

З. И. МИКАШИНОВИЧ, И. А. ЛОГИНОВ, А. А. БОРЩЕВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗОНОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, переулок Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить эффективность ингаляционного способа озонотерапии в реабилитации новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное исследование антиоксидантного статуса 150 новорожденных. Контрольная группа включала 30 практически здоровых новорожденных, матери которых не имели соматических заболеваний и характеризовались физиологическим течением беременности. Группа сравнения представлена 45 новорожденными, матери которых имели вторичную хроническую плацентарную недостаточность и получали медикаментозное лечение без курса озонотерапии. В клиническую группу вошли 75 новорожденных, матери которых наряду с традиционной терапией получали ингаляции озono-воздушной смесью. Материалом для исследования выбраны эритроциты венозной крови новорожденных, взятые сразу после рождения. Определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гл-6-ФДГ), а также концентрацию восстановленного глутатиона (GSH).

Результаты. Установлено, что у новорожденных клинической группы формируются компенсаторно-приспособительные реакции, обеспечивающие устранение причин развития окислительного стресса за счет стимулирующего влияния озона на активность ферментов антиоксидантной защиты.

Заключение. В этой связи, предложенная схема озонотерапии может быть рекомендована для проведения комплексной реабилитации беременных женщин с хронической вторичной плацентарной недостаточностью, возникающей на фоне кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: озонотерапия, гипоксия, плацентарная недостаточность

Для цитирования: Микашинович З.И., Логинов И.А., Борщева А.А. Эффективность озонотерапии в реабилитации новорожденных после перенесенной внутриутробной гипоксии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 45-49. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-45-49

For citation: Mikashinovich Z.I., Loginov I.A., Borshcheva A.A. Effectiveness of ozone therapy in rehabilitation of newborns after intrauterine hypoxia. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017; 24(5): 45-49. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-45-49

Z. I. MIKASHINOVICH, I. A. LOGINOV, A. A. BORSHCHEVA

EFFECTIVENESS OF OZONE THERAPY IN REHABILITATION OF NEWBORNS AFTER INTRAUTERINE HYPOXIA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation, per. Nakhichevansky, d 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022

ABSTRACT

Aim. To estimate efficiency of inhalation ozone therapy at rehabilitation of newborns who had suffered from intrauterine hypoxia.

Materials and methods. The complex clinical laboratory research of the antioxidant status of 150 newborns was conducted. The control group included 30 almost healthy newborns whose mothers had no somatic diseases and were characterized by physiological gestation course. The group of comparison was presented by 45 newborns whose mothers had secondary chronic placental insufficiency and received drug treatment without the course of ozone therapy. 75 newborns whose mothers received ozone-air mixture inhalations along with traditional therapy entered into clinical group. The erythrocytes of newborns' dark blood taken right after the birth were chosen as a material for the research. The activity

of superoxide dismutases (SOD), catalases, glutathione peroxidases (GPO), glutathione reductase (GSR), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), as well as concentration of the restored glutathione (GSH) were assayed.

Results. It was established that the compensatory and adaptive reactions providing elimination of the reasons of oxidizing stress development due to the stimulating influence of ozone on activity of antioxidant protection enzymes were formed in newborns of clinical group.

Conclusion. In this regard, the offered scheme of the ozone therapy can be recommended for a complex rehabilitation of pregnant women with the chronic secondary placental insufficiency against the background of cardiovascular diseases.

Keywords: ozone therapy, hypoxia, placental insufficiency

Введение

Внутриутробная гипоксия плода занимает ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время доказано, что основной причиной внутриутробной гипоксии плода является экстрагенитальная патология беременных [1, 2, 3, 4, 5]. Известно, что беременность, протекающая на фоне сердечнососудистой патологии с гипертензионным синдромом сопровождается развитием вторичной хронической плацентарной недостаточности, гипоксией и окислительным стрессом [5, 6, 7, 8]. Воздействие гипоксического стимула вызывает формирование адаптационно-приспособительных реакций со стороны всего фетоплацентарного комплекса, направленных на сохранение жизнеобеспечения развивающегося организма [9]. В этой связи выяснение особенностей реализации адаптивных реакций организма матери и плода имеет важное значение для уточнения и понимания различных сторон патогенеза формирования внутриутробной гипоксии плода на фоне осложненного течения беременности, поиска биохимических маркеров кислородного голодания, разработки эффективных мер профилактики гипоксии с учетом особенностей состояния компенсаторных механизмов матери и плода. В снижении перинатальной заболеваемости и смертности большую роль играют мероприятия, направленные на охрану плода в антен- и интранатальном периоде, охрану здоровья новорожденного в первые часы и дни жизни. Новые эффективные способы антенатальной охраны плода в настоящее время связаны, прежде всего, с профилактикой, ранним выявлением и адекватным лечением беременных с акушерской и сердечнососудистой патологией, ведущей к гипоксическим состояниям матери и новорожденного [10]. На сегодняшний день установлено, что ни один из имеющихся лекарственных препаратов надежно не устраняет кислородное голодание, усиливающееся по мере снижения адаптационных возможностей организма и прогрессирования гипоксии [6, 11]. Поэтому для профилактики и лечения многих патологических состояний в акушерстве и гинекологии большое значение придается немедикаментозным методам. В последние годы появились сообщения о благоприятном адаптационном воздействии озонотерапии на процессы биологического окисления и метаболизм в целом при гипоксических состояниях различного генеза

[4, 12]. Многолетние экспериментально-клинические исследования показали, что озон в терапевтических дозах оказывает лечебное действие, стабилизируя окислительно-восстановительный потенциал организма. Качественно изменяя метаболизм кислорода и энергетических субстратов, озон определяет ориентацию обменных процессов, гормонально-вегетативный и иммунный статус. Повышая энергетическую эффективность окислительных процессов в организме, он способствует интеграции гомеостатических реакций разных уровней, что в конечном итоге восстанавливает нарушенную саморегуляцию организма. Ингаляция озono-воздушной смесью сопровождается модификацией обменных процессов в клетках крови, что способствует формированию нового исходного уровня метаболизма [4, 12].

Цель исследования: оценить эффективность ингаляционного способа озонотерапии в реабилитации новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию.

Материалы и методы

Были обследованы 150 новорожденных от женщин в возрасте от 25 до 36 лет с верифицированной хронической плацентарной недостаточностью. В работу включали пациенток, давших информированное согласие на проведение обследования и лечения. Исследование проводили согласно правилам GSP и в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской декларации (2000 г.). Контрольная группа включала 30 практически здоровых новорожденных, матери которых не имели соматических заболеваний и характеризовались физиологическим течением беременности. Группа сравнения представлена 45 новорожденными, матери которых имели вторичную хроническую плацентарную недостаточность и получали медикаментозное лечение без курса озонотерапии. В клиническую группу вошли 75 новорожденных, матери которых наряду с традиционной терапией получали ингаляции озono-воздушной смесью. Способ осуществляли следующим образом. В ингаляционной комнате размещали медицинский озонатор. При достижении в ней концентрации озона 25-35 мкг/м³ (контроль осуществляли с помощью переносного газоанализатора озона «Хоббит-Т-03», разрешение Ростехнадзора РФ № РРС-38055), беременную женщину помещали в комнату, где она находилась в течение 15-25 ми-

нут. Процедуру начинали с 37 недель гестации и повторяли через день до 3-х сеансов перед родами. Материалом для исследования выбраны эритроциты венозной крови новорожденных, взятые сразу после рождения. Определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) по Misra, Fridovich, каталазы по Королюк Н.А. [3], глутатионпероксидазы (ГПО) по методу Моина В.М. [8], глутатионредуктазы (ГР) по методу Юсуповой Л.В., глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гл-6-ФДГ) по методу Корнберга А. в модификации Захарьина Ю.Л. [2], а также концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) по Ellman G.L. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили согласно общепринятым методам с определением средней арифметической, ошибки средней с использованием программы STADIA версия 7.0. О достоверности показателей контрольной и клинической групп судили по величине t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$ [4].

Результаты и обсуждение

Анализ клинического течения раннего неонатального периода показал, что новорожденные клинической группы родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов без признаков нарушения центральной нервной системы. Масса тела новорожденных в среднем составила 3415 ± 58 г, рост $52,7 \pm 0,4$ см. Длительность пребывания новорожденных в родильном доме составила в среднем 5,4 суток, физиологическая убыль массы тела не превышала 5,3%. По данным лабораторного исследования выявлено, что исходное состояние у обследованных новорожденных нарушено и характери-

зуется наличием выраженного окислительного стресса, что обусловлено дисбалансом в работе антиоксидантной системы. В частности, обнаружен значительный рост активности СОД в эритроцитах новорожденных группы сравнения, матери которых получали только комплекс традиционной медикаментозной терапии, на 30,89% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. Данные изменения сочетаются с угнетением активности каталазы на 19,07% ($p < 0,05$) относительно той же группы. Такие изменения свидетельствуют об избыточной продукции супероксидного анион-радикала и пероксида водорода, возникающей в ответ на внутриутробную гипоксию. Можно полагать, что такая перестройка функционирования ферментов первой линии антиоксидантной защиты служит не только признаком окислительного стресса, но и является компенсаторно-приспособительной реакцией, обеспечивающей пероксид-зависимую диссоциацию фетального оксигемоглобина и эндотелийнезависимую вазодилатацию сосудов [7] фетоплацентарного комплекса. Со стороны глутатионзависимых ферментов было выявлено угнетение активности ГПО эритроцитов новорожденных группы сравнения на 33,89% ($p < 0,05$), что сопровождается незначительным повышением концентрации восстановленного глутатиона на 10,98% ($p > 0,05$). При этом имеет место повышение активности ГР на 18,49% ($p < 0,05$) на фоне более значимого угнетения гл-6-ФДГ – на 29,77% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. Можно полагать, что снижение роли глутатионзависимого звена в защите новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, от активных форм кислорода обусловлено недостатком восстановительных эквивалентов из-за снижения функциональной активности пентозофосфатного пути окисления глюкозы. Оценивая эффективность

Таблица / Table

Динамика уровня антиоксидантной защиты эритроцитов новорожденных до и после коррекции озono-воздушной смесью ($M \pm m$)

Dynamics of the level of erythrocytes antioxidant protection of newborns before and after ozone-air mixture management ($M \pm m$)

Анализируемые параметры	Контрольная группа, n=30	Группа сравнения (до лечения), n=45	Клиническая группа (после лечения), n=75
Супероксиддисмутаза, усл уд/г Hb	12,3±0,275	16,1±0,383*	13,77±0,288*
Каталаза, мкат/г Hb	1,94±0,067	1,57±0,068*	1,91±0,09*
Глутатионпероксидаза, мкмоль/г Hb	8,35±0,299	5,52±0,156*	9,94±0,198**
Глутатионредуктаза, мкмоль/г Hb	29,9±1,79	35,43±2,06*	24,38±0,475*
Восстановленный глутатион, мкмоль/г Hb	17,3±0,852	19,2±0,32	14,46±0,434*
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, мкмоль/г Hb в час	26,2±0,340	18,4±0,733*	24,5±0,478*

Примечание: достоверные различия соответствующих показателей относительно контрольной группы, до и после лечения: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$.

комплекса лечебно-восстановительных мероприятий, следует указать, что включение озонотерапии в лечение беременных женщин с вторичной хронической плацентарной недостаточностью в последнем триместре беременности способствует нормализации антиоксидантного статуса у новорожденных (таблица).

В ходе проведенного исследования было установлено, что после проведения курса озонотерапии беременным у новорожденных клинической группы активность СОД эритроцитов достоверно снижается на 14,47% ($p < 0,05$) относительно группы сравнения. При этом активность каталазы напротив увеличивается на 21,66% ($p < 0,05$). Такая направленность обменных процессов со стороны ферментов первой линии антиоксидантной защиты свидетельствует о благоприятном действии данного способа коррекции, поскольку полученные результаты приближаются к референтным величинам. Что касается второй линии антиоксидантной защиты, то нами выявлены более значимые изменения. Так, активность ГПО эритроцитов у новорожденных клинической группы достоверно превышает показатели группы сравнения на 80,1% ($p < 0,01$) на фоне уменьшения пула восстановленного глутатиона на 24,7% ($p < 0,05$). Процесс регенерации окисленного глутатиона, образующегося в глутатионпероксидазной реакции, осуществляется с помощью фермента глутатионредуктазы при непосредственном участии регуляторного фермента пентозофосфатного пути окисления глюкозы – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В ходе работы установлено, что активность ГР эритроцитов новорожденных клинической группы значительно угнетена на 31,19% ($p < 0,05$) относительно группы сравнения, несмотря на сохраняющую высокую активность гл-6-ФДГ (ее активность превышает значения группы сравнения на 33,15%, ($p < 0,05$)). Очевидно, что истощение пула восстановленного глутатиона обусловлено именно угнетением глутатионредуктазной активности продуктами окисления. Однако сравнивая полученные результаты после курса озонотерапии с данными контрольной группы, видно, что они более предпочтительны нежели без нее. Таким образом, принимая во внимание полученный фактический материал по функционированию глутатионзависимых ферментов до и после коррекции озон-воздушной смесью, а также референтные величины анализируемых параметров, становится очевидным, что предложенный метод физиотерапевтического воздействия направлен на нормализацию исследуемых показателей, что характеризуется уменьшением выраженности окислительного стресса и гипоксии.

Заключение

Проведенное исследование показало, что состояние плода и новорожденного зависит от адаптационных возможностей не только беременной женщины, но и всего фетоплацентарного комплек-

са. Наличие экстрагенитальной (кардиоваскулярной) патологии у беременных женщин неизбежно приводит к гипоксии, как материнского организма, так и новорожденного. Широкое применение только лишь медикаментозных стандартизованных схем лечения плацентарной недостаточности у беременных полностью не компенсирует нарушения внутриклеточного гомеостаза новорожденных. В этой связи для устранения причин развития системного окислительного стресса у новорожденных, после внутриутробной гипоксии, и повышения эффективности реабилитационных мероприятий с лечебно-профилактической целью необходимо использовать дополнительные немедикаментозные методы. Предложенная схема озонотерапии может быть рекомендована для проведения комплексной реабилитации беременных женщин с хронической вторичной плацентарной недостаточностью, возникающей на фоне кардиоваскулярных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. *Здравоохранение в России: 2015. Статистический сборник/ Росстат*. М., 2015: 174. [Ageeva L. I., Alexandrova G. A., Zaychenko N. M. et al. *Health care in Russia: 2015. Statistical collection / Rosstat*. M., 2015: 174. (In Russ.)].
2. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия*. М.: Издательство журнала Status Praesens, 2011: 688. [Radzinsky V. E. *Obstetric aggression*. M.: Publishing house of the Status Praesens magazine, 2011. 688 p. (In Russ.)].
3. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия, в. 2.0*. М.: Издательство журнала Status Praesens, 2017. 872 с. [Radzinsky V. E. *Obstetric aggression, v. 2.0*. M.: Publishing house of the Status Praesens magazine, 2017: 872. (In Russ.)].
4. Микашинович З.И., Олемпиева Е.В., Шлык С.В. и др. *Метаболические аспекты внутриутробной гипоксии плода при сердечнососудистой патологии у беременных*. Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО «РостГМУ Росздрава», 2008: 158. [Mikashinovich Z. I., Olempiyeva E. V., Shlyk S. V., Loginov I. A. *Metabolic aspects of a pre-natal hypoxia of a fruit at cardiovascular pathology at pregnant women*. Rostov-on-Don: GOU VPO «RostGMU Roszdrav», 2008: 158. (In Russ.)].
5. Радзинский В.Е., Смалко П.Л. *Биохимия плацентарной недостаточности*. М.: Издательство РУДН, 2001. 273 с. [Radzinsky V. E., Smalko P. L. *Biokhimiya of placental insufficiency*. M.: Publishing house RUDN, 2001: 273. (In Russ.)].
6. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В. и др. *Патопфизиология плода и плаценты*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 176. [(In Russ.)].
7. *Формирование и патология плаценты* // Под ред. В.И. Краснополянского. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007: 112. [Placenta: formation and pathology / Ed by V.I. Krasnopolsky. Moscow: Meditsina Publishers, 2007: 112. (In Russ.)].
8. Новикова С.В., Туманова В.А., Логутова Л.С. и др. *Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности* // Под ред. В.И. Краснополянского. М.: Издательство «Медкнига», 2008: 298. [Novikova S. V., Tumanov V. A., Logutova L. S., et al. *Compensatory mechanisms of development of a fruit in the conditions of placental insufficiency*

// Under the editorship of V. I. Krasnopolsky. M.: Publishing house «Medkniga», 2008: 298. (In Russ.).

9. Олемпиева Е.В., Микашинович З.И. Молекулярные механизмы развития окислительного стресса при осложненном течении беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; 10: 17-19. [Olempiyeva E. V., Mikashinovich Z. I. Molecular mechanisms of development of an oxidizing stress at the complicated course of pregnancy. *Clinical laboratory diagnostics*. 2008; 10: 17-19. (In Russ.)].

10. Абрамченко В.В. *Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве*. СПб.: Издательство ДЕАН, 2001: 400. [Abramchenko V. V. *Antioxidants and antigipoksant in obstetrics*. SPb.: DEAN publishing house, 2001: 400. (In Russ.)].

11. Олемпиева Е.В., Микашинович З.И., Шаповалова Е.И. Клинико-биохимический мониторинг хронической фетоплацентарной недостаточности. *Вестник РУДН*. 2008. №7. С. 424-427.

[Olempiyeva E.V., Mikashinovich Z.I., Shapovalova E.I. Kliniko-bio-khimichesky monitoring of chronic fetoplatsentarny insufficiency. *RUDN bulletin*. 2008; 7: 424-427. (In Russ.)].

12. Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д., Логинов И.А. Особенности перестройки метаболизма газотранспортной функции крови у беременных при применении медицинского озона в акушерской практике. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2011; 6: 33-35. [Olempiyeva E. V., Kovalenko T. D., Loginov I.A. Features of reorganization of metabolism of gas transmission function of blood at pregnant women at use of medical ozone in obstetric practice. *Questions of balneology, physical therapy and medical physical culture*. 2011; 6: 33-35. (In Russ.)].

Поступила / Received 21.07.2017

Принята в печать / Accepted 20.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Борщева Алла Александровна; тел.: +7 (918) 554-01-83; e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru; Россия, 344082, г. Ростов-на-Дону, пер. Братский, д. 48, кв. 13.

Corresponding author: Borscheva Alla Aleksandrovna phone: +7 (918) 554-01-83; e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru; Russia, 344082, Rostov-on-don, Bratskiy per., d. 48, kv. 13.