Диагностические возможности исследования биохимического состава околоплодных вод в оценке состояния плода

Ирина Борисовна Фаткуллина, Анна Юрьевна Лазарева*,
Юлия Наилевна Фаткуллина, Лилиана Артуровна Файзуллина,
Наталья Алексеевна Стеценко, Светлана Алексеевна Галеева

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Реферат

Цель. Анализ характера изменений биохимических показателей околоплодных вод при гипоксии плода.

Методы. Исследование проведено на базе родильного дома Республиканской клинической больницы им. Куватова (г. Уфа) в период с января 2016 г. по сентябрь 2018 г. Основная группа — 72 роженицы с явлениями дистресса плода, контрольная группа — 70 рожениц без такового. Исследование биохимического состава амниотической жидкости производили на анализаторе. Статистический анализ осуществлён с помощью программы Statistica 10.0. Сравнение качественных признаков выполняли с помощью критерия Фишера, использовали также тест Манна–Уитни. Статистическую значимость различий определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что при дистрессе плода происходит снижение таких биохимических показателей состава околоплодных вод, как уровень триглицеридов ($0,2 \pm 0,1$ и $0,3 \pm 0,1$ ммоль/л, $p = 0,0036$) и холестерина ($0,1 \pm 0,16$ и $0,3 \pm 0,2$ ммоль/л, $p = 0,0275$), активность γ -глутамилтранспептидазы ($34,5 \pm 11$ и $48,7 \pm 6,8$ ед./л, $p = 0,0261$), а уровень лактата (в основной группе $3,5 \pm 1,2$ ммоль/л, в контрольной $3,1 \pm 0,9$ ммоль/л, $p = 0,0035$), глюкозы ($1,2 \pm 0,6$ и $0,6 \pm 0,3$ ммоль/л, $p = 0,0002$) и азотистых шлаков, таких как мочевины ($4,5 \pm 1,1$ и $3,0 \pm 1,3$ ммоль/л, $p = 0,0018$) возрастает.

Вывод. Биохимический состав околоплодных вод отражает состояние плода в родах, в связи с чем актуальным и доступным методом служит исследование амниотической жидкости.

Ключевые слова: околоплодные воды, амниотическая жидкость, гипоксия плода, биохимический анализ.

Для цитирования: Фаткуллина И.Б., Лазарева А.Ю., Фаткуллина Ю.Н., Файзуллина Л.А., Стеценко Н.А., Галеева С.А. Диагностические возможности исследования биохимического состава околоплодных вод в оценке состояния плода. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 773–777. DOI: 10.17816/KMJ2021-773.

Diagnostic capabilities of the biochemical composition of amniotic fluid in assessing fetal conditions

I.B. Fatkullina, A.Yu. Lazareva, Yu.N. Fatkullina, L.A. Faizullina, N.A. Stecenko, S.A. Galeeva
Bashkir State University, Ufa, Russia

Abstract

Aim. To analyze the nature of changes in the biochemical parameters of amniotic fluid during fetal hypoxia.

Methods. The study was carried out in the maternity ward of the Republican Clinical Hospital named after Kuvatov (Ufa) between January 2016 and September 2018. The main group — 72 women in labor with symptoms of fetal distress, the control group — 70 women in labor without it. The biochemical composition of the amniotic fluid was measured using an analyzer. Statistical analysis was performed by using the Statistica 10.0 software. Comparison of qualitative characteristics was carried out by using Fisher's exact test when comparing quantitative data, the Mann–Whitney test. The statistical significance of the differences was set at $p < 0.05$.

Results. It was found that in fetal distress, there is a decrease in such biochemical indicators of the composition of amniotic fluid as the level of triglycerides (0.2 ± 0.1 and 0.3 ± 0.1 mmol/L, $p = 0.0036$) and cholesterol (0.1 ± 0.16 and 0.3 ± 0.2 mmol/L, $p = 0.0275$), gamma-glutamyl transpeptidase activity (34.5 ± 11 and 48.7 ± 6.8 U/L, $p = 0.0261$), while the level the lactate (in the main group 3.5 ± 1.2 and 3.1 ± 0.9 mmol/L in the control group, $p = 0.0035$), glucose (1.2 ± 0.6 and

0.6±0.3 mmol/L, $p=0.0002$) and nitrogenous substances such as urea (4.5±1.1 and 3.0±1.3 mmol/L, $p=0.0018$) increases.

Conclusion. The biochemical composition of amniotic fluid reflects the state of the fetus at birth, and therefore the study of the amniotic fluid is a relevant and accessible method.

Keywords: amniotic fluid, fetal hypoxia, intrauterine hypoxia, biochemical analysis.

For citation: Fatkullina I.B., Lazareva A.Yu., Fatkullina Yu.N., Faizullina L.A., Stecenko N.A., Galeeva S.A. Diagnostic capabilities of the biochemical composition of amniotic fluid in assessing fetal conditions. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 773–777. DOI: 10.17816/KMJ2021-773.

Актуальность. Амниотическая жидкость (АЖ), или околоплодные воды (ОПВ), — уникальная биологически активная среда, обеспечивающая жизнедеятельность плода в утробе матери [1]. ОПВ выполняют ряд важных функций. Во-первых, они создают гидространство для свободных движений плода и предотвращают компрессию пуповины, во-вторых, механически защищают плод и поддерживают определённый температурный баланс и гомеостаз, в-третьих, это, конечно же, транспортная функция и участие в обмене веществ [2].

Источники образования АЖ в I триместре гестации до конца не изучены. Считают, что это трансудат материнской плазмы крови. В более поздние сроки беременности основным продуцентом АЖ становится сам плод. Постоянство объёма ОПВ создаётся за счёт поддержания баланса между трансмембранной трансфузией и заглатыванием АЖ плодом, с одной стороны, а также продукцией мочи и альвеолярной жидкости плодом, с другой стороны, поэтому во II и III триместрах беременности возрастает диагностическая значимость изучения ОПВ [1, 2].

Кроме того, известно, что для ОПВ характерны высокие темпы метаболизма, например полная смена АЖ в плодном пузыре происходит за 2,9 ч [3]. Следовательно, состав ОПВ динамически будет отражать состояние плода. В ОПВ содержатся растворённые кислород и углекислый газ, электролиты, белки, углеводы, липиды, ферменты, гормоны и др. При микроскопии центрифугата АЖ можно выявить клетки эпидермиса плода, клетки сальных и потовых желёз, пушковые волосы плода (*lanugo*) [4].

При недостаточном поступлении растворённого кислорода через фетоплацентарный барьер возникает гипоксия (дистресс) плода, которая может быть как острой, так и хронической [5]. Недостаток кислорода изменяет водородный показатель (рН) крови плода, возникает метаболический ацидоз (повышается уровень лактата). Кроме того, при кислородном голодании функционирование организма плода выходит на новый уровень, что сопровождается изменениями биохимических показателей [6].

Диагностика гипоксических изменений помогает спрогнозировать и выбрать наиболее верную акушерскую тактику [3, 7]. Исходя из этого, исследование ОПВ — весьма перспективное направление.

Цель исследования — анализ характера изменений биохимических показателей ОПВ при гипоксии плода.

Материал и методы исследования. Данное исследование проведено на базе родильного дома Республиканской клинической больницы им. Куватова (г. Уфа). В когорту исследуемых вошли женщины в возрасте 18–38 лет, родоразрешённые в период с января 2016 г. по сентябрь 2018 г.

В качестве основной группы были выбраны 72 женщины, основным признаком у которых было наличие в родах признаков гипоксии плода. Под гипоксией плода понимали симптомокомплекс, состоящий из следующих звеньев: патологические результаты кардиотокографии, низкие баллы по шкале Апгар у новорождённых [2, 4]. В качестве контрольной группы выступили 70 женщин, при родоразрешении которых вышеуказанных признаков дистресса плода не было.

Регистрацию данных кардиотокографии проводили на фетальном мониторе COMEN STAR 5000E (Китай). Забор ОПВ осуществляли путём амниоцентеза во избежание попадания вагинального секрета в ОПВ, что могло бы исказить результаты исследования. АЖ помещали в стерильные вакуумные пробирки. Перед исследованием ОПВ подвергали центрифугированию (2500–2600 об./мин) для отделения примесей, таких как сыровидная смазка, *lanugo*, слизь родовых путей матери, от жидкой фракции. Исследование ОПВ производили на биохимическом анализаторе Awagenses Technologi (США).

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Были применены непараметрические методы статистического анализа, поскольку распределение признаков подчинялось законам непараметрической статистики, что подтверждает одновыборочный

Таблица 1. Биохимические показатели околоплодных вод рожениц основной и контрольной групп

Биохимический показатель околоплодных вод рожениц	Единица измерения	Основная группа с признаками гипоксии плода, n=72	Контрольная группа без признаков гипоксии плода, n=70	p
Общий белок	г/л	8,8±4,7	11,4±4,1	0,0843
Глюкоза	ммоль/л	1,2±0,6	0,6±0,3	0,0002
Мочевина	ммоль/л	4,5±1,1	3,0±1,3	0,0018
Креатинин,	мкмоль/л	153±19	134±42	0,0542
Триглицериды	ммоль/л	0,2±0,1	0,3±0,1	0,0036
Холестерин	ммоль/л.	0,1±0,16	0,3±0,2	0,0275
γ-Глутамилтранспептидаза	ед./л	34,5±11	48,7±6,8	0,0261
Аланинаминотрансфераза	ед./л	10,8±4,5	9,9±3,8	0,2905
Аспаратаминотрансфераза	ед./л	27,9±2,3	31,5±6,8	0,4069
C-реактивный белок	мг/л	7,4±3,6	8,0±3,3	0,1453
Лактат	ммоль/л	3,5±1,2	3,1±0,9	0,0035

критерий проверки нормальности Колмогорова–Смирнова. Сравнение качественных признаков производили с помощью критерия Фишера, при сравнении же количественных данных использовали тест Манна–Уитни. Статистическую значимость различий определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст женщин в группах не различался: $27,8 \pm 0,86$ года в первой группе и $27,06 \pm 0,86$ года в контрольной ($p = 0,136$). Усреднённые значения антропометрических показателей у женщин основной и контрольной групп — $164,18 \pm 0,78$ см и $77,645 \pm 1,6$ кг, $163,32 \pm 0,86$ см и $72,808 \pm 1,6$ кг в основной и контрольной группах соответственно, достоверных различий между этими показателями не было ($p = 0,256$).

Результаты исследования биохимических показателей ОПВ представлены в табл. 1.

Продуценты белка в ОПВ — и материнский организм, и плацента, и сам плод. Концентрация белка возрастает со сроком гестации, от $1,3–1,9$ г/л в I триместре до $10–11$ г/л к концу беременности. Снижение концентрации белка происходит вследствие как снижения его биосинтеза организмом матери или плода, плацентой, так и при повышенном потреблении или потерях белка [8]. Причинами могут быть недостаточное поступление белка в организм матери с пищей, поражение печени, почек, патология плаценты, повышенные потери белка при кровопотерях, инфекционно-воспалительном синдроме, значительных физических нагрузках [4].

γ-Глутамилтранспептидаза — фермент, принимающий участие в обмене аминокислот. У новорождённых и младенцев до 6 мес значения

данного показателя в разы превышают уровни такового у взрослых. Это связано с тем, что γ-глутамилтранспептидаза принимает активное участие в так называемом «глутатионовом цикле» и, следовательно, в процессах метаболизма аминокислот и митохондриального окисления, что важно для растущего организма [8, 9]. Более низкий уровень γ-глутамилтранспептидазы в основной группе ($35,5 \pm 11$ ед./л) по сравнению с контрольной ($48,7 \pm 6,8$ ед./л, $p = 0,0261$) свидетельствует о нарушении биосинтеза белка в условиях гипоксии плода.

Азотистые шлаки, креатинин и мочевина — конечные продукты метаболизма белков. В ОПВ вышеуказанные азотистые шлаки попадают с мочой плода, их уровень увеличивается со сроком гестации по мере созревания почек плода и нарастания мышечной массы. Уровень мочевины ($4,5 \pm 1,1$ ммоль/л) основной группы значительно выше, чем в контрольной ($3,0 \pm 1,3$ ммоль/л; $p = 0,0018$). Уровень креатинина достоверно не меняется — 153 ± 19 мкмоль/л в основной и 134 ± 42 мкмоль/л в контрольной группе ($p = 0,0542$). Повышенное выделение конечных продуктов деградации белков, в частности мочевины, с мочой происходит при повреждении тканей. Известно, что рост показателей креатинина и мочевины в ОПВ происходит при острой и хронической гипоксии плода, а также при задержке его внутриутробного развития [1].

Уровень глюкозы в ОПВ основной группы в 2 раза выше, чем в контрольной ($1,2 \pm 0,6$ и $0,6 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно; $p = 0,0002$). Данный феномен обусловлен тем, что недостаточная оксигенация плода становится для него мощнейшим стрессовым фактором. В ответ на

стресс в организме происходит выброс гормонов, таких как адреналин и кортизол, которые в свою очередь повышают уровень глюкозы. Однако справедливо будет отметить тот факт, что некоторые авторы считают данный показатель малоинформативным [4].

Триглицериды и холестерин наряду с глюкозой и общим белком служат энергетическими субстратами. При анализе данных показателей, как видно из табл. 1, уровень триглицеридов и холестерина основной группы ($0,2 \pm 0,1$ и $0,1 \pm 0,16$ ммоль/л) несколько ниже, чем в контрольной группе [$0,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,0016$) и $0,3 \pm 0,2$ ммоль/л ($p=0,0275$)].

Оптимальный уровень триглицеридов и холестерина важен для лёгочного сурфактанта, который на 80–85% состоит из липидов [10]. Установлена прямая корреляционная связь между содержанием триглицеридов и тяжестью повреждения лёгких при остром респираторном дистресс-синдроме. Данная связь может быть обусловлена нарушением функции альвеолоцитов II типа — продуцентов сурфактанта, а также подавлением активности липазы [10].

Кроме того, липиды, а именно фосфолипиды, учувствуют в процессах маточного сокращения. Из фосфолипидов под действием фосфолипазы A_2 образуется арахидоновая кислота. Затем при воздействии циклооксигеназы на арахидоновую кислоту образуются липидные биологически активные вещества — простагландины, которые стимулируют маточные сокращения [1, 2]. Следовательно, роды в условиях гипоксии плода могут осложняться первичной или вторичной слабостью родовой деятельности [2, 4].

При анализе печёночных аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) статистически значимых различий выявлено не было: уровень аланинаминотрансферазы составил $10,8 \pm 4,5$ ед./л в основной группе и $9,9 \pm 3,8$ ед./л в контрольной группе ($p=0,2905$), аспартатаминотрансферазы — $27,9 \pm 2,3$ ед./л в основной и $31,5 \pm 6,8$ ед./л в контрольной ($p=0,4069$).

При оценке содержания С-реактивного белка в ОПВ отмечен высокий его показатель как в контрольной, так и в основной группе по сравнению с нормой в сыворотке крови (см. табл. 1). По данным других авторов, С-реактивный белок в ОПВ — весьма чувствительный показатель, и стимулом к его росту становится физическая нагрузка, в том числе схватки и потуги [3].

Молочная кислота (лактат) — продукт анаэробного гликолиза пирувата под действием лактатдегидрогеназы. Источниками лактата служат

поперечнополосатая мускулатура, головной мозг, эритроциты. Эндогенное образование лактата происходит при снижении тканевой перфузии и оксигенации с переходом на анаэробный гликолиз, происходят накопление молочной кислоты, изменение рН в сторону закисления, как следствие развивается метаболический ацидоз [6, 11]. В данном исследовании зафиксировано, что в основной группе показатели лактата были выше, чем в контрольной ($3,5 \pm 1,2$ и $3,1 \pm 0,9$ ммоль/л; $p=0,0035$). Исследование АЖ в родах с целью диагностики дистресса плода менее травматично и опасно для плода, чем забор крови из подлежащей части плода [6, 12].

ВЫВОДЫ

1. Биохимический состав околоплодных вод отражает состояние плода в родах, в связи с чем актуальным и доступным методом служит исследование амниотической жидкости.

2. Состав амниотической жидкости подвергается следующим изменениям: при дистрессе плода происходят достоверные изменения некоторых биохимических показателей амниотической жидкости по сравнению с роженицами без признаков дистресса плода — снижение уровня триглицеридов и холестерина, активности γ -глутамилтранспептидазы, нарастание уровня лактата, глюкозы и мочевины.

Участие авторов. И.Б.Ф. — руководитель проекта; А.Ю.Л., Ю.Н.Ф. и Л.А.Ф. — разработка дизайна исследования; А.Ю.Л. и Н.А.С. — сбор материала и анализ данных; А.Ю.Л. и С.А.Г. — написание рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А. *Акушерство*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 576 с. [Savel'eva G.M., Shalina R.I., Sichinava L.G., Panina O.B., Kurtser M.A. *Akusherstvo*. (Obstetrics.) M.: GEOTAR-Media. 2018; 576 p. (In Russ.)]
2. Радзинский В.Е., Фукс А.М. *Акушерство*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 1020 с. [Radzinskii V.E., Fuks A.M. *Akusherstvo*. (Obstetrics.) M.: GEOTAR-Media. 2016; 1020 p. (In Russ.)]
3. *Акушерство*. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 1080 с. [*Akusherstvo*. Natsional'noe rukovodstvo. (Obstetrics. National guidelines.) Ed. by G.M. Savel'evoi. Revised and Enlarged 2nd Edition M.: GEOTAR-Media. 2019; 1080 p. (In Russ.)]
4. Мельник Е.В., Малолеткина О.Л., Шилкина Е.В. Биохимические параметры околоплодных вод при ди-

стрессе плода в родах. *Ж. акушерства и женских бол.* 2016; (5): 33–40. [Mel'nik E.V., Maloletkina O.L., Shilkina E.V. Biochemical parameters of amniotic fluid in fetal distress during delivery. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2016; (5): 33–40. (In Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD65533-40.

5. Сорокина С.Э. *Внутриутробная гипоксия плода.* М.: Директ-Медиа. 2012; 90 с. [Sorokina S.E. *Vnutrimatichnaya gipoksiya ploda.* (Intrauterine fetal hypoxia.) M.: Direkt-Media. 2012; 90 p. (In Russ.)] DOI: 10.23681/87304.

6. Поповцева А.В., Буркова Т.В., Сузопов Е.В., Ярцев А.А., Ремнёва О.В., Кореновский Ю.В. Концентрация лактата в амниотической жидкости в родах при физиологически протекающей беременности. *Клин. лаб. диагностика.* 2016; 61 (6): 356–358. [Popovtseva A.V., Burkova T.V., Suzopov E.V., Yartsev A.A., Remneva O.V., Korenovskii Yu.V. The concentration of lactate in amniotic fluid in delivery under physiological course of pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016; 61 (6): 356–358. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-356-358.

7. *Гинекология.* Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017; 1008 с. [*Ginekologiya.* Natsional'noe rukovodstvo. (Gynecology. National guidelines.) Ed. by G.M. Savel'evoi. Revised and Enlarged 2nd Edition. M.: GEOTAR-Media. 2017; 1008 p. (In Russ.)]

8. Артеменко В.В. Диагностическое значение клинико-лабораторного исследования амниотической жидкости при физиологическом и патологическом течении беременности. *Здоровье женщины.* 2013; (5): 87–97. [Artyomenko V.V. Diagnostic value of clinical-laboratory research of amniotic liquid at the physiological and patholo-

gical course of pregnancy. *Zdorov'e zhenshchiny.* 2013; (5): 87–97. (In Russ.)]

9. Бебешко О.И., Хворостухина Н.Ф., Камалян С.А., Трушина О.В., Грибова С.Н. Перинатальные исходы при мекониальной окраске околоплодных вод. *Современные проблемы науки и образования.* 2017; (5): 72. [Bebeshko O.I., Khvorostukhina N.F., Kamalyan S.A., Trushina O.V., Gribova S.N. Perinatal outcomes in meconial color of amniotic fluid. *Modern problems of science and education.* 2017; (5): 72. (In Russ.)]

10. Перепелица С.А., Седнев О.В. Патогенетическая роль нарушения обмена холестерина и триглицеридов в развитии критических состояний. *Общая реаниматол.* 2015; 11 (5): 67–74. [Perepelitsa S.A., Sednev O.V. Pathogenetic role of cholesterol and triglyceride metabolic disturbances in the development of critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya.* 2015; 11 (5): 67–74. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-67-74.

11. Мочалова М.Н., Мудров В.А., Мудров А.А. Роль состава околоплодных вод в структуре перинатальной патологии. *Ж. акушерства и женских бол.* 2019; 68 (2): 95–108. [Mochalova M.N., Mudrov V.A., Mudrov A.A. Amniotic fluid composition and its role in perinatal pathology. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2019; 68 (2): 95–108. (In Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD68295-108.

12. Combs C.A., Gravett M., Garite T.J., Hickok D.E., Lapidus J., Porreco R., Rael J., Grove T., Morgan T.K., Clewell W., Miller H., Luthy D., Pereira L., Nageotte M., Robilio P.A., Fortunato S., Simhan H., Baxter J.K., Amon E., Franco A., Trofatter K., Heyborne K. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210 (2): 125.e1–125.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.11.032.