

На правах рукописи

ТАШИЕВА ГУЛЬБАРА САМИДИНОВНА

**ВЛИЯНИЕ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ В ГОРНЫХ УСЛОВИЯХ
(клинико-экспериментальное исследование)**

14.00.16 – Патологическая физиология

14.00.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2007

Работа выполнена в ЦНИЛ КГМА и на кафедре акушерства и гинекологии Ошского Государственного Университета

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Тухватшин Рустам Романович

доктор медицинских наук, профессор
Керимова Наталья Равильевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Захаров Геннадий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор
Мусуралиева Макенжан Субанович.

Ведущая организация: Институт медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета

Защита состоится 25 июня 2007 г. в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета К-730.001.04 Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина (720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Л.Толстого, 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Кыргызско-Российского Славянского университета (720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, Ул. Киевская, 44)

Автореферат разослан 22 мая 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Гурович Т.Ц.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Жители, проживающие в горных условиях, подвергаются комплексу экстремальных факторов, куда входят низкое парциальное давление кислорода, среднегодовая низкая температура воздуха, высокая солнечная инсоляция ультрафиолетового спектра, сухость воздуха и эмоциональное воздействие окружающего ландшафта (Турусбеков Б.Т., 1998; Алымкулов Д.А., 2005; Данияров С.Б., 2005; Захаров Г.А., 2005).

В процессе длительного проживания в условиях высокогорья у женщин – горянок сформировались определенные защитные механизмы, обеспечивающие снижение травматизации плода при родах – небольшой вес и размеры головки плода, более быстрые роды и др. (Мусуралиев М.С., 1992).

Мы выдвигаем гипотезу, что эти механизмы формируются под влиянием низкого количества эстрогенов, которые типичны для женщин, проживающих в условиях высокогорья, и приводят к перестройке костно-суставного аппарата таза, облегчающей родоразрешение.

Вторым моментом является особенность питания местных горянок. У высокогорных жительниц сложилась традиция – употребление в пищу в 3 триместре беременности молочной сыворотки с низкой концентрацией кальция (содержащей в небольших количествах все основные микроэлементы, белки, жиры и витамины).

Повседневная их диета характеризуется достаточно высоким поступлением кальция с пищей, в частности с молоком, содержащим 120-150 мг/100 мл кальция. С такой диетой достаточно 0,5 литра молока или 300 г творога для покрытия суточной потребности в кальции. К тому же, высокая солнечная инсоляция способствует образованию D-гормона, индуцирующего синтез кальцийсвязывающего пептида, который обеспечивает всасывание пищевого кальция и быстрое восстановление нарушенного кальциевого баланса после рождения ребенка.

Ряд вопросов, связанных с изучаемой проблемой, в частности, в зависимости от региона проживания, пока не получил достаточно полного освещения в литературе. Так, не полностью изучены метаболизм костной ткани во время беременности, соотношение между процессами костеобразования и резорбции в зависимости от уровня эстрогенов в крови (Вильям М. Кэттайл, Рональд А. Арки, 2001). Остается не совсем ясным компенсаторно-приспособительный механизм, направленный на сохранение костной ткани при беременности у женщин, проживающих в условиях горной местности. При нарушении этого механизма к кальциевому гомеостазу предъявляются более высокие требования, которые не удается компенсировать задержкой Ca^{2+} почками, что приводит к возникновению отрицательного кальциевого баланса. В этих условиях предотвратить снижение содержания Ca^{2+} во внеклеточной жидкости возможно путем усиленной резорбции костей (остеопения).

Цель исследования

Изучить у беременных женщин-горянок и подтвердить в условиях барокамерных экспериментов особенности патогенетических изменений гормонального и кальциевого обмена при низкодозированной кальциевой саплиментации.

Задачи исследования

1. Исследовать уровень эстрадиола и кальция у беременных женщин, проживающих в горной местности.
2. Изучить особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин-горянок при гипоэстрогемии и гипокальциемии.
3. Смоделировать и изучить состояние гипер- и гипоэстрогемии при развитии беременности у животных на фоне гипоксических барокамерных тренировок.
4. Смоделировать и изучить состояние гипокальциемии на течение беременности у животных при действии барокамерной гипоксии.

Научная новизна

Установлено, что у беременных женщин-горянок под влиянием горных факторов развивается относительная гипоэстрогемия, приводящая к компенсаторной гипокальциемии.

Впервые изучено течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин-горянок на фоне гипоэстрогемии и гипокальциемии – доказан их положительный эффект в горных условиях.

Использование женщинами-горянками диеты с низким содержанием кальция облегчает процесс родов за счет увеличения размеров истинной конъюгаты и уменьшения окружности головки плода.

Модельные эксперименты на животных подтверждают клинические наблюдения о перестройке костной системы у беременных женщин с гипоэстрогемией и гипокальциемией, при действии барокамерной гипоксии или кормлении животных пищей с низким содержанием кальция.

Практическая значимость исследования

Для практического здравоохранения определены нормативы содержания кальция и эстрадиола у женщин, проживающих в горных условиях, свидетельствующие о физиологической адаптации женщин-горянок к беременности и родам.

Предложена микродозированная кальциевая диета в виде молочной сыворотки для метаболической адаптации кальциевого баланса беременным женщинам.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У женщин, постоянно проживающих в средне- и высокогорной местности наблюдается гипоэстрогемия и, как следствие, относительная гипокальциемия.

2. Гипоэстрогемия и гипокальциемия являются адаптивными реакциями женщин-горянок к беременности и родам.

3. Экспериментальное моделирование в барокамерных условиях гипоэстрогемии и гипокальциемии у животных и их влияние на биохимические параметры подтверждают клинические наблюдения у женщин-горянок.

Внедрения

Полученные результаты научно-исследовательской работы внедрены в программу подготовки в системе акушерско-гинекологической службы Араванского и Алайского районов Ошской области, теоретические аспекты – на медицинском факультете ОшГУ.

Апробация результатов диссертации

Основные положения работы доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедр медицинского факультета ОшГУ (2004); врачебной конференции Городского перинатального центра (г. Ош 2005); научно-практической конференции, посвященной 55-летию ОшГУ (2006); на расширенном заседании кафедр КГМА (2007).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 статей.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 126 страницах. Состоит из введения, глав «Материал и методы исследования», «Собственные результаты и обсуждение», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами, 4 рисунками. Библиография включает 185 источников, в том числе 133 русскоязычных и 52 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 190 беременных женщин, регулярно проходивших профилактические медицинские осмотры. Из них проживающих в г. Ош – 102, в горных селах (от 2500 м. над ур. моря и выше) – 88.

Возрастной состав обследованных: до 20 лет – 16,09%; 21-30 лет – 72,4%; старше 30 лет – 10,3%, т.е. основную часть составляли молодые женщины активного репродуктивного возраста.

Всем беременным были проведены общеклинические методы обследования. Методы объективного обследования состояли из измерений роста, массы тела (степень нарушения жирового обмена оценивалась по индексу массы тела), измерения окружности живота, высоты стояния дна матки, размеров таза и индекса Соловьева.

В зависимости от решаемых задач, обследуемые были разделены на 4 группы:

I группа – беременные женщины, проживающие в г. Ош (n=102);

II группа – беременные женщины, временно проживающие на высоте более 2500 м. над ур. моря и выше (n=28);

III группа – беременные женщины, постоянно проживающие на высоте 2500 м. над ур. моря и выше, с относительной гипоэстрогемией (n=30);

IV группа – беременные женщины, постоянно проживающие на высоте 2500 м. над ур. моря и выше и употребляющие в III триместре беременности молочную сыворотку (n=30).

I этап исследований был направлен на получение фоновых данных по клинико-функциональным показателям общепринятыми методами (анамнестическое обследование, оценка АД, оценка мочевыделительной функции, оценка костной структуры таза) и лабораторных данных.

II этап исследований предусматривал динамический анализ процесса родоразрешения у женщин, постоянно проживающих в условиях высокогорья на фоне низкодозированной кальциевой саплиментации и нормального питания.

Оценка структурно-функционального состояния костной ткани проводилась на основе данных о наличии болевого синдрома в области поясничного и нижнегрудного отделов позвоночника на основе интенсивности болевого синдрома по 10-бальной визуально-аналоговой шкале (VisualAnalogueScale, VAS). Исследование кальция в крови проводили комплексометрическим методом на биохимическом анализаторе, эстрадиола в крови – методом ИФА (Костюченко А.Л. и соавт., 1999).

Экспериментальная часть.

Проведены экспериментальные исследования на белых крысах, массой 120-200 гр. Были использованы 114 крыс разделенных на 4 серии:

I серия – контрольные животные (n=30);

II серия – опытная; крысы, получающие вместе с растительным кормом молоко (n=29);

III серия – опытная; крысы, получающие вместе с растительным кормом молочную сыворотку (n=27);

IV серия – опытная; крысы, получающие вместе с кормом эстрадиол в виде препарата «Климонорм» (эстрадиол валерат) по 2 мг ежедневно (n=28).

В течение 2 мес. животных ежедневно поднимали в климатической барокамере на высоту 6000 м, по 4-6 часов в день. У крыс определялась

масса тела (г) в начале и к концу беременности, масса (мг) и объем (мм³) бедренной кости, ширина диафиза (мм), ширина костномозгового канала (мм) и толщина кортикального слоя в передне-заднем и боковом размерах (мм). В обезжиренной и обезвоженной бедренной кости определяли следующие показатели: плотность кости (в граммах на кубический сантиметр), содержание золы в единице объема (минеральная насыщенность, в граммах на кубический сантиметр) и в процентах к сухому весу (зольность, в процентах). Объем кости определяли путем ее взвешивания на торсионных весах в воздухе и в дистиллированной воде. Кости озоляли в муфельной печи при 700°C в течение 7 ч, золу взвешивали. Расчеты производили по формулам:

$$V = P \text{ в воздухе} - P \text{ в воде} / d;$$

$$\text{Зольность} = P \text{ золы} / P \text{ сухой} \times 100;$$

$$\text{Плотность} = P \text{ сухой} / V;$$

$$\text{Минеральная насыщенность} = P \text{ золы} / V,$$

где V – объем кости, P – ее масса, d – удельный вес воды (по методу А.И.Воложина и др., 1979, в нашей модификации).

В крови определяли уровень кальция (и в золе костей), щелочной фосфатазы, креатинина, альбумина, азот мочевины на биохимическом анализаторе; уровень эстрадиола в крови определяли методом ИФА.

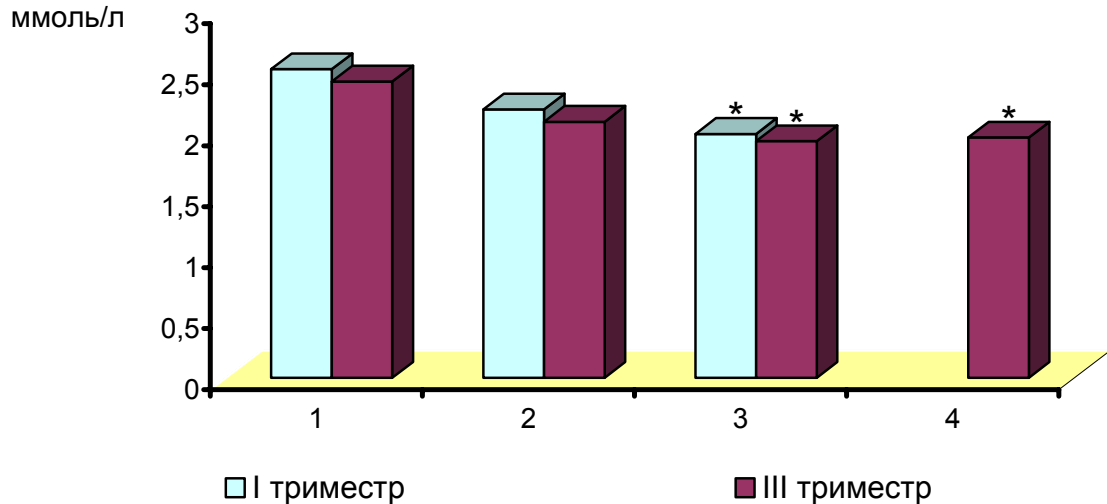
Весь полученный фактический материал подвергнут компьютерной обработке с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel, с расчетом критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторное обследование беременных женщин – горянок с гипозэстрогемией и гипокальциемией

У беременных женщин, проживающих в г. Ош к концу беременности происходит снижение уровня кальция, по сравнению с I триместром ($P < 0,05$), что отражает физиологические колебания его концентрации в крови, связанные с расходом кальция на рост костной системы плода (рис. 1).

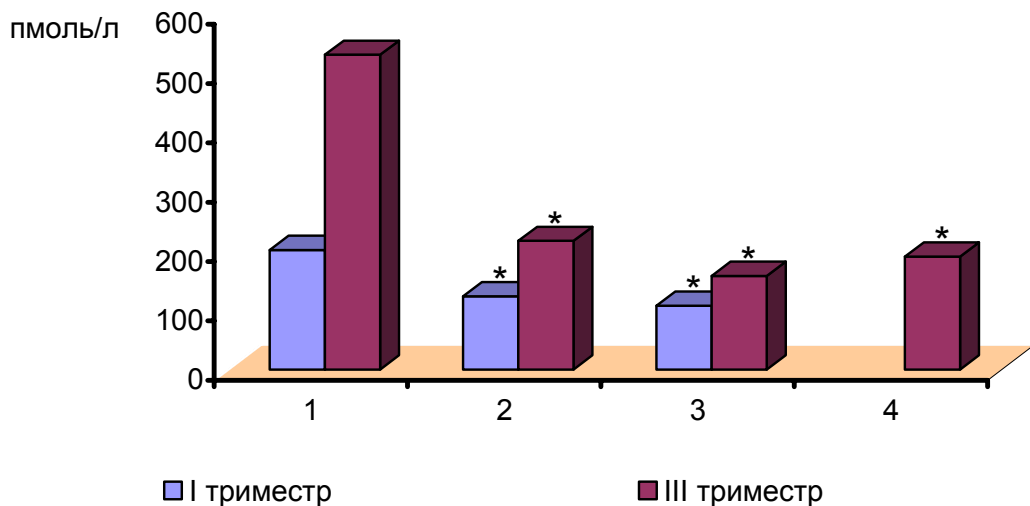
Уровни эстрадиола и кальция у беременных женщин, проживающих постоянно в горной местности (>2500 м над ур. моря), а также у женщин, употребляющих в III триместре молочную сыворотку, достоверно отличаются ($P < 0,05$) от показателей беременных, проживающих в г. Ош, тогда как в группе женщин, временно проживающих в горных условиях эти отличия менее выражены (рис. 1, 2).



- 1 группа – беременные женщины, проживающие в г. Ош
 2 группа – беременные женщины, временно проживающие > 2500 м над ур. моря
 3 группа – беременные женщины, постоянно проживающие > 2500 м над ур. моря (с пониженным уровнем эстрадиола в крови)
 4 группа – беременные женщины, постоянно проживающие > 2500 м над ур. моря и употребляющие молочную сыворотку в III триместре беременности

* – $P < 0,05$, достоверно по сравнению с I группой

Рис. 1. Содержание кальция в крови у женщин-горянок



- 1 группа – беременные женщины, проживающие в г. Ош
 2 группа – беременные женщины, временно проживающие > 2500 м над ур. моря
 3 группа – беременные женщины, постоянно проживающие > 2500 м над ур. моря (с пониженным уровнем эстрадиола в крови)
 4 группа – беременные женщины, постоянно проживающие > 2500 м над ур. моря и употребляющие молочную сыворотку в III триместре беременности

* – $P < 0,05$, достоверно по сравнению с I группой

Рис. 2. Содержание эстрадиола в крови у женщин-горянок

Клиническая картина гипокальциемии у женщин-горянок проявлялась болями в суставах, в области позвоночника, а у 20% – в костях. У 10% обследованных отмечалось отсутствие 5-ти и более зубов. При физической и статической нагрузке женщины отмечали периодически возникающие судороги мышц голени. У некоторых наблюдались отеки подкожно-жировой клетчатки в сочетании с выпадением волос и ломкостью ногтей. Все эти явления косвенно указывают на нарушение обмена кальция, в частности, на содержание его в костях.

Известно, что низкий уровень эстрогенов создает базу для развития относительной остеопении. Недостаточность эстрогенов приводит к снижению активности остеобластов и повышению чувствительности костной ткани к паратирину. Конечно, мы не исключаем действие других системных гормонов (тиреоидных, инсулина, андрогенов и т.д.), а также различных тканевых, органных и системных функций, чувствительных к высокогорным факторам. Но в данном случае, на наш взгляд, ведущим фактором является недостаточная продукция эстрогенов.

Необходимо отметить, что на концентрацию ионизированного кальция может влиять и уровень белков в крови – гипопроотеинемия повышает ионизированный кальций крови, а гиперпротеинемия уменьшает этот уровень, хотя белково-кальциевые отношения являются реципрокными и определяют рН крови (ацидоз нарушает связывание кальция с белками, а алкалоз – наоборот). Поэтому важным моментом является особенность питания местных женщин-аборигенок во время беременности, которые употребляют молочную сыворотку в III триместре с целью облегчить течение беременности и родов.

Таким образом, эти наблюдения позволили подтвердить гипотезу о том, что у женщин, постоянно проживающих в горных условиях, имеется гипокальциемия и гипоестрогенемия, а у женщин, употребляющих в III триместре беременности молочную сыворотку – относительная гипокальциемия.

У беременных женщин, временно проживающих на высоте 2500 м над ур. моря и выше размеры таза практически не отличаются от женщин, проживающих в г. Ош (табл. 1). В группе женщин-горянок с гипоестрогенемией в начале беременности размеры таза на 1-2 см отличаются от размеров таза беременных женщин, проживающих в г. Ош. К концу беременности происходит увеличение расстояния между большими вертелами бедренных костей, а также наружной и диагональной конъюгат. Соответственно возрастает и размер истинной конъюгаты ($P < 0,05$). У беременных женщин, которые ограничивали свою диету и принимали молочную сыворотку, произошло увеличение наружной и диагональной конъюгат и, соответственно, истинной конъюгаты по сравнению с предыдущими двумя группами.

Анализ течения беременности показал, что все женщины находились в наиболее благоприятном репродуктивном возрасте и были сопоставимы по возрасту, паритету беременности и родам. Во время настоящей

беременности у 30% женщин г. Ош была рвота беременных, во II группе – 15%, в III группе – 5%, в IV группе – 1%. Угроза прерывания беременности зафиксирована в I и II группах, причем, как в I-ой, так и во II-ой ее половине. При изучении соматического статуса выявлено, что у женщин-горянок в анамнезе наиболее часто присутствуют такие заболевания, как хронический тонзиллит (5,2%), хронические бронхиты (17%), анемия (12,2%), нарушения жирового обмена (3,4%), тогда как в контрольной группе анемия наблюдается у 10,2%, нарушения жирового обмена – у 5,3%. Диффузное увеличение щитовидной железы у наблюдаемых женщин встречалось одинаково часто (3,7%) и в контрольной группе, и в группе сравнения.

Гинекологический анамнез показал, что 2,2% женщин-горянок основной группы имели позднее менархе, причем в 3-х случаях потребовалось вмешательство врачей (гормональная стимуляция). У 5,3% женщин этой группы имелся выраженный предменструальный синдром, сопровождающийся головными болями, нагрубанием и болезненностью молочных желез, раздражительностью, колебаниями АД. Подобных нарушений в контрольной группе не было. 2,7% пациенток лечились по поводу бесплодия, причём у двоих из них диагностировано первичное бесплодие.

Данная беременность, у наблюдаемых нами женщин, в первой половине протекала как в контрольной (г. Ош), так и в основных группах в целом благоприятно. Лишь у 15,2% женщин имелась рвота беременных, 3,0% – перенесли ОРВИ.

При анализе течения родов учитывалась не только продолжительность родов, но и тактика ведения родов – консервативным или оперативным путем (табл. 2).

Показателями к оперативному родоразрешению служили: клинически узкий таз (в I группе – в 2-х, во II группе – 4-х случаях); дородовое излитие околоплодных вод в сочетании с относительно крупным плодом (в I гр. – 4 случая, во II – 1); слабость родовой деятельности (1 случай); в/у гипоксия плода (в I и II гр. по 1 случаю).

Нам было важно проследить общую продолжительность родов у первородящих. Наиболее продолжительный первый период наблюдался у рожениц, временно проживающих на высоте 2500 м и выше (рис. 3). Несколько меньше времени занял I период родов у женщин, проживающих в г. Ош. Столько же времени занял I период у женщин-горянок, принимавших к концу беременности молочную сыворотку и у женщин высокогорья с низким содержанием эстрогенов.

Размеры таза и индекса Соловьева у обследуемых беременных женщин

Показатели (размеры)	Клинические группы						
	Беременные женщины, проживающие в г. Ош, n=102 (I группа)		Беременные женщины, временно проживающие на высоте 2500 м над ур. моря и выше, n=28 (II группа)		Беременные женщины, постоянно проживающие на высоте 2500 м над ур. моря и выше с гипоэстрогемией, n=30 (III группа)		Беременные женщины, постоянно проживающие на высоте 2500 м над ур. моря и выше, употребляющие молочную сыворотку к концу беременности, n=30 (IV группа)
	н/ берем.	к/берем	н/берем	к/берем	н/берем	к/берем	к/берем
d.spinarum.	26,0 ± 0,4	28,3 ± 0,3	27,6 ± 0,15	27,9 ± 0,1	26,9 ± 0,25	27,0 ± 0,2	28,1 ± 0,15
d.cristarum	28,7 ± 0,1	31,4 ± 0,2*	27,9 ± 0,3	28,7 ± 0,2 5	27,0 ± 0,3	27,7 ± 0,15	28,7 ± 0,25
d.trochanterica	31,3 ± 0,07	33,0 ± 0,1*	31,2 ± 0,3	31,2 ± 0,2	31,2 ± 0,5	32,3 ± 0,03*	31,2 ± 0,25
c.externa	20,3 ± 0,21	22,1 ± 0,15*	20,2 ± 0,15	21,5 ± 0,2	22,5 ± 0,4	23,0 ± 0,2*	23,3 ± 0,3*
c.diagon	12,8 ± 0,3	13,3 ± 0,25	12,7 ± 0,15	12,9 ± 0,3	13,0 ± 0,3	13,4 ± 0,1	13,5 ± 0,4
c.vera	11,2 ± 0,4	12,2 ± 0,1*	11,0 ± 0,25	12,0 ± 0,1	11,9 ± 0,2	13,5 ± 0,15*	13,6 ± 0,5*
Индекс Соловьева	14,7 ± 0,3	14,8 ± 0,25	13,8 ± 0,15 *	13,2 ± 0,2	13,5 ± 0,15	12,5 ± 0,2*	12,7 ± 0,2*

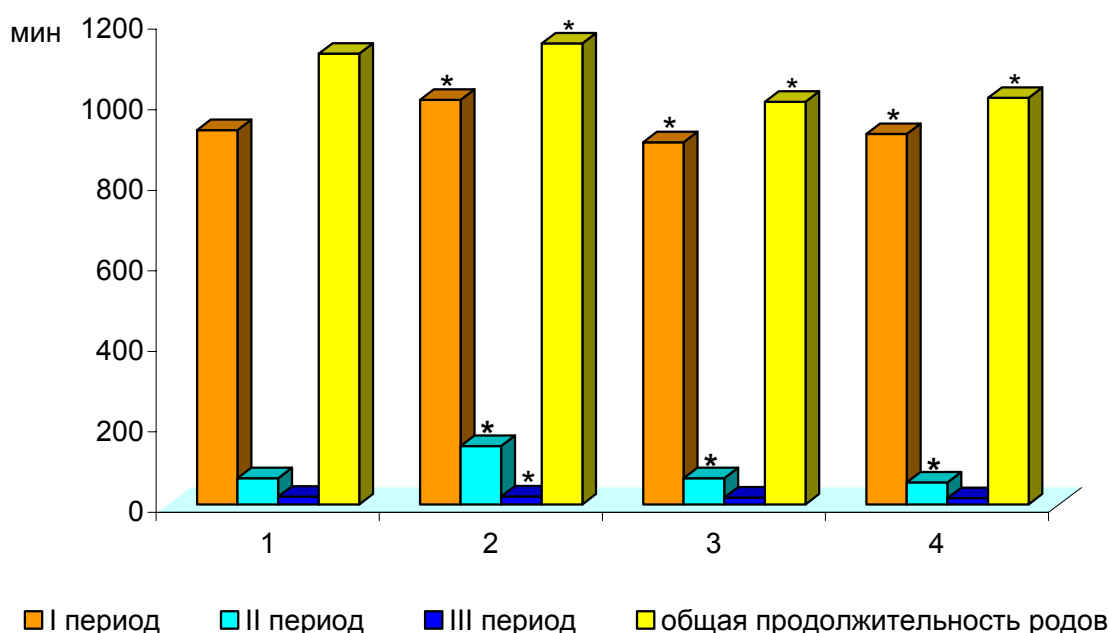
* – P<0,05, достоверно по отношению к первой группе

Методы родоразрешения обследованных

Ведение родов	Клинические группы			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Консервативное	94	22	30	30
Оперативное	8	6	-	-

Наименьшее время, который занял II период родов относился к женщинам, употребляющим к концу беременности молочную сыворотку. На втором месте были роженицы, проживающие на высоте 2500 м, с низким содержанием эстрогенов. Наиболее длительный II период был отмечен у рожениц, временно проживающих на высоте 2500 м и выше – 1 час 25 мин.

III период – последовый, был самым длинным у рожениц, временно проживающих на высоте 2500 м, далее – у рожениц с низким уровнем эстрогенов, проживающих на высоте 2500 м и у женщин г. Ош. Самый короткий III период наблюдался у женщин, употребляющих молочную сыворотку в конце беременности.



- 1 группа – беременные женщины, проживающие в г. Ош
 2 группа – беременные женщины, временно проживающие > 2500 м над ур. моря
 3 группа – беременные женщины, постоянно проживающие > 2500 м над ур. моря (с пониженным уровнем эстрадиола в крови)
 4 группа – беременные женщины, постоянно проживающие > 2500 м над ур. моря и употребляющие молочную сыворотку в III триместре беременности

* – $P < 0,05$, достоверно по отношению к I группе

Рис. 3. Продолжительность родов у обследованных женщин

Таким образом, общая продолжительность родов была максимальной у рожениц, временно проживающих на высоте 2500 м, далее у рожениц г. Ош и примерно одинаковым по времени у женщин с гипоэстрогемией и ограниченной диетой ($P < 0,05$).

Во время родов имели место различные осложнения. Наиболее часто наблюдались несвоевременное отхождение околоплодных вод, в основном у рожениц г. Ош, патологические кровотечения с небольшой кровопотерей, разрывы промежности и слабость родовой деятельности. У рожениц, временно проживающих в горных условиях наиболее частыми осложнениями были патологические кровотечения, слабость родовой деятельности (чаще первичное) и несвоевременное отхождение околоплодных вод. У рожениц – горянок (с гипоэстрогемией) на I месте из осложнений родов были небольшие кровотечения, достоверно чаще, чем в других группах, слабость родовой деятельности и в 2 случаях несвоевременное отхождение околоплодных вод.

За время наблюдения у исследованных женщин г. Ош родилось 102 ребенка. Из них 6 было недоношенных, 6 детей в состоянии I степени асфиксии. У женщин, временно проживающих на высоте 2500 м и выше родилось 28 детей, из них 8 недоношенных, 4 – с I степенью асфиксии, 2 – II степени и 2 – с родовой травмой; у женщин-горянок с гипоэстрогемией родилось 30 детей, из которых 3 были недоношенными, 2 – в состоянии асфиксии I степени. У женщин-горянок, употреблявших молочную сыворотку в конце беременности, родилось 30 детей, из них 1 недоношенный, 1 – с I степенью асфиксии. Всем новорожденным в состоянии асфиксии проведен комплекс успешных реанимационных мероприятий.

Анализ антропометрических данных у исследуемых новорожденных показал, что наибольший средний вес детей наблюдается у женщин г. Ош, наименьший – у женщин-горянок, употреблявших молочную сыворотку к концу беременности. Аналогичные изменения отмечены и со стороны таких показателей, как рост плода и окружность головки (табл. 3).

Таблица 3

Антропометрические данные новорожденных

Показатели	I группа, n=102	II группа, n=28	III группа, n=30	IV группа, n=30
Вес плода, гр	3400,2±113,7	3200,7±93,6	2992,0±95,3*	2800,0±112,0*
Рост плода, см	52,2±1,1	50,2±2,1	49,0±0,3*	48,9±1,3*
Окружность головки, см	36,2±0,3	35,7±0,9	34,2±0,6*	33,0±0,5*
Окружность груди, см	35,9±0,7	37,3±0,37*	35,0±0,45	34,5±0,37

* – $P < 0,05$, достоверно по сравнению с I группой

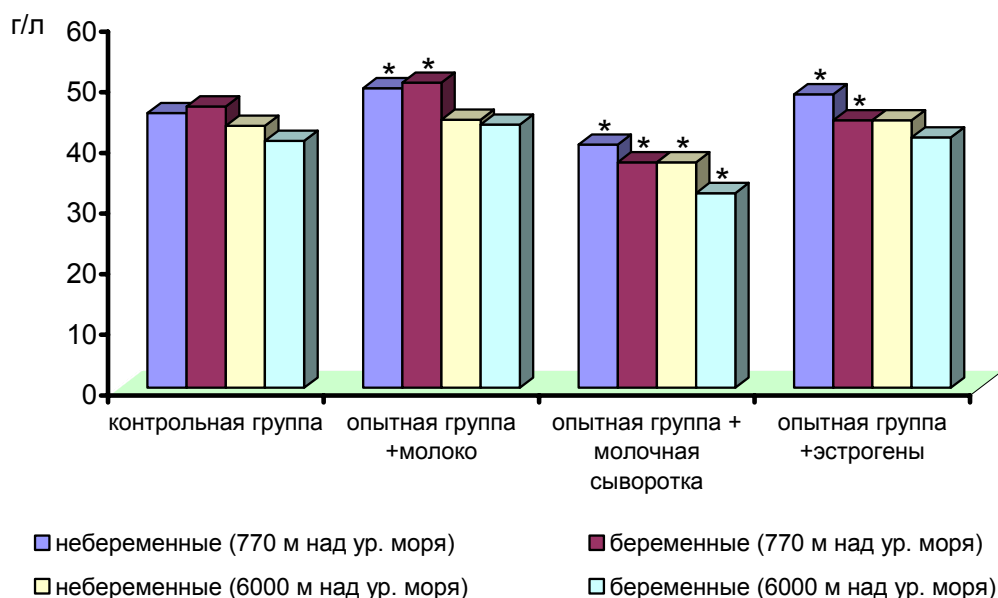
Результаты моделирования на животных состояния гипоэстрогемии и гипокальциемии

Подъем животных в барокамере негативно отражаются на прибавке их веса. Масса животных, которые получали во второй половине беременности молочную сыворотку, уменьшилась.

На первом этапе нами подтвержден известный факт, что беременность сопровождается развитием относительной гипокальциемии и достоверным снижением кальция в кости и впервые показано, что подъем в барокамере, особенно беременных животных, также приводит к заметному снижению кальция в крови и костях (табл. 4).

У животных, которых кормили молочной сывороткой происходило значительное уменьшение кальция в крови и костях у беременных и небеременных животных, особенно на фоне барокамерных тренировок. Введение экспериментальным животным эстрогена увеличивает содержание кальция в костях и уменьшает процесс его снижения в крови и костях у беременных животных.

Было важно проследить какую часть кальция составляет его ионизированная форма, так как известно, что почти 50% кальция в крови связана с альбумином плазмы. У животных при беременности происходит увеличение азота мочевины и в небольшой степени уровня альбумина (рис. 4). Под влиянием барокамерных тренировок увеличивается азот мочевины и уменьшается альбумин плазмы крови. При молочной диете у беременных и небеременных животных азот мочевины и альбумин в плазме крови увеличивается.



* – $P < 0,05$, достоверно по сравнению с контрольной группой

Рис. 4. Динамика изменения альбумина плазмы крови у животных при воздействии гипобарической гипоксии

Таблица 4

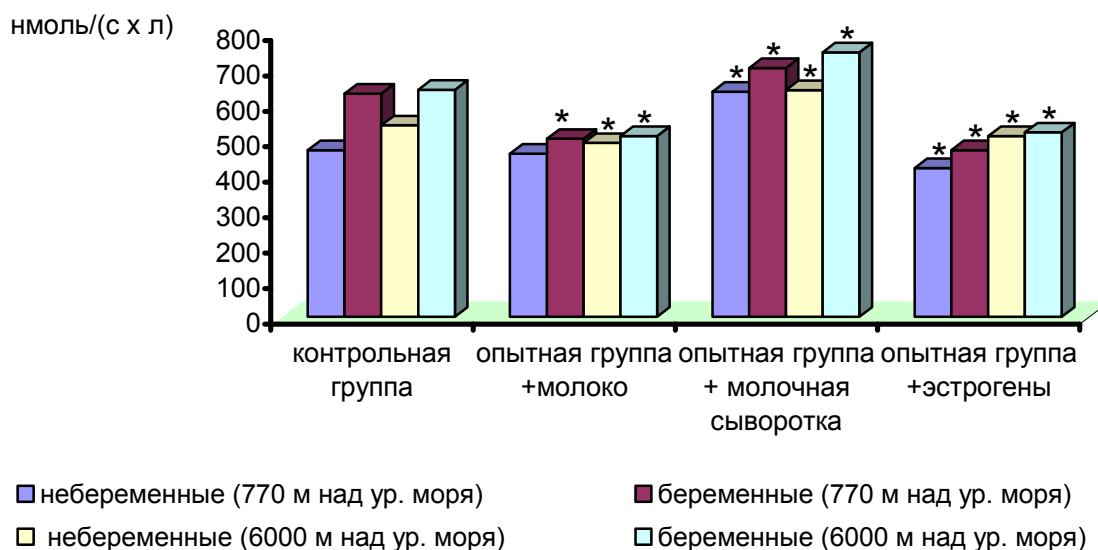
Динамика изменения содержания кальция в крови и костях у животных при воздействии гипобарической гипоксии

Показатели	Низкогорье, 770 м над ур. моря				Барокамера, 6000 м над ур. моря			
	Небеременные, n=30		Беременные, n=29		Небеременные, n=27		Беременные, n=28	
	Са в крови, моль/л	Са в кости, мг/г	Са в крови, моль/л	Са в кости, мг/г	Са в крови, моль/л	Са в кости, мг/г	Са в крови, моль/л	Са в кости, мг/г
Контрольная группа	2,46± 0,02	216,6 ±3,3	2,0± 0,01	200,1± 3,2	2,1 ±0,02	195,1± 2,2	1,9± 0,01	180,4 ±2,2
Опытная группа +молочная диета	2,81± 0,02*	245,7± 4,4*	2,4 ±0,01*	205,4 ±1,2	2,3± 0,01*	200,1± 1,7	2,0 ±0,02	194,1 ±3,1*
Опытная группа +молочная сыворотка	2,0± 0,01*	184,3 ±7,1*	1,4± 0,05*	170,1± 2,2*	1,2± 0,01*	140,5± 7,4*	1,0± 0,01*	126,3 ±2,1*
Опытная группа +эстрогены	2,95± 0,03*	250,3± 2,2*	2,8± 0,01*	208,4 ±7,7	2,7± 0,03*	206,4 ±11,2	2,75± 0,04*	200,4± 1,7*

* – P<0,05, достоверно по отношению к контрольной группе

Нами установлено, что с развитием беременности у животных увеличивается уровень креатинина и щелочной фосфатазы (ЩФ) (рис. 5).

Аналогичные изменения, но несколько более выраженные, развиваются у животных при подъеме в барокамере. Молочная диета увеличивает уровень креатинина и снижает концентрацию ЩФ в крови у беременных животных, находящихся в низкогорных условиях. У животных, которых подвергали барокамерной тренировке имеется тенденция к повышению уровня креатинина, а ЩФ – к понижению. На уровень креатинина и ЩФ оказывает влияние диета с молочной сывороткой – наблюдается достоверный рост, особенно у беременных животных, ЩФ в крови и статистически достоверное снижение креатинина. Интересно отметить, что барокамерная тренировка у беременных животных на фоне низкокалорийной диеты приводит к значительному увеличению ЩФ.



* – $P < 0,05$ достоверно по сравнению с контрольной группой

Рис.5. Динамика изменения щелочной фосфатазы у животных при воздействии гипобарической гипоксии

Введение эстрогенов уменьшает показатель ЩФ, оставляя без изменения уровень креатинина. При дополнительном действии барокамерной гипоксии уровень креатинина практически не отличается от исходных данных, а ЩФ снижается в небольшой степени.

Изучение содержания креатинина и щелочной фосфатазы в крови было важно в связи с тем, что креатинин отражает состояние клубочковой фильтрации почек (возможность потери кальция с мочей), а щелочная фосфатаза – процессы, катализирующие гидролиз сложных эфирных связей фосфорной кислоты и органических соединений, в частности, увеличение щелочной фосфатазы связывают с ростом количества остеобластов и процессом остеомалации.

Сочетание диеты с молочной сывороткой и регулярных подъемов в барокамере приводит к выраженному снижению уровня эстрадиола в крови у беременных и небеременных животных (табл. 5).

Что касается молочной сыворотки – ее характерной особенностью является то, что она содержит все ингредиенты молока, но в значительно меньшем количестве, в частности, содержание белка в сыворотке меньше в 8 раз, жиров в 4, кальция в 2 раза и т.д. В то же время содержание воды, углеводов и фосфора (!) практически не отличается от состава цельного молока. Интересен и тот факт, что в молочной сыворотке содержатся самые необходимые организму, тем более беременной женщине, микро- и макроэлементы – железо, кобальт, медь, цинк и почти все известные витамины.

Таблица 5

Динамика изменения содержания эстрадиола в сыворотке крови у животных при воздействии гипобарической гипоксии

Показатели	Низкогорье, 770 м над ур. моря		Барокамера, 6000 м над ур. моря	
	небеременные	беременные	небеременные	беременные
	Эстрадиол, пмоль/л	Эстрадиол, пмоль/л	Эстрадиол, пмоль/л	Эстрадиол, пмоль/л
Контрольная группа, n=30	320,3± 3,1	595,3± 2,9	300,7± 3,3	410,7 ±12,1
Опытная группа +молоко, n=29	340,1 ±3,2*	510,7± 3,1*	310,3 ±7,2	420,3 ±12,2
Опытная группа +молочная сыворотка, n=27	300,1 ±2,1*	500,7± 3,1*	280,7± 2,1*	300,7± 3,6*
Опытная группа +эстрогены, n=28	321,7± 19,4	603,4± 13,2	317,8± 16,7	405,3± 14,1

* – P<0,05 достоверно по отношению к контрольной группе

Поэтому было важно проследить, как влияют изучаемые нами факторы, в сочетании с барокамерной гипоксией, на анатомические размеры костей. При подъеме интактных животных в барокамере наблюдается тенденция к увеличению диафиза бедренной кости в передне-заднем и боковом размерах, более значительному у животных в состоянии беременности.

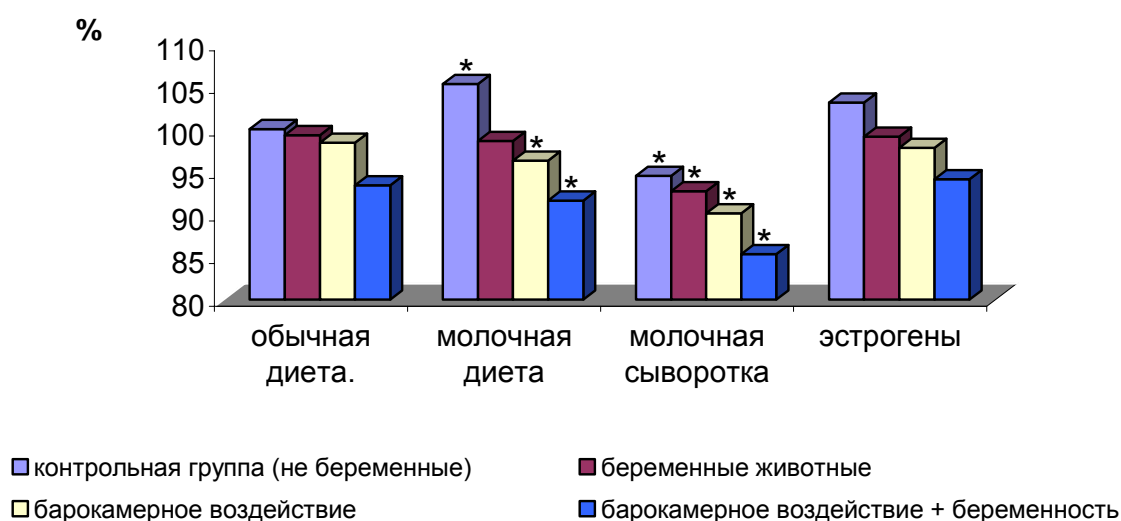
Молочная диета, богатая кальцием и другими элементами, позволяет сохранить размеры костей в исходных границах, даже при действии барокамерной гипоксии на беременных животных.

У животных, находящихся на ограниченной диете (молочная сыворотка) к концу эксперимента происходит достоверное снижение роста диафиза бедренной кости в передне-заднем и боковом размерах. При беременности это замедление еще более значительно. Дополнительное воздействие барокамерной гипоксии приводит к уменьшению диафиза в 2-х проекциях ($P < 0,05$).

Питание животных молочной сывороткой приводило к снижению массы бедренной кости, особенно значительно во время беременности (табл. 6).

Дополнительная нагрузка в виде барокамерной гипоксии снижала еще в большей степени массу бедренной кости. В опытной группе, где искусственно повышалась концентрация эстрадиола, наблюдалось достоверное увеличение массы и объема бедренной кости. Во время беременности масса бедренной кости увеличилась в меньшей степени, чем у небеременных животных. Схожие изменения наблюдались и при подъеме беременных и небеременных животных в барокамере, но прирост массы и объема бедренной кости был выражен в меньшей степени, чем у животных в низкогорной серии экспериментов.

Изучение плотности кости, которая прямо пропорциональна весу ее сухой части и обратно пропорциональна объему кости показало, что у животных при молочной диете и введении эстрадиола она увеличивается (рис. 6).



* – $P < 0,05$, достоверно по отношению к контрольной группе

Рис. 6. Динамика изменения плотности кости у животных при воздействии гипобарической гипоксии

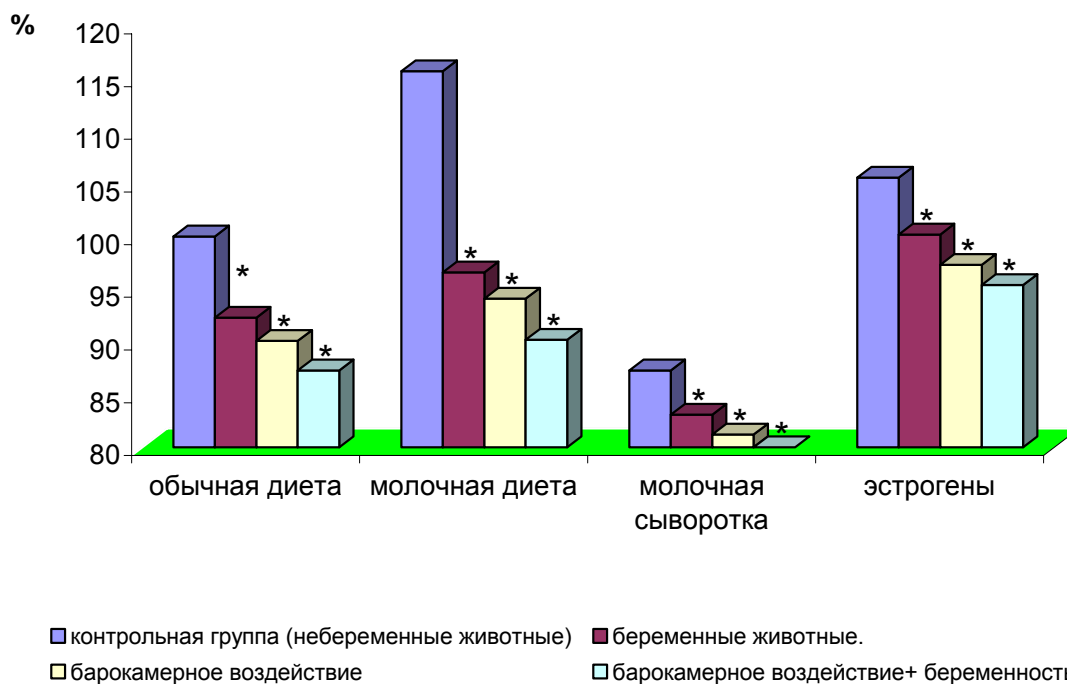
Динамика массы и объема бедренной кости у животных при воздействии гипобарической гипоксии

Показатели	Низкогорье, 770 м над ур. моря				Барокамера, 6000 м над ур. моря			
	небеременные		беременные		небеременные		беременные	
	Масса, мг	Объем, мм ³	Масса, мг	Объем, мм ³	Масса, мг	Объем, мм ³	Масса, мг	Объем, мм ³
Контрольная группа	240 ±3,4	320± 2,9	235± 2,1	325± 4,4	230,1 ±2,7	325,4 ±6,9	200,1± 3,1	326,3± 5,2
Опытная группа + молоко	260,0 ±2,4*	335,3± 3,1*	246,1± 3,7	336,4± 5,1	237,2 ±3,7	240,4± 3,6*	215,4± 2,0*	330,7± 1,9
Опытная группа + молочная сыворотка	200,1± 2,2*	319,7± 3,4	186,9± 3,2*	324,3± 2,7	195,6 ±3,4*	322,7± 9,7	170,3± 2,1*	318,4 ±2,0
Опытная группа +эстрогены	265,9 ±2,2*	345,4± 2,7*	250,9± 1,9*	350,7± 3,2*	240,7 ±2,7	343,9± 1,7*	220,7± 4,2*	339,4± 3,2*

* – P<0,05 достоверно по отношению к контрольной группе

При беременности и барокамерном воздействии плотность кости уменьшается, причем особенно выражено у животных, находящихся на ограниченной пищевой диете (молочная сыворотка). Наименьшая плотность кости имеет место при сочетании ограниченной кальцием диеты, барокамерной гипоксии и беременности. Интересно отметить, что у животных, получающих эстрогены и находящихся на молочной диете, при всех воздействиях происходит лишь недостоверное понижение плотности кости.

Во время беременности или барокамерной гипоксии, а также при сочетании этих двух указанных факторов уменьшается минеральная насыщенность кости. У животных на молочной диете или при введении эстрогенов происходит достоверное увеличение минеральной насыщенности кости у контрольных животных, что в какой-то степени нивелирует последствия беременности и барокамерного воздействия. Минеральная насыщенность кости уменьшается у животных, в рационе которых была молочная сыворотка (рис. 7).

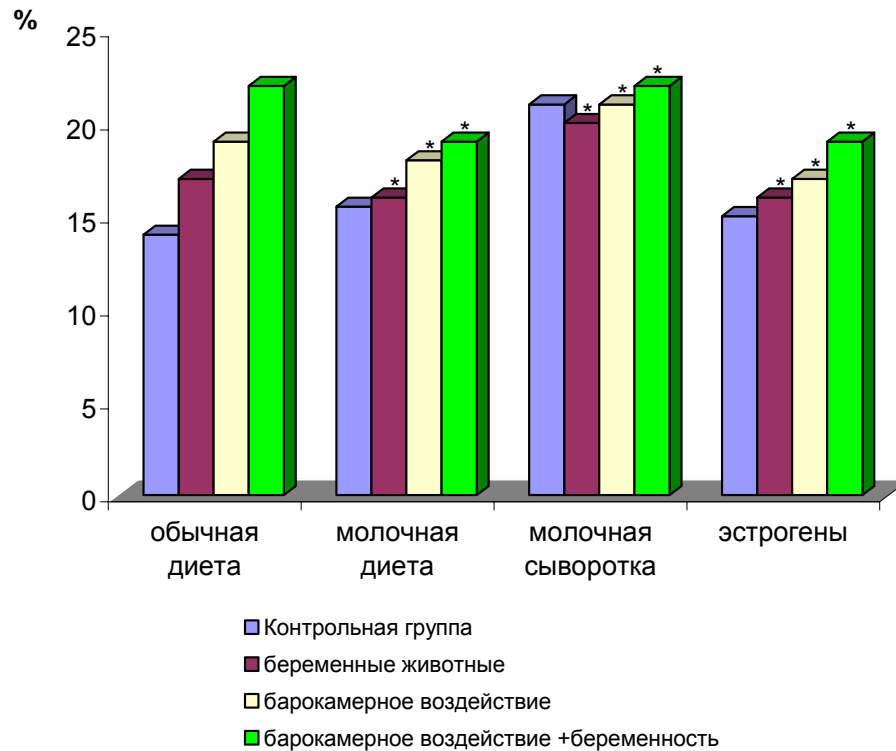


* – $P < 0,05$, достоверно по отношению к контрольной группе

Рис. 7. Динамика изменения минеральной насыщенности кости у животных при воздействии гипобарической гипоксии

Уменьшение уровня эстрогенов в крови приводит к снижению уровня кальция в костях, в результате чего происходит изменение плотности и минеральной насыщенности кости и, соответственно, изменяется процентное содержание воды в костях. Установлено, что содержание жидкости увеличивается при беременности и при воздействии гипоксии. Наибольшее количество жидкости накапливается в костях у животных при сочетанном

воздействии – барокамерные подъемы + беременность. Молочная диета в какой-то степени увеличивает плотность кости, уменьшая содержание жидкости в костях. Наибольшее количество жидкости накапливается в костях, когда животные питаются молочной сывороткой, особенно при воздействии гипоксии на беременных животных. Введение эстрогенов изменяет содержание минеральных веществ в кости и препятствует значительному накоплению жидкости в костях при различных воздействиях (рис. 8).



* – $P < 0,05$ достоверно по отношению к контрольной группе

Рис. 8. Динамика процентного содержания воды в костях у животных при воздействии гипобарической гипоксии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ существующей литературы по горной медицине показывает, что те лица, предки которых на протяжении многих поколений проживали в горной местности, способны противостоять экстремальным факторам гор. Причем перестройка адаптационных механизмов происходила не только со стороны системы кровообращения, дыхания, газотранспортной системы, но и со стороны репродуктивной системы. Постоянное проживание в условиях высокогорья обусловило развитие таких адаптационных механизмов, которые обеспечили нормальное течение беременности, родов и развитие ребенка.

Эти данные мы объясняем с позиций известных механизмов о роли эстрогенов в организме, которые опосредовано влияют на процессы гидроксирования витамина D в почках и оказывают антикатаболическое действие на костную ткань, а их недостаток приводит к повышению активности остеокластов, уменьшению синтеза белковой матрицы кости и, как следствие, размягчению костей таза и увеличению его акушерских размеров.

При этом здоровые беременные женщины-горянки имеют достаточный резерв компенсаторно-приспособительных реакций для сохранения кальций-фосфорного гомеостаза, а регуляторные механизмы обеспечивают адекватное перераспределение витаминов, минералов и микроэлементов между тканями матери, плаценты и плода.

В результате действия гипоксии и молочной диеты с низким содержанием кальция происходит изменение минерального обмена во время беременности, что сказывается не только на костных тканях женщины, но и на развитие плода, а также на рождении детей с симптомами меньшей минерализации костей черепа.

Но снижение костной массы при беременности, установленное в наших исследованиях (клинические и экспериментальные наблюдения) недостаточно для того, чтобы говорить об остеопорозе, поэтому корректнее было бы относить эти изменения к остеопении. Ее выраженность нарастает с увеличением срока беременности на фоне изучаемых нами факторов.

Таким образом, под влиянием гипоэстрогемии или при употреблении молочной сыворотки у женщин-горянок облегчается течение родов за счет увеличения истинной конъюгаты таза и уменьшения окружности головки плода. Основные патофизиологические изменения, происходящие в организме беременных женщин, находят подтверждение в модельных экспериментах.

ВЫВОДЫ

1. У женщин-горянок под влиянием высокогорных факторов развивается гипоэстрогемия, приводящая к компенсаторной гипокальциемии.

2. Установлено нормальное течение беременности и родов и меньшая травматизация плода у женщин-горянок с гипоэстрогемией и гипокальциемией, чем у женщин с нормальными (равнинными) показателями уровня кальция и эстрадиола.

3. Использование женщинами-горянками диеты с низким содержанием кальция облегчает процесс родов за счет увеличения размеров истинной конъюгаты и уменьшения окружности головки плода.

4. Модельные эксперименты на животных подтверждают клинические наблюдения о перестройке костной системы у беременных при гипоэстрогемии и гипокальциемии, развившихся при действии гипоксии или кормлении животных пищей с низким содержанием кальция.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Исраилова З.А., Ташиева Г.С., Уметова Ж.А., Баранова И.Е., Мирбабаева С.А. Изучение факторов, определяющих репродуктивное здоровье женщин Ошской области // Вестник Ош ГК. – 2006. – №5. – С. 127-129.

2. Ташиева Г.С., Уметова Ж.А., Мирбабаева С.А. Минеральная плотность костной ткани в динамике неосложненной беременности у женщин южного региона Кыргызстана // Вестник ОшГУ. – 2006. – №5. – С. 149-151.

3. Ефремов М.М., Ташиева Г.С., Мирбабаева С.А. Особенности нейрогуморальной регуляции менструального цикла в пубертатном периоде у девочек-подростков г. Ош // Вестник ОшГУ. – 2006. – №5. – С. 152-154.

4. Ташиева Г.С. Влияние кальциевого обмена на костную систему у беременных женщин, проживающих в горной местности // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2006. – Т. 12. – №1. – С. 58-59.

5. Ташиева Г.С. Состояние костной системы и общий соматический статус у беременных женщин, проживающих в горных условиях // Известия вузов. – 2005. – №5. – С. 148-150.

6. Ташиева Г.С. Влияние уровня эстрадиола на течение беременности и состояние плода у животных при действии барокамерной гипоксии // Известия вузов. – 2005 – №5. – С. 44-46.

7. Ташиева Г.С. Динамика щелочной фосфатазы и кальция плазмы крови у женщин репродуктивного возраста, проживающих в условиях высокогорья // Медицина. – 2006. – №1. – С. 46-48 (Казахстан).

8. Тухватшин Р.Р., Ташиева Г.С., Абдылдаев А. А., Исупова А.А. Состояние здоровья жителей пгт Минкуш Кыргызской Республики // Вестник КРСУ. – 2007. – №3. – С. 18-22.

Бумага офсетная 80 гр. Формат А5.
Отпечатано на ризографе.
Тираж 100 экз.

Отпечатано в Издательском Центре КГМА
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92, тел. 54 80 21