

РОЛЬ СОСТАВА ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД В СТРУКТУРЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

© М.Н. Мочалова, В.А. Мудров, А.А. Мудров

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита

Для цитирования: Мочалова М.Н., Мудров В.А., Мудров А.А. Роль состава околоплодных вод в структуре перинатальной патологии // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 2. — С. 95–108. <https://doi.org/10.17816/JOWD68295-108>

Поступила: 24.01.2019

Одобрена: 26.02.2019

Принята: 18.03.2019

■ Состав околоплодных вод отражает процессы жизнедеятельности плода, что определяет его диагностическую ценность. Состав околоплодных вод изменяется при патологических состояниях как плода, так и маточно-плацентарного комплекса. Цель исследования заключалась в изучении роли состава околоплодных вод в структуре перинатальной патологии. В исследовании проанализированы и обобщены литературные данные зарубежных и отечественных авторов за период с 1977 по 2018 г. Определение роли состава околоплодных вод позволит оптимизировать тактику ведения беременности и родов.

■ **Ключевые слова:** состав околоплодных вод; состояние плода; гипоксия; дородовое излитие околоплодных вод; хориоамнионит; преждевременные роды.

AMNIOTIC FLUID COMPOSITION AND ITS ROLE IN PERINATAL PATHOLOGY

© M.N. Mochalova, V.A. Mudrov, A.A. Mudrov

Chita State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chita, Russia

For citation: Mochalova MN, Mudrov VA, Mudrov AA. Amniotic fluid composition and its role in perinatal pathology. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(2):95-108. <https://doi.org/10.17816/JOWD68295-108>

Received: January 24, 2019

Revised: February 26, 2019

Accepted: March 18, 2019

■ Amniotic fluid composition reflects vital processes in the fetus, which determines its diagnostic value. This composition varies under pathological conditions of the fetus and uteroplacental complex. The aim of the study was to investigate the role of amniotic fluid composition in perinatal pathology. This systematic review summarizes and critically analyzes foreign and domestic research data obtained from 1977 to 2018. Determining the role of amniotic fluid composition will optimize the management of pregnancy and childbirth.

■ **Keywords:** amniotic fluid composition; fetal condition; hypoxia; leaking amniotic fluid; chorioamnionitis; preterm delivery.

Введение

В настоящее время значительно расширились представления о качественном составе околоплодных вод (ОПВ) при физиологическом и патологическом течении беременности [1–3]. Однако роль состава ОПВ, служащих основной средой взаимодействия плодных и материнских тканей, в структуре перинатальной патологии изучена недостаточно, хотя вызывает не меньший интерес, чем формирование маточно-плацентарного комплекса [4]. Состояние плода и состав околоплодных вод тесно взаимосвязаны [3]. Между тем данное

утверждение следует считать правомочным для II и III триместров беременности. Определение «точки» происхождения амниотической жидкости (АЖ) в I триместре сопряжено с некоторыми сложностями. Вероятно, околоплодные воды представляют собой трансудат материнской плазмы, проходящий через хорион и амнион, или трансудат фетальной плазмы, проникающий через хорошо проницаемую кожу плода до того момента, как она подвергается кератинизации [3, 4], поэтому биохимический состав АЖ в I триместре относительно постоянен, наблюдаются лишь незначительные колебания

концентрации минеральных и органических веществ [4]. Изучение состава ОПВ на ранних сроках беременности носит прежде всего научный характер и не может быть использовано в клинической практике, так как не отражает в полной мере состояние плода. Начиная со II триместра беременности основным продуцентом АЖ становится плод. Трансмембранный обмен и заглывание околоплодной жидкости плодом, с одной стороны, а также продукция мочи и легочной жидкости — с другой, обеспечивают постоянство состава и объема АЖ [4]. Амниотическая жидкость выполняет одновременно несколько жизненно важных функций: транспортную и обменную; создание свободного пространства для роста и активных движений плода; защита от механических травм за счет эффекта амортизатора; предупреждение компрессии пуповины; поддержание температурного баланса; бактериостатический эффект [4–6]. Изучение состояния маточно-плодово-плацентарного комплекса с помощью рутинной сонографии в подобных случаях не позволяет заблаговременно диагностировать осложненное течение беременности и прогнозировать перинатальные исходы. С помощью определения высокоинформативных маркеров воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона- γ , ФНО- α) в АЖ удается выявить инфекционный процесс, протекающий внутриутробно, и корректировать тактику ведения беременности у данных пациенток. В сравнении с материнской плазмой околоплодные воды в норме гипотоничны, что создает условия для удаления избытка жидкости и регуляции трансмембранного обмена [4].

На сегодняшний день наиболее распространенным методом оценки состояния плода в интранатальном периоде является кардиотокография [4]. Однако в сомнительных случаях или если возникают сложности при интерпретации кардиотокограммы, требуется проведение дополнительных диагностических мероприятий. Наибольшей достоверностью обладает метод определения кислотно-основного состояния крови предлежащей части плода. Данный метод носит инвазивный характер, поэтому многие пациентки от него отказываются. В то же время исследование ОПВ с целью определения критериев гипоксии плода в Российской Федерации не применяется [7].

Таким образом, с точки зрения поиска предикторов перинатальной патологии перспективным представляется изучение биохимических, иммунологических и других характеристик АЖ, содержащей соединения не только плодового, но и плацентарного происхождения [8].

Анализ литературных данных зарубежных и отечественных авторов

Удельный вес околоплодных вод варьирует в зависимости от срока гестации (от 1,006 до 1,081), вязкость — 1,10–1,26, поверхностное натяжение 46,3–50,6 дин/см. На ранних сроках гестации АЖ имеет желтоватый оттенок, затем она становится более светлой и прозрачной, в конце беременности может быть мутной и опалесцирующей [4]. Е.А. Чернуха указывает, что мекониальные и опалесцирующие ОПВ чаще (30,82 %) наблюдаются при переносной беременности [9]. Цвет околоплодных вод зависит от содержания органических (белки, низкомолекулярные азотистые компоненты, углеводы, нейтральные липиды, фосфолипиды, пигменты, витамины, гормоны, ферменты, простагландины) и неорганических веществ, а также наличия клеточных элементов [3]. При центрифугировании ОПВ определяются клетки эпидермиса и сальных желез, а на более поздних сроках — волосы. Из гормонов в водах содержатся адреналин (76 мкмоль/л), норадреналин (59 мкмоль/л), тироксин (5,6 нмоль/л), эстриол (2,34 мкмоль/л), кортизол (200 нмоль/л) [10]. В околоплодных водах в растворенном виде содержатся кислород и углекислый газ, в них имеются все электролиты, которые присутствуют в крови матери и плода. С химической точки зрения ОПВ представляют собой коллоидный раствор сложного химического состава (табл. 1) [11].

Кислотно-основный состав АЖ изменяется в процессе беременности. Следует отметить, что рН амниотической жидкости коррелирует с рН крови плода [12]. Околоплодные воды в I триместре беременности имеют рН, равный $7,32 \pm 0,028$, среда — слабощелочная или близкая к нейтральной. Содержание минеральных веществ в АЖ составляет 0,71 %. Минеральные вещества наряду с органическими соединениями (прежде всего глюкоза и мочевины) определяют осмотическую концентрацию околоплодных вод (табл. 2) [4].

Авторы объясняют стабильность биохимического состава ОПВ в I триместре беременности неспособностью плода активно участвовать в обмене веществ. Примером служит высокий уровень глюкозы на фоне неспособности печени

Таблица 1 / Table 1

Состав околоплодных вод в течение беременности (по В.Н. Серову и др.) [11]
Amniotic fluid composition during pregnancy (from V.N. Serov et al.) [11]

Показатель	I триместр беременности	II триместр беременности	III триместр беременности
Осмоляльность, ммоль/кг	281 ± 12,5	272 ± 4,3	254 ± 16
Натрий, ммоль/л	136 ± 5,1	134 ± 3,4	125 ± 5,0
Хлор, ммоль/л	109 ± 3,9	107 ± 1,6	104 ± 3,7
Калий, ммоль/л	3,9 ± 0,18	4,0 ± 0,1	4,3 ± 0,4
Магний, ммоль/л	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,07	0,55 ± 0,17
Кальций, ммоль/л	1,67 ± 0,12	1,9 ± 0,21	1,9 ± 0,34
Мочевина, ммоль/л	3,8 ± 0,9	4,0 ± 0,8	6,3 ± 1,6
Глюкоза, ммоль/л	2,67 ± 0,65	2,0 ± 0,4	1,5 ± 0,5
Креатинин, ммоль/л	70 ± 9,0	88 ± 12,0	192 ± 44,0
Липиды, ммоль/л	90	121,6	138,2
Общий белок, г/л	5,0 ± 2,0	8,0 ± 4,0	3,0 ± 1,0
Альбумины, г/л	3,0 ± 2,0	5,0 ± 3,0	2,0 ± 1,0
pO ₂ , мм рт. ст.	56,2 ± 1,5	48,2 ± 0,5	43,0 ± 1,2
HCO ₃ , ммоль/л	16,7 ± 4,0	16,5 ± 1,6	13,5 ± 5,0

Таблица 2 / Table 2

Состав околоплодных вод в I триместре физиологически протекающей беременности (по В.Е. Радзинскому и др.) [4]
Amniotic fluid composition in the first trimester of normal pregnancy (from V.E. Radzinsky et al.) [4]

Показатель	Значение
pH	7,18–7,44
Бикарбонаты, ммоль/л	26,6 ± 1,9
pO ₂ , мм рт. ст.	7–25
Натрий, ммоль/л	134 ± 2,3
Калий, ммоль/л	3,85 ± 0,05
Кальций, ммоль/л	1,39 ± 0,17
Глюкоза, ммоль/л	3,12 ± 0,34
Билирубин, мкмоль/л	1,26 ± 0,12
Креатинин, ммоль/л	5,7 ± 1,04
Триглицериды, ммоль/л	0,36 ± 0,03
Мочевина, ммоль/л	0,21 ± 0,09
Щелочная фосфатаза, г/л	36,5 ± 12,27
Общий белок, г/л	1,93 ± 0,39

плода синтезировать гликоген из глюкозы [4]. По мере прогрессирования беременности концентрация глюкозы уменьшается с 2,94 ммоль/л при сроке 10–11 недель до 0,55 ммоль/л к концу доношенной беременности [9].

На фоне значительного увеличения количества ОПВ во II триместре беременности происходят интенсивные изменения биохимического состава. В частности, значительно снижается концентрация натрия, калия, кальция, глю-

Таблица 3 / Table 3

Концентрация протеинов и липидов в околоплодных водах во II и в III триместрах беременности, г/л (по О.В. Грищенко и др.) [3]

Amniotic fluid concentrations of proteins and lipids in the second and third trimesters of pregnancy, g/l (from O.V. Grishchenko et al.) [3]

Показатель	II триместр беременности	III триместр беременности
Общий белок	5,4 ± 0,29	3,9 ± 0,40
Альбумины	2,4 ± 0,16	2,0 ± 0,21
α1-Глобулины	0,3 ± 0,02	0,3 ± 0,03
α2-Глобулины	0,5 ± 0,03	0,4 ± 0,03
β-Глобулины	0,7 ± 0,04	0,5 ± 0,06
γ-Глобулины	1,3 ± 0,08	0,9 ± 0,08
Холестерин	0,1 ± 0,01	0,3 ± 0,04
Триглицериды	0,1 ± 0,01	0,3 ± 0,02

козы и увеличивается содержание других веществ (мочевины, ионизированного кальция и т. д.) [4]. В околоплодных водах присутствуют белки как материнского, так и плодово-плацентарного происхождения [13]. Они поддерживают онкотическое давление, постоянство pH, осуществляют транспортную функцию, выступают в качестве катализаторов, участвуют в иммунных реакциях и т. д. [13]. В АЖ по мере прогрессирования беременности на фоне повышения концентрации холестерина и триглицеридов снижается содержание общего белка, β- и γ-глобулинов (табл. 3) [3].

Содержание белка в ОПВ возрастает с увеличением срока гестации, однако в III триместре снижается. Данный факт, вероятно, является следствием повышенного потребления протеина тканями быстро растущего плода [2, 13].

Триглицериды и холестерин участвуют в формировании сурфактанта [13]. Большое диагностическое значение имеет также обнаружение в амниотической жидкости фосфолипидов, которые входят в состав сурфактанта. Для физиологически протекающей доношенной беременности характерно оптимальное соотношение между концентрацией в водах лецитина и сфингомиелина, равное 2 (соответственно). Подобное соотношение характеризует «зрелость» легких плода [12].

Важную роль в диагностике играет также определение концентрации α-фетопротеина. Этот белок вырабатывается в печени плода, а затем вместе с мочой попадает в околоплодные воды. Высокая концентрация этого белка свидетельствует об аномалиях развития преимущественно нервной системы плода [12].

Нормальный объем АЖ первоначально рассматривался как единственный показатель развития почек плода, но впоследствии рядом авторов была определена значимость концентрации некоторых органических и неорганических веществ в околоплодных водах [12, 13]. Кроме того, согласно W.E. Grupe и G.P. Shackelford результатов эхографического исследования недостаточно для оценки функции почек плода [14–16]. Известное диагностическое значение имеет определение в ОПВ содержания креатинина, которое отражает степень зрелости почек плода [12]. К моменту срочных родов значения указанного показателя достигают $133,36 \pm 5,8$ мкмоль/л [2, 13]. Концентрация креатинина в околоплодных водах, коррелирующая с общей зрелостью плода, составляет 1,5–2,0 мг/дл [14, 17]. Концентрация креатинина 1,75 мг/дл и более значимо коррелирует с гестационным возрастом 37 недель или более [14, 18]. Согласно F.R. Oliveira et al. концентрация β2-микроглобулина, глюкозы и мочевой кислоты имеет значимую корреляцию с креатинином и гестационным возрастом ($r > 0,6$). Мочевина, калий и фосфор умеренно коррелируют со степенью зрелости почек плода ($r > 0,5$). Уровни N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы, натрия, альбумина и осмоляльности слабо коррелируют с изучаемыми автором параметрами ($r < 0,5$) [14]. Между тем при интерпретации коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона исследуемых параметров и степенью зрелости почек плода отсутствует тесная связь по шкале Чеддока, что не позволяет использовать данный метод в качестве скринингового [19]. В случаях же эхографического подтверждения

Таблица 4 / Table 4

Зависимость состояния плода от состава передних околоплодных вод у рожениц (по Е.В. Мельник и др.) [13]
Fetal condition and the biochemical composition of amniotic fluid trapped in front of the head in women in labour
(from E.V. Melnik et al.) [13]

Показатель	Удовлетворительное состояние плода	Дистресс плода
Общий белок, г/л	6,25 (3,90–11,65)	4,50* (1,80–8,30)
Глюкоза, ммоль/л	0,71 (0,58–1,16)	0,93 (0,52–1,33)
Мочевина, ммоль/л	6,51 (5,16–7,60)	6,48 (4,36–7,87)
Креатинин, мкмоль/л	166,80 (136,15–199,05)	182,80 (140,00–208,50)
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	3,00 (1,95–6,60)	3,30 (1,10–4,30)
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	34,25 (25,45–113,35)	25,00 (14,10–60,00)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	203,85 (150,00–425,95)	292,20 (156,10–777,20)
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	59,05 (30,25–102,30)	30,20* (24,00–54,70)
Альфа-амилаза, Ед/л	199,8 (148,65–297,25)	156,60* (77,90–181,90)
Мочевая кислота, мкмоль/л	378,00 (293,50–448,50)	391,00 (280,00–410,00)
Холестерин, ммоль/л	0,23 (0,18–0,48)	0,17 (0,08–0,46)
Триглицериды, ммоль/л	0,15 (0,08–0,42)	0,05* (0,01–0,15)
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	0,09 (0,07–0,26)	0,16 (0,06–0,26)
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0,01 (0–0,01)	0,00 (–0,01–0,01)
Панкреатическая амилаза, Ед/л	10,50 (7,40–18,10)	7,90 (6,00–11,60)
Альбумин 1, г/л	1,40 (0,60–2,90)	1,00 (0,40–2,10)
Антистрептолизин О, Ед/мл	21,00 (13,00–29,00)	13,50 (6,00–21,00)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	933,75 (559,0–2346,2)	742,20 (388,7–1512,3)
Железо (Fe), мкмоль/л	4,46 (2,97–9,29)	2,56* (2,07–4,48)
Магний (Mg), ммоль/л	0,61 (0,60–0,78)	0,62 (0,58–0,88)
С-реактивный белок, мг/л	3,40 (2,35–6,20)	3,85 (2,90–6,20)
Ультрачувствительный С-реактивный белок, мг/л	0,1 (0–0,40)	0,15 (0,10–0,20)
Иммуноглобулин А (Ig A), г/л	0 (0,00–0,30)	0,00 (0,00–0,10)
Иммуноглобулин G (Ig G), г/л	0,31 (0,29–1,55)	0,56 (0,29–3,34)

Примечание. * $p < 0,05$.

пороков развития мочеполовой системы плода целесообразно определение концентрации натрия, β 2-микроглобулина и осмоляльности мочи для оценки необходимости установки катетера [14]. Согласно мнению ряда авторов увеличение концентрации креатинина в АЖ в сравнении со среднестатистическим значением отмечается при повреждении тканей на фоне острой и хронической гипоксии, задержки роста плода, а также при запоздалых и/или осложненных родах [2, 13, 20, 21].

Наибольшее практическое значение имеет определение особенностей состава ОПВ при дистрессе плода в интранатальном пери-

оде. Данный факт обусловлен доступностью околоплодных вод для анализа, а также высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений, возникающих в процессе родов. Первоочередным для диагностики дистресса плода является анализ передних околоплодных вод (табл. 4) [13].

Таким образом, для дистресса плода в интранатальном периоде характерно изменение содержания в АЖ общего белка, γ -глутамилтрансферазы, α -амилазы, триглицеридов и железа. Низкая концентрация общего белка в АЖ при гипоксии плода может быть обусловлена снижением его биосинтеза в организ-

ме матери или плода либо потерей вследствие развития преэклампсии, острой кровопотери, инфекционных осложнений и т. д. [13, 20, 22]. Низкий уровень γ -глутамилтрансферазы при дистрессе плода отражает нарушение транспорта и биосинтеза аминокислот у плода накануне родов. Снижение α -амилазы в ОПВ служит предиктором нарушения функции почек, уменьшения количества выделяемой мочи. Кроме того, при недостатке α -амилазы нарушается усвоение углеводов. Триглицериды наряду с глюкозой, белками и свободными жирными кислотами обеспечивают энергетические потребности фетоплацентарной системы, поэтому снижение их концентрации усугубляет процесс гипоксии, запуская, таким образом, механизм «гипоксического re-entry» [13, 23]. По мнению Е.В. Мельник и др., уровень глюкозы менее 0,27 ммоль/л свидетельствует о развитии внутриутробной инфекции [13]. Однако исследование R.S. Gibbs и P. Duff указывают на недостаточную информативность данного показателя [24]. Низкое содержание железа в АЖ косвенно отражает уровень данного микроэлемента в организме матери или плода, указывает на наличие гипоксии, связанной преимущественно с недостатком субстрата для проведения окислительно-восстановительных реакций [13]. Данные изменения состава ОПВ могут означать на снижение резерва компенсаторных реакций у плода, что зачастую приводит к развитию дистресса в интранатальном периоде и последующей асфиксии у новорожденного [13].

Согласно данным Л.М. Сайфиддиновой повышение показателей креатинина (более $134 \pm 5,08$ мкмоль/л), мочевины (более $3,40 \pm 0,05$ мкмоль/л), белка (более 2,8 г/л) и билирубина (более 10 мкмоль/л) в сочетании с низкими показателями рН (менее 7,1) свидетельствует о метаболическом ацидозе плода [21]. В.Н. Моисеева и др. сообщают о развитии выраженной гипоксии плода при рН околоплодных вод менее 6,9 [25]. По мнению Л.М. Сайфиддиновой, любое изменение уровня эстрадиола и кортизола в АЖ может говорить об ухудшении состояния плода в процессе родов. Повышение уровня данных гормонов происходит на фоне дистресса плода в интранатальном периоде в то время, как снижение этого уровня указывает на длительные и глубокие метаболические изменения гомеостазе плода в период беременности. Снижение концентрации плацентарного лактогена в АЖ

отмечается при рождении маловесного плода, увеличение — при развитии дистресса в процессе рождения крупного плода [21].

По данным Е.В. Мельник и др., в процессе родов повышается концентрация следующих биохимических параметров: мочевой кислоты, ультрачувствительного С-реактивного белка, иммуноглобулина G [13]. Повышение концентрации мочевой кислоты в ОПВ может происходить на фоне физического напряжения, повреждения тканей, длительного «тканевого» голода, а также распада клеточных элементов. Ультрачувствительный С-реактивный белок относится к белкам острой фазы воспаления, увеличение его концентрации может происходить на фоне развития схваток, физического перенапряжения, развития инфекционного процесса и т. д. [13]. Иммуноглобулин G, отвечая за гуморальный иммунитет, активно транспортируется в амниотическую полость через плаценту из плазмы матери, обеспечивает антибактериальную, антигрибковую и противовирусную защиту в процессе родов, сопряженных с высоким уровнем альтиерации [13].

Активность щелочной фосфатазы в ОПВ значительно выше, чем в сыворотке крови матери, и со сроком беременности повышается, достигая максимума к моменту родов. При гипоплазии плаценты и/или нарушении ее функции происходит снижение активности щелочной фосфатазы, уменьшается доля данного плацентарного изофермента в общей фосфатазной активности [13, 26]. Некоторые авторы, напротив, полагают, что при развитии осложнений беременности (плацентарная недостаточность, гипоксия плода, преэклампсия и т. д.) в ОПВ концентрация щелочной фосфатазы повышается [13, 27, 28].

Согласно исследованию Е.В. Шилкиной об ухудшении состояния плода свидетельствует уровень лактата в околоплодных водах более 10,7 ммоль/л, о декомпенсации состояния — более 12,5 ммоль/л [7], при этом Т.В. Буркова рекомендует для верификации интранатальной гипоксии плода определять содержание лактата в АЖ в первом периоде родов экспресс-методом, при этом критическим значением автор считает уровень лактата 10,0 ммоль/л и более. Сравнительный анализ диагностической эффективности амперометрической и колориметрической (с помощью тест-полосок) методик определения концентрации лактата в АЖ показал их идентичность. Между тем исследователь считает оптимальным колори-

метрический метод в связи с большей точностью ($t = 2,01$; $p = 0,04$), простотой применения (тест-полоски) и экспресс-результатом. При наличии сомнительного или патологического типа кардиотокограммы при содержании лактата в АЖ $> 0,06$ ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина, определенного биохимическим методом, или $> 10,0$ ммоль/л, определенного экспресс-методом, следует провести кесарево сечение в экстренном порядке [29]. Исследования О.Н. Фильчаковой свидетельствуют о чувствительности и специфичности прогноза развития гипоксии плода более 86 % в интранатальном периоде на сроке гестации 41 неделя и более при сочетании значения short-term variation (STV) кардиотокографии ниже 4 м/с и уровня лактата 0,05 ммоль/л и более на 1 мкмоль/л креатинина в АЖ. Содержание в АЖ матриксной металлопротеиназы-1 более 160 фг/мл на 1 мкмоль/л креатинина позволило автору с высокой долей значимости ($p = 0,004$) прогнозировать церебральную ишемию у новорожденных в раннем неонатальном периоде. Чувствительность метода составляет 92 %, специфичность — 96 % [30].

По данным В.Е. Радзинского, существует высокая степень корреляции между уровнем билирубина в ОПВ и исходом при гемолитической болезни плода. Амниотическую жидкость исследуют путем спектрофотометрии: определяют степень поглощения на волне 450 нм, сравнивают полученные результаты с нормативной шкалой Liley. Точность анализа снижается при попадании в околоплодные воды мекония и крови. Для устранения данного артефакта перед исследованием следует обработать АЖ хлороформом. Наибольшая информативность метода отмечается после 26 недель гестации при серологическом конфликте по системе Rh и АВ0 [4, 9]. Кроме того, оптическая плотность билирубина, близкая к 0, указывает на то, что плод достиг достаточной зрелости и его печень способна связывать билирубин [9].

Амниотическая жидкость содержит большое количество белков, вырабатываемых эпителиальными клетками амниона, плодом и плацентой. Хотя многие белки АЖ уже идентифицированы и в настоящее время используются для обнаружения потенциальных аномалий плода, о функциях и принципах взаимодействия этих белков известно мало. Белковый профиль ОПВ отражает генотипическую конституцию плода и регулирует физиологическое взаимодействие между организмом матери и плода [31]. Протеомный спектр околоплодных вод при

физиологически протекающей беременности характеризуется появлением в III триместре транстиретина, кальгранулинов (А и В), которые не определяются во II триместре. Белковый профиль АЖ при задержке роста плода независимо от срока беременности характеризуется отсутствием эпидермального белка, связывающего жирные кислоты; белка-1, связывающего ИПФР; плацентарного лактогена; гаптоглобина; ретинол-связывающего белка-4 и пероксиредоксина-2 и появлением β -цепи фибриногена; цинк- α -2-гликопротеина; фрагмента ИПФРСБ-1; СОС37-подобного белка и NKG2D лиганда-2. О задержке роста во II триместре беременности сигнализируют следующие белки: гипокальцин-подобный белок-1 и белок-предшественник альфа-1-микроглобулина/бикунина. При преэклампсии не выявляют НАДФН-зависимую карбонилредуктазу-3; белок-1, связывающий ИПФР; эпидермальный белок, связывающий жирные кислоты; гаптоглобин; плацентарный лактоген; ретинол-связывающий белок-4, кальгранулины (А и В). Между тем при преэклампсии в ОПВ регистрируют содержание трех белков: С-участок каппа-цепи иммуноглобулина, супрессор метастазирования рака молочной железы-1, γ -глутаминциклотрансферазу. Супрессор метастазирования рака молочной железы-1 является белком, специфичным для развития преэклампсии, а цинк- α -2-гликопротеин — для задержки роста плода, что определяет их исключительную диагностическую ценность, по мнению В.О. Гунько [32].

Согласно данным Е. Machtejeviene et al. в качестве потенциальных биомаркеров преждевременного излития околоплодных вод можно рассматривать десять белков амниотической жидкости, а именно: витамин D-связывающий белок, цепь коллагена альфа-1(I), F-box протеина-40, синаптотагмин-подобный протеин-2, аполипопротеин В, клон NT2RP2001581 белка CDNA FLJ12769 fis, β -изоформу фосфатазной 2В-каталитической субъединицы серин/треонин-белка, I тип цитоскелета кератина-18, I тип цитоскелета кератина-19, К-глипикан [33].

В околоплодных водах имеются факторы, влияющие на свертывающую систему крови. К ним относятся тромбопластин, фибринолизин, а также факторы X и XIII. В целом АЖ характеризуются относительно высокими коагулирующими свойствами [12]. Околоплодные воды не обладают фибринолитической активностью, в них отсутствуют фибриноген, тром-

бин и протромбин. Амниотическая жидкость укорачивает время рекальцификации плазмы, уменьшает ингибиторный эффект гепарина в отношении свертывания, в то же время обладает противокоагулянтной активностью, которая связана с содержанием в ней тромбопластина, коллагена и других, пока не идентифицированных факторов [34].

Согласно исследованию Е.В. Спиридоновой особенность цитокинового баланса АЖ в 18 недель при физиологически протекающей беременности заключается в выраженной активности противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4 — 142,3 (113,7; 158,4) пг/мл; ИЛ-10 — 276,6 (232,1; 300,2) пг/мл), низкой активности провоспалительных цитокинов (концентрация интерферона- γ — 56,8 (11,8; 72,8) пг/мл, ФНО- α — 9,7 (1,2; 24,9) пг/мл) и остаточной реакции ИЛ-1 β — 0,38 (0,00; 0,52) пг/мл и ИЛ-2 — 0,08 (0,00; 4,28) пг/мл, NO²⁻/NO³⁻ — 52,1 (48,1; 58,7) мкмоль/л. Интраамниальные цитокиновые взаимодействия во время «второй волны» плацентации у пациенток с осложнениями беременности характеризуются снижением активности противовоспалительного цитокинового звена: ИЛ-4 — в 3,6 раза, ИЛ-10 — в 9,7 раза при преждевременном излитии околоплодных вод; в 1,8 и 4,3 раза соответственно при преэклампсии; в 2,4 и 3,5 раза соответственно при задержке роста плода. При этом содружественное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов отмечается только при преждевременном разрыве плодных оболочек и задержке роста плода. Реализация преждевременных родов и внутриутробного инфицирования сопровождается снижением противовоспалительной активности в околоплодной среде за счет ИЛ-4, ИЛ-10 и усилением активности провоспалительной составляющей за счет ИЛ-2, интерферона- γ при синергичном увеличении концентрации NO²⁻/NO³⁻. Реализации перинатального повреждения нервной системы при наличии факторов риска инфекционных осложнений в сроке до 18 недель предшествует снижение противовоспалительной активности амниотической жидкости (ИЛ-4, ИЛ-10), уменьшение концентрации NO²⁻/NO³⁻ и увеличение провоспалительной активности за счет ФНО- α . Автор указывает на прогностическую значимость изменений медианных концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона- γ , ФНО- α в АЖ на сроке беременности 18 недель: для преждевременных родов, которые впоследствии происходили на сроке

22–29 недель, для преэклампсии, развившейся до 28 недель, а также для многоводия, которое было диагностировано на сроке 22–24 недели гестации. Для формирования задержки роста плода и маловодия прогностических лимитов по срокам беременности авторы не отмечают. Определение общей антиоксидантной активности околоплодных вод во время второй волны плацентации, по данным Е.В. Спиридоновой, позволяет с точностью 61,5 % прогнозировать развитие осложнений беременности, связанных с дефектами плацентации [8]. Между тем точность прогноза, составляющая менее 70 %, в большей степени характеризует зависимость между разработанной моделью и изучаемым признаком как случайную [19]. Благодаря исследованиям Л.И. Дятловой и др. обнаружена прямая связь между повышением уровня диеновых конъюгатов в АЖ и преждевременным отхождением околоплодных вод. По мнению исследователей, избыточное образование гидроперекисей липидов, а также промежуточных продуктов липопероксидации является одним из основных патогенетических факторов истончения оболочек амниона, их нестойкости, снижения резистентности к действию биохимических и физических факторов. Авторы доказали, что повышение уровня диеновых конъюгатов ($56,4 \pm 4,62$ мкм/л), малонового диальдегида ($8,2 \pm 0,77$ мкмоль/л), суммарного количества перекисей ($763,3 \pm \pm 61,50$ мкмоль/л), общего антиоксидантного статуса ($3,4 \pm 0,25$ моль/л), активности супероксиддисмутазы ($302,5 \pm 18,1$ ед/л) и содержания церулоплазмينا ($1047 \pm 80,1$ мг/мл) в околоплодных водах приводило к преждевременному излитию околоплодных вод ($p < 0,05$) [35]. Активные формы кислорода (супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, перекись водорода) в данной ситуации обуславливают свободнорадикальную дестабилизацию биомембран клеток фетоплацентарного комплекса и вступают в активное взаимодействие с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) биологических мембран клеток (линолевой, линоленовой, арахидоновой). Отрыв атома водорода от молекулы ПНЖК в α -положении приводит к образованию перекисных радикалов, в дальнейшем образуются высокотоксичные продукты — альдегиды, кетоны, спирты, вызывающие необратимую деградацию клеток, межклеточного вещества фетоплацентарного комплекса и оболочек амниона [36]. По мнению исследователей, параллелизм возрастания

уровня провоспалительных цитокинов в околоплодных водах (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) также может выступать одним из диагностических и прогностических критериев угрозы дородового излития околоплодных вод и преждевременных родов. Преждевременное излитие ОПВ характеризуется увеличением уровня ИЛ-6 до $1,4 \pm 0,08$ пг/мл, ИЛ-8 до $59,2 \pm 4,6$ пг/мл, ФНО- α до $1,37 \pm 0,08$ пг/мл ($p < 0,001$) [37]. В.М. Болотских и др. доказали наличие корреляции между содержанием ИЛ-8 и ФНО- α в околоплодных водах и несвоевременным излитием ОПВ [38], а О.В. Ремнева указывает на наличие прямой корреляции между гипоксическим поражением центральной нервной системы плода и высокой концентрацией малонового диальдегида (в 1,8 раза выше нормы), низкой активностью супероксиддисмутазы (в 1,8 раза ниже нормы) и каталазы (в 2,6 раза ниже нормы) в АЖ [39].

З.В. Зенкина доказала факт реализации контрактильной активности матки за счет суммарного действия различных биоактивных компонентов. Повышение стимуляторов или снижение продукции любого ее ингибитора может стать причиной прерывания беременности. Ведущее место в инициации процесса родов автор отводит простагландинам. В околоплодных водах при ранних преждевременных родах изменения содержания биорегуляторов сократительной деятельности матки носили разнонаправленный характер: повышение содержания аннексина, кахектина, сосудисто-эндотелиального фактора роста А, активности фосфолипазы А₂, снижение уровня оксида азота, активности NO-синтазы при сохранении нормальной активности субъединицы р65 транскрипционного ядерного фактора «каппа-би». При преждевременных родах в профиле биорегуляторов ОПВ имели место высокий уровень кахектина, сосудисто-эндотелиального фактора роста А, высокая активность фосфолипазы А₂, наблюдалось снижение активности субъединицы р65 транскрипционного ядерного фактора «каппа-би», активности NO-синтазы и уровня NO [40]. Н.А. Друкер и др. сообщают, что снижение содержания холестерина и α -фетопroteина в ОПВ представляет собой своеобразный механизм регуляции плодом холестерина обмена как фактора «стратегии выживания», в частности при развитии задержки роста плода. В то же время преждевременные роды, как другой фактор данной стратегии, характеризуются иным метаболическим решением. Плод снижает выделение

в АЖ оксида азота, в результате чего замедляется выход Ca²⁺ из клеток миомерии на фоне усиленного поступления в эти клетки Ca²⁺, обусловленного значительным увеличением уровня кахектина [41].

По данным А.А. Никашиной, при развитии плацентарной недостаточности и задержке роста плода во II триместре беременности в ОПВ повышается концентрация метаболитов оксида азота NO_x ($9,81 \pm 0,99$ мкмоль/л) и NO-синтазы NOS ($7,7 \pm 1,7$ мкмоль/л), понижается активность аргиназы ($0,045 \pm 0,008$ мкмоль/мин · мг); при задержке роста плода на доношенном сроке беременности и преждевременных родах, напротив, понижается концентрация NO_x ($2,78 \pm 0,55$ мкмоль/л) и NOS ($6,23 \pm 0,9$ мкмоль/л) и повышается активность аргиназы ($0,033 \pm 0,003$ мкмоль/мин · мг). В норме концентрация аргинина составляет $35,7 \pm 2,37$ мкг/мл, пролина — $16,9 \pm 1,24$ мкг/мл, цитрулина — $7,3 \pm 0,68$ мкг/мл. Концентрация аргинина в АЖ повышается, а цитрулина снижается при развитии осложнений периода гестации (данные изменения неспецифичны). Уровень пролина повышается при наличии плацентарной недостаточности на доношенном сроке беременности, а при преждевременных родах и задержке роста плода понижается. Наибольшее увеличение продукции пероксинитрита ONOO⁻ отмечалось в случае развития плацентарной недостаточности на сроке 15–27 недель гестации ($259,9 \pm 20,2$ нмоль/мг). При осложненной доношенной беременности, а также преждевременных родах наблюдалась аналогичная динамика ($375,1 \pm 25,6$ нмоль/мг), уровень NO-глутатиона максимально повышался при задержке роста плода и преждевременных родах ($110,2 \pm 12,7$ нмоль/мг) [34].

Согласно Krishna Rao Maddipati et al. хориоамнионит характеризуется значительно более низкими концентрациями противовоспалительных и липидных медиаторов в околоплодных водах. Между тем уровень провоспалительных медиаторов повышен в два и более раза относительно физиологических родов. Уровень ИЛ-6 при нормальных родах, по их данным, составляет 1,08 (0,76–1,71) нг/мл. Авторы не обнаружили существенных различий в концентрации простагландинов у пациенток с хориоамнионитом и без него. Спонтанные роды в срок характеризуются повышенной экспрессией метаболизирующих ферментов полиненасыщенных жирных кислот, таких как циклооксигеназа-2, повышенной экспрессией

цитокинов и хемотаксисом лейкоцитов, что можно считать физиологической реакцией в ответ на родовой процесс [42].

Исследования Н.М. Рудик свидетельствуют о развитии респираторных расстройств у новорожденных, у которых в родах отмечалось увеличение поверхностного натяжения ОПВ [34]. По мнению Н.А. Каримовой, о субкомпенсированной форме плацентарной недостаточности и незрелости легких плода свидетельствует индекс стабильности околоплодных вод по Clements, равный $0,41 \pm 0,3$, коэффициент стабильности по Pattle — $0,39 \pm 0,6$ [43]. Имеются также данные о достаточной зрелости плода при значении осмотического давления АЖ 250 мОсм/кг [9].

Важную роль в оценке состояния плода играет определение в ОПВ мекония. Меконий — это переваренные плодом интестинальные эпителиальные клетки, волосы, слизь, амниотическая жидкость, желчь и вода. Меконий имеет зелено-черную окраску и вязкую консистенцию. Частицы мекония размером 5–30 мкм представляют собой разновидность гликопротеина, содержащего сиаломукополисахарид [44]. В состав мекония входят также секрет желудочно-кишечного тракта, вода, билирубин и желчные кислоты. При спектрофотометрической оценке первородный кал имеет наивысшую адсорбцию при 400–500 мкм [45, 46]. В клинической практике в недалеком прошлом широко использовали шкалу оценки цвета и густоты мекониальных околоплодных вод. Зеленоватая окраска оценивалась в 1 балл; зеленая — в 2 балла; желтовато-коричневая — в 3 балла. По консистенции выделяли жидкие (А), умеренно густые (Б) и густые (В) околоплодные воды. Жидкие мекониальные ОПВ соответствовали мекониокриту, равному менее 0,6 см, умеренно густые — 0,6–1,8 см, густые — более 1,8 см. Неблагоприятными в отношении развития синдрома мекониальной аспирации считались умеренно густые и густые (2Б, 2В, 3Б, 3В) околоплодные воды [47, 48]. По экспериментальным данным зарубежных авторов, компоненты мекония вызывают релаксацию гладкомышечной мускулатуры трахеи путем воздействия промежуточных продуктов обмена циклооксигеназы, белков и жирных кислот [45, 49]. Далее на фоне описанного химического воздействия развиваются морфологические изменения легочной ткани, обструкция дыхательных путей, нарушение газообмена и, как следствие, тяжелые респираторные расстройства, спазм сосудов

и изменения микроциркуляции в легких, что вызывает длительную легочную гипертензию и развитие экстрапульмональных шунтов [45]. В настоящее время отсутствуют федеральные клинические рекомендации, посвященные принципам ведения родов при наличии мекониальных околоплодных вод, поэтому тактика ведения беременности и родов при наличии мекониальных вод окончательно не определена, методы родоразрешения в данной ситуации также остаются спорными [45]. Т.В. Буркова, к примеру, с целью снижения тяжести перинатальных гипоксических поражений рекомендует проводить экстренное оперативное родоразрешение при излитии густых мекониальных околоплодных вод и задержке роста плода без учета других критериев оценки состояния фетоплацентарной системы [29].

В настоящее время благодаря изучению микробиоценоза амниотических вод была выдвинута гипотеза, что ряд отклонений в течение беременности и преждевременные роды могут быть обусловлены вялотекущим микробным воспалением в полости матки [50, 51]. Е.В. Кулавский считает, что обнаружение при посеве АЖ (полученной методом трансабдоминального амниоцентеза) этиологически значимых микроорганизмов в количестве, превышающем $5 \cdot 10^2$ КОЕ/мл, является критерием микробиологической диагностики внутриутробного инфицирования [52]. По мнению С.Г. Макаровой и М.И. Броевой, обнаружение *Ureaplasma spp.* и *Fusobacterium spp.* в значительной степени наблюдается при неблагоприятных исходах беременности [50]. Данное заключение основывалось на исследовании С. Combs et al., согласно которому преждевременные роды в 10 % случаев сопровождались появлением в АЖ *Ureaplasma urealyticum* (36 %), *Fusobacterium nucleatum* (16 %), *Bacteroides urealyticus* (13 %), *Sneathia sanguinegens* (13 %), *Ureaplasma parvum* (13 %) и *Streptococcus agalactiae* (9 %). При этом 87 % описанных случаев были интерпретированы как внутриутробное инфицирование (на основании повышения уровня ИЛ-6 более 11,2 нг/мл), 13 % — как колонизация (при уровне ИЛ-6 менее 2,6 нг/мл) [50, 53]. Некоторые ученые полагают, что *Ureaplasma* типа *Firmicutes phylum* служит причиной перинатальной инфекции. Однако роль данного инфекционного агента в развитии хориоамнионита и неблагоприятных исходов беременности остается спорной ввиду реализации инфекционного процесса только у 20 % колонизирован-

ных женщин [50]. Согласно данным S.L. Hillier et al., внутриутробное воздействие уреоплазмы приводит к развитию бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний и некротизирующего энтероколита у новорожденных [50, 54]. A.N. Ardissonne et al. изучали взаимосвязь микробиологического состава мекония и срока наступления преждевременных родов. Наиболее часто 16S рРНК (бактерий групп *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Photorhabdus* и *Tannerella*) выявляли в меконии недоношенных, гестационный возраст которых не превышал 33 недели. В 61 % данные бактериальные рРНК встречались и в амниотической жидкости [50, 55].

Заключение

Несмотря на значительное число исследований, посвященных изучению особенностей состава околоплодных вод при различной акушерской патологии, методов универсальной диагностики состояния плода и прогнозирования исхода беременности в настоящее время не существует. Большинство результатов исследований указывает на то, что оценка состава амниотической жидкости позволяет объективно оценить состояние плода, поэтому комплексный подход, включающий не только инструментальное и стандартное клинико-лабораторное исследование, но и оценку состава околоплодных вод, даст возможность в перспективе снизить частоту перинатальной заболеваемости и смертности.

Дополнительная информация

Информация о конфликте интересов — отсутствует конфликт интересов.

Информация о финансировании — источником финансирования являются личные материальные средства авторов.

Благодарности. Отсутствуют.

Информация о вкладе каждого автора:

М.Н. Мочалова — концепция и дизайн исследования.

В.А. Мудров — анализ отечественных литературных источников, написание текста.

А.А. Мудров — анализ зарубежных литературных источников.

Литература

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. Ed. by E.K. Aylamazyana, V.I. Kulakov, V.E. Radzinskiy, G.M. Savel'eva. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
2. Артеменко В.В. Диагностическое значение клинико-лабораторного исследования амниотической жидкости при физиологическом и патологическом течении беременности // Здоровье женщины. — 2013. — № 5. — С. 87. [Artemenko VV. Diagnostic value of clinical-laboratory research of amniotic liquid at the physiological and pathological course of pregnancy. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013;(5):87. (In Russ.)]
3. Талалаенко А.К., Грищенко О.В. Изучение физико-химических свойств околоплодных вод методом динамической межфазной тензиометрии // Электронный сборник статей по материалам XXXIV студенческой международной научно-практической конференции «Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки». — Новосибирск: АНС «СибАК», 2015. — С. 47–51. [Tala-laenko AK, Grishchenko OV. Izuchenie fiziko-khimicheskikh svoystv okoloploдных вод методом dinamicheskoy mezhfaznoy tenziometrii. In: Elektronnyy sbornik statey po materialam XXXIV studencheskoy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Nauchnoe soobshchestvo studentov XXI stoletiya. Estestvennyye nauki". Novosibirsk: SibAK; 2015. P. 47-51 (In Russ.)]
4. Акушерство: учебник / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фука. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Akusherstvo: uchebnik. Ed. by V.E. Radzinskiy, A.M. Fuks. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
5. glowm.com [Internet]. The Global Library of Women's Medicine. Fischer R. Amniotic Fluid: Physiology and Assessment [cited 2019 Mar 3]. Available from: http://www.glowm.com/section_view/heading/Amniotic%20Fluid:%20Physiology%20and%20Assessment/item/208. <https://doi.org/10.3843/GLOWM.10208>.
6. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Нарушения объема околоплодных вод в генезе мертворождения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2017. — № 12-1. — С. 94–97. [Tumanova UN, Shuvalova MP, Shchegolev AI. Disorders of amniotic fluid volume in the genesis of stillbirth. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017;(12-1):94-97. (In Russ.)]
7. Шилкина Е.В. Прогнозирование гипоксии плода в срочных родах при применении утеротонических средств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 2014. [Shilkina EV. Prognozirovanie gipoksii ploda v srochnykh rodakh pri primenenii uterotonicheskikh sredstv. [dissertation] Minsk; 2014. (In Russ.)]
8. Спиридонова Е.В. Клинико-прогностическое значение маркеров амниотической жидкости в оценке риска развития плацента-ассоциированных осложнений беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Витебск, 2018. [Spiridonova E.V. Kliniko-prognosticheskoe znachenie markerov amnioticheskoy zhidkosti v otsenke riska razvitiya

- platsenta-assotsirovannykh oslozhneniy beremennosti. [dissertation] Vitebsk; 2018. (In Russ.)]
9. Чернуха Е.А. Переносная и пролонгированная беременность. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Chernukha EA. *Perenoshennaya i prolongirovannaya beremennost'*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
 10. Барановская Е.И. Сборник лекций по акушерству и гинекологии. — Гомель, 2003. [Baranovskaya EI. *Sbornik lektsiy po akusherstvu i ginekologii. Gomel'*; 2003. (In Russ.)]
 11. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. — М.: Медицина, 1989. [Serov VN, Strizhakov AN, Markin SA. *Prakticheskoe akusherstvo*. Moscow: Meditsina; 1989. (In Russ.)]
 12. Савельева Г.М., Кулаков В.И. Акушерство. — М.: Медицина, 2000. [Savel'eva GM, Kulakov VI. *Akusherstvo*. Moscow: Meditsina; 2000. (In Russ.)]
 13. Мельник Е.В., Малолеткина О.Л., Шилкина Е.В. Биохимические параметры околоплодных вод при дистрессе плода в родах // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — Т. 65. — № 5. — С. 33–40. [Mel'nik EV, Maloletkina OL, Shilkina EV. Biochemical parameters of amniotic fluid in fetal distress during delivery. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(5):33-40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD65533-40>.
 14. Oliveira FR, Barros EG, Magalhaes JA. Biochemical profile of amniotic fluid for the assessment of fetal and renal development. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(2):215-222. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2002000200010>.
 15. Grupe WE. The dilemma of intrauterine diagnosis of congenital renal disease. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):629-638. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)36259-9](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)36259-9).
 16. Shackelford GD, Kees-Folts D, Cole BR. Imaging the urinary tract. *Clin Perinatol*. 1992;19(1):85-119. [https://doi.org/10.1016/S0095-5108\(18\)30477-9](https://doi.org/10.1016/S0095-5108(18)30477-9)
 17. Bauk FA, Moron AF, Novo Y. Estudo comparativo das dosagens de sódio, potássio, uréia, creatinina e ácido úrico no líquido amniótico entre 15-20 semanas e 38-42 semanas. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 1996;(42):7-10. <https://doi.org/10.11606/T.5.2007.tde-22102007-084850>.
 18. Deshpande TV, Harding PG, Jaco NT. Estimation of gestational age from study of amniotic fluid and clinical assessment. *Can Med Assoc J*. 1977;117(8):886-890.
 19. Левин И.А., Манухин И.Б., Пономарева Ю.Н., Шуметов В.Г. Методология и практика анализа данных в медицине. — М.; Тель-Авив: АПЛИТ, 2010. [Levin IA, Manukhin IB, Ponomareva YN, Shumetov VG. *Metodologiya i praktika analiza dannykh v meditsine*. Moscow; Tel Aviv: APLIT; 2010. (In Russ.)]
 20. Чайка В.К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: практическое руководство. — Донецк: Альматео, 2006. [Chayka VK. *Infektsii v akusherstve i ginekologii: prakticheskoe rukovodstvo*. Donetsk: Al'mateo; 2006. (In Russ.)]
 21. Сайфиддинова Л.М. Клинико-лабораторная характеристика амниотической жидкости в родах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Душанбе, 2010. [Sayfiddinova L.M. *Kliniko-laboratornaya kharakteristika amnioticheskoy zhidkosti v rodakh*. [dissertation] Dushanbe; 2010. (In Russ.)]
 22. Письмо Министерства здравоохранения РФ № 15-4/10/2-3483 от 7 июня 2016 г. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). [Letter from the Ministry of health Russian Federation No. 15-4/10/2-3483 of 7 Jun 2016. *Gipertenzivnye rasstroystva vo vremyaberemennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)*. (In Russ.)]
 23. Забаровская З.В. Нарушение углеводного обмена во время беременности. В 2 ч. Ч. 1. Гормонально-метаболические изменения при физиологически протекающей беременности. Эндокринологическая помощь и принципы обучения беременных женщин при нарушениях углеводного обмена. — Минск: БГМУ, 2010. [Zabarovskaya ZV. *Narushenie uglevodnogo obmena vo vremya beremennosti*. In 2 Vol. Part 1. *Gormonal'no-metabolicheskie izmeneniya pri fiziologicheskii protekayushchey beremennosti. Endokrinologicheskaya pomoshch' i printsiy obucheniya beremennykh zhenshchin pri narusheni-yakh uglevodnogo obmena*. Minsk: BGMU; 2010. (In Russ.)]
 24. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(5):1317-1326. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90707-X](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90707-X).
 25. Патент СССР на изобретение № 1708354/ 30.01.1992. Бюл. № 4. Моисеев В.Н., Петраш В.В., Абрамченко В.В., Симбирщев С.А. Способ лечения гипоксии плода в родах. [Patent USSR No. 1708354/30.01.1992. *Byul. No. 4. Moiseev VN, Petrash VV, Abramchenko VV, Simbirshchev SA. Sposob lecheniya gipoksii ploda v rodakh*. (In Russ.)]
 26. Колгушкина Т.Н., Шилова С.Д. Диагностика состояния фетоплацентарной системы: Методические рекомендации. — Минск, 2000. [Kolgushkina TN, Shilova SD. *Diagnostika sostoyaniya fetoplatsentarnoy sistemy: metodicheskie rekomendatsii*. Minsk; 2000. (In Russ.)]
 27. Радзинский В.Е., Кондратьева Е.Н., Милованов А.П. Патология околоплодной среды. — Киев: Здоров'я, 1993. [Radzinskiy VE, Kondrat'eva EN, Milovanov AP. *Patologiya okoloplodnoy sredy*. Kiev: Zdorov'ya; 1993. (In Russ.)]
 28. Сидорова И.С., Макаров И.О., Блудов А.А. Биофизический профиль плода при гестозе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — Т. 44. — № 1. — С. 14–20. [Sidorova IS, Makarov IO, Bludov AA. *Biofizicheskii profil' ploda pri gestoze. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 1999;44(1):14-20. (In Russ.)]
 29. Буркова Т.В. Интранатальная гипоксия при доношенной беременности: клинико-биохимические детерминанты, оптимизация акушерской тактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 2018. [Burkova TV. *Intranatal'naya*

- gipoksiya pri donoshennoy beremennosti: kliniko-biokhimi-cheskie determinanty, optimizatsiya akusherskoy taktiki. [dissertation] Barnaul; 2018. (In Russ.)
30. Фильчакова О.Н. Подходы к родоразрешению пациенток высокого перинатального риска при сроке беременности 41 и более недель: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Кемерово, 2013. [Fil'chakova ON. Podkhody k rodorazresheniyu patsientok vysokogo perinatal'nogo riska pri sroke beremennosti 41 i bolee nedel'. [dissertation] Kemerovo; 2013. (In Russ.)]
 31. Perluigi M, Di Domenico F, Cini C, et al. Proteomic analysis for the study of amniotic fluid protein composition. *J Prenat Med.* 2009;3(3):39-41.
 32. Гунько В.О. Протеомный анализ околоплодных вод при физиологической и осложненной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов н/Д, 2012. [Gun'ko VO. Proteomnyy analiz okoloploдных вод pri fiziologicheskoy i oslozhnennoy beremennosti. [dissertation] Rostov-na-Donu; 2012. (In Russ.)]
 33. Machtejeviene E. Peptide pattern of amniotic fluid and its correlation with protein composition of fetal membranes: the search for new potential biomarkers to predict preterm premature rupture of membranes. [dissertation] Kaunas; 2013.
 34. Никашина А.А. Цикл оксида азота и его регуляция в околоплодных водах и плодных оболочках при физиологической и осложненной беременности: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Ростов н/Д, 2014. [Nikashina AA. Tsikl oksida azota i ego regulyatsiya v okoloploдных vodakh i plodnykh obolochkakh pri fiziologicheskoy i oslozhnennoy beremennosti. [dissertation] Rostov-na-Donu; 2014. (In Russ.)]
 35. Дятлова Л.И., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., и др. Патогенетическая взаимосвязь изменений ультраструктуры плодных оболочек и интенсивности накопления продуктов липопероксидации в околоплодных водах при пролонгации недоношенной беременности на фоне дородового излития вод // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 6. — С. 1002. [Dyatlova LI, Chesnokova NP, Ponukalina EV, et al. Pathogenetic relationship changes in the ultrastructure of membranes and accumulation of lipoperoxidation products in the amniotic fluid during prolongation of preterm pregnancy with preterm rupture of membranes. *Modern problems of science and education.* 2014;6. (In Russ.)]
 36. Дятлова Л.И., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П., и др. Системная активация процессов липопероксидации как фактор риска преждевременного отхождения околоплодных вод и угрозы прерывания беременности // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 9. — С. 28–31. [Dyatlova LI, Mikhaylov AV, Chesnokova NP, et al. Sistemnaya aktivatsiya protsessov lipoperoksidatsii kak faktor riska prezhdevremennogo otkhozhdeniya okoloploдных вод i ugrozy preryvaniya beremennosti. *Fundamental research.* 2013;(9):28-31. (In Russ.)]
 37. Дятлова Л.И., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., и др. Патогенетическое обоснование новых принципов прогнозирования дородового излития околоплодных вод // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — № 4. — С. 57–61. [Dyatlova LI, Chesnokova NP, Ponukalina EV, et al. The pathogenetic substantiation of new principles of forecasting of prenatal rupture of membranes. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2014;(4):57-61. (In Russ.)]
 38. Болотских В.М., Селютин А.В., Сельков С.А. Прогностическое значение определения интерлейкинов-6, -8 и фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови и околоплодных водах у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 3. — С. 31–35. [Bolotskikh VM, Selyutin AV, Sel'kov SA. Prognosticheskoe znachenie opredeleniya interlekinov-6, -8 i faktora nekroza opukholi-α v syvotke krovi i okoloploдных vodakh u patsientok s prezhdevremennym izlitиеm okoloploдных вод. *Akush Ginekol (Mosk).* 2012;(3):31-35. (In Russ.)]
 39. Ремнёва О.В. Перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы: факторы риска, профилактика и прогноз: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2013. [Remneva OV. Perinatal'nye gipoksicheskie porazheniya tsentral'noy nervnoy sistemy: faktory riska, profilaktika i prognoz. [dissertation] Saint Petersburg; 2013. (In Russ.)]
 40. Зенкина З.В. Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов н/Д, 2016. [Zenkina Z.V. Kliniko-biokhimicheskie osobennosti produktsii vnutrikletochnykh bioregulyatorov pri prezhdevremennykh rodakh. [dissertation] Rostov-na-Donu; 2016. (In Russ.)]
 41. Друккер Н.А., Ермолова Н.В., Авруцкая В.В., и др. Влияние изменений клеточных биоактивных веществ амниотической жидкости на формирование задержки роста плода и развитие преждевременных родов // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — № 6. — С. 14–18. [Drukker NA, Ermolova NV, Avrutskaya VV, et al. Impact of changes in cellular bioactive substances of amniotic fluid on the development of fetal growth restriction and preterm labor. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2017;(6):14-18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717614-18>.
 42. Maddipati KR, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Clinical chorioamnionitis at term: the amniotic fluid fatty acyl lipidome. *J Lipid Res.* 2016;57(10):1906-1916. <https://doi.org/10.1194/jlr.P069096>.
 43. Каримова Н.А., Белов Г.В., Калматов Р.К. Морфология плаценты и биофизические свойства околоплодных вод у первородящих и многорожавших женщин, постоянных жительниц разных высотных поясов Тянь-Шаня //

- Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Научное и образовательное пространство: перспективы развития»; Чебоксары, 24 апреля 2016 г. — Чебоксары, 2016. — С. 45–50. [Karimova NA, Belov GV, Kalmatov RK. Morfologiya platsenty i biofizicheskie svoystva okoloplodnykh vod u pervorodyashchikh i mnogorozhavshikh zhenshchin, postoyannykh zhitel'nits raznykh vyсотnykh pojasov Tyan'-Shanya. In: Proceedings of the 2nd International Scientific-practical Conference "Nauchnoe i obrazovatel'noe prostranstvo: perspektivy razvitiya"; Cheboksary, 24 Apr 2016. Cheboksary; 2016. P. 45-50. (In Russ.)]
44. Сидорова И.С., Эдокова А.Б., Макаров И.О., Макарова И.И. О риске развития аспирационного синдрома у новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — Т. 45. — № 3. — С. 13–16. [Sidorova IS, Edokova AB, Makarov IO, Makarova II. O riske razvitiya aspiratsionnogo sindroma u novorozhdennykh. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2000;45(3):13-16. (In Russ.)]
 45. Буштырева И.О., Чернавский В.В., Колганова А.А. Синдром аспирации мекония // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — Т. 6. — № 2. — С. 378–383. [Bushtyрева IO, Chernavskiy VV, Kolganova AA. Meconium aspiration syndrome. *Saratov journal of medical scientific research*. 2010;6(2):378-383 (In Russ.)]
 46. Genevier ES, Danielian PJ, Randall NJ, et al. A method for continuous monitoring of meconium in the amniotic fluid during labour. *J Biomed Eng*. 1993;15(3):229-234. [https://doi.org/10.1016/0141-5425\(93\)90119-J](https://doi.org/10.1016/0141-5425(93)90119-J).
 47. Белокрыницкая Т.Е., Загородняя Э.Д., Лига В.Ф. Клинические протоколы оказания акушерской и гинекологической помощи. Часть I. — Чита, 2012. [Belokrinitskaya TE, Zagorodnyaya ED, Liga VF. Klinicheskie protokoly okazaniya akusherskoy i ginekologicheskoy pomoshchi. Part I. Chita; 2012 (In Russ.)]
 48. Савельева Г.М., Курцер М.А., Клименко П.А., и др. Интранатальная охрана здоровья плода. Достижения перспективы // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 3. — С. 3–7. [Savel'eva GM, Kurtser MA, Klimenko PA, et al. Intranatal fetal health care. Achievements and prospects. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2005;(3):3-7. (In Russ.)]
 49. Dargaville PA, Copnell B, Australian, New Zealand Neonatal N. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics*. 2006;117(5):1712-1721. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2215>.
 50. Макарова С.Г., Броева М.И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты // Педиатрическая фармакология. — 2016. — Т. 13. — № 3. — С. 270–282. [Makarova SG, Broeva MI. Different factors influencing early stages of intestine microbiota formation. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(3):270-282. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i3.1577>.
 51. Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol*. 2014;5:595. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00595>.
 52. Кулавский Е.В. Особенности течения беременности и родов при многоводии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2004. [Kulavskiy EV. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov pri mnogovodii. [dissertation] Ufa; 2004. (In Russ.)]
 53. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(2):125; e121-125; e115. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.032>.
 54. Hillier SL, Martius J, Krohn M, et al. A case-control study of chorioamnion infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med*. 1988;319(15):972-978. <https://doi.org/10.1056/NEJM198810133191503>.
 55. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One*. 2014;9(3):e90784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090784>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Марина Николаевна Мочалова — канд. мед наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов. ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Чита. **E-mail:** marina.mochalova@gmail.com.

Виктор Андреевич Мудров — канд. мед наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов. ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Чита. **E-mail:** mudrov_viktor@mail.ru.

Андрей Андреевич Мудров — студент лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Чита. **E-mail:** andrey.mudrov@mail.ru.

Marina N. Mochalova — MD, PhD, Associate Professor, the Head of The Department of Obstetrics and Gynecology, the Medical and Dental Faculties, Chita State Medical Academy, Chita, Russia. **E-mail:** marina.mochalova@gmail.com.

Viktor A. Mudrov — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, the Medical and Dental Faculties, Chita State Medical Academy, Chita, Russia. **E-mail:** mudrov_viktor@mail.ru.

Andrey A. Mudrov — Student. The Medical Faculty, Chita State Medical Academy, Chita, Russia. **E-mail:** andrey.mudrov@mail.ru.