

Интранатальная гипоксия плода: возможности диагностики, резервы снижения частоты церебральных расстройств у доношенных новорожденных

О.В. Ремнева, Н.И. Фадеева, О.Н. Фильчакова, Т.В. Буркова, Ю.В. Кореновский

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края», Барнаул

Intranatal fetal hypoxia: Diagnostic possibilities, reserves reducing the incidence of cerebral disorders in full-term newborns

O.V. Remneva, N.I. Fadeeva, O.N. Filchakova, T.V. Burkova, Yu.V. Korenovsky

Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Perinatal (Clinical) Center of the Altai Territory, Barnaul

Для выявления резервов снижения гипоксических поражений ЦНС у доношенных новорожденных проведена оценка диагностической и прогностической значимости отдельных маркеров интранатальной гипоксии плода. Комплекс исследований (клинических, ультразвуковых, лабораторных) проведен у 102 женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения при срочных родах по поводу прогрессирующей гипоксии плода. При прогнозировании гипоксических поражений ЦНС доплерометрические нарушения в системе мать—плацента—плод показали низкую чувствительность. Наиболее значимыми диагностическими и прогностическими маркерами интранатальной гипоксии плода с реализацией в церебральную ишемию явились следующие сочетания: задержка развития плода с нарушением плацентарного кровообращения IB степени, патологическая интранатальная КТГ с лактат-ацидозом в амниотической жидкости, густые меконияльные околоплодные воды.

Ключевые слова: доношенный новорожденный, перинатальное поражение центральной нервной системы, кардиотокография, меконий, лактат-ацидоз.

The diagnostic and prognostic values of individual markers for intranatal fetal hypoxia were estimated to identify reserves for reducing hypoxic CNS lesions in full-term newborns. A set of (clinical, ultrasonic, laboratory) studies was conducted in 102 women who had delivered via cesarean section during term delivery for progressive fetal hypoxia. Doppler abnormalities in the mother – placenta – fetus system showed low sensitivity when predicting hypoxic CNS lesions. The most important diagnostic and prognostic markers of intranatal fetal hypoxia leading to cerebral ischemia were as follows: fetal growth retardation with grade 1B placental circulatory disorders; abnormal intranatal cardiotocography with lactic acidosis in amniotic fluid, thick meconium amniotic fluid.

Key words: full-term neonatal infant, perinatal central nervous system lesion, cardiotocography, meconium, lactic acidosis.

Гипоксия является универсальным фактором, повреждающим центральную нервную систему (ЦНС) новорожденного. Асфиксия при рождении — логическое продолжение внутриутробной гипоксии, причем антенатальные факторы риска играют более драматическую роль, чем интра- и постнатальные [1–4]. В основе гипоксии плода лежит неполноценное формирование плаценты либо ее повреждение в более поздние сроки гестации [5, 6]. Длительная хроническая гипоксия как результат воздействия на плод экологического неблагополучия, соматических забо-

леваний матери, осложненного течения беременности и родов является причиной перинатального поражения ЦНС, вплоть до инвалидизации детей [2, 3].

Большинство из существующих в современном акушерстве методов функциональной диагностики внутриутробной гипоксии плода являются неинвазивными и косвенными, что не позволяет оценить истинные резервы адаптации [7–9]. Существует ряд биохимических маркеров наличия и степени тяжести перинатальной гипоксии плода и связанных с ней гипоксических повреждений ЦНС [10–12]. Однако их внедрение в клиническую практику затруднено в связи с ограниченной доступностью материала для исследования, а также дороговизной [12, 13]. Все это порой приводит к запоздалому родоразрешению, способствуя высокой частоте перинатальной заболеваемости и, в первую очередь, за счет гипоксических поражений ЦНС [3, 4, 11, 14].

Доступным объектом исследования плода является амниотическая жидкость — уникальная среда его обитания [13, 15, 16]. Меконияльная окраска амниотической жидкости и нарастание густоты мекония в процессе родов считаются значимым клиническим признаком гипоксии плода [17]. Лактат-ацидоз, выявленный в амниотической жидкости, свидетельствует о развитии у плода гипоксии

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:61–66

Адрес для корреспонденции: Ремнева Ольга Васильевна — д.м.н., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 Алтайского государственного медицинского университета, зам. гл. врача по лечебной работе Перинатального центра

656049 Алтайский край, Барнаул, ул. Ядринцева, д. 72–79

Фадеева Наталья Ильинична — д.м.н., проф., зав. той же каф.

Буркова Татьяна Викторовна — асп. той же каф., врач акушер-гинеколог Перинатального центра

Кореновский Юрий Владимирович — к.м.н., доц. каф. биохимии и клинической лабораторной диагностики указанного университета

Фильчакова Оксана Николаевна — к.м.н., врач акушер-гинеколог Перинатального центра, гл. спец. Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности

656038 Алтайский край, Барнаул, просп. Ленина, д. 40

[15, 16]. В условиях гипоксии, по данным Н. Kerud и соавт. (2009), наблюдается активация процессов гликолиза в миометрии, что приводит к существенному снижению плацентарного кровотока и обуславливает диффузию лактата в амниотическую жидкость [18]. В исследованиях И.О. Макарова и соавт. (2009) при «подозрительных» показателях антенатальной кардиотокографии в 78,6% случаев в пуповинной крови отмечался нормальный уровень лактата, тогда как при сочетании с задержкой роста плода частота выявления метаболического ацидоза сразу после рождения достигала 80% [19]. Н. Named (2013) выявил корреляционную зависимость между наличием мекония в околоплодных водах, высокой концентрацией лактата и низкой оценкой по шкале Апгар [20]. В плане своевременной диагностики интранатальной гипоксии плода, а также снижения частоты и степени тяжести перинатальных гипоксических поражений ЦНС представляется актуальным дальнейший поиск информативных прямых методов оценки состояния плода в родах.

Цель исследования — оценка диагностической и прогностической значимости отдельных маркеров интранатальной гипоксии доношенного плода для выявления резервов снижения гипоксических поражений ЦНС.

Материал и методы

Проведен сравнительный анализ анамнеза, течения беременности и родов, результатов гистологического исследования последов у 102 женщин, родоразрешенных в экстренном порядке при срочных родах путем кесарева сечения по поводу прогрессирующей интранатальной гипоксии плода или ее сочетания с аномалиями родовой деятельности. Всем женщинам накануне родоразрешения выполняли кардиотокографию (КТГ), ультразвуковые и доплерометрические исследования.

Гипоксию плода в родах устанавливали по результатам КТГ, выполненной в динамике (3 балла и менее по шкале И.С. Сидоровой, 2005) [21], и наличию лактат-ацидоза. Материалом для оценки кислотно-основного баланса и лактат-ацидоза являлась амниотическая жидкость, забор образцов которой проводился в первом периоде срочных родов в объеме не менее 5 мл с помощью амниотомии или при спонтанном излитии околоплодных вод. Концентрацию лактата в образце амниотической жидкости определяли биохимическим методом набором Fluitest® LA (Bioscon, Германия) на биохимическом анализаторе кинетическом АБхФк-02 на длине волны 550 нм. Принцип метода основан на ферментативной реакции превращения лактата в пируват. Получившаяся в результате перекись водорода использовалась в следующей ферментативной реакции, дающей цветное окрашивание. Лактатоксидаза расщепляла лактат на пируват и перекись водорода, которая реагировала в присут-

ствии пероксидазы с 4-аминоантипирином, образуя красный хинониминный краситель. Возрастание интенсивности окраски было пропорционально концентрации лактата.

Поскольку количество амниотической жидкости может значительно различаться у разных женщин, а гипоксия плода способна как повышать ее содержание, так и снижать [22], а также принимая во внимание, что основным источником амниотической жидкости является моча плода, то для компенсации эффекта разведения производился перерасчет содержания лактата на креатинин — основной компонент мочи плода. Креатинин определяли биохимическим набором Креатинин ФС («Диакон», Россия) с разведением амниотической жидкости дистиллированной водой в соотношении 1:49. Принцип метода основан на том, что в щелочном растворе пикрата креатинин образует красно-оранжевый окрашенный комплекс. Изменение окраски за фиксированное время было пропорционально концентрации креатинина в образце.

Математическую обработку полученных результатов исследования проводили по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере с помощью пакета программ прикладной статистики Microsoft Excel 2010, Statistica 6.1, Medcalc (9.1.0.1). Клиническую информативность диагностического теста концентрации лактата в амниотической жидкости оценивали с помощью ROC-анализа [23]. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующий $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В зависимости от перинатальных исходов пациентки, родоразрешенные в экстренном порядке путем кесарева сечения, были ретроспективно разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 52 женщины, новорожденные которых имели поражение ЦНС гипоксического генеза; во 2-ю группу — 50 женщин, у новорожденных которых гипоксические поражения ЦНС отсутствовали.

Средний возраст, гинекологический и репродуктивный анамнез у женщин сопоставляемых групп были идентичны ($p > 0,05$). При анализе частоты и структуры экстрагенитальных заболеваний выявлено, что матери новорожденных, имевших гипоксические поражения ЦНС, чаще ($p < 0,05$) страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы (75,0%) по сравнению с женщинами 2-й группы (40%) при отсутствии различий по другим нозологиям. Сравнительная оценка течения беременности у пациенток двух групп продемонстрировала, что угроза прерывания (42,3 и 14%), в том числе начиная с I триместра (25 и 4%), гестозы средней степени тяжести (26,9 и 4%) и клинические проявления острой респираторной вирусно-бактериальной инфекции (40,4 и 16%) чаще были выявлены у женщин 1-й группы ($p < 0,05$).

Таблица 1. Биометрическая и доплерометрическая оценка функциональной системы мать—плацента—плод накануне родов у женщин двух групп, абс. (%)

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=50)
Нарушение кровотока:		
IA степени	10 (19,2)	6 (12,0)
IB степени	16 (30,8)*	6 (12,0)
II степени	14 (26,9)	12 (24,0)
Маловодие	19 (36,5)*	8 (16,0)
Многоводие	19 (36,5)	16 (32,0)
Задержка роста плода	12 (23,1)*	2 (4,0)

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению ко 2-й группе.

У всех беременных за 1–7 дней до родоразрешения была проведена комплексная оценка функционального состояния плода (табл.1). Из табл. 1 следует, что ультразвуковые маркеры поражений ЦНС гипоксического генеза (маловодие, задержка роста плода и гемодинамические нарушения IB степени) чаще ($p < 0,05$) выявлялись у матерей 1-й группы. При этом гемодинамические нарушения II степени одинаково часто были диагностированы у женщин обеих групп ($p > 0,05$). Умеренные нарушения реактивности сердечного ритма плода по данным КТГ накануне родов чаще ($p < 0,01$) диагностировались у матерей, которые родили детей с гипоксическими поражениями ЦНС (36,5%) по сравнению с пациентками 2-й группы (18%). В плане реализации гипоксических поражений ЦНС наиболее высокую прогностическую ценность положительного результата имело наличие у плодов внутриутробной гипотрофии (86%), умеренную — нарушение кровообращения IB степени (73%) и маловодие (70%).

Далее мы проанализировали балльную оценку интранатальной КТГ, послужившую показанием к кесареву сечению. Несмотря на то что частота выраженных (57,7 и 38%) и умеренных (40,4 и 62%) нарушений реактивности сердечного ритма плодов у рожениц двух групп была идентичной ($p > 0,05$), только у половины новорожденных в последующем произошла клиническая реализация гипоксии в церебральные расстройства. У женщин обеих групп в каждом третьем случае наблюдались аномалии родовой деятельности (34,6 и 32,0% соответственно; $p > 0,05$). Околоплодные воды, окрашенные меконием, изливались у половины женщин, родивших детей с гипоксическими поражениями ЦНС (53,8%), что было достоверно чаще ($\chi^2 = 9,6$; $p = 0,0019$) по сравнению с пациентками 2-й группы (22,0%). Следует отметить, что у каждой третьей роженицы 1-й группы меконий был густой консистенции при отсутствии такового во 2-й группе ($p < 0,001$).

Мы оценили прогностическое значение отдельных маркеров гипоксии плода (КТГ, меконий в водах) для формирования группы риска гипоксических поражений ЦНС у новорожденных (рис. 1). Обнаруже-

ние выраженных нарушений сердечного ритма плода при интранатальной КТГ (2 балла и менее по шкале И.С. Сидоровой) в отношении прогноза гипоксических поражений ЦНС показало низкую чувствительность и прогностическую ценность положительного результата. Прогностическая ценность наличия мекония в амниотической жидкости в плане реализации гипоксических поражений ЦНС новорожденного была умеренной (72%).

Мы проанализировали значение оценки по шкале Апгар для прогноза перинатальных гипоксических поражений ЦНС. Как видно из табл. 2, оценка по шкале Апгар ≤ 4 баллов на 1-й минуте жизни отмечалась только у детей, родившихся у матерей 1-й группы, и сохранялась спустя 5 мин в 7,7% случаев. Дети, родившиеся у матерей сопоставляемых групп, на первой минуте жизни имели с равной частотой оценку по шкале Апгар 5–7 баллов, однако на 5-й минуте жизни такая оценка сохранялась чаще ($p < 0,05$) только у детей, имевших впоследствии гипоксическое поражение ЦНС.



Рис. 1. Информативность интранатальной КТГ (шкала И.С. Сидоровой, 2005) и окраски околоплодных вод для прогноза гипоксических поражений ЦНС.

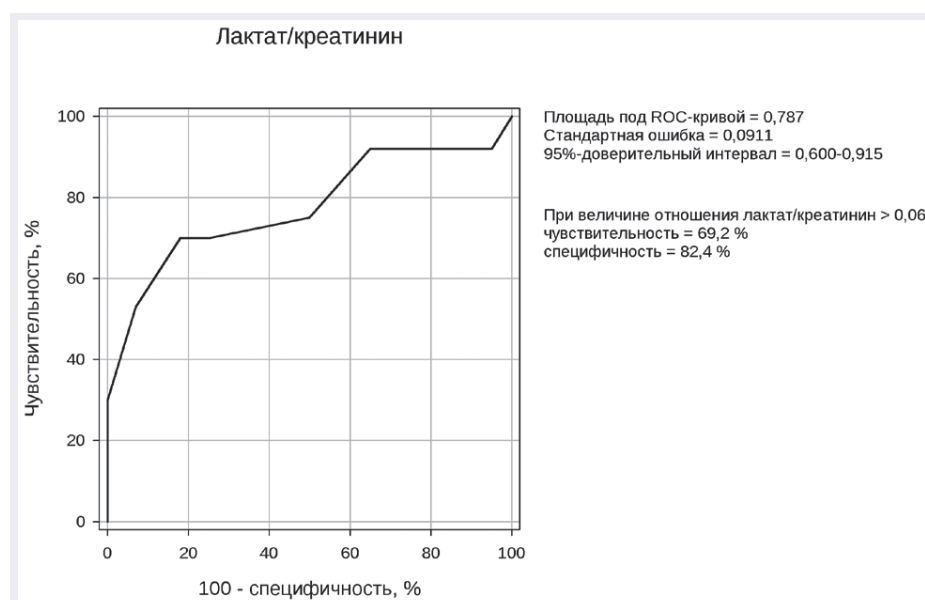


Рис. 2. Чувствительность и специфичность определения лактата в амниотической жидкости (в ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина) для прогнозирования перинатального гипоксического поражения ЦНС.

Тяжесть и длительность гипоксического повреждения плода определялись функциональными способностями плаценты, о которых объективно можно судить по их патоморфологическим характеристикам. В последах матерей, родивших детей с гипоксическими поражениями нервной системы, по сравнению с последами матерей 2-й группы преобладала хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность (38,5 и 12,0% соответственно; $p < 0,05$). Компенсированная хроническая недостаточность плаценты выявлялась в подавляющем большинстве случаев (74%) в плацентах женщин 2-й группы и только в $\frac{1}{3}$ плацент матерей 1-й группы (32,7%; $p < 0,05$).

Нами была исследована амниотическая жидкость, полученная в первом периоде срочных родов у 36 женщин сопоставляемых групп: 12 женщин 1-й группы и 24 женщин 2-й группы. При проведении ROC-анализа условной границей (cut-off value), разделяющей рожениц на группы, явилась концентрация

лактата 0,06 ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина [95%ДИ 0,600–0,915]. На рис. 2 видно, что в 69,2% случаев в амниотической жидкости матерей, новорожденные которых имели перинатальное поражение ЦНС, и в 17,6% случаев без такового диагноза отмечалось повышенное ($>0,06$ ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина) содержание лактата, указывающее на умеренную чувствительность и высокую специфичность данного диагностического теста. Определение концентрации лактата в амниотической жидкости в пересчете на креатинин в комбинации с патологическими результатами КТГ, во всех случаях послужившими показанием к абдоминальному родоразрешению, позволило повысить специфичность диагностического теста в 1,3 раза. Примечательно, что умеренные концентрации лактата в амниотической жидкости ($<0,05$ ммоль/л лактата на 1 мкмоль/л креатинина) коррелировали с балльной оценкой по шкале Апгар на 1-й ($r=0,28$; $p=0,043$) и 5-й минутах после рождения ($r=0,27$; $p=0,049$).

Таблица 2. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар у пациенток сопоставляемых групп, абс. (%)

Оценка по шкале Апгар	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=50)
На 1-й минуте жизни:		
10–8 баллов	1 (1,9)	6 (12,0)
7–5 баллов	44 (84,6)	44 (88,0)
≤4 балла	7 (13,5)	0
На 5-й минуте жизни:		
10–8 баллов	23 (44,2)*	37 (74,0)
7–5 баллов	25 (48,1)*	13 (26,0)
≤4 балла	4 (7,7)	0

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению ко 2-й группе.

Заключение

Таким образом, в патогенезе гипоксических поражений ЦНС у доношенных новорожденных, перенесших интранатальную гипоксию, послужившую показанием к экстренному кесареву сечению, имела значение хроническая плацентарная недостаточность на фоне сердечно-сосудистых заболеваний матери, перманентной угрозы прерывания беременности, гестоза средней степени тяжести, острых инфекций и обострений хронических инфекций верхних дыхательных путей. Гипоксические поражения ЦНС формировались во всех случаях при рождении ребенка с оценкой по шкале Апгар ≤ 4 баллов, а при оценке 5–7 баллов неврологический прогноз был сомнительным. Более половины пациенток 1-й группы были родоразрешены путем кесарева сечения с опозданием, о чем свидетельствовала оценка по шкале Апгар < 7 баллов, которая не определяла наличие неврологических нарушений у новорожденного в раннем неонатальном периоде.

Биометрические и функциональные маркеры плацентарной недостаточности имеют низкую чув-

ствительность при прогнозировании гипоксических поражений ЦНС. Интерпретация интранатальной КТГ приводила к высокому числу ложноположительных результатов мониторинга, о чем свидетельствовало рождение в половине случаев детей, не имеющих неврологических расстройств, хотя их родоразрешение проводилось в связи с выраженным интранатальным дистрессом.

Определение лактата в амниотической жидкости при патологических параметрах интранатальной КТГ (3 балла и менее по шкале И.С. Сидоровой) может быть использовано для уточняющей диагностики интранатальной гипоксии плода. При сочетании задержки развития плода с нарушением плацентарного кровообращения I Б степени и излитии в родах околоплодных вод, окрашенных меконием, а также в случаях сочетания признаков «лактат более 0,06 ммоль/л на 1 мкмоль/л креатинина и патологическая КТГ» рациональным способом родоразрешения, позволяющим снизить частоту перинатальных гипоксических поражений ЦНС, следует признать кесарево сечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Chao C.P., Zaleski C.G., Patton A.C.* Neonatal Hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radio Graphics* 2006; 26: 159–172.
2. *Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О.* Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2006; 4: 41–46. (Barashnev Yu.I., Rozanov A.V., Panov V.O. The role of hypoxic-traumatic brain injury in the formation of disability from childhood. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2006; 4: 41–46.)
3. *Демьянова Н.М.* Предикторы и последствия перинатальной гипоксической энцефалопатии у детей первого года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск 2009; 22. (Dem'yanova N.M. Predictors and consequences of perinatal hypoxic encephalopathy at infants: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Krasnoyarsk 2009; 22.)
4. *Еремينا О.В.* Совершенствование диагностики и тактики ведения родов при интранатальной гипоксии плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2014; 24. (Eremina O.V. Improving the diagnosis and labor tactics with intranatal fetal hypoxia: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2014; 24.)
5. *Павлова Н.Г.* Актуальные проблемы перинатологии — итоги 20 лет исследований лаборатории физиологии и патофизиологии плода. *Журн акуш и жен болезней* 2010; 59: 1: 51–56. (Pavlova N.G. Actual problems of perinatology — 20 years research results of fetus's physiology and pathophysiology laboratory. *Zhurn akush i zhen bolezney* 2010; 59: 1: 51–56.)
6. *Wilcox A.L., Calise D.V., Chapman S.E. et al.* Hypoxic/ischemic Encephalopathy Associated with Placental Insufficiency in a Cloned Foal. *Vet Pathol* 2009; 46: 75–79.
7. *Черкасская Г.В.* Оценка диагностических возможностей различных методов интранатального фетального мониторинга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург 2014; 21. (Cherkasskaya G.V. Evaluation of diagnostic capabilities of various intranatal fetal monitoring methods: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg 2014; 21.)
8. *Савельева Г.М., Курцер М.А., Клименко П.А. и др.* Интранатальная охрана здоровья плода. Достижения и перспективы. *Акуш и гин* 2005; 3: 3–7. (Savel'eva G.M., Kurtser M.A., Klimenko P.A. et al. Intranatal fetal health protection. Achievements and prospects. *Akush i gin* 2005; 3: 3–7.)
9. *Зеленко Е.Н.* Анализ амплитудно-частотных характеристик колебаний сердечного ритма в диагностике дистресса плода во время беременности и родов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск 2006; 19. (Zelenko E.N. Analysis of the amplitude-frequency characteristics of heart rate in the diagnosis of fetal distress during pregnancy and childbirth: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Minsk 2006; 19.)
10. *Семенников М.В.* Клинико-лабораторные критерии диагностики внутриутробной гипоксии плода и прогнозирование перинатальных исходов у беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск 2007; 20. (Semennikov M.V. Clinical and laboratory criteria for the diagnosis of intrauterine fetal hypoxia and prediction of perinatal outcomes at pregnant women: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Chelyabinsk 2007; 20.)
11. *Шантарина Е.В.* Роль оксида азота и системы антиоксидантной защиты в патогенезе и клинических проявлениях перинатальной энцефалопатии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь 2005; 23. (Shantarina E.V. The role of nitric oxide and the antioxidant defense system in the pathogenesis and clinical manifestations of perinatal encephalopathy at children: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm 2005; 23.)
12. *Тикиджиев А.В.* Клиническое значение кислотно-основного состояния плодовой крови для течения и исхода родов при фетоплацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2008; 22. (Tikidzhiev A.V. The clinical significance of acid-base status of fetus's blood and outcome of labor with placental insufficiency: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2008; 22.)
13. *Горбенко Е.В.* Прогнозирование церебральных поражений у плодов рожениц относительного перинатального риска на основе оценки оксидантно-антиоксидантного статуса амниотической жидкости: Автореф. дис. ... канд.

- мед. наук. Барнаул 2006; 24. (Gorbenko E.V. Prediction of fetuses' cerebral lesions relatively to perinatal risk based on oxidant-antioxidant status of amniotic fluid assessment: Autoref. dis. ... kand. med. nauk. Barnaul 2006; 24.)
14. Roy K. K., Baruah J., Kumar S. *et al.* Cesarean Section for suspected fetal distress, continuous fetal heart monitoring and decision to delivery time. *Indian J Pediat* 2009; 75: 1249–1252.
15. Wiberg-Itzel E., Akerud H., Andolf E. *et al.* Association between adverse neonatal outcome and lactate concentration in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 135–142.
16. Зеленко Е.Н., Шилкина Е.В., Мельник Е.В. и др. Диагностика дистресса плода в родах по уровню лактата в околоплодных водах. <http://www.zdrav.by> (Zelenko E.N., Shilkina E.V., Mel'nik E.V. *et al.* Diagnosis of fetal distress in labor on the level of lactate in the amniotic fluid. <http://www.zdrav.by>.)
17. Ahanya S.N. Meconium passage in utero: mechanisms, consequences and management. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 1: 45–56.
18. Akerud H., Ronquist G., Wiberg-Itzel E. Lactate distribution in culture medium of human myometrial biopsies incubated under different conditions. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: 6: E1414–1419.
19. Макаров И.О., Юдина Е.В., Белявская О.С. Сравнительная оценка показателей антенатальной кардиотокографии и состояния метаболизма новорожденных. *Рос вестн акуш гин* 2009; 6: 55–59. (Makarov I.O., Yudina E.V., Belyavskaya O.S. Comparative evaluation of antenatal cardiotocography indicators and metabolic status of newborns. *Ros vestn akush gin* 2009; 6: 55–59.)
20. Hamed H.O. Intrapartum fetal asphyxia: study of umbilical cord blood lactate in relation to fetal heart rate patterns. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 6: 1067–1073.
21. Сидорова И.С., Макаров И.О. Методы исследования при беременности и в родах. М: Медпресс-информ 2005; 126. (Sidorova I.S., Makarov I.O. *Methods of research in pregnancy and delivery.* Moscow: Medpress-inform 2005; 126.)
22. Brace R.A., Cheung C.Y. Amniotic fluid volume and composition after fetal membrane resection in late-gestation sheep. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2011; 50: 939–942.
23. Трухачева Н.В., Пупырев Н.П. Практическое руководство по статистической обработке экспериментальных данных. Барнаул 2010; 146. (Trukhacheva N.V., Pupyrev N.P. *Practical guidance on the statistical analysis of the experimental data.* Barnaul 2010; 146).

Поступила 12.02.15