

# Сучасні підходи до розродження жінок із затримкою внутрішньоутробного росту плода на тлі преєклампсії

Н.Ю. Бисага

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Гіпертензивні розлади під час вагітності залишаються важливою медичною і соціальною проблемою суспільної охорони здоров'я та діагностуються приблизно у 12–24% вагітностей. У структурі причин материнської смертності преєклампсія вагітних протягом останніх 10 років посідає в основному 3–4-е місце. Преєклампсія підвищує ризик небажаних наслідків вагітності не тільки для матері, але й для плода. Показник перинатальної смертності для даної патології коливається у межах 10–30%, перинатальної захворюваності – 463–780‰. Перинатальна захворюваність і смертність при преєклампсії зумовлені недоношеністю (30,0%), хронічною гіпоксією (40,0%), внутрішньоутробною затримкою розвитку плода (30,0%).

**Ключові слова:** вагітність, преєклампсія, ендотелій, затримка внутрішньоутробного росту плода.

Існує відома акушерська аксіома: преєклампсію можна вилікувати тільки шляхом розродження або переривання вагітності. З огляду на тяжкість перебігу преєклампсії, крайною ситуацією вважається, коли гестаційний вік наближається до терміну пологів, що дає змогу провести розродження пацієнтки та мінімізувати акушерські й перинатальні втрати. Дилема виникає тоді, коли діагноз преєклампсії встановлюють у терміні вагітності до 34 тиж гестації. Існує ще одна аксіома медицини: профілактика краща за лікування. Однак ефективна профілактика полягає у проведенні відповідного спостереження і дослідження вагітних групи високого ризику розвитку гіпертонічних розладів, що разом із необхідним лікуванням буде сприяти зниженню ризику розвитку преєклампсії.

**Мета дослідження:** узагальнення даних про сучасні підходи до розродження жінок із затримкою внутрішньоутробного росту плода на тлі преєклампсії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення іноземних та вітчизняних джерел літератури за останні 10 років щодо виявлення сучасних підходів до розродження жінок із затримкою внутрішньоутробного росту плода на тлі преєклампсії.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Провідне місце у патогенезі преєклампсії насамперед належить функціональному стану ендотелію судин, що є одним із основних факторів регуляції судинного тону, міграції клітин крові у судинну стінку, синтезі про- і протизапальних факторів, здійснює протекторні функції. Ендотелій судин також відіграє ключову роль у підтриманні нормального їхнього функціонування за допомогою синтезу оксиду азоту та ендотеліну, що регулюють судинний тонус, агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладком'язових елементів судинної стінки, стану мікроциркуляції та всіх її складових [1, 2, 3].

З урахуванням високого ризику акушерської фармакологічної поліпрагмазії, сучасний клініцист стикається з певними труднощами під час вибору препаратів для профілактики преєклампсії (препаратів магнію, донаторів та прекурсорів

оксиду азоту, антиагрегантів, антиоксидантів, препаратів, які містять поліненасичені жирні кислоти) [4, 5]. Насамперед це пов'язано з терміном гестації, коли можна призначати препарат із урахуванням його тератогенної дії на плід, по-друге, підібрати адекватну дозу препарату і проводити своєчасний моніторинг клінічної ефективності лікування.

Вивчення необхідності застосування саме ендотеліотропних препаратів під час періоду гестації є вкрай цікавим і важливим для покращання прогнозу перебігу вагітності з метою попередження тяжкої перинатальної патології. Преєклампсія, що є досить сильним гіпоксичним стимулом, зумовлює формування адаптаційних реакцій не тільки з боку фетоплацентарного комплексу, але й з боку крові, та здійснює суттєвий вплив на всю систему транспорту кисню, ініціює функціональну перебудову біологічних структур, які беруть участь в енергетичному забезпеченні організму [6, 7]. Зниження плацентарного кровотоку, яке призводить до ішемії плаценти, у свою чергу, вмикає компенсаторні механізми, що спрямовані на відновлення її перфузії. Вазопресорні речовини, які виділяються ішемізованою плацентою, поглиблюють дисфункцію ендотелію і тягнуть за собою прогресування артеріальної гіпертензії та обтяження преєклампсії у вагітної [8, 9].

Ендотелій, за класичним визначенням, – одношаровий пласт спеціалізованих клітин, який є внутрішнім шаром кровоносних, лімфатичних судин та порожнини серця. В організмі людини із середньою масою тіла знаходиться близько 1,8 кг ендотеліоцитів, або один трильйон клітин. Згідно з сучасними уявленнями, ендотелій – активний ендокринний орган, що дифузно розсіяний по всіх тканинах та є найбільшим в організмі людини. Визначено основні його функції: регуляція проникності судин та судинного тону, участь у процесах гемостазу, ремоделювання судин, контроль неспецифічних запальних реакцій, імунна та ферментативна активність [8, 10].

Одним із найважливіших модуляторів більшості основних функцій ендотелію вважається оксид азоту, відкриття ключової ролі якого в реалізації механізмів серцево-судинного гомеостазу вченими R.F. Furchgott, L.G. Ignarro, F. Murad було відзначено Нобелівською премією у 1998 р. [11].

Оксид азоту (NO) є найсильнішим серед усіх відомих вазодилаторів. Він утворюється в ендотеліоцитах із L-аргініну за наявності кисню за допомогою ферменту NO-синтетази. Окрім наведеного механізму синтезу NO, існує також нітриг-редуктазна система регенерації NO, роль якої зростає при дефіциті кисню. Середній час напіврозпаду NO становить лише декілька секунд, у зв'язку з чим він забезпечує ауторегуляцію кровотоку тільки локально [8, 12].

Аргінін – умовно незамінна амінокислота, що вперше виділена у 1886 р. E. Schulze та E. Winterstein у 1897 р. Аргінін є необхідним джерелом для синтезу білків та багатьох біологічно важливих молекул, таких, як орнітин, пролін, поліаміни, креатин та агматин. Але головна роль аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу NO [11, 13].

Саме системі L-аргінін–оксид азоту сучасне акушерство відводить провідну вазорегуляторну роль у період гестації. Відомо, що під час нормального перебігу вагітності зростає актив-

ність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що сприяє збільшенню кількості плазми та загального об'єму води в організмі. При цьому на тлі активації наведеної функціональної системи спостерігається зменшення загального периферійного опору та артеріального тиску, що пов'язано зі зниженням в організмі вагітних відповіді на дію вазоконстрикторних пептидів та амінів. Наведені зміни, у свою чергу, є наслідком інтенсифікації системи L-аргінін–оксид азоту та відбуваються через підвищення вмісту в організмі гормонів вагітності. На даному науковому етапі провідні світові вчені саме із дисфункцією ендотелію все частіше пов'язують такі ускладнення гестаційного процесу, як плацентарна дисфункція (ПД) та прееклампсія [7].

Наведені дані зумовлюють проведення подальших наукових заходів щодо поглиблення вивчення питання про роль ендотелію, вільного L-аргініну та системи L-аргінін–оксид азоту в цілому у розвитку прееклампсії та інших акушерських ускладнень. Згідно з отриманими результатами, вміст вільного аргініну у сироватці крові пацієнок за умови неускладненого перебігу вагітності залишається незмінним протягом I триместра ( $23,11 \pm 1,79$  проти  $24,01 \pm 0,38$  мл/л у невагітних жінок;  $p < 0,05$ ) та суттєво зростає у II триместрі ( $51,06 \pm 4,11$  мл/л;  $p < 0,05$ ). Підвищення рівня вільного аргініну у даний період вагітності забезпечує оптимальний рівень синтезу NO та сприяє фізіологічному перебігу гестаційного процесу. Третій триместр характеризується зниженням вмісту аргініну до  $28,89 \pm 2,02$  мл/л ( $p < 0,05$ ). Перед настанням пологів кількість вільного аргініну в організмі обстежених пацієнок поволі зменшується ( $25,81 \pm 1,02$  мл/л;  $p < 0,05$ ), що може мати відношення до індукції пологової діяльності. Отримані дані відповідають результатам провідних науковців та можуть слугувати діагностичним маркером обміну аргініну під час вагітності [7, 9].

Привертає на себе увагу відсутність суттєвих змін щодо вмісту вільного аргініну у разі прееклампсії легкого ступеня ( $24,03 \pm 1,89$  мл/л;  $p < 0,05$ ) та його значне зниження у 1,4 разу при прееклампсії середнього ступеня тяжкості ( $16,87 \pm 0,69$  мл/л;  $p < 0,05$ ). Отримані дані повністю відповідають результатам міжнародних клінічних досліджень, згідно з якими ступінь зниження вмісту вільного аргініну у крові вагітних є пропорційним щодо ступеня тяжкості прееклампсії [14].

Установлено також, що у разі наявності у пацієнок плацентарної дисфункції, якій притаманні ознаки порушення дозрівання плаценти, але немає інструментальної та клінічної картини синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗВРП) та гіпоксії плода, вміст аргініну майже такий, як і у здорових вагітних ( $23,15 \pm 1,87$  проти  $23,11 \pm 1,79$  мл/л;  $p < 0,05$ ). Даний факт свідчить про можливість формування ПД під впливом інших чинників, які не пов'язані з дисфункцією системи L-аргінін–оксид азоту. Але згідно з результатами досліджень провідних науковців світу, збереження при цьому оптимального рівня синтезу NO може перешкоджати розвитку СЗВРП та гіпоксії плода, й розглядається ними як компенсаторний механізм нівелювання проявів ПД на початку її розвитку [7, 8].

Під час вагітності, яка ускладнена СЗВРП та гіпоксією плода, вміст вільного аргініну знижений майже у 2,5 разу щодо кількості аргініну у здорових вагітних в аналогічний період ( $18,27 \pm 1,08$  проти  $51,06 \pm 4,11$  мл/л;  $p < 0,05$ ). У наукових роботах останнього часу наведений феномен пояснюється зменшенням активності NO-синтез, як наслідок – погіршення синтезу NO, розвитком ацидозу, пошкодженням транспортних систем для L-аргініну у плаценті. Дефіцит NO призводить до порушень кровотоку у плаценті, що спричинює затримку розвитку плода та його гіпоксію [8].

Існує достатньо велика група препаратів, що використовуються для профілактики прееклампсії. Проте отримані результати свідчать про те, що єдиним препаратом із доведеною клінічною ефективністю у вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії є ацетилсаліцилова кислота (АСК) у дозі 75–150 мг/добу, у вагітних групи низького ризику розви-

тку прееклампсії – препарати кальцію у дозі 1–2 г/добу. Ефективність інших препаратів для профілактики прееклампсії не доведена. За результатами проведеного дослідження, показана висока клінічна ефективність профілактичної терапії малими дозами АСК із 12 тиж вагітності у жінок з групи високого ризику розвитку прееклампсії з децидуальною васкулопатією. Це сприяє, по-перше, зниженню загального ризику розвитку опосередкованих прееклампсією ускладнень; по-друге, достовірному покращенню неонатальних результатів.

Останнім часом особлива увага приділяється проблемі діагностики та перинатального менеджменту при затримці росту плода. Позаяк негативні наслідки народження дітей з низькою масою тіла проявляються не тільки безпосередньо у перші тижні і місяці їхнього життя, а й у віддалений період, вони можуть стати причиною виникнення і тяжкого перебігу низки захворювань.

Уперше в 1961 р. Warkani і Sabbage повідомили про взаємозв'язок маси, зросту та окружності голівки плода, а також дали визначення уповільнення росту плода (fetal growth retardation). Згодом Campbell і Lubchenko представили важливі дані про особливості внутрішньоутробного і постнатального росту дітей в різних популяціях, співвідношеннях окружності голівки, грудної клітки і живота плода, довжини стегна, а також про значення наведених параметрів у визначенні гестаційного віку і їхньої відповідності терміну гестації.

Затримка (обмеження росту плода) є ускладненням перебігу перинатального періоду і результатом реалізації багатьох чинників. Патологічні механізми, що призводять до цього, асоціюються із ішемічними плацентарними змінами і мають загальні закономірності з розвитком прееклампсії і відшаруванням плаценти. Реалізація цих механізмів широко варіює, але в тяжких випадках призводить до необхідності дострокового розродження. Беручи до уваги значний прогрес реалізації сучасних перинатальних технологій, принципів інтенсивної терапії, виходжування та реабілітації дітей з низькою масою тіла, вдалося знизити частоту перинатальної і малюкової захворюваності та смертності.

Проте з огляду на потенційну можливість впливу народження дитини з низькою масою тіла, затримкою росту плода, недоношеного новонародженого на підвищення ризиків розвитку тяжких ускладнень, що реалізуються у дорослому віці (ішемічна хвороба серця, ішемічний інсульт, порушення толерантності до глюкози, ожиріння), в останні десять років все більше уваги приділяється точності діагностики, прогнозування розвитку ускладнень і ведення вагітності при затримці росту плода.

Передбачається, що ішемія плаценти є найбільш частою причиною затримки (зупинення) росту плода. Зміни розвитку плаценти пов'язані з дисбалансом медіаторів ангіогенезу, низка яких вже використовується як ранній маркер визначення ризику. Однак основою встановлення діагнозу затримки росту плода і визначення термінів розродження є ультразвукова діагностика. У той самий час незважаючи на виявлення закономірностей погіршення стану плода з затримкою росту, подальші спостереження зафіксували, що далеко не у кожного плода з даною патологією буде однакове прогресування відхилень у показниках доплер-УЗД та інших параметрів його стану. Більшість дослідників схиляються до думки, що критичним фактором захворюваності та смертності при затримці росту плода є гестаційний вік під час пологів.

Термін розродження залежить від результатів моніторингу плода і гестаційного віку. Показано розродження, якщо спостерігаються зміни показників кардіотокографії або низький бал біофізичного профілю. Відсутність або зворотний кровотік у пупкової артерії асоційовані з фетальною гіпоксією і ацидозом, високим ризиком перинатальної захворюваності і смертності, тому прийняття рішення про дострокове розродження плода з низькою масою тіла залежить від можливості медичною закладу надати новонародженому адекватну неонатальну допомогу.

Сьогодні під час аналізу даних літератури стає зрозумілим, що у прихильників раннього розродження у разі затримки росту плода є свої резони. У новонароджених із затримкою росту, у яких були задокументовані ознаки внутрішньоутробного ацидозу або діагностували значні відхилення у серцевій діяльності, відзначені тяжкі порушення неврологічного розвитку у віці двох років.

У плодів, у яких діагностували негативні показники кровотоку у низхідній аорті, у період новонародженості відзначені високі показники смертності від некротичного виразкового коліту і геморагічного синдрому, що відображає неадекватну перфузію органів плода внаслідок перебудови циркуляції крові при фетальній гіпоксемії.

Прихильники раннього розродження відстоюють позицію, що саме ця стратегія повинна реалізовуватися, коли є зміна шунтування кровотоку у фетальній центральній нервовій системі (ЦНС), тобто раніше, ніж виявляються зміни кардіотокографії або біофізичного профілю. Якщо по відношенню до доношених плодів дана стратегія може реалізуватися, то вельми контрверсійним є рішення про дострокове розродження недоношеного плода із затримкою росту. У чому контрверсійність: при достроковому розродженні у терміні до 37 тиж не завжди можливо досягти зрілості плода, а у плода вже може розвиватися ацидоз. Ступінь ізольованих і сумарних пошкоджень передбачити дуже складно. У жодній роботі не доведено, що має місце перевага розродження на етапі гіпоксії плода без ацидозу над наслідками недоношеності.

Необхідні багатоцентрові дослідження щодо переваги і недоліків різних видів і термінів втручань при затримці внутрішньоутробного росту плода. Найбільш складний вибір стоїть перед акушерами-гінекологами у разі необхідності розродження у терміні до 32 тиж внаслідок серйозних змін, що фіксуються при доплер-УЗД та кардіотокографії. Якщо буде вибрана вичікувальна тактика, цілком можлива внутрішньоутробна смерть плода. У той самий час розродження, а найчастіше – абдомінальним шляхом, може закінчитися ранньою неонатальною смертю або тяжкою інвалідністю дитини. В обох випадках акушери-гінекологи стикаються з медичними, психологічними, соціальними, а часом і юридичними проблемами. Тяжка інвалідність дитини може вплинути на реалізацію репродуктивних планів матері: від відкладання до відмови від повторних пологів. Необхідно ретельне консультування у прийнятті консенсусного рішення. Доцільність розродження плода у терміні до 26 тиж при затримці росту і масі до 600 г піддається сумніву більшістю авторів. Ретельне документування точного терміну вагітності, серія досліджень при внутрішньоутробній затримці росту плода, доповнення даних доплер-УЗД іншими методами досліджень дозволяють визначити точні показання до розродження, його терміни і методи.

Стан здоров'я та якість життя вагітних значною мірою зумовлюють перебіг перинатального періоду, особливо у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), кількість яких у загальній популяції новонароджених неухильно зростає [15, 16]. У дітей із низькою масою тіла під час народження спостерігається дисбаланс мікроелементів (МЕ). Обмін мікроелементів у недоношених дітей із ЗВУР відрізняється особливою лабільністю. Переважно інтестинальний шлях виділення всіх МЕ у недоношених дітей дає підставу припустити, що у них є як порушення всмоктування МЕ у травному тракті, так і підвищення екскреції із сечею. Дисбаланс МЕ, а також високий рівень метаболічних процесів і функціональна незрілість органів і систем у даної групи новонароджених зумовлюють актуальність пошуку шляхів корекції порушень обміну МЕ у новонароджених із ЗВУР. Патологічний перебіг перинатального періоду є ознакою порушення метаболізму, а особливо МЕ, яким належить пріоритетна роль у формуванні адаптаційного синдрому, що потребує корекції.

На сьогодні затримка розвитку плода (ЗРП), що ускладнює

перебіг вагітності, залишається однією з провідних проблем акушерства, призводячи до збільшення кількості таких грізних ускладнень, як анте- та інтранатальна загибель плода, дитяча захворюваність і смертність, а також до несприятливих віддалених наслідків для дитини. Проблема ж вродженої інфекції (ВІ) у новонароджених із ЗВУР мало вивчена, хоча саме за даного поєднання прогноз для дитини є найбільш несприятливим.

Дослідження генів, що контролюють активність цитокінів, які є медіаторами запалення, – одне з важливих завдань у розкритті патогенетичних ланок ініціації та перебігу ВІ. Цитокіни визначають функціональну кооперацію клітин при реалізації реакції запалення; при цьому кооперація клітин може бути як позитивною, так і негативною. Негативну дію на функції нейтрофільних гранулоцитів чинять такі протизапальні цитокіни, як ІЛ-10, що супресує продукцію практично всіх прозапальних цитокінів. ІЛ-10 пригнічує транскрипцію генів цитокінів запалення у нейтрофільних гранулоцитах. За даними літератури, алель А поліморфізму гена ІЛ-10: 592 С>А асоційована з підвищеним рівнем спонтанної і стимульованої продукції ІЛ-10 мононуклеарами крові, що приводить до зниження інтенсивності запальної реакції і перемикання відповіді Th1>Th2 [17]. Низка авторів вказує на взаємозв'язок підвищеної частоти алеля ІЛ-10-592 А з тяжкістю сепсису, розвитком поліорганної недостатності і високою ймовірністю летального результату, що підтверджує важливий внесок алельного поліморфізму генів цитокінів в індивідуальні відмінності хворих на сепсис за характером перебігу інфекційного процесу й ефективності механізмів протективного імунітету [18, 19].

На сьогодні прийнято виділяти велику кількість факторів ризику розвитку ПН і ВІ на підставі загального клінічного обстеження: вік матері – до 17 і понад 35 років, шкідливі звички (куріння, алкоголь, наркотики), несприятливі соціально-побутові умови, які посилюють вплив фізичних або хімічних чинників на ранніх термінах гестаційного періоду, наявність вогнищ латентної інфекції, ектогенітальна патологія, обтяжений акушерського-гінекологічний анамнез і ускладнення цієї вагітності [20]. Однак С. Vose та співавтори свідчать про відсутність кореляції між запальними захворюваннями матері і розвитком ВІ і ЗРП [21]. Ймовірно, це пов'язано з необхідністю більш детального відбору пацієнток групи ризику і проведенням серед них поглибленого діагностичного пошуку.

У зв'язку з наведеним вище великий інтерес викликало вивчення генетичної основи індивідуальних відмінностей імунної відповіді при інфекційно-запальних захворюваннях за допомогою проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфних варіантів генів цитокінів і низки їхніх рецепторів. Вплив генотипу А/А з ВІ простежувався у дітей, народжених у матерів з ПН, тоді як за відсутності ПН частота ВІ залишалася низькою при всіх генотіпах. Результати дослідження дозволяють використовувати у вагітних з ПН клінічні предиктори для виявлення групи високого ризику реалізації ВІ з подальшим проведенням генетичного скринінгу серед їхніх новонароджених [19, 20].

Отже, ураховуючи результати міжнародних клінічних досліджень та аналізуючи сучасні дані літератури, було зроблено висновок, що функціональні характеристики плаценти, стан внутрішньоутробного плода та новонародженого знаходяться у лінійній залежності від вмісту аргініну у сироватці крові, а дефіцит NO призводить до вазоконстрикції, порушень плацентарно-плодового кровотоку та, як наслідок, до виникнення акушерської патології [7].

## ВИСНОВКИ

За підсумками результатів проведеного дослідження привертають увагу деякі ключові моменти:

1. Застосування ендотеліотропних препаратів під час вагітності є важливим для покращання прогнозу перебігу вагітності

з метою попередження преєклампсії. Ефективна профілактика полягає у проведенні відповідного спостереження і дослідження вагітних групи високого ризику розвитку гіпертонічних розладів, адже необхідно, щоб гестаційний вік наближався до терміну пологів, що дає змогу провести розродження пацієнтки та мінімізувати акушерські й перинатальні втрати.

2. Ступінь зниження вмісту вільного аргініну у крові вагітних є пропорційним ступеню тяжкості преєклампсії: більш тяжкому ступеню преєклампсії відповідає більш виражений дефіцит аргініну.

3. Стан внутрішньоутробного розвитку плода та новонародженого знаходяться у лінійній залежності від вмісту аргініну у сироватці крові, а дефіцит оксиду азоту призводить

до вазоконстрикції, порушень плацентарно-плодового кровотоку та зниження функціональних можливостей плаценти.

4. Включення до складу комплексної терапії донатора оксиду азоту – препарату L-аргініну є дієвим засобом патогенетично спрямованого лікування такого грізного ускладнення вагітності, як преєклампсія.

**Перспективи подальших досліджень.** Незважаючи на досягнуті протягом останніх років успіхи у запобіганні гестаційної патології, проблема ранньої профілактики преєклампсії залишається актуальною. Особливої уваги потребують проблеми стосовно доклінічної діагностики групи вагітних високого ризику виникнення преєклампсії.

### Современные подходы к родоразрешению женщин с задержкой внутриутробного роста плода на фоне преэклампсии Н.Ю. Бисага

Гипертензивные расстройства во время беременности остаются важной медицинской и социальной проблемой общественного здравоохранения и диагностируются примерно в 12–24% беременностей. В структуре причин материнской смертности преэклампсия беременных в течение последних 10 лет занимает в основном 3–4-е место. Преэклампсия повышает риск нежелательных последствий беременности не только для матери, но и для плода. Показатель перинатальной смертности для данной патологии колеблется в пределах 10–30%, перинатальной заболеваемости – 463–780%. Перинатальная заболеваемость и смертность при преэклампсии обусловлены недоношенностью (30,0%), хронической гипоксией (40,0%), внутриутробной задержкой развития плода (30,0%).

**Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, эндотелий, задержка внутриутробного роста плода.

### Modern approaches to the degeneration of women with delayed fetal growth on the background of preeclampsia N.Yu. Bysaha

Hypertensive disorders in pregnancy remain an important medical and social problem of public health and occur in about 12–24% of pregnancies. In the structure of the causes of maternal mortality preeclampsia of pregnant women for the past 10 years is mainly 3–4th place. Preeclampsia increases the risk of unwanted pregnancy outcomes not only for the mother, but also for the fetus. The indicator of perinatal mortality for this pathology varies within 10–30%, perinatal morbidity – 463–780%. Perinatal morbidity and mortality in preeclampsia are due to premature birth (30,0%), chronic hypoxia (40,0%), and intrauterine growth retardation of the fetus (30,0%).

**Key words:** pregnancy, preeclampsia, endothelium, delayed intrauterine growth of the fetus.

### Сведения об авторе

Бисага Наталья Юрьевна – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3. E-mail: your\_natali@yahoo.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Конков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности // Д.Г. Конков, А.А. Проценко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2009. – Т. 145, ч. II. – С. 157–160.
2. Endothelial function, uterine perfusion and central flow in pregnancies complicated by preeclampsia / Augusto Henriques Fulgencio Brandao, Marcelo Araujo Cabral // Arq. Bras. Cardiol. – 2012. – Vol. 13, Iss. 99 (4). – P. 931–935.
3. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia / Y. Wang, Y. Gu, Y. Zhang, D.F. Lewis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 190 (3). – P. 817–824.
4. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. NICE Clinical Guidelines. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). – London: RCOG Press, 2011. – 295 p.
5. Konkov D.G. Caratteristiche prevenzione dei clinici manifesti-forme endotelioipatia gestazionale / D.G. Konkov // Italian Science Review. – 2013. – Iss. 8. – P. 11–15.
6. Buger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine. J. Nutr. 2008; 137: 1650S-1655S.
7. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. и др. Содержание аргинина в сыворотке крови при физиологическом и осложненном течении беременности. Рос. вестн. акушера-гинеколога, 2009; 2: 4-7.
8. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. Vascul. Pharmacol. 2008; 49 (4-6): 134-140.
9. Gilbert J.S., Niland M.J., Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2008; 6 (10): 1367-1377.
10. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. Cons. med. Ukr. 2008; 11: 38-40.
11. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. Frontiers in Bioscience 2009; 14: 1-18.
12. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2008; 294: 1-9.
13. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. Укр. Мед. Часопис 2009; 74 (XI/XII): 43-48.
14. Facchinetti F., Saade G.R., Neri I. et al. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. Hypertens Pregnancy 2009; 26 (1): 121-130.
15. Леженко Г.О., Резніченко Ю.Г. Застосування замісної імунотерапії при лікуванні дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Перинатологія і педіатрія 2009; 1 (37): 95-98.
16. Степанюк А.Г., Гриб В.Д. До питання щодо затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Здоров'я жінчини 2008; 4 (36): 95-97.
17. Maziad A.A., Schaa K., Bell E.F., Dagle J.M., Cooper M., Marazita M.L., Murray J.C. Role of polymorphic variants as genetic modulators of infection in neonatal sepsis. Pediatr. Res. 2010; 68 (4): 323-329.
18. Chauhan M., McGuire W. Interleukin-6 (-174C) polymorphism and the risk of sepsis in very-lowbirth-weight infants: meta-analysis. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2008; 93: F427-429.
19. Schuurhof A., Janssen R., Groot H., Hodemaekers H.M., Klerk A., Kimpen J., Bont L. Local interleukin-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with post-bronchiolitis wheeze. Respir. Res. 2011; 12: 121.
20. Hui L., Challis D. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the role of fetal therapy. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008; 22 (1): 139-158.
21. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., O'Shea T.M., Allred E.N., Karna P. et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28<sup>th</sup> week of gestation. Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Pediatrics. 2009; 124 (3): e450-458.

Статья поступила в редакцию 19.12.2018