даже обработанная плазмой дистиллированная вода (5-минутное воздействие нетепловой плазмой

атмосферного давления, газ-носитель - воздух) обладает *in vitro* значимым антимикробным эффектом на различные патогены и может в будущем использоваться для обработки контаминированных материалов/ тканей [15]. Доказательства того, что инфективность прионов значительно снижается, еще необходимо получить, хотя такое снижение было показано на модели белков-прионов [16]. Низкотемпературная плазма также делает возможным растворение или удаление биопленок, которые часто обнаруживаются на катетерах, медицинских имплантатах и зубах. Биопленки – это трехмерные скопления микроорганизмов, которые прилипают к поверхности, покрываются полимерными веществами и могут, например, эффективно защищать дрожжи от агрессивного воздействия окружающей среды или иммунной системы. Это заметно увеличивает резистентность к противогрибковым агентам. Lee и соавт., в частности, удалось показать, что биопленки (продуцируемые как грамотрицательными, так и грамположительными бактериями) можно удалить менее чем за 20 с, а рост планктонных бактерий в биопленках можно ингибировать в течение 5 с [17]. В дальнейшем был обнаружен возможный эффект гелий-кислородной плазмы в отношении удаления белка с поверхности медицинских устройств, вероятно, за счет действия активных форм кислорода [16].

Влияние низкотемпературной плазмы на клетки млекопитающих
Для изучения влияния и потенциальной токсичности холодной плазмы на клетки млекопитающих были проведены различные исследования. *In vitro* эксперименты на фибробластах, эндотелиальных и мышечных клетках показали, что эффекты низкотемпературной плазмы зависят от дозы и времени [18]. В то время как воздействие большей длительности или интенсивности (ДБД-плазма, 0,1 Вт/см², > 60 с) приводит к апоптозу или некрозу клеток, воздействие меньшей длительности (30 с) или интенсивности приводит к обратимой потере клеточной адгезии, временному увеличению проницаемости клеточных мембран, подавлению миграции или стимуляции клеточной пролиферации (вероятно, за счет факторов роста, таких как, например, FGF2 [19]). За индуцированный плазмой клеточный апоптоз, а также клеточную пролиферацию, вероятнее всего, несут ответственность активные формы, например, кислорода и азота. Низкие дозы, которые уже эффективно уничтожают бактерии, безвредны для клеток человека и животных [14, 20]. Исследования на коже человека и животных подтверждают эту теорию. Воздействие короткой продолжительности уже приводят к значительному снижению бактериальной обсемененности, однако не вызывают макро- или микроскопических повреждений *in vivo* или *ex vivo* (Pompl и соавт. [14]: 95 Вт, 2,45 ГГц, аргон в качестве газ-носителя, ~ 36 °С, несколько эВ; Daeschlein и соавт. [21]: 1-5 кВ, 1,5 МГц, аргон). Только после 10-минутного воздействия ДБД-устройства с плавающими электродами вакуолизацию кератиноцитов кожи можно было выявить гистологически. Dobrynin и соавт. обобщили различные гипотезы, объясняющие наблюдающуюся селективность воздействия плазмы на прокариотические клетки по сравнению с эукариотическими, подтвержденные и другими авторами [22]: эукариотические клетки, благодаря отличающемуся клеточному метаболизму и более высокой клеточной организации, лучше защищены от внешнего стрессового воздействия и к тому же имеют более благоприятное соотношение поверхность-объем, поэтому они повреждаются только значительно более высокой дозой яда.

Эффект направленного апоптоза может быть использован для воздействия на злокачественные клетки, что было продемонстрировано Fridman и соавт. *in vitro* на меланомной клеточной линии ATCC A2058 (воздействие ПЭ-ДБД-устройства) и Lee и соавт. на меланомной клеточной линии G361 (гелиевая плазменная игла, 13,56 МГц, 15 с при 4 Вт, 0,5-5 ст.л/мин) [23, 24]. Дальнейшие пилотные исследования — также на других раковых клетках — подтверждают апоптотический эффект [25-27].

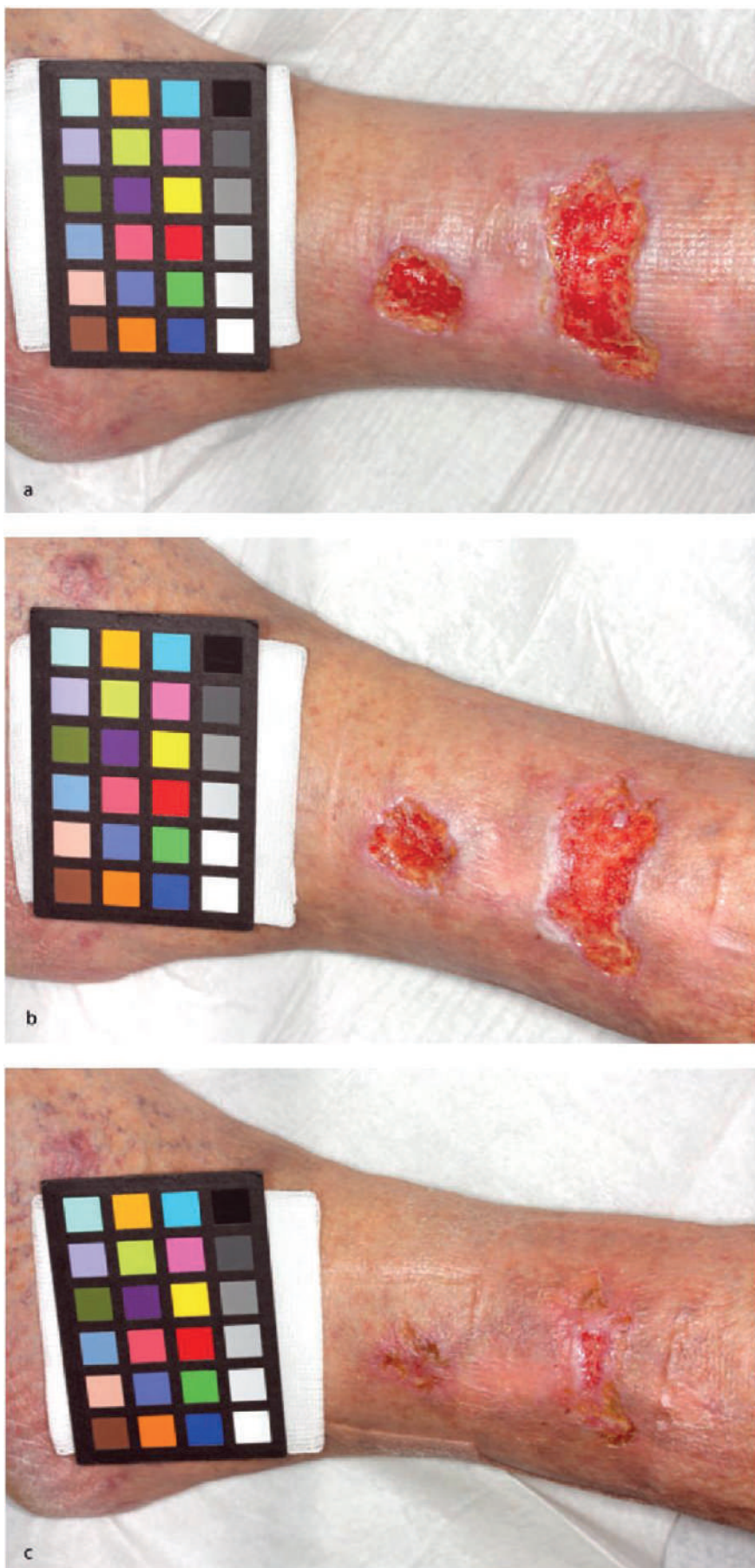


Рисунок 3: Пациент 61 года с язвами вследствие хронической венозной недостаточности: раны до плазменного лечения (a), после 7 (b) и после 11 сеансов лечения (c). Для ежедневного лечения использовали MicroPlaSter®, воздействие в течение 2 мин. В начале плазменного лечения обнаруживались *Klebsiella oxytoca* и *Enterobacter cloacae*, после 11-го сеанса лечения (23 дня спустя) мазки были стерильны.

заживление ран

Уже в 1970 г. Robson с сотрудниками выяснили: для того, чтобы помешать заживлению раны, достаточно присутствия более 10^5 колониеобразующих единиц β -гемолитических стрептококков, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в ране [28]. Заживление раны также замедляется, если в ней обнаруживается более 4 различных штаммов бактерий [19, 28]. Резистентные патогены, особенно метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA), которые могут стать глобальной угрозой, все чаще встречаются в хронических ранах [30, 31]. Исследования на клеточных культурах подтверждают, что плазменное лечение может оказывать влияние на заживление ран не только путем уменьшения бактериальной колонизации, но также за счет прямого действия на клетки эпидермиса и дермы [19, 32]. Промежуточный анализ первого глобального рандомизированного клинического исследования применения аппарата MicroPlaSter® (параметры указаны выше), в котором уже более 150 пациентов с хроническими инфицированными ранами получали лечение низкотемпературной аргоновой плазмой 1 раз в день в течение 2-5 минут в качестве дополнительной терапии, показал, что в ходе 291 сеанса лечения у 36 пациентов – независимо от вида бактерий, включая MRSA – отмечалось очень значительное снижение бактериальной обсемененности (34%, $p < 10^{-6}$) в ранах, обработанных плазмой, по сравнению с контрольными ранами, необработанными ею [33]. Побочные эффекты не развивались, лечение хорошо переносилось пациентами (Рисунки 3а, б, с). В неконтролируемом исследовании с участием 48 пациентов с синдромом диабетической стопы Fetykov и соавт., используя «Плазмафон», источник низкотемпературной плазмы с большой долей УФ-излучения, добился вдвое более быстрого заживления ран и уменьшения боли в течение 5 дней по сравнению с контрольной группой [34]. Дополнительным преимуществом с точки зрения заживления ран и регенеративных процессов являются повышенные концентрации оксида азота (NO), которые могут генерироваться плазмой экзогенно [35, 36]. Индукцией цитокинов и факторов роста объясняют также вазодилатацию и нормализацию микроциркуляции, прямой бактерицидный эффект,



Рисунок 4: Аргоноплазменное лечение предплечья пациента с печеночным зудом (MicroPlaSter®). Лечение также проводилось ежедневно в течение 2 минут.

увеличение скорости нервной проводимости, стимуляцию фибробластов и роста сосудов. В животных моделях после применения NO, полученного экзогенно в плазме, раны заживали в среднем на 24,6 % быстрее, чем в контрольной группе. В ходе неконтролируемого исследования с участием 65 пациентов, страдающих диабетом, с гнойными или некротическими ранами нижних конечностей, лечение с использованием «Plazon», плазменного устройства, в котором горячая плазма с высокой концентрацией NO очень быстро охлаждается до 20-40 °C, приводит к ускорению заживления ран [37]. Этот факт был подтвержден Липатовым и соавт. на 40 пациентах [36]. Несмотря на то, что система «Plazon» используется в медицине уже в течение 9 лет у тысяч пациентов, до сих пор отсутствуют контролируемые рандомизированные исследования.

Холодная плазма при atopическом дерматите и других заболеваниях, сопровождающихся зудом

Колонизация кожи факультативными патогенными микроорганизмами может провоцировать разнообразные кожные заболевания, включая atopический дерматит. Чтобы проверить влияние холодной плазмы на бактериальную колонизацию, Daeschlein и коллеги проводили сеансы лечения пациента с выраженной колонизацией *Staphylococcus aureus* низкотемпературной плазмой атмосферного давления в течение 3

минут (плазмотрон, 1-5 кВ; 1,5 МГц, газ аргон), что привело к селективной эрадикации этого патогена, в то время как физиологическая кожная флора *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus haemolyticus* не была повреждена и перемещалась к поверхности кожи из более глубоких слоев (что определяется при конфокальной лазерной сканирующей микроскопии) [38]. Mertens и соавт. также продемонстрировали уменьшение *Staphylococcus aureus* более чем в 10 раз в течение 2 дней у пациента с atopическим дерматитом (с помощью прямого ДБД-устройства с частотой 90-700 Гц при 3-7.8 кВ). Более того, наблюдалось значительное уменьшение эритемы и зуда в течение нескольких часов [39].

Возможно, плазма низкого давления в будущем станет одним из вариантов лечения различных расстройств, сопровождающихся зудом, хотя еще не было опубликовано контролируемых исследований по этому вопросу (Рисунок 4) и точный патологический механизм или механизм действия до сих пор неизвестны.

Косметическое применение

В 2005 г. Американское Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств представило лицензию на технологию плазменной регенерации кожи (ПРК) для омоложения кожи и лечения морщин. В этом случае применяется горячая, но быстро охлаждаемая плазма, которая генерируется радиочастотным

плазмотроном с азотом в качестве газ-носителя. Приложение тепла вызывает контролируемое термическое повреждение кожи, что приводит к выработке нового коллагена, сокращению коллагеновых волокон и перестройке кожной архитектуры, что можно подтвердить гистологически [40–42]. Помимо лечения морщин этот метод может использоваться для лечения, в том числе актинического кератоза, себорейного кератоза, вирусных папиллом, рубцов и солнечного повреждения кожи, включая пигментное расстройство, также в комбинации с процедурами эстетической хирургии. Во время лечения требуется применение местной или общей анестезии. Некоторые исследования подтверждают успешное применение метода с сокращением морщин до 50 % [43, 44].

Свертывание крови

Местное применение высокотемпературной плазмы для гемостаза, склерозирования ангиодисплазий и абляции опухолей используется более 30 лет, например, в виде аргоноплазменного коагулятора (АПК) [45, 46] во многих областях хирургии, включая эндоскопические процедуры (40–75 Вт в МГц-диапазоне, газовый поток 1–10 л, ~120 °C, ~3 эВ). Влияние ионизированного газа, который применяется без контакта с тканью, является термическим и основано на денатурации и дегидратации белка. В дерматологии эта методика была впервые применена в 1997 году Katsch и соавт. для лечения интраэпителиальных расстройств (например, актинического кератоза, остроконечных кондилом, и т.д.) [47]. Глубина проникновения составляет только 2–3 мм, что делает метод относительно безопасным в отношении побочных эффектов. Тем не менее, в зависимости от места применения сообщалось о таких различных осложнениях, как боль, кровотечение, перфорация, стриктуры, расстройства глотания, развитие газовой эмфиземы слизистых оболочек, нервно-мышечной стимуляции и даже о взрывах газа [48]. Более поздние исследования показывают, что даже низкотемпературная плазма ускоряет свертывание крови [49], как *in vitro*, так и *in vivo* в животных моделях. После лечения с применением ПЭ-ДБД наблюдались значительные изменения состава белка и факторов коагуляции в крови, даже у пациентов, принимавших антикоагулянты, и пациентов с гемофилией. Детальные

биохимические основы ускорения коагуляции до сих пор в значительной степени остаются неясными. Известно, что естественный процесс коагуляции крови запускается определенными белками крови, однако высвобождение ионов кальция или изменения pH значения не имеют, и эффект не зависит от температуры газа и температуры поверхности крови [50].

Другие варианты применения

Еще одним возможным показанием в дерматологии является лечение кожного лейшманиоза. Fridman с коллегами продемонстрировали успешную 100% инактивацию лептотомнадных форм *Leishmania major* в культуре клеток в течение 20 с, в то время как для инактивации 20–30% макрофагов человека, напротив, требовалось воздействие в течение 2 мин [51]. При многих бактериальных кожных заболеваниях, таких как контактный импетиго, фолликулит или эктима, грибковых инфекциях, таких как дерматофития стоп, или даже вирусных заболеваниях можно получить положительный эффект при лечении холодной плазмой в будущем. Способность проникать через текстильные изделия (например, носки) делает интересной альтернативой использование плазмы, например, для предотвращения или лечения дерматофитии стоп. Разрабатываются не только большие устройства для клиник и медицинских офисов, но небольшие устройства для домашнего использования. Также может произойти революция в (больничной) гигиене: HandPlaSter[®], устройство, генерирующее низкотемпературную плазму, используя технологию коронного барьерного разряда (КБР) (≤ 0.5 Вт/см², 18 кВ_{плз}, 12.5 кГц), которая была разработана для потенциального применения для дезинфекции рук, обеспечивает *in vitro* снижение бактериальной нагрузки более чем на 5 шагов разведения в течение нескольких секунд (< 10 с) [10]. При этом эффективно уничтожаются даже полирезистентные патогены, такие как MRSA. Эта новая форма дезинфекции (рук) обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными жидкими дезинфицирующими средствами, которые необходимо наносить в течение нескольких минут и которые раздражают кожу, и вместе с тем ее параметры остаются значительно ниже предельно допустимых норм ВОЗ для УФ, токсических газов и электрического тока [10]. Естественно, это может быть полезным не только для

клиник, но общественных учреждений, центров сестринского ухода и т.д. В будущем холодная плазма также может найти применение в стоматологии. Благодаря способности проникать даже в микроскопические отверстия, теоретически возможно ее использование в терапии пародонтита, хронического гингивита и при лечении инфицированных корневых каналов. Клинические доказательства этого еще необходимо собрать. Кроме того *in vivo* комбинация с H₂O₂ показала усиление отбеливающего эффекта за счет удаления белка с поверхности зубов, обработанных плазмой [52, 53].

Выводы

Благодаря междисциплинарному сотрудничеству в медицине, физике, химии, биологии и микробиологии, плазменная медицина в последние годы превратилась в инновационную и динамичную область исследований. И хотя еще многие вопросы остаются неясными — особенно механизм взаимодействия между плазмой и живыми клетками/тканями и оптимизация состава плазмы в зависимости от желаемого эффекта — исследования на настоящий момент демонстрируют большой потенциал плазменной медицины. Несомненно, в ближайшем будущем холодная плазма станет значительно более доступным методом лечения и профилактики различных, особенно инфекционных, заболеваний. Есть предчувствие прорыва в медицине, сравнимого с внедрением антибиотиков. Остается уточнить превосходство плазмы по сравнению с предшествующими медицинскими стандартами, особенно в экономическом плане.

Конфликт интересов

Некоторые члены нашей рабочей группы владеют патентами на различные плазменные устройства и техники. Исследование фазы II лечения инфицированных ран с помощью холодной плазмы атмосферного давления (MicroPlaSter[®]) финансируется Институтом внеземной физики Общества Макса Планка, Мюнхен, Германия.

Сокращения

АПК: аргоноплазменный коагулятор
ХПАД: холодная плазма атмосферного давления
ДБД: диэлектрический барьерный разряд
ПЭ-ДБД: диэлектрический барьерный разряд с плавающими электродами

MRSA: метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*
 ППК: плазменная регенерация кожи
 ПМР: поверхностный микропоряд
 SSCP: Комиссия по безопасности
 потребительских товаров



Julia Heinlin

Корреспонденцию направлять



Проф. Д-р Sigrid Karrer
 Отделение Дерматологии
 Университета Регенсбурга, Проспект
 Франца Йозефа Штраусса 11, D-93053
 Регенсбург, Германия
 Тел.: +49-941-944-9656 Факс: +49-941-
 944-9657 E-mail: sigrid.karrer@klinik.uni-
 regensburg.de

Ссылки

- 1 Crookes W. О спектроскопии
лучистой материи: новый метод
спектрального анализа. Труды
Королевского общества 1883; 35:
262-71.
- 2 Morfill G, Kong MG, Zimmermann
JL. В фокусе - плазменная
медицина. Новый журнал физики
2009; 11: 115011.
- 3 Fridman A, Chirokov A, Gutsol A.
Нетепловые разряды атмосферного
давления. Журнал Физики Д:
Прикладная физика 2005; 38: R1-
R24.
- 4 Nosenko T, Shimizu T, Morfill GE.
Разработка плазмы для
дезинфекции хронических ран.
Новый журнал физики 2009; 11:
115013.
- 5 Fridman G, Friedman G, Gutsol A,
Shekhter AB, Vasilets VN, Fridman A.
Applied Плазменная медицина.
Плазменные процессы и полимеры
2008; 5: 503—33.
- 6 Fridman G, Brooks AD,
Balasubramanian M, Fridman A,
Gutsol A, Vasilets VN, Ayan H,
Friedman G. Сравнение прямых и
непрямых эффектов нетепловой
плазмы атмосферного давления на
бактерии. Плазменные процессы и
полимеры 2007; 4: 370-5.
- 7 Shimizu T, Steffes B, Pompl R,
Jamitzky F, Bunk W, Ramrath K,
Georgi M, Stolz W, Schmidt HU,
Urayama T, Fujii S, Morfill GE.
Характеристика микроволнового
плазмотрона для деконтаминации.
Плазменные процессы и полимеры
2008; 5: 577-82.
- 8 Sladek RE, Stoffels E. Обезвреживание *Escherichia coli*
плазменной иглой. Журнал Физики
D: Прикладная физика 2005; 38:
1716-21.
- 9 Cao Z, Walsh JF, Kong MG. Система
плазмотронов атмосферной плазмы
в параллельных электрических
полях и газовых потоках для
трехмерной обработки
поверхности. Записки по
прикладной физике 2009; 94:
021501.
- 10 Morfill GE, Shimizu T, Steffes B,
Schmidt HU. Нозокомиальные
инфекции — новый подход к
профилактической медицине с
использованием плазмы. Новый
журнал физики 2009; 11: 115019.
- 11 Lademann J, Richter H, Alborova A,
Humme D, Patzelt A, Kramer A,
Weltmann KD, Hartmann B,
Ottomann C, Fluhr JW, Hinz P,
Hubner G, Lademann O. Оценка
риска применения плазмотронов в
дерматологии. Журнал
биомедицинской оптики 2009; 14:
054025.
- 12 Laroussi M. Стерилизация
контаминированных материалов с
помощью плазмы атмосферного
давления. Бюллетень Плазменных
наук Института инженеров по
электротехнике и электронике 1996;
24: 1188-91.
- 13 Kong MG, Kroesen J, Morfill G,
Nosenko T, Shimizu T, van Dijk J,
Zimmermann JL. Плазменная
медицина: предварительный обзор.
Новый журнал физики 2009; 11:
115012.
- 14 Pompl R, Shimizu T, Schmidt HU,
Bunk W, Jamitzky F, Steffes B,
Ramrath K, Peters B, Stolz W,
Urayama T, Ramasamy R, Fujii S,
Morfill GE. Эффективность и
медицинская совместимость
стерилизации с помощью
низкотемпературной плазмы. 6-ая
Международная конференция по
реакционным плазмам. Мацushima,
Япония, 2006.
- 15 Kamgang-Youbi G, Herry JM,
Meylheuc T, Brisset JL, Bellon-
Fontaine MN, Doubla A, Naitali M.
Микробная инаktivация с
использованием воды,
активированной плазмой,
полученной с помощью
скользящего электрического
разряда. Записки по прикладной
микробиологии. 2009; 48: 13-8.
- 16 Deng X, Shi JJ, Kong MG.
Деструкция белка с помощью
текущих разрядов в гелиевой среде
при атмосферном давлении:
Возможности и механизмы. Журнал
прикладной физики. 2007; 101:
074701.
- 17 Lee MH, Park BJ, Jin SC, Kim D, Han
I, Kim J, Hyun SO, Chung KH, Park
JC. Удаление и стерилизация
биофлюидов и планктонных бактерий
аргоновой плазмой при
атмосферном давлении,
индуцированной микроволнами.
Новый журнал физики 2009; 11:
115022.
- 18 Shashurin A, Keidar M, Bronnikov S,
Jurjus RA, Stepp MA. Живые ткани
под воздействием холодной плазмы
атмосферного давления. Записки по
прикладной физике 2008; 93:
181501.
- 19 Kalghatgi S, Fridman A, Friedman G,
Clyne AM. Воздействие нетепловой
плазмы усиливает пролиферацию
эндотелиальных клеток. Вторая
международная конференция по
плазменной медицине. Сан
Антонио, Техас, США, 2009.
- 20 Sosnin EA, Stoffels E, Erofeev MV,
Kieft IE, Kunts SE. Влияние УФ-
излучения и потока газовой плазмы
на живые клетки млекопитающих и
бактерий: сравнительный подход.
Бюллетень Плазменных наук
Института инженеров по
электротехнике и электронике 2004;
32: 1544-50.
- 21 Daeschlein G, Darm K, Majunke S,
Kindel E, Weltmann KD, Juenger M.
In vivo мониторинг воздействия
потока плазмы атмосферного
давления (ППАД) на кожу с
помощью конфокальной лазерной
сканирующей микроскопии
(CLSM). Вторая международная
конференция по плазменной
медицине. Сан Антонио, Техас,
США, 2009.
- 22 Dobrynin D, Fridman G, Friedman G,
Fridman A. Физические и
биологические механизмы
взаимодействия прямой плазмы с
живой тканью. Новый журнал
физики 2009; 11: 115020.
- 23 Lee HJ, Shon CH, Kim YS, Kim S,
Kim GC, Kong MG. Деградация
молекул адгезии клеток

- меланомной линии G361 под воздействием нетепловой микроплазмы атмосферного давления. Новый журнал физики. 2009; 11: 115026.
- 24 Fridman G, Shereshevsky A, Jost M, Brooks A, Fridman A, Gutsol A, Vasilets V, Friedman G. Воздушная плазма, полученная с помощью диэлектрического барьерного разряда с плавающими электродами, индуцирует апоптотическое поведение клеточных линий меланомы кожи. Плазменная химия и плазменные процессы 2007; 27: 163-76.
 - 25 Kim D, Gweon B, Kim DB, Choe W, Shin JH. Исследование возможности применения в терапии рака холодной плазмы. 13^{ая} Международная Конференция по биомедицинской инженерии. Сингапур: МКБМИ, 2008: 355-57.
 - 26 Kim G, Lee H, Shon C. Влияние микроплазмы на клетки меланомной линии (G361). Журнал Кореянского физического общества 2009; 54: 628-32.
 - 27 Zang X, Li M, Zhou R, Feng K, Yang S. Абляция клеток рака печени in vitro с помощью плазменной иглы. Записки по прикладной физике 2008; 93: 021502.
 - 28 Robson MC, Hegggers JP. Замедленное заживление раны, связанное с бактериальным числом. Журнал хирургической онкологии 1970; 2: 379-83.
 - 29 Trengove NJ, Stacey MC, McGeachie DF, Mata S. Количественная бактериология и заживление язв нижних конечностей. Журнал лечения ран 1996; 5: 277-80.
 - 30 Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Появление и становление метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* как угрозы публичному здоровью. Ланцет 2006; 368: 874—85.
 - 31 Klein E, Smith DL, Laxminarayan R. Случаи госпитализации и летальных исходов, вызванные метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*, США, 1999—2005. Новые инфекционные заболевания 2007; 13: 1840—6.
 - 32 Wende K, Landsberg K, Lindequist U, Weltmann KD, v. Woedtke T. Микроорганизмы, человеческие клетки и холодная плазма атмосферного давления – в поиске точек пересечения. 2^й Международный симпозиум по вопросам взаимодействия Плазма-Ткань. Грайфсвальд, Германия, 2009.
 - 33 Isbary G, Morfill G, Schmidt HU, Georgi M, Ramrath K, Heinlin J, Karrer S, Landthaler M, Shimizu T, Steffes B, Bunk W, Monetti R, Zimmermann JL, Pompl R, Stolz W. Первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование снижения бактериальной обсемененности с использованием холодной аргоновой плазмы атмосферного давления для лечения хронических ран у пациентов. Британский журнал дерматологии 2010 Март, 5. [электронная публикация вышла раньше печатной].
 - 34 Fetykov AI, Avdeeva EA, Fulton J, Ferrel J, Gotsev VA, Galov AA. Эффективность лечения синдрома диабетической стопы, осложненного гнойно-некротическим процессом, с использованием холодной плазмы. Вторая Международная конференция по плазме. Сан Антонио, Техас, США, 2009.
 - 35 Shekhter AB, Kabisov RK, Pekshev AV, Kozlov NP, Perov YL. Экспериментальное и клиническое обоснование плазмодинамической терапии ран оксидом азота. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1998; 126: 829—34.
 - 36 Lipatov KV, Sopromadze MA, Shekhter AB, Emel'ianov A, Grachev SV. [Использование газового потока оксида азота (NO-терапии) в комбинированном лечении гнойных ран]. Хирургия (Москва) 2002:41-3.
 - 37 Shulutko AM, Antropova NV, Kriuger Iu A. [NO-терапия в лечении гнойных и некротических поражений нижних конечностей у пациентов с диабетом]. Хирургия (Москва) 2004: 43-6.
 - 38 Daeschlein G, Darm K, Niggemeier M, Majunke S, von Woedtke T, Kindel E, Weltmann KD, Juenger M. Селективное антистафилококковое воздействие потока плазмы атмосферного давления (ППАД) на человеческую кожу. Вторая международная конференция по плазменной медицине. Сан Антонио, Техас, США, 2009.
 - 39 Mertens N, Helmke A, Goppold A, Emmert S, Kaemling A, Wandke D, Vioel W. Воздействие низкотемпературной плазмы на человеческие ткани. Вторая международная конференция по плазменной медицине. Сан Антонио, Техас, США, 2009.
 - 40 Bogle MA, Arndt KA, Dover JS. Анализ применения технологии плазменной регенерации кожи для низкоэнергетического омоложения лица. Архивы дерматологии 2007; 143: 168-74.
 - 41 Fitzpatrick R, Bernstein E, Iyer S, Brown D, Andrews P, Penny K. Гистопатологическая оценка системы плазменной регенерации кожи (ПРК) по сравнению со стандартной процедурой омоложения кожи с помощью углекислотного лазера в животной модели. Лазеры в хирургии и медицине 2008; 40: 93—9.
 - 42 Foster KW, Moy RL, Fincher EF. Преимущества плазменной регенерации кожи. Журнал косметической дерматологии 2008; 7: 169—79.
 - 43 Kilmer S, Semchyshyn N, Shah G, Fitzpatrick R. Пилотное исследование использования устройств плазменной регенерации кожи (Portrait PSR3) для процедур омоложения всего лица. Лазеры в медицинской науке 2007; 22: 101-9.
 - 44 Kilmer S, Fitzpatrick R, Bernstein E, Brown D. Долгосрочное отдаленное наблюдение после использования плазменной регенерации кожи (ПРК) для процедур омоложения всего лица. Лазеры в хирургии и медицине 2005; 36: 22.
 - 45 Morrison JCF. Электрохирургический метод и аппарат для индукции электрического разряда в инертном газовом потоке. Американский патент. 1977; 4,040,426.
 - 46 Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ, Burdick JS, Isenberg GA, Nakao NL, Petersen BT, Silverman WB, Slivka A, Kelsey PB. Аргонплазменный коагулятор: Февраль 2002. Желудочно-кишечная эндоскопия 2002; 55: 807-10.
 - 47 Katsch J, Muller RPA, Mailander W. Аргонплазменная коагуляция в дерматологии — определение места. Приложение к журналу Немецкая дерматология 1997; 45: 2-6.
 - 48 Manner H, Enderle MD, Pech O, May A, Plum N, Riemann JF, Ell C, Eickhoff A. Аргонплазменная коагуляция второго поколения: опыт двух центров с участием 600 пациентов. Журнал гастроэнтерологии и гепатологии 2008; 23: 872-8.
 - 49 Fridman G, Peddinghaus M, Ayan H, Fridman A, Balasubramanian M, Gutsol A, Brooks A, Friedman G. Свертывание крови и стерилизация живых тканей с помощью диэлектрического барьерного разряда с плавающими электродами в воздухе. Плазменная химия и плазменные процессы 2006; 26: 425-42.
 - 50 Fridman A. Свертывание крови под действием нетепловой плазмы. Издательство Кембриджского университета, Нью-Йорк, 2008.
 - 51 Fridman G, Shereshevsky A, Peddinghaus M, Gutsol A, Vasilets V, Brooks A, Balasubramanian M,

- Friedman G, Fridman A. Биомедицинские варианты применения нетепловой плазмы атмосферного давления. 37^{ая} Конференция по плазмодинамике и лазерам Американского института аэронавтики и астронавтики. Сан-Франциско, Калифорния, США, 2006.
- 52 Sun P, Wang R, Tong G, Zhang J, Fang J. Отбеливание зубов с помощью стоматологического геля под действием нетепловой плазмы атмосферного давления. Вторая международная конференция по плазменной медицине. Сан Антонио, Техас, США, 2009.
- 53 Lee HW, Kim GJ, Kim JM, Park JK, Lee JK, Kim GC. Отбеливание зубов с помощью нетепловой плазмы атмосферного давления. Журнал эндодонтологии 2009; 35: 587-91.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Коллектив авторов, 2014

УДК 615.31:546.172.6-031].03:617-089

Применение монооксида азота в хирургической практике

Ю.Е. Выренков¹, А.В. Есипов², В.А. Мусаилов², В.В. Москаленко³,
В.К. Шишло¹, А.В. Поваляев⁴

¹ГБОУ ДПО «российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ²ФГКУ Филиал № 1 «Гв КГ им. академика Н.Н. Бурденко Министерства обороны российской Федерации», 143400, Московская область, г. Красногорск, ул. Светлая, д. 11; ³Медицинский отряд специального назначения — структурное подразделение ФГУ «1586 военного клинического госпиталя Министерства обороны российской Федерации», 142110, Московская область, г. Подольск, ул. Маштакова, д. 4; ⁴Филиал Федерально-го государственного унитарного предприятия «Главное производственно-коммерческое управление по обслуживанию дипломатического корпуса при Министерстве иностранных дел российской Федерации» «Мединцентр», 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 4

Оксид азота (NO) непрерывно продуцируется в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтез (NOS), выполняя функции универсального регулятора разнообразных биологических и физиологических процессов. Результаты экспериментальных исследований, а также анализ данных о роли эндогенного NO в раневой патологии и воспалении выявили ряд основных механизмов и путей влияния NO-терапии на эти патологические процессы. Это прямое или опосредованное (через образование пероксинитрита) бактерицидное воздействие; индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами; ингибция свободных кислородных радикалов, оказывающих патогенное воздействие, а также активация антиоксидантной защиты; нормализация микроциркуляции за счет вазодилатации, антиагрегантных и антикоагулянтных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевый обмен; улучшение нервной проводимости; регуляция иммунных нарушений, характерных для раневой патологии; прямая индукция пролиферации фибробластов и синтеза ими белка; усиление или регуляция синтеза коллагена; регуляция апоптоза при remodelировании грануляционно-фиброзной ткани; воздействие на пролиферацию кератиноцитов и эпителизацию раневого дефекта.

Ключевые слова: монооксид азота; NO-терапия; воспаление; микроциркуляция; воздушно-плазменные потоки; биостимуляция; острые хирургические заболевания брюшной полости; перитонит; цистит; болезнь Пейрони

Yurenkov Yu.E.¹, Esipov A.V.², Musailov V.A.², Moskalenko V.V.³, Shishlo V.K.¹, Povalyaev A.V.⁴

The application of nitric oxide

¹State budgetary educational institution of additional professional education "Russian Medical Academy of Postgraduate Education", Russian Ministry of Health; ul. Barrikadnaya, 2/1, stroeniye 1, 123 995 Moscow;

²Federal state clinical facility "Affiliated branch No 1 of Academician N.A. Burdenko Central Military Clinical Hospital, Russian Ministry of Defense"; ul. Svetlaya, 11, 143400 Krasnogorsk Moscow region

³Special Purpose Medical Detachment, the structural division of the federal state clinical facility "Military Clinical Hospital No 1586", Russian Ministry of Defense; ul. Mashtakova, 4, 142110 Podol'sk, Moscow region;

⁴"Medintsentr" affiliated branch of the federal state unitary enterprise "Central Production and Commercial Administration for Services to the Diplomatic Corps", Russian Ministry of Foreign Affairs; 4 Dobryninsky pereulok, 4, 119049 Moscow

Nitric oxide is continuously produced in the human and animal organism in the course of enzyme-catalyzed processes with the involvement of NO-synthase; it plays the role of an universal regulator of various biological and physiological processes. The results of experimental studies and the analysis of the data on the participation of endogenous NO in wound-related pathology and inflammatory processes revealed the main mechanisms and effects of NO-therapy on these processes. NO exerts both direct and indirect (mediated through peroxynitrite synthesis) bactericidal action including induction of phagocytosis of bacteria and necrotic detritus by neutrophils and macrophages, inhibition of free oxygen radicals producing pathogenic effects, activation of antioxidant protection, normalization of microcirculation by virtue of vasodilative and anticoagulative NO potency that improves vascular trophicity, tissue metabolism, and nervous conductivity, regulation of immune processes and compensation of disorders associated with wound pathology, direct induction of fibroblast proliferation and protein synthesis, enhancement and regulation of collagen formation, regulation of apoptosis during remodeling of the granulation-fibrous tissue, influence on keratocyte proliferation and epithelization of the wound defect.

Key words: nitric monoxide; NO-therapy; inflammation; microcirculation; air-plasma currents; biostimulation; acute surgical diseases of the abdominal organs; peritonitis; cystitis; Peirone's disease

в последние 10—15 лет было установлено, что простейшее химическое соединение — оксид азота (NO) непрерывно продуцируется в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтез (NOS), выполняя функции универсального регулятора разнообразных биологических и физиологических процессов. в качестве субстрата NOS, выступает аминокислота L-аргинин. окисление аминокислотной группы в его гуанидиновом остатке приводит к высвобождению из него нейтральной молекулы NO и превращению аргинина в другую аминокислоту — цитрулин [1].

NO участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, выступая в качестве вазорелаксирующего фактора. он подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов. в центральной нервной системе этот агент необходим, в частности, для формирования длительно функционирующих связей между нейронами, определяющими феномен памяти, обучения и творческой деятельности человека. Синтез NO в вегетативной нервной системе обеспечивает регулирующее действие этой системы на желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему. Существенную роль NO играет в жизнедеятельности кожи и секреторных тканей, в функционировании органов дыхания.

регуляторные функции NO проявляет при стационарной концентрации в тканях порядка нескольких микромолей на 1 кг массы ткани. Этот уровень NO обеспечивается функционированием конститутивных изоформ NOS — эндотелиальной и нейрональных, представленных в эндотелии сосудов и нервной ткани. При генерации NO в более высоком количестве (при стационарной концентрации до 100 мкмоль/кг) он обнаруживает цитотоксическую/цитостатическую активность, благодаря чему может выступать в качестве одного из эффекторов системы клеточного иммунитета, т. е. обеспечивать защиту организма от бактериальной и злокачественной инвазии. Синтез NO в таком количестве обеспечивается индуцибельной изоформой NOS, синтезируемой в иммунокомпетентных и других клетках и тканях под действием цитокинов и других биологически активных веществ [1].

Значение эндогенного NO при воспалении связано с антимикробным эффектом, стимуляцией макрофагов и индукцией цитокинов, т-лимфоцитов и ряда иммуноглобулинов, взаимодействием с кислородными радикалами, воздействием на микроциркуляцию, цитотоксическим или цитопротективным действием в разных условиях и т. д.

в 1997 г. группой специалистов ММ им. и .М. Сеченова, МГТУ им. Н.Э. Баумана и МНИО им. П.А. Герцена [2] был открыт неизвестный ранее феномен выраженной стимуляции заживления ран, особенно длительно незаживающих, воздушно-плазменным потоком с помощью отечественного аппарата «Плазон», разработанного в МГТУ им. Н.Э. Баумана. Экспериментально-клинические наблюдения дали основание полагать, что при воздействии на рану таким охлажденным до 40°C газовым потоком, теряющим плазменную структуру, проявляется действие не теплового, а иного биологически активного фактора.

исследования, проведенные в.и. Москаленко [3—5], позволили выдвинуть подтвержденную в дальнейшем гипотезу о доминирующей роли монооксида азота в обнаруженном эффекте биостимуляции и предложить принципиально новый способ лечения раневой патологии, острых и хронических воспалительных, а также склеротических процессов — экзогенную NO-терапию. таким образом, воздушно-плазменный аппарат оказался уникальным генератором экзогенного NO из атмосферного воздуха.

в настоящее время применение NO в медицине осуществляется путем введения доноров NO, индукторов NOS или ингаляцией газообразного NO. Преимущество предложенного нового способа экзогенной NO-терапии с использованием воздушно-плазменного аппарата заключается в возможности осуществлять локальное воздействие путем подведения необходимой концентрации NO непосредственно к пораженному участку. Установлено, что NO диффундирует не только через раневую поверхность, но и через неповрежденную кожу, слизистые оболочки, роговицу и склеру глаза, что открывает возможность воздействия NO-содержащих газовых потоков на глубоко расположенные пораженные ткани при сосудистой патологии, заболеваниях нервной системы, хронических воспалительных и склеротических процессах [6—10].

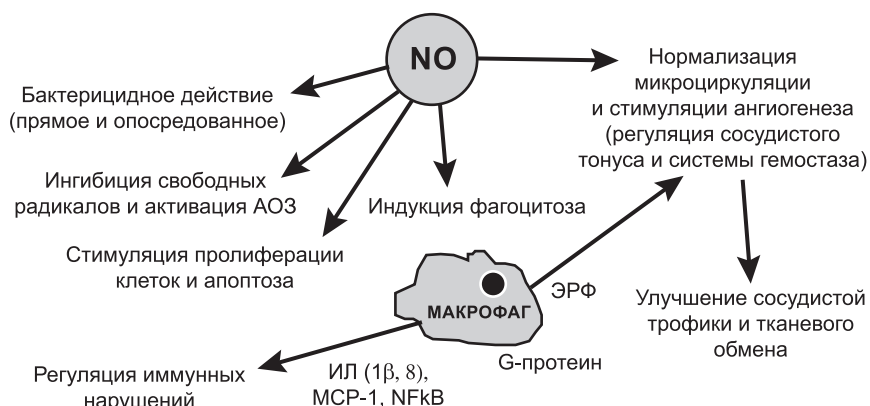
в возможность направления NO-содержащих газовых потоков через эндоскопические приборы, дренажи и пункционные иглы значительно расширяет перспективы NO-терапии для лечения язвенно-некротических, воспалительных, склеротических, гиперпластических и, возможно, опухолевых процессов в плевральной и брюшной полостях, желудке, кишечнике, легких, мочевом пузыре, предстательной железе, суставах и т. д.

Следует отметить эффективность NO-терапии в сочетании с коагуляционным воздействием воздушно-плазменных потоков в военно-полевой хирургии при лечении огнестрельных и минно-взрывных поражений и травм, что приобретает особую актуальность в исторический период, отмеченный массовыми террористическими атаками, техногенными катастрофами и локальными войнами [10—12].

Применение NO-содержащих воздушно-плазменных потоков для обработки брюшной полости во время операции и в раннем послеоперационном периоде при распространенном перитоните позволяет снижать уровень бактериальной обсемененности брюшины и перитонеального выпота, эффективно дополняя и усиливая эффект проводимой антибактериальной терапии (рис. 1). NO-терапия брюшной полости в комплексной коррекции тяжелых форм распространенного перитонита позволяет уменьшить количество гнойно-воспалительных осложнений и сократить сроки лечения больных в стационаре [8, 9, 11—13]. Проведенные исследования не только подтвердили факт биостимулирующей активности NO-содержащего газового потока воздушно-плазменного аппарата, но и позволили дать теоретическое, экспериментальное и клиническое обоснование принципиально нового направления в медицине — NO-терапии [11, 12].

Механизмы воздействия NO на воспалительный процесс

(Шехтер А. Б., Грачев С. В. и др., 2001 г.; Граник В. Г., Григорьев Н. Б., 2004 г.)



результаты экспериментальных исследований, а также анализ данных о роли эндогенного NO в раневой патологии и воспалении выявили ряд основных механизмов и путей влияния данного метода на патологический процесс:

- прямое или опосредованное (через образование пероксинитрита) бактерицидное воздействие;
- индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами;
- ингибирование процессов свободнорадикального окисления, оказывающих патогенное воздействие, а также возможная активация системы антиоксидантной защиты;
- нормализация микроциркуляции за счет вазодилатации, антиагрегантных и антикоагулянтных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевый обмен;
- улучшение нервной проводимости;
- регуляция иммунных нарушений, характерных для раневой патологии;
- прямая индукция пролиферации фибробластов и синтеза ими белка;
- усиление или регуляция синтеза коллагена;
- регуляция апоптоза при remodelировании грануляционно-фиброзной ткани;
- воздействие на пролиферацию кератиноцитов и, следовательно, эпителизацию раневого дефекта [12, 14—16].

а аппарат «Плазон» положено воздействует на ткани двумя способами: потоком воздушной плазмы для получения хирургического эффекта (в этом случае можно допустить сравнение с хирургическим инструментарием, лазерным скальпелем, диатермокоагулятором и др.) и потока газа, образованного путем охлаждения воздушной плазмы и содержащего молекулы NO, для получения терапевтического эффекта (непосредственно NO-терапия).

и если так называемая хирургическая составляющая аппарата позволяет применять его для коагуляции и стерилизации раневых поверхностей, испарения и деструкции нежизнеспособных тканей и

патологических образований, рассечения (ограниченно) биологических тканей плазменным потоком с температурой до 4000°C, то воздействие с помощью данного аппарата газовым потоком, содержащим NO, при существенно более низкой температуре (до 40°C) позволяет успешно стимулировать репаративные процессы при лечении ран, трофических язв, пролежней, острых и хронических воспалительных процессов, рубцовых и склеротических изменений, других поражений наружных покровов мягких тканей, слизистых оболочек и внутренних органов.

а аппарат работает со сменными манипуляторами, обеспечивающими режимы коагуляции, деструкции (используемыми в хирургии) и лечебного воздействия (NO-терапия). в время, необходимое для замены манипулятора, — не более 1 мин. а аппарат состоит из сервисного блока СБ, электрогидро-газового (ЭГГ) подвода, сменных манипуляторов, силиконовой трубки с металлическим наконечником и ножной педали (рис. 2, 3). Сервисный блок содержит обеспечивающие работу манипулятора системы: подачи атмосферного воздуха, охлаждения, электропитания, автоматики, управления, световой индикации и звуковой сигнализации.

о основным элементом аппарата является медицинский манипулятор, соединенный посредством гибкого ЭГГ подвода с сервисным блоком. Манипулятор закреплен на ЭГГ подводе посредством накидной гайки и может быть легко заменен как на новый, так и на функционально иной манипулятор. а аппарат комплектуется манипуляторами трех типов — коагулятором, деструктором и стимулятором-коагулятором (рис. 4).

Манипуляторы всех трех типов представляют собой генераторы воздушной плазмы постоянного тока, выполненные по линейной трехэлектродной схеме с унифицированным генераторным узлом и отличающиеся друг от друга конструкцией выходного канала. При работе манипуляторов между катодом и анодом возникает электрическая дуга, стабилизированная каналом межэлектродной вставки. а атмосферный воздух подается в манипулятор встроенным в аппарат микрокомпрессором, проходя через электрическую дугу, нагревается и ускоряется, переходя в плазменное состояние, и через отверстие в аноде истекает из генераторного узла манипулятора.

Коагулятор имеет выходной канал длиной 7 мм с диаметром 1,2 мм. При работе коагулятора с любым выбранным расходом воздуха формируется яркий светящийся плазменный поток с температурой на выходе из канала 3000—4000°C и небольшим газодинамическим давлением. Деструктор имеет выходной канал длиной 3 мм с диаметром 0,7 мм. При работе деструк-

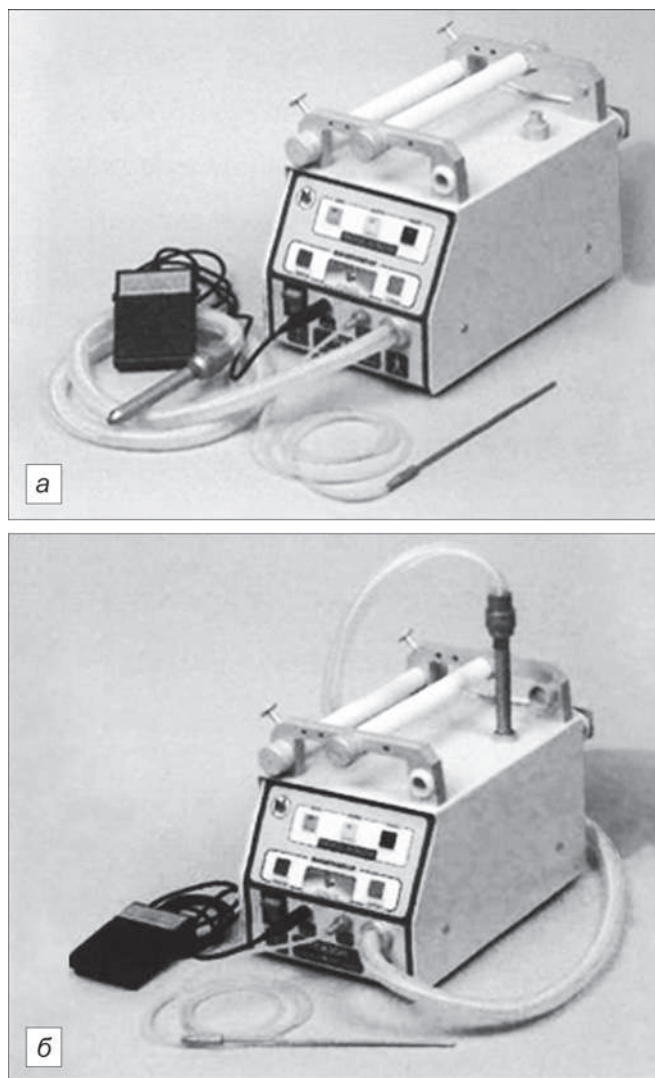


рис. 2. а аппарат «Плазон-в П».

тора формируется более локализованная (по сравнению с коагулятором) плазменная струя с температурой 2500—3000°C и повышенным газодинамическим напором. Стимулятор-коагулятор имеет выходной канал длиной 60 мм с диаметром 1,8 мм. При работе стимулятора-коагулятора с любым выбранным расходом воздуха формируется слабо светящийся плазменный поток с температурой на выходе из канала 700—800°C и малым газодинамическим напором.

в се манипуляторы являются не только источниками воздушной плазмы, но и источниками NO, образующегося в воздушной плазме вследствие плазмохимической реакции. в озможные режимы работы аппарата определяются характеристиками газового потока, истекающего из манипулятора, основными параметрами которого являются его температура и содержание в нем NO.

Для терапевтического воздействия (NO-терапия) определяющим параметром газового потока является содержание в нем NO. в зависимости от расположения манипуляторов, установленных на ЭГГ-подводе, аппарат позволяет реализовывать две группы режимов работы. Первая группа режимов — режимы со свободным истечением из манипуляторов воздуш-

но-плазменного потока, при этом аппарат находится в состоянии а, а манипулятор удерживается в руке пользователя. в озможные способы воздействия на биологические ткани при использовании манипуляторов со свободным истечением воздушно-плазменного потока схематично показаны на рис. 5, 6.

вторая группа режимов — режимы воздействия на биологические ткани полностью охлажденным (до комнатной температуры) NO-содержащим газовым потоком, для получения которого любой манипулятор вставляется в гнездо встроенного охладителя, а подача NO-СГП к биоткани осуществляется через силиконовую трубку с установленным на ней металлическим наконечником длиной 100 или 200 мм, с диаметром выходного канала 0,7 мм (состояние аппарата б).

Для контроля за тепловым состоянием манипулятора аппарат снабжен встроенной системой световой индикации и звуковой сигнализации, начинающей функционировать при длительной работе аппарата в повторно-кратковременном или непрерывном режиме.

Для дистанционного управления включением и выключением манипуляторов в комплект поставки

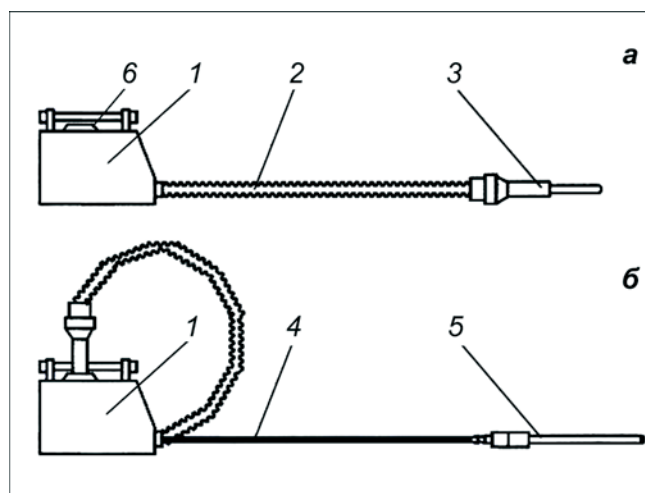


рис. 3. Два рабочих состояния аппарата (а и б).

1 — сервисный блок; 2 — ЭГГ-подвод; 3 — манипулятор; 4 — трубка подвода NO-СГП; 5 — сменный наконечник; 6 — гнездо охладителя.

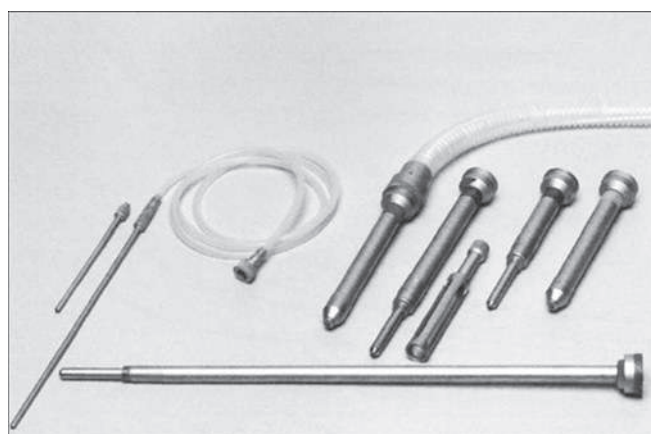


рис. 4. Манипуляторы и принадлежности аппарата «Плазон».

аппарата входит педаль, работающая на удержание. Конструкция аппарата обеспечивает мобильность, автономность, надежность и простоту эксплуатации. в се это позволяет использовать его как в операционных и перевязочных помещениях, так и в больничных палатах и амбулаторных условиях.

изучение воздействия NO на ткани человеческого организма при патологии продолжается уже более 15 лет. в частности, в.и. Москаленко [3] применял NO-терапию в лечении ожогов, огнестрельных ран, минно-взрывных ранений. Применение аппарата «Плазон» позволило снизить частоту гнойных осложнений у таких пациентов на 13%. Кроме того, при проведении операций по аутодермопластике расщепленным кожным лоскутом в 95% случаев раны зажили первичным натяжением. отмечена нормализация иммунорегуляторного индекса (ири) уже к 7-м суткам заболевания, в то время как при традиционной терапии ири не достигал нормальных значений даже к 14-м суткам лечения [17—19].

а.Н. в олковым (2010) при лечении пациентов с острым циститом с помощью воздействия NO выявлено ускорение процессов репаративной регенерации переходного эпителия мочевого пузыря. в сем больным производилась цистоскопия. одновременно с цистоскопией пациентам основной группы осуществлялась обработка слизистой мочевого пузыря NO концентрацией 300 ppm. NO вводили в полость мочевого пузыря с экспозицией 10—15 с. Сеансы повторяли ежедневно в течение 5—7 дней. У 14,0% больных с обострением хронического цистита при цистоскопии выявлены изменения в проксимальном отделе уретры, шейке мочевого пузыря и треугольнике льеа. При контрольной цистоскопии установлено, что в результате проведенной терапии у пациентов основной группы слизистая мочевого пузыря приняла розовый оттенок, значительно уменьшилась инъеция слизистой сосудами, отсутствовали кровоизлияния в подслизистый слой. в основной группе у 90% пациенток цистоскопическая картина соответствовала норме. разработанная схема комплексной NO-терапии для больных острым циститом позволила снизить количество рецидивов заболевания с 33,7 до 3,8% [20, 21].

При лечении перитонитов [22] обработка брюшной полости NO-содержащим воздушно-пламенным потоком (интраоперационно, при программных санациях и в раннем послеоперационном периоде) позво-

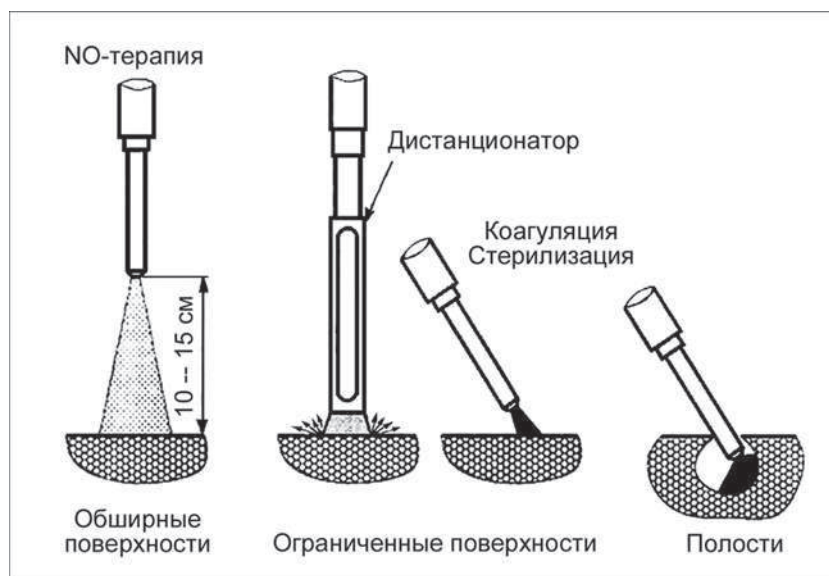


рис. 5. режимы работы аппарата при использовании стимулятора-коагулятора.

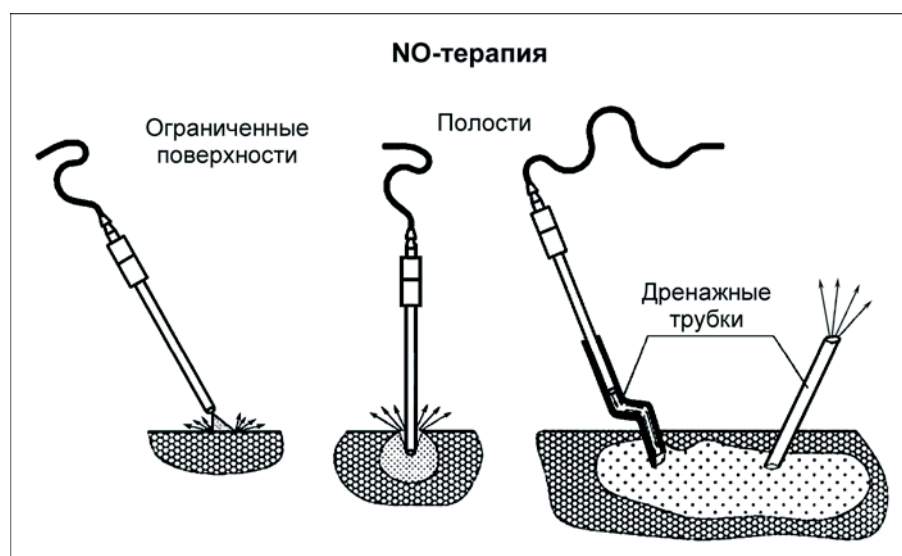


рис. 6. режимы работы аппарата при использовании любого манипулятора с встроенным охладителем NO-СГП.

лила снизить в 2—3 раза число послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений и сократить на 3—5 сут сроки лечения в стационаре. интраоперационное применение NO-терапии у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости (Гурьев Г.С., 2011) позволило добиться нормализации показателей гуморального и клеточного иммунитета уже на 5-е сутки от момента хирургической операции, сократить продолжительность стационарного лечения на 3—4 дня, улучшить качество жизни пациентов, особенно в раннем послеоперационном периоде [23, 24].

и спользование NO-терапии в лечении урологических заболеваний при позвоночно-спинномозговой травме [25] позволило снизить степень бактериурии и лейкоцитурии (10^4 — 10^5) на 3—4-е сутки. NO-терапия проводилась ежедневно с помощью аппарата «Плазон». обработку слизистой мочевого пузыря выполняли NO-содержащим газовым потоком

аппарата входит педаль, работающая на удержание. Конструкция аппарата обеспечивает мобильность, автономность, надежность и простоту эксплуатации. в се это позволяет использовать его как в операционных и перевязочных помещениях, так и в больничных палатах и амбулаторных условиях.

и зучение воздействия NO на ткани человеческого организма при патологии продолжается уже более 15 лет. в частности, в и . Москаленко [3] применял NO-терапию в лечении ожогов, огнестрельных ран, минно-взрывных ранений. Применение аппарата «Плазон» позволило снизить частоту гнойных осложнений у таких пациентов на 13%. Кроме того, при проведении операций по аутодермопластике расщепленным кожным лоскутом в 95% случаев раны зажили первичным натяжением. о тмечена нормализация иммунорегуляторного индекса (ири) уже к 7-м суткам заболевания, в то время как при традиционной терапии ири не достигал нормальных значений даже к 14-м суткам лечения [17—19].

а .Н. в олковым (2010) при лечении пациентов с острым циститом с помощью воздействия NO выявлено ускорение процессов репаративной регенерации переходного эпителия мочевого пузыря. в сем больным производилась цистоскопия. о дно-моментно с цистоскопией пациентам основной группы осуществлялась обработка слизистой мочевого пузыря NO концентрацией 300 ppm. NO вводили в полость мочевого пузыря с экспозицией 10—15 с. Сеансы повторяли ежедневно в течение 5—7 дней. У 14,0% больных с обострением хронического цистита при цистоскопии выявлены изменения в проксимальном отделе уретры, шейке мочевого пузыря и треугольнике лъето. При контрольной цистоскопии установлено, что в результате проведенной терапии у пациентов основной группы слизистая мочевого пузыря приняла розовый оттенок, значительно уменьшилась инъекция слизистой сосудами, отсутствовали кровоизлияния в подслизистый слой. в основной группе у 90% пациенток цистоскопическая картина соответствовала норме. разработанная схема комплексной NO-терапии для больных острым циститом позволила снизить количество рецидивов заболевания с 33,7 до 3,8% [20, 21].

При лечении перитонитов [22] обработка брюшной полости NO-содержащим воздушно-пламенным потоком (интраоперационно, при программных санациях и в раннем послеоперационном периоде) позво-

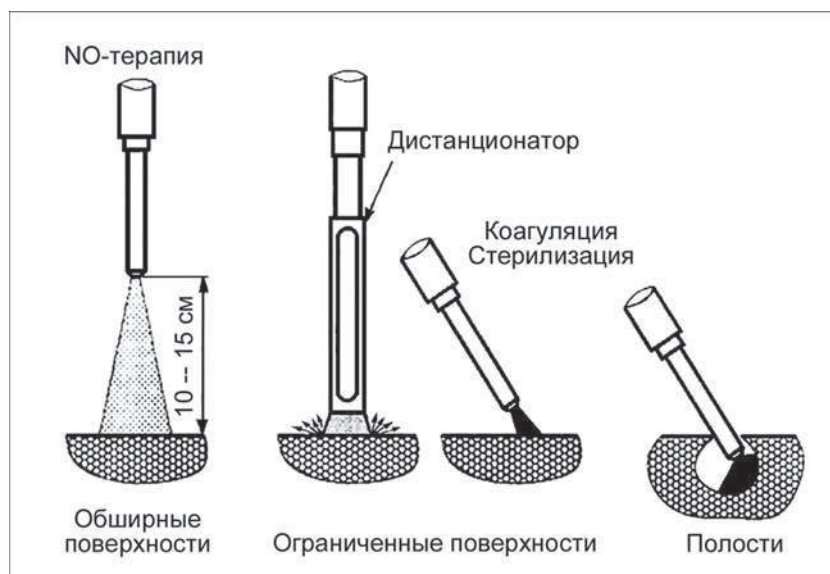


рис. 5. режимы работы аппарата при использовании стимулятора-коагулятора.

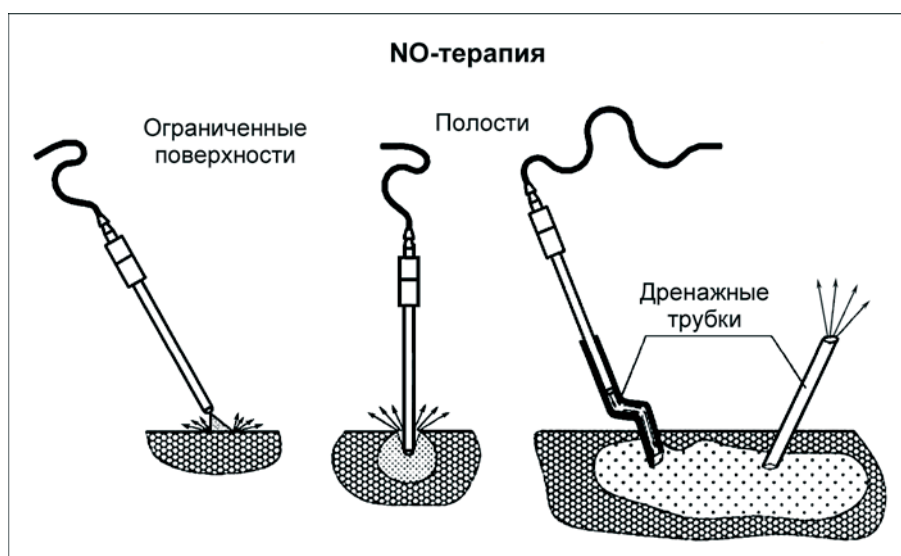


рис. 6. режимы работы аппарата при использовании любого манипулятора с встроенным охладителем NO-СГП.

лила снизить в 2—3 раза число послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений и сократить на 3—5 сут сроки лечения в стационаре. и нтраоперационное применение NO-терапии у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости (Гурьев Г.С., 2011) позволило добиться нормализации показателей гуморального и клеточного иммунитета уже на 5-е сутки от момента хирургической операции, сократить продолжительность стационарного лечения на 3—4 дня, улучшить качество жизни пациентов, особенно в раннем послеоперационном периоде [23, 24].

и спользование NO-терапии в лечении урологических заболеваний при позвоночно-спинномозговой травме [25] позволило снизить степень бактериурии и лейкоцитурии (10^4 — 10^5) на 3—4-е сутки. NO-терапия проводилась ежедневно с помощью аппарата «Плазон». о обработку слизистой мочевого пузыря выполняли NO-содержащим газовым потоком

нием современных исследователей.

литерат Ура

- Северин Е.С., Муйжнек Е.Л., Северин С.Е. Концепция вторичных мессенджеров. от фундаментальных основ к клинической практике. М.: Димитрейд График Груин; 2005: 46.
- Пекшеев А.В. Первый опыт применения экзогенной NO-терапии для лечения послеоперационных ран и лучевых реакций у онкологических больных. российский онкологический журнал. 1992; 1: 24—9.
- Москаленко В.И. Комплексное лечение огнестрельных ранений с использованием оксида азота и лимфогенных методов: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
- Москаленко В.И., Гурьев Г.С., Шишло В.К. Методы лимфатической и NO-терапии при лечении обширных повреждений мягких тканей. в естник лимфологии. 2009; 4: 37—43.
- Москаленко В.И., Лисовский А.В., Гурьев Г.С., Шишло В.К. в действие монооксида азота на процессы неангиогенеза и на эндотелий кровеносных микрососудов на фоне эксперимента в условиях моделирования хирургической раны передней брюшной стенки. в кн.: Сборник тезисов XXXXII научно-практической конференции врачей ФГУ 5 Цв КГ вв С. Красногорск; 2010: 186—8.
- Есипов А.В., Лазарев А.Б. Применение NO-терапии в лечении больных фибропластической индукцией полового члена (болезнь Пейрони). в кн.: Сборник тезисов XXXIX научно-практической конференции врачей 5 Цв КГ вв С. Май, 2008: 114—8.
- Есипов А.В., Коридзе А.Д., Керницкий А.И., Лазарев А.Б. Применение NO-терапии в лечении больных фибропластической индукцией полового члена (болезнь Пейрони). в кн.: Сборник тезисов XXXX научно-практической конференции врачей 5 Цв КГ вв С. Май, 2009: 140—4.
- Марахонич Л.А., Пекшеев А.В., Ефименко Н.А., Москаленко В.И. Перспективы развития плазменной хирургии в военной медицине. в военно-медицинский журнал. 2001; 4: 32—5.
- Ефименко Н.А. руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике. М.; 2003.
- Москаленко В.И., Есипов А.В., Коридзе А.Д., Нецасный А.Г., Волков А.Н., Москаленко В.В. лимфатическая терапия в военной медицине. в естник лимфологии. 2008; 1: 11—7.
- Грачев С.В. No-терапия — новое направление в медицине. в згляд в будущее. в кн.: No-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. М.; 2001: 19—22.
- Лукашенко А.Б., Марахонич Л.А., Шишло В.К. Экспериментальное обоснование применения экзогенного монооксида азота с иммуностимулирующей и лимфодренажной целью в условиях перитонита. в кн.: Сборник тезисов XXXIV научно-практической конференции врачей 5 Цв КГ вв С «Современные аспекты совершенствования качества медицинской помощи в многопрофильном военном госпитале». Красногорск; 2004: 146—8.
- Москаленко В.И., Шишло В.К., Лисовский А.В., Гурьев Г.С. в возможности применения комплексной NO- и лимфотропной терапии для профилактики раневой инфекции при плановых хирургических вмешательствах. в кн.: Сборник тезисов XXXXII научно-практической конференции врачей ФГУ 5 Цв КГ вв С. М.; 2010: 188—9.
- Шехтер А.Б., Грачев С.В., Милованова З.П. Применение экзогенного монооксида азота в медицине: медико-биологические основы, клинко-морфологические аспекты, механизмы, проблемы и перспективы. в кн.: No-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. М.; 2001: 27—35.
- Fossier P., Chaubourt E., Baux G., Leprince C., Israël M., De La Porte S. Nitric oxide and l-arginine cause an accumulation of utrophin at the sarcolemma: a possible compensation for dystrophin loss in Duchenne muscular dystrophy. Neurobiol. Dis. 1999; 6 (6): 499—507.
- Stepień A., Chalimoniuk M., Strosznajder J. Serotonin 5HT1B/1D receptor agonists abolish NMDA receptor-evoked enhancement of nitric oxide synthase activity and cGMP concentration in brain cortex slices. Cephalalgia. 1999; 19 (10): 859—65.
- Москаленко В.И., Хрупкин В.И., Марахонич Л.А., Ефименко Н.А., Лукашенко Е.В., Яценко В.И. в воздушно-плазменные потоки и NO-терапия - новая технология в клинической практике военных лечебно-профилактических учреждений. в военно-медицинский журнал. 2005; 5: 51—4.
- Москаленко В.И., Вторенко Д.В. о сновы взаимодействия NO- и лимфотропной терапии. в кн.: Сборник тезисов XXXXIV научно-практической конференции врачей филиала № 1 ФГУ «Гв КГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России». Красногорск; 2012: 51—2.
- Москаленко В.И., Вторенко Д.В. Методы лимфотропной и монооксидом азота терапии. в кн.: Сборник тезисов XXXXIV научно-практической конференции врачей филиала № 1 ФГУ «Гв КГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России». Красногорск; 2012: 70—1.
- Волков А.Н., Выренков Ю.Е., Есипов А.В. Комплексная лимфатическая и NO-терапия острого цистита. Хирург. 2009; 9: 67.
- Волков А.Н., Есипов А.В., Керницкий А.И., Шишло В.К. NO-терапия острого цистита. в кн.: Сборник тезисов XXXX научно-практической конференции врачей 5 Цв КГ вв С. Красногорск; 2009: 137—8.
- Лукашенко А.Б., Вторенко В.И., Марахонич Л.А., Шишло В.К., Сакеев М.А. влияние монооксида азота на уровень бактериальной обсемененности перитонеального выпота в условиях перитонита. в кн.: Сборник материалов XXXVI научно-практической конференции врачей 5 Цв КГ вв С: «60 лет на страже здоровья. 5 Цв КГ вв С». Красногорск; 2006: 107—8.
- Гурьев Г.С., Лисовский А.В., Москаленко В.И., Шишло В.К., Малинин А.А., Кветенадзе Т.Е., Клименко Д.А. лимфотропная и NO-терапия в профилактике раневой инфекции. Бюллетень НЦССХ им. а. Н. Бакулева. 2010; 11 (3): 72.
- Гурьев Г.С., Москаленко В.И., Шишло В.К. в влияние NO-терапии на эндотелий кровеносных сосудов. Бюллетень НЦССХ им. а. Н. Бакулева. 2010; 11 (6): 118.
- Забродский А.Н., Выренков Ю.Е., Есипов А.В., Шишло В.К. лимфотропная и NO-терапия в комплексном лечении урологических осложнений при позвоночно-спинномозговой травме. Бюллетень НЦССХ им. а. Н. Бакулева. 2009; 10 (2): 43.
- Выренков Ю.Е., Есипов А.В., Забродский А.Н. лимфотропная и монооксидом азота-терапия в комплексном лечении урологических осложнений при позвоночно-спинномозговой травме. Хирург. 2011; 8: 21—9.
- Лазарев А.Б., Есипов А.В. лечение болезни Пейрони методами лимфотропной и монооксидом азота терапии. в военно-медицинский журнал. 2011; 6: 81—2.
- Есипов А.В., Коридзе А.Д., Лазарев А.Б. оценка показателей иммунитета после лимфотропной иммунокорригирующей и NO-терапии у больных болезнью Пейрони. в кн.: тезисы в сессии юбилейной научно-практической конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова. М.: Гв КГ им. Н.Н. Бурденко; 2010: 169—70.
- Выренков Ю.Е., Есипов А.В., Шишло В.К., Лазарев А.Б., Ярема Р.И. Методы лимфатической терапии и роль монооксида азота в лечении болезни Пейрони. Хирург. 2011; 5: 32—8.

REFERENCES

- Severin E.S., Mujzhnek E.L., Severin S.E. The concept of secondary messengers. From fundamentals to clinical practice. Moscow: Dimitrejd Grafik Gruin; 2005: 46 (in Russian).
- Pekshev A.V. First experience of exogenous NO-therapy for the treatment of post-surgical wounds and radiation reactions in cancer patients. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal. 1992; 1: 24—9 (in Russian).
- Moskalenko V.I. Comprehensive treatment of gunshot wounds using nitric oxide and lymphogenous methods. Diss. Moscow; 2007 (in Russian).
- Moskalenko V.I., Gur'ev G.S., Shishlo V.K. Methods of lymphatic and NO-therapy for the treatment of extensive soft tissue injury. Vestnik limfologii. 2009; 4: 37—43 (in Russian).
- Moskalenko V.I., Lisovskiy A.V., Gur'ev G.S., Shishlo V.K. Effect of nitric oxide on the processes of neo-angiogenesis and microvessel endothelium of blood on the background of the experiment in modeling the surgical wound of abdominal wall. In: The book of abstracts XXXXII scientific conference of doctors FSI «5 Central Military Hospital of the Air Force». Krasnogorsk; 2010: 186—8 (in Russian).
- Esipov A.V., Lazarev A.B. Using application of NO-therapy in the treatment of patients fibroplastic induration of the penis (Peyronie's disease). In: The book of abstracts XXXIX scientific conference of doctors FSI «5 Central Military Hospital of the Air Force». Krasnogorsk; 2008: 114—8 (in Russian).
- Esipov A.V., Koridze A.D., Kernitskiy A.I., Lazarev A.B. Using

- application of NO-therapy in the treatment of patients fibroplastic induration of the penis (Peyronie's disease). In: The book of abstracts XXXX scientific conference of doctors FSI «5 Central Military Hospital of the Air Force». Krasnogorsk; 2009: 140—4 (in Russian).
8. Marahonich L.A., Pekshev A.V., Efimenko N.A., Moskalenko V.I. Prospects for the development of plasma surgery in military medicine. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2001; 4: 32—5 (in Russian).
 9. Efimenko N.A. Guidance on the use of the device «Plason» in surgical practice. Moscow; 2003 (in Russian).
 10. Moskalenko V.I., Esipov A.V., Koridze A.D., Neshhasnyj A.G., Volkov A.N., Moskalenko V.V. Lymphatic therapy in military medicine. *Vestnik limfologii*. 2008; 1: 11—7 (in Russian).
 11. Grachev S.V. NO-therapy — a new direction in medicine. Looking to the future. In: NO-therapy: theoretical aspects, clinical experience and problems of application of exogenous nitric oxide in medicine. Moscow; 2001: 19—22 (in Russian).
 12. Luk'yanenko A.B., Marahonich L.A., Shishlo V.K. Experimental justification for the use of exogenous nitric oxide in immune-stimulating lymphatic drainage and purpose in peritonitis. In: Modern aspects of improving the quality of care in a multidisciplinary military hospital. The book of abstracts XXXIV scientific conference of doctors FSI «5 Central Military Hospital of the Air Force». Krasnogorsk; 2004: 146—8 (in Russian).
 13. Moskalenko V.I., Shishlo V.K., Lisovskiy A.V., Gur'ev G.S. The possibility of applying a comprehensive and NO-lymphotropic therapy for the prevention of wound infection in elective surgical interventions. In: The book of abstracts XXXXII scientific conference of doctors FSI «5 Central Military Hospital of the Air Force». Krasnogorsk; 2010: 188—9 (in Russian).
 14. Shehter A.B., Grachev S.V., Milovanova Z.P. The use of exogenous nitric oxide in medicine: medical-biological foundations, clinical and morphological aspects, mechanisms, problems and prospects. In: NO-therapy: theoretical aspects, clinical experience and problems of application of exogenous nitric oxide in medicine. Moscow; 2001: 27—35 (in Russian).
 15. Fossier P., Chaubourt E., Baux G., Leprince C., Israël M., De La Porte S. Nitric oxide and l-arginine cause an accumulation of utrophin at the sarcolemma: a possible compensation for dystrophin loss in Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol. Dis.* 1999; 6 (6): 499—507.
 16. Stepień A., Chalimoniuk M., Strosznajder J. Serotonin 5HT_{1B/1D} receptor agonists abolish NMDA receptor-evoked enhancement of nitric oxide synthase activity and cGMP concentration in brain cortex slices. *Cephalalgia*. 1999; 19 (10): 859—65.
 17. Moskalenko V.I., Hrupkin V.I., Marahonich L.A., Efimenko N.A., Luk'yanenko E.V., Yashchenko V.I. Air-plasma flows and NO-therapy — a new technology in clinical practice, the military health care facilities. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2005; 5: 51—4 (in Russian).
 18. Moskalenko V.I., Vtorenko D.V. Bases of interaction of NO-and lymphotropic therapy. In: The book of abstracts XXXXIV scientific conference of doctors Branch number 1 FSI «Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko the Ministry of Defense of the Russian Federation». Krasnogorsk; 2012: 51—2 (in Russian).
 19. Moskalenko V.I., Vtorenko D.V. The methods of lymphotropic and monoxide nitrogen treatment. In: The book of abstracts XXXXIV scientific conference of doctors Branch number 1 FSI «Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko the Ministry of Defense of the Russian Federation». Krasnogorsk; 2012: 70—1 (in Russian).
 20. Volkov A.N., Vyrenkov Ju.E., Esipov A.V. Comprehensive lymphatic and NO-therapy of acute cystitis. *Hirurg*. 2009; 9: 67 (in Russian).
 21. Volkov A.N., Esipov A.V., Kernitskiy A.I., Shishlo V.K. The NO-therapy of acute cystitis. In: The book of abstracts XXXX scientific conference of doctors FSI «5 Central Military Hospital of the Air Force». Krasnogorsk; 2009: 137—8 (in Russian).
 22. Luk'yanenko A.B., Vtorenko V.I., Marahonich L.A., Shishlo V.K., Sakiev M.A. Effect of nitric oxide on the level of bacterial contamination of the peritoneal effusion of peritonitis. In: «60 Years of Safeguarding health» Proceedings of the XXXVI scientific conference of doctors FSI «5 Central Military Hospital of the Air Force». Krasnogorsk; 2006: 107—8 (in Russian).
 23. Gur'ev G.S., Lisovskiy A.V., Moskalenko V.I., Shishlo V.K., Malinin A.A., Kvetenadze T.E., Klimenko D.A. Lymphotropic and NO-therapy in the prevention of wound infection. *Bulletin NCCS im. A.N. Bakuleva*. 2010; 11(3): 72 (in Russian).
 24. Gur'ev G.S., Moskalenko V.I., Shishlo V.K. The NO-treatment effect on the endothelium of blood vessels. *Bulletin NCCS im. A.N. Bakuleva*. 2010; 6: 118 (in Russian).
 25. Zabrodskiy A.N., Vyrenkov Ju.E., Esipov A.V., Shishlo V.K. The NO-therapy and lymphotropic therapy in treatment of urological complications in spinal cord injury. *Bulletin NCCS im. A.N. Bakuleva*. 2009; 10(2): 43 (in Russian).
 26. Vyrenkov Ju.E., Esipov A.V., Zabrodskiy A.N. Lymphotropic and monoxide nitrogen therapy in treatment of urological complications in spinal cord injury. *Hirurg*. 2011; 8: 21—9 (in Russian).
 27. Lazarev A.B., Esipov A.V. The treatment of Peyronie's disease with methods of lymphotropic and nitrogen monoxide therapy. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2011; 6: 81—2 (in Russian).
 28. Esipov A.V., Koridze A.D., Lazarev A.B. Evaluation of the immune system and immune-lymphotropic after NO-therapy in patients with Peyronie's disease. In: Abstracts of the All-Russian jubilee scientific-practical conference dedicated to the 200th anniversary of N.I. Pirogov. FSI «Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko the Ministry of Defense of the Russian Federation». Moscow; 2010: 169—70 (in Russian).
 29. Vyrenkov Ju.E., Esipov A.V., Shishlo V.K., Lazarev A.B., Yarema R.I. Methods of lymphatic therapy and the role of nitric oxide in the treatment of Peyronie's disease. *Hirurg*. 2011; 5: 32—8 (in Russian).

Поступила 25.10.13

© а. П. Дов Га НЮК, 2014

УДК 615.83.03:616.137.83/93-008.64-036.12

Дифференцированное применение физических факторов в лечении хронической артериальной недостаточности нижних конечностей

А.П. Довганюк

ГБОУ ДПО "российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава российской Федерации, 123995, Москва

в работе показано дифференцированное назначение физиотерапии при различных нарушениях периферического кровообращения нижних конечностей. Дано обоснование использования электро- и бальнеотерапии. Представлены противопоказания к их применению. Даны показания к назначению грязелечения, массажа и лечебной физкультуры. Комплексное лечение повышает эффективность и качество жизни больных с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Довганюк Алевтина Павловна (Dovganjuk Alevtina Pavlovna), e-mail: alevtina.dov@mail.ru

В.Н. Василец*, А.Б. Шехтер**

**МЕДИЦИНСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННЫХ ИСТОЧНИКОВ
ОКИСЛОВ АЗОТА**

(*Филиал Института энергетических проблем химической физики РАН,

** Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова)

e-mail: vnvasilets@yandex.ru, lep.mma@yandex.ru

Оксид азота, образующийся в атмосферной плазме газового разряда, обладает антибактериальными и противовоспалительными свойствами, а также способностью стимулировать процессы регенерации поврежденных тканей. В работе рассмотрены плазменные источники оксида азота и медико-биологические аспекты их применения.

Ключевые слова: дуговой разряд, плазменная медицина, оксид азота, регенеративная медицина, стерилизация, NO терапия

ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных продуктов, образующихся в атмосферной плазме и представляющих интерес для плазменной медицины и биологии, является оксид азота (NO). Это соединение известно, с одной стороны, своими антибактериальными свойствами, а с другой стороны представляет собой физиологически активную частицу (свободный радикал), широко известную в биологии и медицине своими сигнальными и регуляторными функциями, в том числе и при патологических процессах [1]. Молекулы оксида азота, генерируемые одним типом клеток, могут проникать через мембрану и регулировать функции других клеток. В 1998 году американские ученые Роберт Фарчгот (Robert F Furchgott), Луис Игнакко (Louis J Ignarro) и Ферид Мюрад (Ferid Murad) были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины за открытие роли NO, как сигнальной молекулы, регулирующей процессы в сердечно-сосудистой системе. Это событие дало толчок дальнейшим исследованиям роли эндогенного NO в различных биологических процессах. В настоящее время хорошо известно, что NO не только вызывает релаксацию гладко-мышечных клеток сосудов, но и регулирует такие процессы как синтез коллагена и пролиферация фибробластов; вызывает ингибирование агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и свертывания крови; регулирует активность кислородсодержащих радикалов, участвует в ангиогенезе, клеточных процессах апоптоза и нейротрансмиссии [1,2]. Экзогенный газообразный NO, генерируемый в числе прочих активных частиц в воздушной плазме, может оказывать существенное влияние на биоактивность эндогенных молекул NO, выполняющих регуляторные функции внутри организма при воздействии плазменного газового потока на ткани [3,4].

Газообразный NO также широко известен как универсальный антибактериальный агент. Показано, что газообразный NO обладает стерилизационным действием по отношению к различным бактериям, включая грамм-отрицательные, грамм-положительные, анаэробные и спорообразующие бактерии, а также бактерии, устойчивые к действию антибиотиков и бактерии, образующие биопленки [5-10]. В дополнение к этому оксид азота обладает антигрибковым действием [10-12] и может быть использован для дезактивации простейших (Leshmania) [13-15]. Важно отметить, что окись азота является универсальным антипатогенным средством, не требующим предварительной диагностики инфекции, как в случае применения традиционных лекарственных средств.

СИНТЕЗ ОКИСЛОВ АЗОТА

Оксид азота для медицинских и биологических применений может быть синтезирован несколькими различными способами. Простейший способ – это химический синтез. В настоящее время наиболее распространенным методом химического синтеза является получение оксида азота в реакции окисления аммиака: $4\text{NH}_3 + 5\text{O}_2 = 4\text{NO} + 6\text{H}_2\text{O}$ с последующим хранением и применением газа в баллонах. Однако, транспортировка и длительное хранение NO в баллонах является проблемой. Молекулы оксида азота, обладая неспаренным электроном, легко рекомбинируют друг с другом в присутствии остаточного кислорода – $2\text{NO} + \text{O}_2 = 2\text{NO}_2$ – с образованием двуокиси азота NO₂, которая уже является токсичным соединением.

Плазмохимический синтез в разрядах в атмосферном воздухе является альтернативным методом непрерывного получения окиси азота для медицинских целей в реальном времени в потоке плазмы. Согласно термодинамическим и кинети-

ческим расчетам значительную концентрацию окиси азота можно получить только в высокотемпературной плазме, например, при использовании проточного дугового плазмотрона [16]. На этом принципе в МГТУ им. Н.Э. Баумана был сконструирован аппарат «Плазон» (рис. 1), предназначенный, в зависимости от конструкции выходного плазменного канала, для различных медицинских применений: начиная от плазменного скальпеля (деструктора) и устройства для коагуляции тканей (высокотемпературный режим) до терапевтического стимулятора/манипулятора (низкотемпературный режим), используемого для заживления ран и терапевтического лечения других заболеваний [3, 15, 16, 17]. В основу конструкции аппарата положен дуговой разряд постоянного тока, зажигаемый между охлаждаемым катодом и положительно заряженным анодом. Поток атмосферного воздуха с помощью микрокомпрессора подается в зону дугового разряда, ускоряется и выходит через отверстие в аноде. В зависимости от мощности разряда и скорости потока воздуха в плазме дугового разряда достигается температура газа 3000 – 3500 К (рис. 2), что достаточно для применения аппарата в качестве скальпеля (деструктора) или коагулятора тканей. Коагулятор и деструктор отличаются друг от друга диаметром выходного отверстия в аноде – 1,2 и 0,7 мм соответственно. Коагуляция производится при воздействии на раневую поверхность плазменного потока из выходного отверстия (диаметр 1,2 мм) манипулятора-коагулятора. Хирургом осуществляется подбор оптимальных параметров путем вариации расхода воздуха, дистанции между коагулятором и поверхностью раны, а также скорости перемещения плазменного потока по поверхности ткани. В процессе коагуляции происходит и стерилизация ткани как следствие высокой температуры плазменного потока. Деструкция нежизнеспособных тканей и патологических образований осуществляется путем воздействия на них светящейся области плазменного потока, выходящего из анода деструктора (диаметр 0.7 мм). Расход воздуха выбирается хирургом в зависимости от вида биологической структуры ткани. Деструктор может также ограниченно использоваться для рассечения биологических тканей с одновременным гемостазом.

Проведенные термодинамические расчеты показали, что при температуре газа 3000 – 3500 К в плазме влажного воздуха образуется заметное количество кислородсодержащих радикалов O и OH , атомов H , а также азотсодержащих активных частиц, таких как NO и NO_2 , в сравнимых концентрациях. При терапевтическом применении поток горячей плазмы быстро охлаждается в специаль-

ном устройстве со скоростью $10^7 - 10^8$ К/с чтобы значительно замедлить рекомбинацию молекул NO при контакте с кислородом. На выходе такого устройства в результате охлаждения образуется теплый воздух, содержащий относительно стабильные продукты NO , NO_2 , H_2O_2 , CO и другие соединения, образующиеся в разряде. Концентрация NO на выходе такого устройства, в зависимости от условий горения разряда и скорости охлаждения, может изменяться в пределах от 300 до 2500 ppm. Таких концентраций NO достаточно не только для антибактериального воздействия, но и для лечения незаживающих ран трофических и диабетических язв, рубцов и других заболеваний, при лечении которых традиционная медицина иногда оказывается бессильна [20-21]. Подобные плазменные аппараты, генерирующие NO в импульсном микроволновом разряде - Portrait Express (TM)[®] и Portrait (R) PSR[®], были разработаны в США компанией Rhytec Inc. и применяются в течение ряда лет для лечения кожных заболеваний, а также в пластической и косметической хирургии для восстановления поврежденных тканей [16-18].

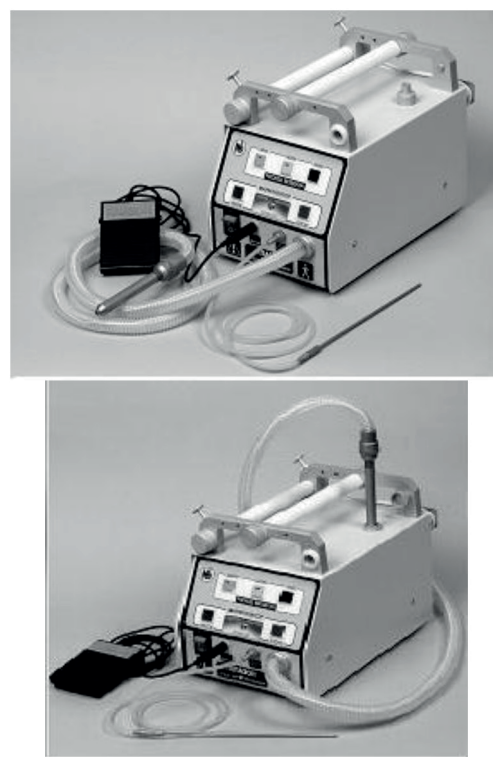


Рис. 1. Плазмохимический аппарат «Плазон», предназначенный для работы в режиме плазменного скальпеля (деструктора) и устройства для коагуляции тканей (высокотемпературный режим, сверху) и терапевтического стимулятора/манипулятора (низкотемпературный режим, снизу)

Fig. 1. Plasmochemical device “Plazon” for operating in a mode of plasma scalpel (destructor) and devices for the tissue coagulation (high temperature mode, on the top view) and therapeutic stimulator/manipulator (low temperature mode, on the bottom view)

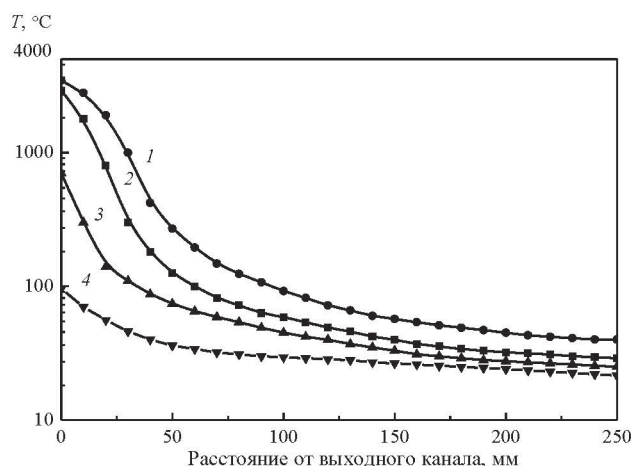


Рис. 2. Зависимость температуры воздушного плазменного потока от расстояния до выходного отверстия манипулятора в режимах коагулятора (1), деструктора (2), стимулятора-коагулятора (3), стимулятора (4)

Fig. 2. Temperature dependence of air-plasma flow on the distance to manipulator hole outlet in modes of coagulator (1), de-structor (2), stimulator-coagulator (3) and stimulator (4)

БАКТЕРИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА ВОЗДУШНО-ПЛАЗМЕННОГО ГАЗА

Бактерицидные свойства плазменного газа, содержащего NO, представляют большой интерес особенно в связи с появлением в основном в лечебных учреждениях все новых и новых видов бактерий, устойчивых к действию широкого класса антибиотиков. При этом, число больных инфицированных такими заболеваниями, согласно статистическим данным за последнее десятилетие возросло более, чем в два раза. В связи с такой ситуацией многие компании уходят с рынка антибиотиков, которые становятся все более дорогими и сильнодействующими. Не исключено, что в результате применения таких сильнодействующих антибиотиков могут появиться бактерии, устойчивые к действию любых существующих лекарств. Исследования антибактериального действия NO показали, что при концентрации его 1% в воздухе происходит уменьшение концентрации жизнеспособных антибиотик-устойчивых бактерий, таких как *MRSA Pseudomonas Aeruginosa* на 6 порядков величины после 15 мин обработки. Аналогичный результат был получен компанией "NitricBio" в отношении 45 других видов различных бактерий, микроорганизмов и вирусов [19].

Антибактериальные свойства воздушно-плазменного потока, содержащего NO, в терапевтическом режиме аппарата «Плазон» были исследованы *in vitro* и *in vivo*. Концентрации газовых составляющих, измеренные газовым анализатором "KM 9006 Quintox", составляли: NO – 300 - 500 ppm, NO₂ – 70 - 90 ppm, CO – 8 - 9 ppm в зависимости от параметров работы аппарата. Содержа-

ние O₂, N₂ и H₂O соответствовало нормальной концентрации этих газов в атмосфере. *In vitro* влияние NO-содержащего газового потока аппарата «Плазон» изучали на культуре клинических штаммов: *Stafilococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherechia coli*, *Candida albicans*. При воздействии в течение 1 мин получено разрежение посевов, в течение 1 мин 20 с – значительное разрежение посевов, а начиная с 1 мин 30 с – роста бактерий и грибковых культур не наблюдалось. Это свидетельствует о выраженном бактерицидном действии газового NO. Таким образом, полученные данные согласуются с результатами, полученными компанией "NitricBio" по стерилизационной активности газового NO, полученного химическим путем.

В эксперименте *in vivo* были проведены две серии опытов на 90 крысах самцах. В первой серии опытов моделировали кожную рану площадью 300 мм², без соблюдения правил асептики. В края раны вставляли кольцо, закрытое целлофаном для предотвращения высыхания раны. Через 1, 2, 3 и 4-ро суток в опытной группе (25 крыс) раневую поверхность и края раны обрабатывали воздушно-плазменным потоком аппарата «Плазон» в течении 60 с (концентрация NO 300 ppm, температура 40°C). В контроле (25 крыс) рану обрабатывали тепловентилятором с той же температурой. Во второй серии опытов (40 крыс) в рану вводили культуру золотистого стафилококка (1 млрд. микробных тел) для моделирования инфицированной гнойной раны. Условия опыта в контроле были аналогичны первой группе. На 3-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки концентрацию бактерий в ране измеряли стандартным способом высевания в культуральной среде и подсчета количества колоний через сутки. В первой группе содержание бактерий после четырех сеансов воздушно-плазменной обработки уменьшалось более чем в 10 раз и составляло 7% от начальной величины, тогда как в контрольной группе содержание бактерий за то же время уменьшилось только до 43% от начальной величины. При этом у 36% крыс развилось гнойное воспаление раны. Антибактериальный эффект воздушно-плазменного потока еще существенней проявлялся для заранее инфицированной гнойной раны (рис. 3) на 21-е сутки наблюдения. Уменьшение концентрации бактерий более чем на 4 порядка величины наблюдали при концентрации NO в воздушно-плазменном потоке 300 ppm и более чем 5 порядков величины наблюдали при концентрации NO 500 ppm. Для сравнения в контрольной группе уменьшение содержания бактерий в ране за счет чистой защитной реакции организма было на 2 порядка меньше, чем

при обработке воздушно-плазменным потоком при концентрации NO 500 ppm.

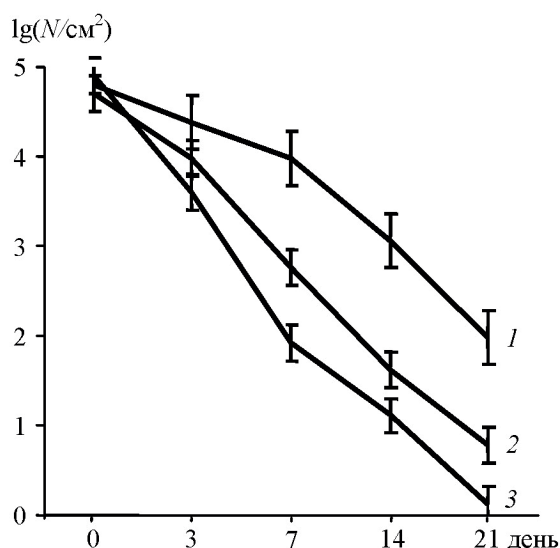


Рис. 3. Зависимость концентрации бактерий (N) в инфицированной гнойной ране от времени наблюдения в контроле (1) и при обработке воздушно-плазменным потоком. Концентрация NO – 300 ppm (2), 500 ppm (3)

Fig. 3. Dependence of bacteria concentration (N) in infected festering wound on the observing time for reference (1) and at treatment with air-plasma flow. The NO concentration is 300 ppm (2), 500 ppm (3)

Таким образом, воздушно-плазменный поток, содержащий NO, может служить эффективным универсальным антипатогенным средством против большинства бактерий, вирусов и паразитов

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОЗДУШНО-ПЛАЗМЕННОГО ПОТОКА

В течение последних 14 лет в ряде лабораторий, кафедр и клиник Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, в различных медицинских НИИ, в ряде больниц и госпиталей г. Москвы и других городов России, Украины, Белоруссии и Словакии были проведены широкие медико-биологические и клинические исследования механизмов воздействия воздушно-плазменных потоков, содержащих NO. Экспериментальные исследования [3, 4, 17, 21, 22] показали, что воздушно-плазменный поток оказывает антибактериальное действие, купирует воспаление, нормализует микроциркуляцию крови, активизирует функции макрофагов и пролиферацию фибробластов, стимулирует процессы регенерации тканей и значительно ускоряет заживление асептических гнойных ран и длительно незаживающих ран, ожогов и радиационных повреждений.

Многочисленные клинические исследования показали возможность эффективного применения воздушно-плазменных потоков в режиме NO терапии для лечения гнойных и длительно незаживающих ран, трофических язв, синдрома диабетической стопы, ожогов, радиационных повреждений и рубцов, остеомиелита, повреждений роговицы, гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, легких, придатков матки, стоматологической и отоларингологической патологии, улучшения результатов пластических операций и др. [16, 20, 21]. Особо следует отметить эффективность терапевтического воздействия холодного воздушно-плазменного потока в сочетании с коагуляционным воздействием аппарата «Плазон» в военно-полевой хирургии при лечении огнестрельных и минно-взрывных поражений.

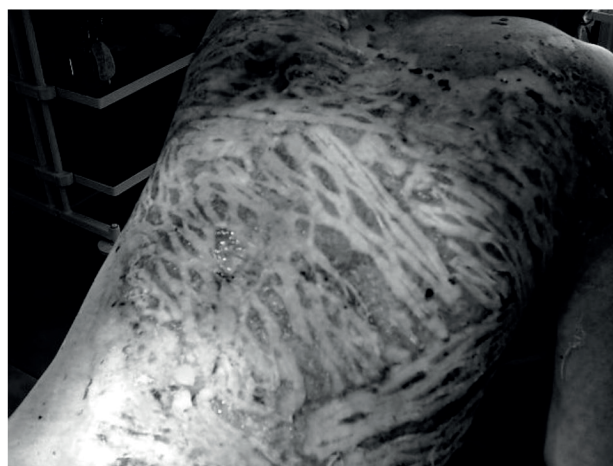


Рис. 4. Эффект применения аппарата «Плазон» на 8-ой день в процессе лечения обширного ожога (обработку производили ежедневно при концентрации NO в потоке 500 ppm, и дозах 10 – 15 сек на см² пораженной поверхности)

Fig. 4. Effect of “Plazon” device application over 8 days of treatment of extensive burn (treatment was carried out every day at NO concentration of 500 ppm in flow and at doses of 10-15 s per sm² of affected surface)

В качестве примера следует привести результаты применения воздушно-плазменной терапии при лечении обширного ожога (рис. 4). В таких случаях производят сетчатую трансплантацию кожи на пораженную поверхность. При этом необходимо обеспечить как приживание пересаженной кожи на начальной стадии, так и последующую регенерацию всего кожного покрова. Воздушно-плазменную обработку производили как до пересадки кожи для стерилизации и заживления ожогов, так и в дальнейшем после пересадки для стимулирования процессов регенерации тканей. Обработку производили ежедневно при концентрации NO в потоке 500 ppm, и дозах 10 – 15 с на см² пораженной поверхности. На рис. 4 видно, что на восьмой день после пересадки и

воздушно-плазменной терапии происходит заметный рост эпителия и эффективное заживление ожоговых ран.

Основным лечащим агентом воздушно-плазменного потока является несомненно оксид азота. Однако, как было показано ранее, воздушно-плазменный поток содержит также и другие биологически активные молекулы, такие как H_2O_2 , O_2 , NO_2 и др. Медико-биологические эффекты NO , перечисленные ранее, могут быть значительно усилены вследствие синергетического воздействия $\text{NO}/\text{H}_2\text{O}_2$ и NO/O_2 . Такое синергетическое воздействие было описано ранее [22–27] и может проявляться при регулировании апоптоза клеток, антибактериальной активности макрофагов и при лечении первичной пневмонии.

Таким образом, экспериментальные и клинические испытания, проведенные в последние годы, подтверждают универсальные антибактериальные свойства и высокоэффективную биостимулирующую функцию воздушно-плазменных потоков, содержащих NO , что позволяет говорить о возникновении принципиально нового направления плазменной медицины – плазменной NO терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Ignarro L.J. Nitric Oxide: Biology and Pathology. 2009. Academic Press. 2nd Edition.
- Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. // Pharmacol. Rev. 1991. V. 43. P. 109–142.
- Шехтер А.Б., Кабисов Р.К., Пекшев А.В., Козлов Н.Р. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1998. Т. 126. № 8. С. 210–215
Shekhter A.B., Kabisov R.K., Pekshe A.V., Kozlov N.R. // Bulletin experimental biology and medicine. 1998. V. 126. N 8. P. 210–215 (in Russian).
- Shekhter A.B., Serezhnikov V.A., Rudenko T.Y., Pekshev A.V., Vanin A.F. // Bulletin experimental biology and medicine. 2005. V. 12. P. 210–219 (in Russian).
- Kerr A.R., Wei X.Q., Andrew P.W., Mitchell T.J. // Microbial Pathogenesis. 2004. V. 36. P. 303–310.
- Morita H., Yoshikawa H., Suzuki T., Hisamatsu S., Kato Y., Sakata R., Nagata Y., Yoshimura T. // Bioscience Biotechnology and Biochemistry. 2004. V. 68. P. 1027–1034
- Satriano J. // Amino Acids. 2004. V.26 P. 321–329.
- Fox S., Wilkinson T.S., Wheatley P.S., Xiao B., Morris R.E., Sutherland A., Simpson A.J., Barlow P.G., Butler A.R., Megson I.L., Rossi A.G. // Acta Biomaterialia. 2010. V.6. P. 1515–1521.
- Daeschlein G., Woedtke T., Kindel E. et al. // Plasma Processes and Polymers. 2010. V. 7. P. 224–230.
- Li B., Fu Y.P., Jiang D.H. et al. // Applied and Environmental Microbiology. 2010. V. 76. P. 2830–2836.
- Lushchak V.I. // Comparative Biochemistry and Physiology C-Toxicology & Pharmacology. 2011. V. 153. P. 175–190.
- Chowdhury K.D., Sen G., Biswas T. // Biochemica et Biophysica Acta - General Aspects. 2010. V. 1800. P. 964–976
- Nahrevanian H., Jalalian M., Farahmand M. et al. // Nitric Oxide Biology and Chemistry. 2010. V. 22 P. 89–S89.
- Lopez-Jaramillo P., Rincon M.Y., Garcia R.G. et al. // Leishmania (V.) panamensis. 2010. V. 83. P. 97–101.
- Пекшев А.В., Козлов Н.П., Вагатов А.Б., Маликов В.Н. Материалы научно-практич. конф. « NO -терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине». М.: Изд. дом «Русский врач». 2001. 192 с.;
Pekshev A.V., Kozlov N.P., Vagapov A.B., Malikov V.N. Proceedings of scientific-practical conference NO therapy, clinical aspects and clinical experiment. M.: Russkiy vrach. 2001. 192 p. (in Russian).
- Fridman G., Friedman G., Gutsol A., Shekhter A.B. Vasilets V.N., Fridman A. // Plasma Processes and Polymers. 2008. V. 5. P. 503–533.
- Vasilets V. N., Gutsol A., Shekhter A. B., Fridman A. // High Energy Chemistry. 2009. V. 43. P. 229–233.
- Bogle M. A., Arndt K. A., Dover J. S. // Arch. Dermatol. 2007. V. 143. P. 168–174.
- <http://www.nitricbio.com>.
- Reshetov L.V., Kabisov R.K., Shekhter A.B., Pekshev A.V., Manelova M.V. // Annals of Plastic Reconstructive and Esthetic Surgery. 2000. V. 4. P. 24–38.
- Lipatov K.V., Sopromadze M.A., Shekhter A.B., Emelyanov A.Y., Grachev S.V. // Surgery. 2001. V. 2. P. 41–43.
- Chae H. J., Kim H. R., Kwak Y. G., Ko J. K., Joo C. U., Chae S. W. // Immunopharmacol. Immunotoxicol. 2001. V. 23. P. 187–204.
- Farias-Eisner R., Chaudhuri G., Aeberhard E., Fukuto J. M. // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. P. 6144–6151.
- Kotamraju S., Tampo Y., Keszler A., Chitambar C. R., Joseph J., Haas A L., Kalyanaraman B. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003. V. 100. P. 10653–10658.
- Yoshioka Y., Kitao T., Kishino T., Yamamuro A., Maeda S. // J. Immunol. 2006. V. 176. P. 4675–81.
- Pacelli R., Wink D. A., Cook J. A., Krishna M. C., De-Graff W., Friedman N., Tsokos M., Samuni A., Mitchell J. B. // J. Exp. Med. 1995. V. 182. P. 1469–1479.
- Chotigeat U., Khorana M., Kanjanapattanakul W. // J. Med. Assoc. Thai. 2007. V. 90. P. 266–271.

Плазменная регенерация для омоложения зоны шеи, декольте и рук: исследование нового устройства

Tina S. Alster, врач, и Sailesh Konda, хирург*

ПРЕДПОСЫЛКИ Многие неинвазивные методики омоложения фотостареющей кожи характеризуются недостижимым балансом между эффективностью и наблюдаемыми осложнениями. Потребность в безопасных и эффективных процедурах способствовала появлению технологии плазменной регенерации кожи (PSR). Предварительные исследования были посвящены подробному изучению безопасности и эффективности PSR при лечении кожи лица, однако подобных исследований обработки нелицевых зон проведено не было.

ЦЕЛЬ Настоящее исследование было проведено с целью оценить эффективность и безопасность PSR при лечении умеренной степени фотоповреждения кожи шеи, декольте и тыльной стороны рук.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ Для проведения исследования были отобраны 10 пациентов и 30 участков кожи. Каждая зона была обработана с использованием коммерчески доступной системы PSR. В ходе лечения применялся один из трех ранее установленных параметров энергии импульса. Немедленно после процедуры, а также через 4, 7, 14, 30 и 90 дней после процедуры была проведена клиническая оценка текстуры кожи, пигментации и степени выраженности морщин, фиксировалось наличие и характер побочных эффектов.

РЕЗУЛЬТАТЫ Было отмечено среднее клиническое улучшение в 57%, 48% и 41% в зонах декольте, рук и шеи соответственно. Наблюдалось значительное уменьшение выраженности морщин, сокращение гиперпигментации и увеличение гладкости кожи. Использование более высокой мощности привело к более высоким результатам, однако увеличило время заживления тканей.

ВЫВОДЫ PSR предлагает улучшение состояния кожи шеи, декольте и тыльной стороны рук с умеренной степенью фотоповреждения, при этом обладая ограниченным числом побочных эффектов. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения воздействия нескольких сеансов лечения, установления оптимальных параметров и интервалов лечения для каждой зоны, а также продолжительности сохранения клинических результатов.

Финансирование и оборудование для данного исследования были предоставлены Rhytec, Inc.

Фотоповреждение кожи является результатом хронического воздействия ультрафиолетового (УФ) излучения и характеризуется огрубением текстуры кожи, нарушением пигментации, телеангиэктазией, появлением морщин и дряблостью кожи. Гистологические и клинические изменения возникают в результате повреждения структуры ДНК под воздействием УФ-излучения и образовании реактивных форм кислорода. Толчком к разработке безопасных и эффективных методик лечения стала высокая частота наблюдения кожного фотоповреждения среди населения Европы и Северной Америки, большая часть которого обладает светлыми фототипами кожи.

В течение последнего десятилетия для улучшения многих параметров фотоповрежденной кожи с успехом использовались аблятивные и неаблятивные лазеры.^{1,2} Обработка аблятивным лазером, таким как лазер на диоксиде углерода (CO₂) или эрбиевый лазер, проводилась как самостоятельно, так и в сочетании с хирургическими процедурами по подтяжке лица для эффективного лечения кожи.^{3,4} В результате удаления слоя эпидермиса во время подобных аблятивных лазерных шлифовок, пациенты часто сталкивались со значительными осложнениями в процессе реэпителизации, в том числе выраженной эритемой и эдемой и риском бактериальной и вирусной инфекции, изменением пигментации, эктропионом и формированием гипертрофических рубцов.^{3, 5-8} Попытки применения аблятивных лазеров на нелицевой коже (например, коже шеи, декольте и тыльной стороны рук) были ограничены значительным замедлением эпителизации и более высоким риском возникновения осложнений в силу ограниченного количества сально-волосяных желез в этих областях. Напротив, лечение неаблятивным лазером с использованием длин волн дальнего инфракрасного диапазона

**Оба автора связаны с Вашингтонским институтом дерматологической лазерной хирургии, Вашингтон, округ Колумбия*

(например, 1,320-Nd:YAG, диод 1,450-нм) позволяет вызывать контролируемое повреждение дермы без нарушения эпидермиса. Несмотря на то, что лечение неаблятивным лазером обладает минимальным риском возникновения осложнений, оно также оказывает слабо выраженный клинический эффект с минимальным наблюдаемым улучшением атрофических рубцов и морщин.⁹⁻¹¹

Плазменная регенерация кожи (PSR) – новая технология, которая предполагает генерацию плазмы с помощью энергии ионизированного потока газа и дальнейший термический нагрев ткани. Импульс сверхвысокочастотного излучения (ВЧ), подаваемый генератором устройства, преобразует поток газообразного азота в плазму внутри манипулятора. Затем плазма выходит из дистального конца манипулятора устройства и подается на обрабатываемый участок. Возбужденный газ передает тепло на кожу, что приводит к быстрому нагреванию. Во время регенерации дермы увеличивается активность фибробластов, а сохраненный некротизированный эпидермис служит естественной защитой в течение всего процесса формирования нового рогового слоя и эпидермиса. Предварительные клинические исследования показали, что использование системы PSR обеспечивает эффективное лечение кожи лица с минимальными осложнениями,¹²⁻¹⁵ однако на данный момент не было опубликовано ни одного исследования, посвященного результатам обработки нелицевых зон. Поэтому нами было проведено настоящее исследование с целью оценить эффективность и безопасность PSR при лечении умеренной степени фотоповреждения кожи шеи, декольте и рук.

Материалы и методы

Для проведения настоящего проспективного исследования, утвержденного наблюдательным советом организации, были отобраны 30 участков кожи с умеренной степенью фотоповреждения, представляющие собой зоны шеи, декольте и тыльной стороны рук 10 пациентов. Протокол исследования также соответствовал принципам Хельсинкской декларации 1975 г. К участию в исследовании допускались взрослые субъекты любого пола с любым фототипом кожи при наличии умеренного фотоповреждения кожи шеи, декольте и/или тыльной стороны рук. Критериями отсева являлись использование внутренних или внешних кардиостимуляторов или других электронных медицинских приборов, беременность или период лактации, применение изотретиноина в течение 6 месяцев до начала исследования, тенденция к образованию келоидных рубцов, наличие коллагеновых сосудистых болезней или других аутоиммунных заболеваний, выполнение какой-либо процедуры по омоложению рассматриваемых участков кожи в течение предыдущего года либо сопутствующие или текущие дополнительные процедуры лечения кожи (химический пилинг или другие типы лазерной обработки). Исследуемая группа, соответствующая всем критериям включения, состояла из 10 женщин (47-67 лет, средний возраст – 54,4 года, I-IV фототипы кожи).

После получения информированного согласия, на подлежащие обработке участки кожи на 60-90 минут был нанесен местный обезболивающий крем (EMLA, Astra Pharmaceuticals, Уэстборо, штат Массачусетс) и наложена окклюзионная повязка. Затем крем удалялся с поверхности кожи сухой марлей, и каждая зона была обработана импульсами одной из трех установленных мощностей (1,0, 1,5 или 1,8 Дж) с использованием коммерчески доступной системы PSR (Portrait, Rhytec, Уолтем, штат Массачусетс). Все процедуры проводились на тщательно высушенной коже одним оператором (TSA) в течение 5 минут после удаления местного обезболивающего крема. Манипулятор устройства удерживался на расстоянии примерно в 5 мм от поверхности кожи, обработка проводилась с 10-20% наложением областей в один проход. Используемая частота импульсов составила от 1 до 4 Гц по усмотрению оператора. Практически мгновенная генерация плазмы с контролируемой подачей ВЧ-энергии создает отдельные плазменные импульсы, нагревающие ткань. Регулировка ВЧ-мощности и ширины импульса позволяет контролировать оказываемое на ткани воздействие путем изменения подаваемой с каждым импульсом энергии. На практике энергия импульса регулируется в диапазоне от 1 до 4 Дж. Мощность и продолжительность каждого ВЧ-импульса прямо пропорциональны силе плазмы. Нами были выбраны относительно низкие энергии по причине рассмотрения нелицевых зон и ожидаемого более медленного процесса их заживления.

Сразу же после процедуры на обработанные участки кожи наносилась мазь на основе вазелина (Aquaphor, Beiersdorf Inc., Уилтон, штат Коннектикут). Пациенты были проинструктированы о необходимости осторожно очищать кожу с помощью мягкого средства и воды, а также повторно наносить мазь по меньшей мере 3 раза в день. Неклейкие марлевые подкладки использовались исключительно для защиты обработанных участков от воздействия УФ-излучения или трения при

ношении одежды. Пациенты должны были сообщать о наличии дискомфорта или какого-либо беспокойства в день операции и в ходе последующих контрольных визитов.

Немедленно после процедуры и на 4, 7, 14, 30 и 90 день после процедуры были сделаны стандартизированные цифровые снимки обработанных участков кожи в условиях одинакового положения, освещения и настроек камеры для всех пациентов. Клиническая оценка текстуры кожи, пигментации, степени выраженности морщин и частоты наблюдения побочных эффектов проводилась в ходе каждого контрольного визита двумя независимыми медицинскими экспертами с использованием стандартизированных балльных шкал.¹²⁻¹⁵ Все клинические оценки были использованы для статистического анализа.

Гистологическое исследование образцов кожи, полученных в ходе штанцевой биопсии (3 мм) всех 30 обработанных участков кожи до и через 90 дней после процедуры, также проводилась сертифицированным дерматопатологом, не располагающим информацией о деталях протокола исследования. Для каждой области были установлены архитектура эпидермиса, толщина, количество и качество реформации кожного коллагена. Помимо окрашивания гематоксилином и эозином, для лучшей демонстрации изменений в кожном коллагене и эластине было проведено окрашивание образцов кожи пикросириусом, не способным к двойному лучепреломлению.

Результаты

Было отмечено среднее клиническое улучшение в 57%, 48% и 41% в зонах декольте, рук и шеи соответственно (Изображения 1-3). Во всех зонах было зафиксировано значительное уменьшение степени выраженности морщин ($p < 0,001$) и гиперпигментации ($p < 0,001$), а также увеличение гладкости кожи ($p < 0,05$) (Таблицы 1-3).

Использование более высоких значений энергии привело к более значительным клиническим улучшениям, однако увеличило продолжительность процесса заживления тканей (14 дней / 7 дней). У всех пациентов наблюдались побочные эффекты в виде эритемы, отека и десквамации. В течение 48 часов после процедуры наблюдалось эпидермальное шелушение с клиническими признаками поверхностной кожной раны. Случаев развития инфекции не было; полная реэпителизация с нормализацией внешней архитектуры кожи наблюдалась в течение нескольких дней. Ни у одного из пациентов не была отмечена гипопигментация или рубцевание в какой-либо обработанной зоне.



Изображение 1. Фотоповрежденная кожа зоны декольте до (А), через 4 дня (В), 14 дней (С) и через 90 дней (D) после одной процедуры PSR. (А и В) Степень выраженности морщин – 4; Степень пигментации – 2. (С и D) Степень выраженности морщин – 2; Степень пигментации – 1.

Гистологическое исследование тканей показало уменьшение высоты эпидермальных гребней и наличие пучков эластина в образцах кожи до обработки. Напротив, в полученных через 90 дней после процедуры образцах кожи наблюдалось утолщение эпидермиса, уменьшение степени солнечного эластаза и увеличение новых отложений коллагена в верхних слоях дермы (Изображение 4).

Комментарий

В рамках настоящего исследования впервые была проведена оценка безопасности и эффективности PSR при лечении нелицевой кожи. Представленные в настоящей статье данные поддерживают положительный омолаживающий эффект процедуры, равно как и ее высокий профиль безопасности при лечении участков кожи, которые, как известно, с трудом подвергаются обработке аблятивными лазерами, в значительной степени по причине ограниченного количества сально-волосяных желез, необходимых для быстрой реэпителизации.

После однократного проведения процедуры на всех трех рассматриваемых областях наблюдались значительные клинические улучшения морщин, составившие 57%, 48% и 41% для зоны декольте, рук и шеи соответственно. Кожная диспигментация также была сокращена до локализованной или пятнистой пигментации. Было отмечено значительное улучшение гладкости обработанной кожи. Субъективная оценка пациентов подтвердила полученные клинические показатели; во всех областях наблюдались длительные положительные эффекты лечения. Интересно отметить, что небольшое (но незначительное) ослабление клинического улучшения было отмечено в зоне тыльной стороны рук через 90 дней после процедуры, что, скорее всего, связано с последовавшим воздействием на эти зоны УФ-излучения. Уменьшение клинического улучшения, наблюдаемое с течением времени, позволяет предположить, что дополнительные процедуры могут помочь укрепить и поддерживать клинический эффект. Несмотря на то, что использование более высоких параметров энергии привело к усилению клинического улучшения, связанное с ним замедление процесса заживления тканей также позволяет предположить, что проведение нескольких обработок при более низких параметрах энергии было бы более клинически эффективно. Ранее проведенные исследования воздействия

нескольких обработок с использованием импульсов низкой энергии продемонстрировали значительное клиническое улучшение с меньшей выраженностью побочных эффектов и более коротким временем восстановления.^{14,15}



Изображение 2. Фотоповрежденная кожа тыльной стороны рук до (А), через 4 дня (В), 14 дней (С) и через 90 дней (D) после процедуры PSR. (А и В) Степень выраженности морщин – 6; Степень пигментации – 2. (С) Степень выраженности морщин – 4; Степень пигментации – 1. (D) Степень выраженности морщин – 3; Степень пигментации – 1.



Изображение 3. Фотоповрежденная кожа зоны шеи до (А), через 4 дня (В), 14 дней (С) и через 90 дней (D) после процедуры PSR. (А и В) Степень выраженности морщин – 5; Степень пигментации – 2. (С и D) Степень выраженности морщин – 3; Степень пигментации – 1.

ТАБЛИЦА 1. Клинические результаты: Степень выраженности морщин*

Место	До лечения	День после лечения	
		30	90
Шея	4,2	2,6 ($p<0,001$)	2,7 ($p<0,001$)
Декольте	3,6	2,1 ($p<0,001$)	2,1 ($p<0,001$)
Руки	4,1	2,5 ($p<0,001$)	2,4 ($p<0,001$)

*Степень выраженности морщин: 1 степень = отсутствие морщин; 9 степень = полное покрытие сеткой морщин.

ТАБЛИЦА 2. Клинические результаты: Гиперпигментация*

Место	До лечения	День после лечения	
		30	90
Шея	2	0,67 ($p<0,001$)	0,6 ($p<0,001$)
Декольте	2,3	0,8 ($p<0,001$)	0,75 ($p<0,001$)
Руки	1,8	0,07 ($p<0,001$)	0,4 ($p<0,001$)

*Степень гиперпигментации: 0 = отсутствие; 1 = локализованная/пятнистая; 2 = крупные пятна; 3 = умеренная распространенность; 4 = широкая распространенность.

ТАБЛИЦА 3. Клинические результаты: Гладкость*

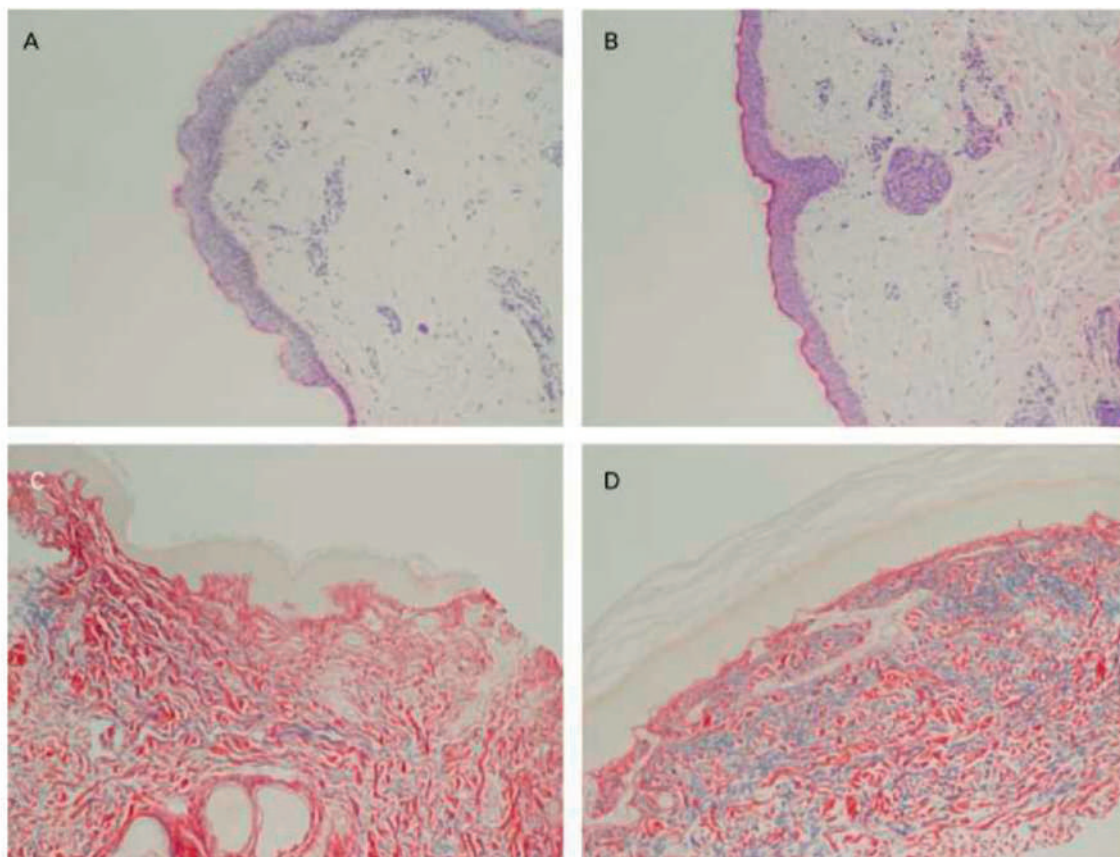
Место	День после лечения	
	30	90
Шея	7,9	8,75
Декольте	7,6	8,75
Руки	8,1	8,45

*Степень гладкости: 0 = очень грубая; 10 = очень гладкая.

Заключение

PSR может безопасно использоваться при обработке кожи нелицевых зон для достижения омолаживающего эффекта. Аблятивные лазеры обеспечивают достижение максимального клинического эффекта с соответствующим усилением повреждения кожи и степени осложнений, в то время как неаблятивные лазеры предлагают минимальный клинический эффект с минимальными

осложнениями. Новая технология PSR является своеобразным компромиссом между двумя методами лечения, который предлагает пациентам высокие клинические результаты, сопоставимые с эффектом аблятивного лазера, и при этом гарантирует минимальный риск осложнений, аналогичный неаблятивным методикам. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения воздействия нескольких сеансов лечения, установления оптимальных параметров и интервалов лечения для каждой зоны, а также продолжительности сохранения клинических результатов.



Изображение 4. Гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином; исходное увеличение x100) кожи зоны декольте на момент перед процедурой демонстрирует уменьшение высоты эпидермальных гребней, пигментацию дермоэпидермального соединения и дермальный эластоз (А). После проведения лечения в верхних слоях дермы наблюдается нормализация эпидермиса, минимальный эластоз и увеличение числа ретикулярных коллагеновых волокон (В). Окрашивание образцов кожи на эластиновые волокна (исходное увеличение x100) показывает увеличение числа и размера эластиновых волокон через 90 дней после процедуры (D) по сравнению с состоянием до процедуры (С).

Использованная литература

1. Alster TS, Tanzi EL. Laser skin resurfacing: ablative and nonablative. In: Robinson J, Sengelman R, Siegel DM, Hanke CM, editors. *Surgery of the skin*. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 611-24.
2. Alster TS, Doshi S. Ablative and non-ablative laser skin resurfacing. In: Burgess C, editor. *Cosmetic dermatology*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. p. 111-26.
3. Alster TS. Cutaneous resurfacing with CO₂ and erbium: YAG lasers: preoperative, intraoperative and postoperative considerations. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:619-32.
4. Alster TS, Doshi SN, Hopping SB. Combination surgical lifting with ablative laser skin resurfacing of facial skin: a retrospective analysis. *Dermatol Surg* 2004;30:1191-5.
5. Nanni CA, Alster TS. Complications of carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol Surg* 1998;24:315-20.
6. Tanzi EL, Alster TS. Side effects and complications of variable- pulsed erbium: YAG laser skin resurfacing: extended experience with 50 patients. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:1524-9.
7. Alster TS, Lupton JR. Complications of laser skin resurfacing. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2000;8:163-72.
8. Tanzi EL, Alster TS. Single-pass CO₂ vs. multiple-pass Er:YAG laser skin resurfacing: a comparison of postoperative wound healing and side effect rates. *Dermatol Surg* 2003; 29:80-4.

9. Alster TS, Lupton JR. Are all infrared lasers equally effective in skin rejuvenation? *Semin Cutan Med Surg* 2002;21:274-9.
10. Tanzi EL, Williams CM, Alster TS. Treatment of facial rhytides with a nonablative 1450 nm diode laser: a controlled clinical and histologic study. *Dermatol Surg* 2003;29:124-8.
11. Tanzi EL, Alster TS. Comparison of a 1450-nm diode laser and a 1320-nm Nd: YAG laser in the treatment of atrophic facial scars: a prospective clinical and histologic study. *Dermatol Surg* 2004;30:152-7.
12. Tremblay JR, Fitzpatrick R, Lee S, et al. Repeated non-ablative plasma skin resurfacing (PSR) for full-face photorejuvenation: a double-center open-label study. *Lasers Surg Med Suppl* 2005;17:22.
13. Kilmer S, Fitzpatrick R, Bernstein E, Brown D. Long term follow-up on the use of plasma skin regeneration (PSR) in facial rejuvenation procedures. *Lasers Surg Med Suppl* 2005;17:23.
14. Bogle MA, Arndt KA, Dover JS. Evaluation of plasma skin regeneration technology in low-energy full-facial rejuvenation. *Arch Dermatol* 2007;143:168-74.
15. Kim KH, Bernstein LJ, Chapas A, Geronemus RG. Use of the PSR technology at low fluence for full facial rejuvenation. *Lasers Surg Med Suppl* 2006;18:20.

Адрес для корреспонденции и запросов на переиздание: Tina S. Alster, врач, Washington Institute of Dermatologic Laser Surgery (Вашингтонский институт дерматологической лазерной хирургии), 1430 K Street NW Suite 200, Вашингтон, округ Колумбия; e-mail: talster@skinlaser.com