

Дисбаланс у системі L-аргінін–оксид азоту у патогенезі акушерських ускладнень і затримки росту плода (Огляд літератури)

О.В. Басистий

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У статті представлений огляд даних вітчизняної і зарубіжної літератури з питань етіології, патогенезу і діагностики затримки росту плода. Підкреслена патогенетична роль дефіциту оксиду азоту у виникненні акушерських ускладнень і затримки росту плода.

Ключові слова: затримка росту плода, система L-аргінін–оксид азоту, акушерські ускладнення.

Протягом останніх років серед основних акушерських причин, що призводять до збільшення дитячої захворюваності та смертності, важливе місце посідає затримка росту плода (ЗРП), що залишається актуальною медико-соціальною проблемою сучасності у зв'язку з поширеністю і широким спектром ускладнень вагітності та наслідків у постнатальний період онтогенезу [8].

Вивченню етіології, патогенезу і лікування ЗРП присвячено багато фундаментальних досліджень, виконаних з різних позицій [43, 44]. Якщо на початку досліджень поняття ЗРП розглядалося лише як крайній ступінь фетоплацентарних порушень, основним клінічним проявом якого вважали зменшення маси тіла новонароджених нижче 10-го перцентилу відносно гестаційного віку, то розширення знань про патогенез фетоплацентарної недостатності та ЗРП доводить, що їхнє формування передусім зумовлено зміною матково-плацентарного кровообігу, хронічною гіпоксією плода і метаболічними порушеннями [13].

Частота ЗРП, за даними різних авторів, коливається в межах від 4,5% до 39% [3, 16]. У розвинутих країнах Європи частота ЗРП складає 4–15% [22]. В Україні протягом останніх років частота ЗРП коливається в межах 3–32% загальної кількості пологів, при цьому відзначається тенденція до збільшення поширеності даної патології, що зумовлено як істинним підвищенням частоти виникнення ЗРП, так і підвищенням якості діагностики. Частота ЗРП у недоношених дітей вища і становить від 15,7% до 42,0% [20]. Перинатальна захворюваність доношених дітей зі зниженою масою тіла у 3–8 разів вища, ніж народжених з нормальною масою тіла, і посідає друге місце у структурі перинатальних втрат після недоношеності. Показник невиншування вагітності при ЗРП досягає 20%, а перинатальної смертності – 60% [2].

У літературі наведені різні терміни, що позначають дану патологію: внутрішньоутробна затримка розвитку плода (ВЗРП); плід, малий для даного гестаційного віку; ретардація плода; гіпотрофія плода; дистрофія плода [9]. Найбільш обгрунтованим вважається термін «затримка розвитку плода», що включає й існування патологічних умов, в яких розвивається плід [1].

Виділяють дві основні форми ЗРП: симетричну (20–30% всіх спостережень) і асиметричну (70–80%). Симетрична форма виникає внаслідок впливу патологічних факторів на ранніх етапах, у період проліферації клітин і

тканин плода. При симетричній формі всі органи плода рівномірно зменшені в розмірах, маса і довжина пропорційно знижені. На долю симетричної форми припадає 20–30% всіх спостережень. Етіологічними факторами виникнення цієї форми найчастіше бувають хромосомні аномалії, внутрішньоутробна інфекція, тератогенні впливи [21].

Асиметрична форма виникає переважно у II–III триместрах вагітності на тлі вторинної плацентарної дисфункції і пов'язана з недостатністю поживного субстрату для плода. Протеїновий дефіцит призводить до компенсаторного збільшення розмірів клітин, але не їхнього числа. У результаті у плода спостерігається зменшення кістково-м'язових розмірів і підшкірно-жирової клітковини при субнормальних розмірах печінки. Найбільш поширеними порушеннями, що зумовлюють формування ЗРП асиметричного типу, вважають зниження матково-плацентарної перфузії, що виникає на тлі екстрагенітальної патології матері і ускладненого перебігу вагітності. Асиметрична форма ЗРП характеризується непропорційним відставанням росту голови, тулуба і кінцівок плода. Розрізняють 2 варіанти асиметричної форми ЗРП. Найбільш поширений варіант характеризується превалюючим розміром голови і відставанням розмірів тулуба і кінцівок плода різного ступеня вираженості. Рідше виникає ЗРП з переважанням розмірів трубчастих кісток при невідповідності маси плода гестаційній нормі [4].

Змішана форма ЗРП характеризується непропорційним відставанням всіх фетометричних показників при найбільш вираженому відставанні розмірів живота вагітної і є найбільш несприятливою.

Ускладнення вагітності спостерігаються у 84,3% жінок із ЗРП: загроза переривання вагітності (31,9% при асиметричній і 19,9% при симетричній формі), загроза передчасних пологів (16,5% та 20,5% відповідно), прееклампсія (19,5% і 13,7% відповідно). Майже у 10 разів вищою, ніж в контролі, є частота дистресу плода (при асиметричній формі – 33,7%, при симетричній – 29,5%) [18].

Залежно від вираженості виділяють три ступеня ЗРП. Перший ступінь характеризується відставанням фетометричних параметрів на 1–2 тиж від належних для даного строку гестації; другий – відставанням на 2–4 тиж; третій – відставанням на 4 тиж і більше [16].

Формування ЗРП пов'язане не з одним чинником, а з їхньою сукупністю, що може спричинити певний каскад незворотних змін в екстраембріональних структурах. Найчастіше розвивається мононуклеарна інфільтрація, базофільні некрози базальної пластини, неспецифічні інволютивно-дистрофічні зміни, недостатній розвиток синцитіальних вузлів із звапнінням, переважання незрілих склерозованих мембран, фіброз ворсин і патологічна незрілість ворсин. Дистрофічні зміни, що виникають і про-

гресують при цьому, призводять до зниження функціональної активності хоріона, що й зумовлює незворотні зміни у вигляді ЗРП [19].

Доведена залежність розвитку ЗРП від генетичних і епігенетичних чинників. При дослідженні причин, механізмів, чинників ризику розвитку ЗРП автори [1, 12, 16] посилаються на класифікацію, в якій різні чинники об'єднані у три групи: 1-а група – материнські: демографічні (вік, соціально-економічний статус, расово-етнічні особливості); конституціональні (генетичні особливості, зріст, маса при народженні); захворювання (артеріальна гіпертензія, автоімунні хвороби, анемія, хронічні серцево-легеневі захворювання, хронічні захворювання нирок, цукровий діабет із судинними змінами); неадекватне харчування, а також паління, споживання алкоголю, вживання певних лікарських засобів; 2-а група – матково-плацентарні: інфаркти плаценти і плацентарний мозаїцизм; аномалії розвитку матки; багатоплідна вагітність; 3-я група – плодови: конституціональні (генетичні особливості, стать, положення); спадкові синдроми (трисомія по 21, 18-й або 13-й хромосомі); внутрішньоутробні інфекції; аномалії плода (вроджені вади серцево-судинної системи, єдина артерія пуповини, фето-фетальний трансфузійний синдром). В останні роки серед різних патогенетичних механізмів ЗРП основне значення надають хронічній гіпоксії материнського організму і гіпофункції плаценти, внаслідок чого порушується транспорт кисню і необхідних поживних речовин до плода, в першу чергу продуктів розщеплення білків [30].

Фактори ризику розвитку ЗРП активно вивчаються і розробляються вченими багатьох країн світу, проте існуючі сьогодні рекомендації не дозволяють запобігти розвитку ЗРП. Незважаючи на прогрес у діагностиці, у 20–30% випадків причини ЗРП залишаються невстановленими, а у 8–10% пацієнток ЗРП діагностується при зовнішньо благополучному перебігу вагітності і за відсутності обтяжливих соматичних і соціальних факторів [12]. Для ідіопатичної ЗРП характерними є асиметрична і змішана форми переважно I–II ступеня. Важке відставання темпів росту плода (III ступінь) і симетричну форму при ідіопатичній ЗРП не виявляють, їхня наявність свідчить про присутність іншої патології [16].

Для діагностики стану плода і визначення тактики ведення вагітності при затримці його розвитку потрібно в комплексі проводити кардіотокографію, визначати біофізичний профіль плода і досліджувати показники матково-плацентарно-плодового кровотоку. У міру збільшення тяжкості проявів плацентарної недостатності на кардіотокографії зменшується довжина стабільного ритму, кількість, амплітуда і тривалість акцелерацій, з'являються пізні децелерації. Дані оцінки біофізичного профілю плода свідчать про значне зниження його рухової активності, тонуусу і дихальних рухів [16]. У той самий час, за даними J.E. Vamfo та A.O. Odibo (2011), приблизно у 30% випадків ЗРП залишається не діагностованою, а в 50% випадків має місце гіпердіагностика [23].

У дослідженні A.A. Baschat (2014) під час аналізу перинатальних наслідків у плодів і новонароджених із затримкою росту визначено, що основними чинниками, що зумовлювали виникнення перинатальних пошкоджень головного мозку, був строк вагітності, на якому було зроблено розродження, і маса плоду при народженні [24].

За даними Є.А. Кирилової (2015), у 32,5% дітей у віці 1 року виявляють відхилення у фізичному розвитку; до 7 років зберігаються зміни неврологічного статусу, ступінь вираженості яких корелює зі ступенем відставання фетометричних параметрів і ознак ЗРП [14].

Е. Gratacós та F. Figueras (2014) відзначають, що майже кожна дитина, що народилася із затримкою росту, має поєднану перинатальну патологію, і ефективність їхнього лікування є значно нижчою, ніж у дітей з масою тіла, що відповідає терміну гестації [28].

Як підкреслюють М. Kovo та співавтори (2015), відставання у розвитку і рості плода є результатом його адаптації до порушення основних функцій життєзабезпечення при плацентарній дисфункції [32].

За визначенням W. Mifsud та N.J. Sebire (2014), плацентарна дисфункція – це порушення здатності плаценти забезпечувати адекватну взаємодію материнського організму і плода. При цьому, за наявності різних клініко-патологічних ознак, спочатку, як правило, страждає трофіка, а потім дихання плода [35]. За даними літератури, плацентарна дисфункція може розвиватися під впливом низки ендогенних і екзогенних факторів. До ендогенних факторів належать порушення розвитку плаценти, первинна ферментативна або судинна недостатність у матері, до екзогенних – порушення матково-плацентарного кровотоку, асоційовані з дисфункцією ендотелію, погіршенням реологічних властивостей крові, гіперагрегацією еритроцитів і тромбоцитів, розладами мікроциркуляції, порушенням судинного тонуусу внаслідок несприятливих факторів навколишнього середовища і різних ускладнень вагітності [1, 10].

Порушення матково-плацентарного кровообігу є однією з первинних ланок у ланцюзі функціональних механізмів формування ЗРП і, як наслідок, гемодинамічних змін у системі мати–плацента–плід. Комплексне дослідження параметрів матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу дозволяє об'єктивно оцінити тяжкість порушень стану плода [17].

При ЗРП I ступеня не виявляють суттєвих гемодинамічних змін, при ЗРП II ступеня – порушується матково-плацентарний і плодово-плацентарний кровоток, а при ЗРП III ступеня знижується кровоток в аорті плода, що свідчить про централізацію кровообігу, яка призводить до недостатнього кровопостачання мозку і в тяжких випадках – до критичного стану кровотоку [18].

В основі розвитку плацентарної дисфункції лежить ендотеліальна дисфункція, що формується на фоні неповноцінного ремодельовання спіральних маткових артерій. Як вважають I.P. Crocker та P.I. Sipos (2013), ендотелі є основним об'єктом медіаторів, що виробляються плацентою [25]. Унаслідок дисфункції ендотелію відбувається порушення утворення і вивільнення вазодилативних агентів, основним з яких є оксид азоту (NO). NO-синтази (NOS) каталізують реакцію окиснення амінокислоти L-аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти – цитруліну і утворенням NO. Сімейство NO-синтаз включає 3 форми: нейрональну (nNOS), ендотеліальну (eNOS) та індуцибельну (iNOS).

Так, вважається, що утворення iNOs визначається впливом на організм хронічного стресу, яким для вагітної є процес гестації. За наявності плацентарної дисфункції утворення iNOS порушується, що призводить до ЗРП, а також подальшого погіршення плацентарної гемодинаміки [26].

При приєднанні ЗРП механізм виділення iNOS макрофагами порушений, що, на думку авторів, є одним з патогенетичних механізмів формування і посилення плацентарної дисфункції [11].

В останні роки увага до системи L-аргінін–NO у патогенезі акушерських ускладнень, у тому числі плацентарної дисфункції, ЗРП, значно зросла [33]. З'явилося багато досліджень, де доводиться роль NO в регуляції репродуктивної функції, в тому числі і перебігу вагітності. Це при-

пушення засноване на даних літературних джерел щодо зниження при плацентарній дисфункції і ЗРП вмісту нітритів і активності NO-синтази в плаценті [41], експресії eNOS і iNOS в клітинах трофобласта [29], вмісту аргініну [36] і метаболітів NO в крові [39], а також NO в амніотичній рідині [42].

Під час вагітності NO впливає на імплантацію, децидуалізацію, регуляцію кровотоку в плаценті. У фізіологічній концентрації NO стимулює процеси внутрішньоутробного росту, а дефіцит NO призводить до його затримки [7].

Аналогічні дані існують відносно аргініну – рівень аргініну в сироватці крові змінюється протягом вагітності, значно збільшуючись до III триместра і повертаючись до початкових величин перед пологамі, що також може мати відношення до індукції пологової діяльності. На думку Goodrum L.A. та співавторів, підвищення рівня аргініну у II триместрі свідчить про можливість збільшення синтезу NO, тобто підвищення вмісту в крові аргініну забезпечує оптимальний рівень синтезу NO і сприяє фізіологічному перебігу вагітності [27].

Важливим постачальником аргініну під час вагітності є плацента. Плацента забезпечує надходження амінокислот не тільки для власних потреб (регуляція процесів клітинного диференціювання, проліферації, стану судинної стінки і кровотоку), але й для підтримки росту і розвитку плода, для якого аргінін є практично незамінною амінокислотою. В.А. Лінде та співавторами (2011) встановлено, що плацентарна дисфункція розвивається на фоні значних змін у фізіологічному балансі основних шляхів метаболізму аргініну [15].

Як показано в експериментальному дослідженні R. Reshef та співавторів (2008), при нормальній вагітності концентрація аргініну вище у плода, ніж у матері, що представляє плодово-материнський градієнт аргініну. Материнські запаси L-аргініну виснажуються внаслідок переносу амінокислоти плоду [37].

За спостереженнями S. Sankaralingam та співавторів (2010), плодово-материнський градієнт аргініну значно знижується при прееклампсії за рахунок підвищення активності ферменту аргінази, який конкурентно використовує амінокислоту, що приводить до утворення супероксидних аніонів NOS [38]. При плацентарній дисфункції прогресивно знижується активність нітросидергічної системи, що призводить до зменшення ендотеліязалежної вазодилатації і свідчить про зниження адаптивних можливостей мікроциркуляції у системі мати–плацента–плід [6].

На думку A. Khalil та співавторів (2015), місцева засвоєність L-аргініну може бути критичною для ендотеліальних адаптивних регуляторних механізмів, що протистоять вазоконстрикторам. У разі критичної ситуації ендогенного синтезу недостатньо для потреб організму [31]. Як стверджують A. Leiva та співавтори (2016), під час вагітності виникає дефіцит L-аргініну через підвищене утворення NO, необхідного для підтримки адаптивної вазодилатації при вагітності та для нормального росту плода [34].

A. Khalil та співавторами (2015) встановлено, що ЗРП і прееклампсія часто співіснують [31]. При цьому синтез NO є зниженим, що пояснюється зменшенням активності NO-синтаз, розвитком ацидозу, пошкодженням транспортних систем для L-аргініну в плаценті і дефіцитом аліментарного L-аргініну. Також автори вважають, що зниження синтезу NO при ЗРП зумовлює й гіпоаргінінемія. Незалежно від причин, що зумовлюють зниження синтезу NO, дефіцит NO призводить до порушення кровотоку, що спричинює розвиток ЗРП і його гіпоксію. На думку ав-

торів, терапевтичні втручання, спрямовані на управління синтезом NO, мають реальні перспективи для ведення вагітностей, ускладнених прееклампсією і/або ЗРП [31].

S. Singh та співавтори (2015), визнаючи сприятливий вплив L-аргініну на ендотелій судин, оцінювали вплив дозавок L-аргініну на біодоступність NO. Стан внутрішньоутробного плода і новонародженого знаходиться в лінійній залежності від вмісту аргініну в сироватці крові, а дефіцит NO зумовлює вазоконстрикцію, порушення плацентарно-плодового кровотоку і зниження функціональних можливостей плаценти. При використанні L-аргініну спостерігалось значне м'яке зниження відношення систолічної/кінцевої діастолічної швидкостей при доплерослідженні, а також покращання неонатальних результатів і зменшення кількості ускладнень. На думку авторів, дефіцит NO відіграє важливу роль в етіології асиметричної ЗРП, а L-аргінін може бути використаний для підвищення рівня материнського NO, збільшення маси тіла при народженні та зниження неонатальної захворюваності [40].

Метою роботи В.В. Гуреєва та співавторів (2011) було порівняльне вивчення корекції порушень метаболічного шляху L-аргінін–NO в умовах експериментального гестозу у тварин ендогенним донатором NO – L-аргініном та інгібітором аргінази – L-норваліном. На думку авторів, отримані результати при дослідженнях переконаливо свідчать про здатність L-аргініну і L-норваліну надавати коригувальний вплив на метаболічний шлях L-аргінін–NO в умовах експериментального гестозу [5].

ВИСНОВКИ

Отже, ЗРП – це сукупність порушень стану плода в результаті зміни обмінних процесів у системі мати–плацента–плід, при яких плід не в змозі досягти необхідних росто-вагових параметрів до певного гестаційного віку. Установлено, що в основі морфологічної незрілості, низької маси тіла плоду і новонародженого лежить зміна метаболізму. Проте його роль у патогенезі ЗРП залишається остаточно не з'ясованою. У той самий час, патогенетичні аспекти цього ускладнення вагітності вивчені недостатньо і потребують подальшого дослідження, а для виявлення метаболічних порушень при ЗРП необхідний пошук об'єктивних біохімічних маркерів.

Для попередження розвитку ЗРП необхідні розроблення і застосування інноваційних технологій для виявлення ранніх доклінічних змін у системі мати–плацента–плід. Плацентарна дисфункція, зумовлена морфологічними і функціональними змінами в плаценті, є провідною причиною затримки росту і розвитку плода, його гіпоксії, що виникає в результаті поєднаної реакції ЗРП і плаценти на різні порушення стану материнського організму. На жаль, на сьогодні не існує ефективного лікування плацентарної дисфункції і ЗРП.

Науковими дослідженнями доведена наявність ендотеліальної дисфункції при розвитку ЗРП, що посилюється в результаті персистивної гіпоксемії, в умовах якої розвивається плацента і ембріон. Існуючі наукові дані підтверджують, що синтез оксиду азоту (NO) залежить від циркулюючої концентрації L-аргініну, а адаптивний синтез NO в ендотелії пов'язаний з вживанням цієї амінокислоти.

Подальші наукові дослідження застосування L-аргініну та інших донаторів NO при ЗРП мають бути продовжені через недостатність великих контрольованих досліджень з достатньою кількістю пацієнток як із ризиком виникнення ЗРП, так і в разі діагностування ЗРП різного ступеня в різні терміни вагітності.

Дисбаланс в системе L-аргинин–оксид азота в патогенезе акушерских осложнений и задержке роста плода (Обзор литературы)

А.В. Басистый

В статье представлен обзор данных отечественной и зарубежной литературы по вопросам этиологии, патогенеза и диагностики задержки роста плода. Подчеркнута патогенетическая роль дефицита оксида азота в возникновении акушерских осложнений и задержки роста плода.

Ключевые слова: задержка роста плода, система L-аргинин–оксид азота, акушерские осложнения.

Imbalance in the system L-arginin-NO in pathogenesis of obstetric complications and intrauterine growth retardation (Literature review)

O.V. Basystyi

The data of domestic and foreign literature on etiology, pathogenesis and intrauterine growth retardation diagnosis are presented in the paper. It highlights pathogenetic role of nitric oxide deficiency in case of obstetric complications and intrauterine growth retardation.

Key words: intrauterine growth retardation (IUGR), system L-arginin–NO, obstetric complications.

Сведения об авторе

Басистый Александр Валентинович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 778-84-61

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашурова Н.Г. Современный взгляд на проблему задержки внутриутробного развития плода (Обзорная статья) / Н.Г. Ашурова, М.И. Исмадова // Наука. Мысль. – 2015. – № 3. – С. 13–18.
2. Ашурова Н.Г. О задержке внутриутробного развития / Н.Г. Ашурова, М.И. Исмадова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – № 1. – С. 61–63.
3. Бикметова Е.С. Задержка роста плода. Частота, факторы риска / Е.С. Бикметова, А.Г. Тришкин, Н.В. Артымук // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2012. – № 1. – С. 27–31.
4. Володин Н.Н. Неонатология: учеб. пособие / Ред.: Н.Н. Володин, В.Н. Чернышов, Д.Н. Дегтярев. – М.: Академия, 2005. – 448 с.
5. Гуреев В.В. Пути коррекции по-дефицитного состояния при патологии беременных в эксперименте / В.В. Гуреев, М.В. Покровский, О.С. Полянская [и др.] // Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 40–43.
6. Жирова Н.В. Особенности течения беременности у женщин в зависимости от функционального состояния сосудистого эндотелия и его роль в формировании хронической плацентарной недостаточности: Клинико-экспериментальное исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.16 / Жирова Наталья Владимировна; Алт. гос. мед. университет. – Барнаул, 2004. – 24 с.
7. Зверко В.Л. Недостаточное образование оксида азота как один из патогенетических факторов угрозы невынашивания беременности / В.Л. Зверко, Н.Е. Максимович, Т.С. Милош // Журн. Гродн. гос. мед. университета. – 2010. – № 3. – С. 60–62.
8. Игнаткевич А.И., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. [и др.] Особенности постнатального роста у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2014. – № 6. – С. 26–32.
9. Иванова И.Е. Гипотрофия и задержка внутриутробного развития у детей: практ. рук. для врачей / Авт.-сост.: И.Е. Иванова, В.А. Родионов, Т.В. Зольникова. – Чебоксары: АУ Чувашии «Ин-т усовершенствования врачей», 2011. – 115 с.
10. Игнатко И.В. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода / И.В. Игнатко, М.А. Кардианова, Ю.И. Толчак, И.А. Федюнина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – № 5. – С. 36–46.
11. Ковалев Е.В. Диагностическая значимость определения индуцибельной по-синтазы в диагностике задержки роста плода в третьем триместре беременности / Е.В. Ковалев, С.С. Лазуко, Ю.В. Занько // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 1. – С. 36–40.
12. Кочерова В.В. Задержка внутриутробного развития плода: факторы риска, диагностика, отдаленные последствия: обзор / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Рос. педиатр. журнал. – 2015. – № 2. – С. 36–42.
13. Казанцева Е.В. Современные аспекты патогенеза, диагностики и тактики ведения беременных с синдромом задержки развития плода / Е.В. Казанцева, Н.В. Долгушина // Забайкал. мед. вестник. – 2012. – № 2. – С. 170–177.
14. Кириллова Е.А. Физическое и психомоторное развитие детей с задержкой внутриутробного развития / Е.А. Кириллова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 23–27.
15. Линде В.А. Роль аргининового дисбаланса в развитии плацентарной недостаточности / В.А. Линде, Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 26–30.
16. Макаров И.О. Задержка роста плода: врачебная тактика : учеб. пособие / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 54 с.
17. Маркін Л.Б. Затримка розвитку плода (діагностика, профілактика, лікування) / Л.Б. Маркін // Лікування та діагностика. – 2003. – № 2. – С. 41–44.
18. Присяжнюк В.П. Стан материнсько-плодового кровообігу та корекція його порушень при затримці росту плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Присяжнюк Володимир Петрович; Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології АМН України. – К., 2009. – 20 с.
19. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / Под ред.: В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. – М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2004. – 393 с.
20. Слюсарь Т.И. Изменение показателей фетоплацентарного комплекса у пациенток с задержкой внутриутробного развития плода и антенатальными потерями в анамнезе / Т.И. Слюсарь, О.Н. Филипенко, О.А. Джеломанова, И.И. Левченко // Здоровье женщины. – 2015. – № 3. – С. 156–158.
21. Стрижаков А.Н. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, Л.Д. Белоцерковцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 115 с.
22. Baschat A.A. Fetal growth restriction – from observation to intervention / A.A. Baschat // J. Perinat. Med. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 239–246.
23. Bamfo J.E. Diagnosis and management of fetal growth restriction / J.E. Bamfo, A.O. Odibo // J Pregnancy. – 2011. – Vol. 2011. – Art. No 640715.
24. Baschat A.A. Neurodevelopment after fetal growth restriction / A.A. Baschat // Fetal Diagn Ther. – 2014. – Vol. 36, № 2. – P. 136–142.
25. Crocker I.P. Review: Endothelial progenitor cells in pregnancy and obstetric pathologies / I.P. Crocker, P.I. Sipos // Placenta. – 2013. – Vol. 34, suppl. – P. S62–S67.
26. Giannubilo S.R. Doppler analysis and placental nitric oxide synthase expression during fetal growth restriction / S.R. Giannubilo, M. Menegazzi, E. Tedeschi [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2008. – Vol. 21, № 9. – P. 617–622.
27. Goodrum L.A. Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum / L.A. Goodrum, G.R. Saade, M.A. Belfort [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2003. – Vol. 10, № 7. – P. 400–205.
28. Gratacós E. Fetal growth restriction as a perinatal and long-term health problem: clinical challenges and opportunities for future (4P) fetal medicine / E. Gratacós, F. Figueras // Fetal. Diagn. Ther. – 2014. – Vol. 36, № 2. – Art. No 85.
29. Groesch K.A. Nitric oxide generation affects pro- and anti-angiogenic growth factor expression in primary human trophoblast / K.A. Groesch, R.J. Torry, A.C. Wilber [et al.] // Placenta. – 2011. – Vol. 32, № 12. – P. 926–931.
30. Jang E.A. Antenatal maternal hypoxia: criterion for fetal growth restriction in rodents / E.A. Jang, L.D. Longo, R. Goyal // Front Physiol. – 2015. – Vol. 6. – Art. No 176.
31. Khalil A. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy / Khalil A., L. Hardman, P.O. Brien // Amino. Acids. – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 1715–1727.
32. Kovo M. Pregnancy outcome and placental findings in pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia / M. Kovo, L. Schreiber, O. Elyashiv [et al.] // Reprod. Sci. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 316–321.
33. Laskowska M. Asymmetric

- dimethylarginine in normotensive pregnant women with isolated fetal intrauterine growth restriction: a comparison with preeclamptic women with and without intrauterine growth restriction / M. Laskowska, K. Laskowska, B. Leszczycska-Gorzela, J. Oleszczuk // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2011. – Vol. 24, № 7. – P. 936–942.
34. Leiva A., Fuenzalida B., Barros E. [et al.]. Nitric oxide is a central common metabolite in vascular dysfunction associated with diseases of human pregnancy // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 237–259.
35. Mifsud W. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction / W. Mifsud, N.J. Sebire // Fetal. Diagn. Ther. – 2014. – Vol. 36, № 2. – P. 117–128.
36. Neri I. L-arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications / I. Neri, F. Monari, L. Sgarbi [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2010. – Vol. 23, № 12. – P. 1456–1460.
37. Reshef R. A profound decrease in maternal arginine uptake provokes endothelial nitration in the pregnant rat / Reshef R., D. Schwartz, M. Ingbir [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294, № 3. – P. H1156–H1163.
38. Sankaralingam S. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia / S. Sankaralingam, H. Xu, S.T. Davidge // Cardiovasc. Res. – 2010. – Vol. 85, № 1): – P. 194–203.
39. Salgado M.T. Red blood cell membrane-facilitated release of nitrite-derived nitric oxide bioactivity / M.T. Salgado, Z. Cao, E. Nagababu [et al.] // Biochemistry. – 2015. – Vol. 54, № 44. – P. 6712–6723.
40. Singh S., Singh A., Sharma D. [et al.]. Effect of L-Arginine on nitric oxide levels in intrauterine growth restriction and its correlation with fetal outcome // Indian J. Clin. Biochem. – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 298–304.
41. Tikvica A. Nitric oxide synthesis in placenta is increased in intrauterine growth restriction and fetal hypoxia / A. Tikvica, M. Kusan Jukic, I. Pintaric I, Medic M, Hudicek-Martincic G, Kosec V, Salihagic-Kadic A. [et al.] // Coll. Antropol. – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 565–570.
42. Tranquilli A.L. Amniotic levels of nitric oxide and vascular endothelial growth factor in pregnancy with subsequent intrauterine fetal death / A.L. Tranquilli, S.R. Giannubilo, V. Bezzeccheri [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – Vol. 114, № 2. – P. 162–165.
43. Unterscheider J. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications / J. Unterscheider, K. O'Donoghue, F.D. Malone // Am. J. Perinatol. – 2015. – Vol. 32, № 4. – P. 307–316.
44. Vayssière C. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians / C. Vayssière, L. Sentilhes, A. Ego [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – Vol. 193. – P. 10–18.

Статья поступила в редакцию 06.06.2016