

УДК: 618.3

ПЛАцентарная Циркуляция и исходы прЕэклампсии под влиянием Терапии Аргинином (ПЛАЦЕНТА): мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование

Ким Ён-Дин¹, Ф.П. Нишанова¹, А.Х. Каримов², А.С. Любич³

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии МЗ РУзб., г. Ташкент

²Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент

³Республиканский перинатальный центр РУзб., г. Ташкент

Цель исследования: оценка эффективности L-аргинина в коррекции дисфункции в маточно-плодно-плацентарном комплексе, внутриутробного развития плода и состояния новорожденных в ранний период адаптации.

Материалы и методы. Проведено проспективное двойное слепое рандомизированное многоцентровое контролируемое клиническое исследование, выполненное в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии МЗ РУзб., на базе 2-й клиники Ташкентской медицинской академии и в Республиканском перинатальном центре МЗ РУзб.

Результаты. Своевременное лечение Тивортином женщин с хроническими заболеваниями, осложненными плацентарной дисфункцией, в конце II и начале III триместра беременности улучшает перинатальные исходы, приводит к снижению числа преждевременных родов и асфиксии новорожденных.

Заключение. Применение в комплексной терапии преэклампсии и коррекции выявленных нарушений в маточно-плодно-плацентарном комплексе Тивортина значительно улучшает маточно-плацентарно-плодный кровоток. Это позволяет пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения.

Ключевые слова: маточно-плацентарно-плодный кровоток, плацентарная дисфункция, фетоплацентарная недостаточность, беременные, новорожденные, коррекция, терапия, L-аргинин, Тивортин.

PLAcental Circulation and pre-Eclampsia outcomes uNder the Treatment with Arginine (PLACENTA): a multicenter randomized controlled trial

Kim En-Din, F.P. Nishanova, A.Kh. Karimov, A.S. Liubchich

The objective: to evaluate the effectiveness of L-arginine in the correction of dysfunction in the utero-placental-fetal complex, intrauterine development of the fetus and the condition of the newborn in the early period of adaptation.

Materials and methods. A prospective double-blind, randomized, multicenter controlled clinical trial was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology, II Clinic of the Tashkent Medical Academy and the Republican Perinatal Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Results. Treatment with L-arginine in women at the end of the second and beginning of the third trimester of pregnancy with chronic diseases complicated by placental dysfunction improves perinatal outcomes, leads to a decrease in the number of premature births and asphyxiation of newborns.

Conclusion. The use of L-arginine in the treatment of preeclampsia and correction of disorders in the utero-placental-fetal complex significantly improves the utero-placental-fetal blood flow. This allows to prolong the pregnancy to the optimal term of delivery.

Key words: utero-placental-fetal blood flow, placental dysfunction, fetoplacental insufficiency, pregnant women, newborns, correction, therapy, L-arginine, Tivortin.

ПЛАцентарна Циркуляція та наслідки прЕеклампсії після проведеНОї Терапії Аргініном (ПЛАЦЕНТА): мультицетрове рандомізоване контрольоване дослідження

Кім Ен-Дін, Ф.П. Нішанова, А.Х. Карімов, А.С. Любчіч

Мета дослідження: оцінювання ефективності L-аргініну у корекції дисфункції у матково-плодово-плацентарному комплексі, внутрішньоутробного розвитку плода і стану новонароджених у ранній період адаптації.

Матеріали та методи. Проведено проспективне подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове контрольоване клінічне дослідження, що було виконано у Республіканському спеціалізованому науково-практичному медичному центрі акушерства і гінекології МОЗ РУзб., на базі 2-ї клініки Ташкентської медичної академії та в Республіканському перинатальному центрі МОЗ РУзб.

Результати. Своєчасне лікування Тивортином у жінок з хронічними захворюваннями, ускладненими плацентарною дисфункцією, у кінці II і на початку III триместра вагітності покращує перинатальні наслідки, сприяє зниженню кількості передчасних пологів та асфіксії новонароджених.

Заключення. Застосування у комплексній терапії прееклампсії і корекції виявлених порушень у матково-плодово-плацентарному комплексі Тивортину значно покращує матково-плацентарно-плодовий кровотік. Це дозволяє пролонгувати вагітність до оптимального терміну розродження.

Ключові слова: матково-плацентарно-плодовий кровотік, плацентарна дисфункція, фетоплацентарна недостатність, вагітні, новонароджені, корекція, терапія, L-аргінін, Тивортин.

В последние годы большое внимание уделяется роли сосудистого эндотелия в патогенезе развития критических состояний и полиорганной недостаточности. Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов выполняют целый ряд жизненно важных функций [2, 3, 7, 13, 15]. Имея тесный контакт с кровью, они покрывают поверхность всех кровеносных сосудов, и, таким образом, их повреждение имеет прямое отношение к дисфункции органов [1, 17, 19].

Эндотелий является основным объектом медиаторов, которые вырабатываются плацентой [12, 13, 17]. Оксид азота (NO) – это сильнодействующее эндотелиальное сосудорасширяющее средство [1, 2, 13]. Доказано, что неполноценный синтез NO может быть причиной многих заболеваний, в том числе и преэклампсии [14, 15, 16, 18, 19].

Оксид азота (NO) присутствует во всех эндотелиальных клетках независимо от размера и функции сосудов. Аминокислота L-аргинин – субстрат для синтеза NO, превращение которой в NO происходит с участием NO-синтазы. В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются [1, 3].

При низких концентрациях в плазме L-аргинин избирательно улучшает эндотелиальную функцию; при среднем уровне концентрации может оказывать прямую вазодилатацию вследствие стимуляции секреции инсулина и гормона роста; высокие уровни L-аргинина вызывают неспецифическую вазодилатацию [1, 3, 13].

При воздействии различных повреждающих факторов (токсических, механических, инфекционных, иммунокомплексных и т.п.) способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, то есть формируется состояние, определяемое как эндотелиальная дисфункция [3, 13].

Нарушение синтеза или функционирования NO в сосудистой системе – важный патогенетический фактор таких заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз и диабетическая ангиопатия [14]. Осложнениями, связанными с дефицитом этого соединения, также являются острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, атеротромбоз, тромботическая микроангиопатия, тромбоэмболические цереброваскулярные заболевания, преэклампсия [1, 3, 13, 16].

Физиологическая сосудистая адаптация к беременности (увеличение объема крови, минутного объема сердца и снижение сосудистой резистентности) сопровождается увеличением эндогенной продукции NO и повышением чувствительности к NO гладкомышечных клеток сосудов.

Этиология преэклампсии (ПЭ) остается предметом дискуссий. Одна из ведущих концепций развития данного осложнения сводится к неполноценному ремоделированию спиральных артерий с формированием эндотелиальной дисфункции и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), которые приводят к полиорганной дисфункции [4, 7, 8, 10, 12, 16, 19].

При ПЭ нарушаются практически все функции эндотелия. Генерализованная его дисфункция является ключевым патогенетическим фактором развития синдрома мультисистемных дисфункций, обусловленных ПЭ.

Структурные изменения, происходящие в сосудах матки, лежат в основе формирования плацентарной недостаточности [7, 12, 16]. Синдром задержки развития плода, который

занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, составляет от 3 до 24% [8, 18]. Данный синдром – один из наиболее значимых клинических проявлений фетоплацентарной недостаточности и нередко сопровождается различными осложнениями беременности. В связи с этим исследование состояния кровообращения и коррекция имеющихся изменений в этой системе являются одними из наиболее важных, поскольку от ее функционирования зависят перинатальные исходы [18, 19, 20].

Наиболее частой и тяжелой патологией для плода и новорожденного является острая и хроническая гипоксия, особенно у женщин с высокой степенью риска.

Цель исследования: оценка эффективности L-аргинина в коррекции маточно-плодно-плацентарной дисфункции, внутриутробного развития плода и состояния новорожденных в ранний период адаптации.

Данное исследование под акронимом «PLACENTA» – PLACental Circulation and pre-Eclampsia outcomes uNder the Treatment with Arginine или в русской транскрипции: «ПЛАЦЕНТА» – ПЛАцентарная Циркуляция и исходы прЕэклампсии под влиянием Терапии Аргинином впервые описано и выполнено на научно-практических базах Республики Узбекистан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное двойное слепое рандомизированное многоцентровое контролируемое клиническое исследование, выполненное в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии МЗ РУзб., на базе 2-й клиники Ташкентской медицинской академии и в Республиканском перинатальном центре МЗ РУзб.

Беременных случайным образом распределяли для создания сопоставимых групп (возраст, масса тела, срок гестации и экстрагенитальная патология). Ни врач, ни женщина не знали, в какую группу пациентка попала при рандомизации.

Критерии включения беременных в исследование:

- преэклампсия легкой степени в сроке гестации 27–29 нед,
- плацентарная дисфункция, развившаяся на фоне сочетания хронических заболеваний (анемия и инфекция мочевого тракта (ИМТ) и в 37 нед.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев пациентки имели две патологии одновременно. Возраст, масса тела и экстрагенитальная патология представлены в табл. 1.

Все женщины были разделены на две группы:

- в I группу (n=265) вошли беременные, которых вели по общепринятой методике согласно национальному руководству [6];
- во II группу (n=270) к лечению добавляли инфузионный раствор Тивортин (L-аргинин) 4,2% 100 мл 1 раз в день в течение 7–10 дней [9].

Дозы выбраны согласно патогенетическому подходу к оценке тяжести состояния и инструкции для медицинского применения лекарственного средства. В исследование были включены пациентки с нарушением маточно-плацентарно-плодного кровотока (МППК) 1Б степени [8].

Распределение женщин по паритету представлено в табл. 2.

Доплерометрические исследования маточно-плодно-плацентарного кровообращения проводили с помощью ультразвукового аппарата Simens Sonoline verso Pro, используя

Таблица 1

Распределение беременных по возрасту, массе тела и экстрагенитальной патологии в исследуемых группах

Группа	Возраст, лет	Масса тела, кг	ИМТ, п (%)	Анемия легкой степени, п (%)
I, n=265	27,5±0,5	78,4±1,1	148 (55,8)	213 (80,4)
II, n=270	26,3±0,64	76,5±1	136 (50,3)	219 (81,1)

Распределение обследуемых женщин по паритету

Паритет	I группа, n=265		II группа, n=270		Всего, n=535	
	n	%	n	%	n	%
Первобеременные	91	34,3	88	32,6	179	33,5
Повторнобеременные, из них:	174	65,7	182	67,4	356	66,5
- первородящие	59	33,9	65	35,7	124	34,8
- повторнородящие	47	27	46	25,3	93	26,1
- многорожавшие	68	39,1	71	39	139	39

трансабдоминальный датчик 3,5 МГц. Для оценки кривых скоростей кровотока (КСК) исследовали один из основных показателей индекса сосудистого сопротивления: индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое отношение (СДО). Внутриутробное состояние определяли по биофизическому профилю плода (БПП), новорожденных оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни.

Во всех центрах применяли препарат Тивортин (раствор L-аргинина 4,2% 100 мл) производства ООО «Юрия-фарм», Украина.

Исследование проводили в три этапа:

I этап – при выявлении преэклампсии в 27–29 нед, до лечения,

II этап – после лечения через 7 дней,

III этап – в 37 нед.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента при помощи программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя анамнез беременных исследуемых групп с плацентарной дисфункцией, выявляли отягощенный акушерский и перинатальный анамнез. Изучая гинекологический анамнез, было выявлено крайне низкую встречаемость гинекологических заболеваний, которые не оказывали никакого влияния на течение данной беременности.

Из анамнеза перенесенных заболеваний (рис. 1) видно, что беременные II группы в 1,7 раза чаще болели детскими инфекциями по сравнению с женщинами I группы. Вирусный гепатит перенесла почти треть беременных в каждой группе.

На I этапе исследования при доплерометрическом исследовании кровотока в маточно-плацентарно-плодовом

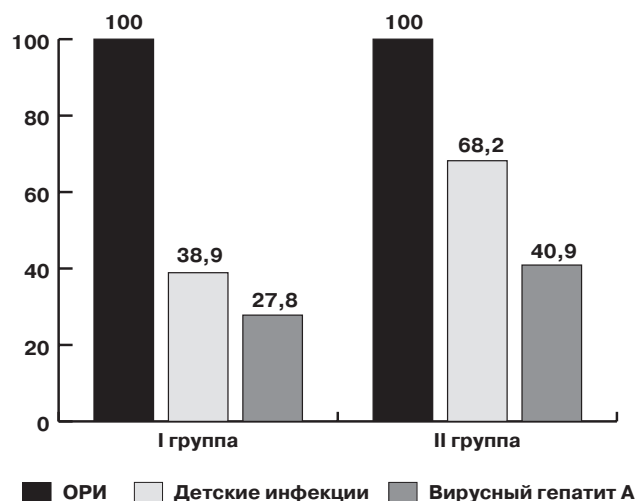


Рис. 1. Перенесенные заболевания, %

комплексе в исследуемых группах исходные параметры КСК (ИР) соответствовали субкомпенсированной форме хронической плацентарной недостаточности (ХПН) – нарушение МППК 1Б степени (табл. 3).

После проведенной терапии на 7-е сутки (II этап) в I группе в левой и правой маточных артериях по-прежнему отмечали значительное снижение кровотока по сравнению с исходными данными. В то же время во II группе наблюдали достоверное улучшение исследуемых показателей относительно исходных величин. Так, ИР в левой маточной артерии

Таблица 3

Некоторые показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с преэклампсией на фоне коррекции фетоплацентарной недостаточности

Показатель	Группа	Этапы исследования		
		I	II	III
Маточная артерия левая (ИР)	I	0,66±0,0072	0,67±0,0064	0,61±0,006*,**
	II	0,65±0,0067	0,52±0,0055*,***	0,48±0,0057**,***
Маточная артерия правая (ИР)	I	0,52±0,0076	0,53±0,0072	0,57±0,0058*,**
	II	0,51±0,004	0,48±0,0054*,***	0,51±0,005*,**,*
Артерия пуповины (ИР)	I	0,77±0,007	0,78±0,0048	0,71±0,0062*,**
	II	0,78±0,005	0,62±0,0056*,**,*	0,6±0,0057*,**,*
Средняя мозговая артерия (СДО)	I	8,1±0,18	8,3±0,2	9,8±0,17*,**
	II	8,2±0,19	7,6±0,15*,***	7±0,14*,**,*

Примечания: * – достоверность различий к исходному этапу, ** – достоверность различий относительно предыдущего этапа, *** – достоверность различий между исследуемыми группами.

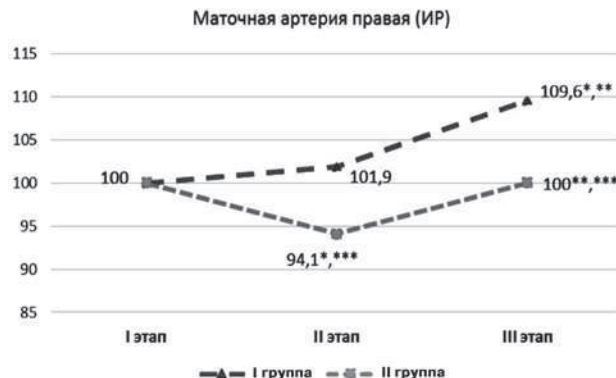
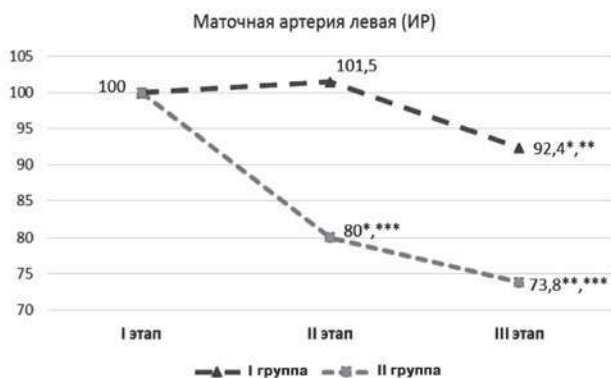


Рис. 2. ИР в правой и левой маточных артериях

Примечания: * – достоверность различий к исходному этапу, ** – достоверность различий относительно предыдущего этапа, *** – достоверность различий между исследуемыми группами.

был достоверно ниже исходных данных на 20%, а в правой – на 5,9%. Сравнительная оценка ИР в левой и правой маточных артериях в I группе относительно II группы показала достоверное их увеличение (табл. 3, рис. 2).

В фетоплацентарном комплексе (ФПК) по-прежнему сохранялось значительное усиление кровотока в артерии пуповины в I группе, и его следует расценивать как централизацию гемодинамики плода, в то время как во II группе он был на 20,6% ниже исходных величин. Это свидетельствует об улучшении кровотока и уменьшении централизации кровообращения. Сравнительная оценка ИР в артерии пуповины показала, что во II группе он был гораздо ниже – на 20,6% ($P < 0,05$) по сравнению с I группой, что указывало на значительное улучшение кровотока в ФПК (см. табл. 3; рис. 3).

При исследовании КСК в средней мозговой артерии также отмечали улучшение кровотока во II группе относительно I группы (см. табл. 3; рис. 4).

Исследования, проведенные в 37 нед (III этап) в I группе в левой и правой маточных артериях, продемонстрировали по-прежнему значительное снижение кровотока, характерное для нарушения маточно-плацентарного кровотока 2-й степени. Во II же группе после лечения аргинином наблюдали достоверное улучшение маточного кровотока относительно I группы. Сравнительная оценка ИР в левой и правой маточных артериях в I группе относительно II группы показала увеличение их на 27 и 11,8% ($P < 0,05$) соответственно (см. табл. 3 и рис. 2).

В ФПК по-прежнему сохранялось значительное усиление кровотока в артерии пуповины в I группе, что соответствовало 2-й степени нарушения кровообращения, в то время как во II группе он был на 15,5% ($P < 0,05$) ниже. Сравнительная оценка ИР в артерии пуповины показала, что во II группе изменения были более характерные для нормального плодного кровотока (см. табл. 3 и рис. 3).

При исследовании КСК в средней мозговой артерии в I группе они соответствовали также 2-й степени нарушения кровообращения, в то время как во II группе – нормальным показателям. Сравнительная оценка СДО средней мозговой артерии показала, что во II группе оно было ниже, чем в I, на 28,6% ($P < 0,05$) (см. табл. 3 и рис. 4).

Для оценки нарушений внутриутробного состояния плода в ходе исследования проводили мониторинг за биофизическим профилем плода (БПП). На I этапе исследования в I группе у 31 (64,6%) пациентки БПП составил $6,8 \pm 0,17$ балла, у 5 (10,4%) – $4,6 \pm 0,11$ и у 12 (25%) – $9,1 \pm 0,13$ балла. Тогда как во II группе у 41 (83,7%) пациентки БПП составил $10,1 \pm 0,15$ балла и только у 7 (14,2%) – $7,2 \pm 0,1$ балла (сомнительный) и в 1 (2%) случае – выраженная внутриутробная гипоксия плода. В 37 нед в I группе у 28 (58,3%) пациенток БПП составил $7,1 \pm 0,14$ балла, у 13 (27,1%) – $4,2 \pm 0,11$ и у 7 (14,6%) – $8,7 \pm 0,15$ балла. Во II группе у 39 (79,6,7%) женщин БПП составил $9,8 \pm 0,12$ балла, у 10 (20,4%) – $6,9 \pm 0,1$.

Диагностически важным является оценка объема амниотической жидкости. Во II группе в начале исследования многово-

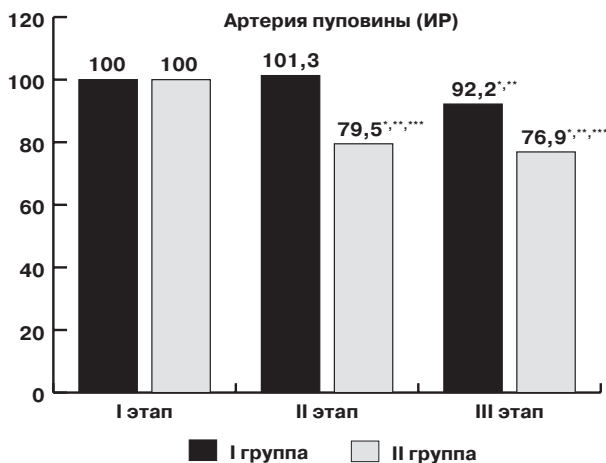


Рис. 3. ИР в артерии пуповины

Примечания: * – достоверность различий к исходному этапу, ** – достоверность различий относительно предыдущего этапа, *** – достоверность различий между исследуемыми группами.

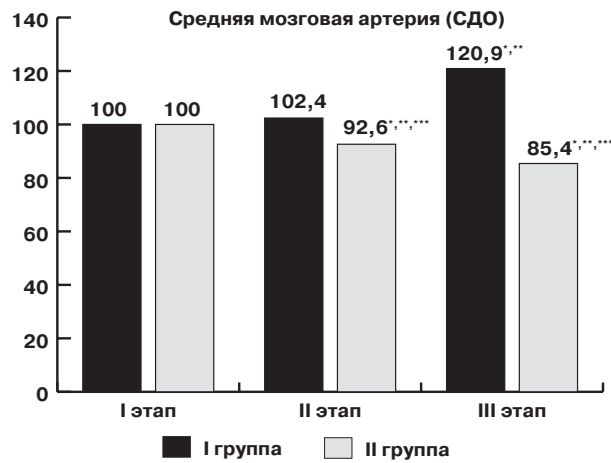


Рис. 4. СДО в средней мозговой артерии

Примечания: * – достоверность различий к исходному этапу, ** – достоверность различий относительно предыдущего этапа, *** – достоверность различий между исследуемыми группами.

дие диагностировали в 18% случаев, маловодие – в 5%, а к доношенному сроку гестации в 27,3% случаев отмечено маловодие. В то время как в I группе к концу исследования у 66,7% беременных (в 2,5 раза чаще, чем во II группе) выявлено маловодие.

Динамическое исследование состояния плаценты в результате плацентометрии в I группе в 77,3% случаев показало преждевременное старение плаценты, в 4,5% – выявлено наличие кист плацентарной ткани. Во II группе преждевременное созревание плаценты наблюдается в 38,9% случаев, что в два раза реже по сравнению с I группой. К доношенному сроку гестации гиперплазия плацентарной ткани и ее отечность во II группе определяется в 3,3 раза реже, чем в I группе (88,9%), тогда как в начале исследования увеличение толщины плаценты более чем на 4 см выявлено только во II группе и составляло 36,4%.

Учитывая изложенное выше, можно предположить, что при отсутствии коррекции плацентарной дисфункции состояние чистоты и количества околоплодных вод, а такое состояние плацентарной ткани имеют тенденцию к ухудшению, что негативно отражается на состоянии плода и является свидетельством прогрессирования нарушения МППК. Своевременная терапия уменьшает отек плацентарной ткани, тем самым нормализуя клиренс амниотической жидкости.

При анализе исхода родов в исследуемых группах было отмечено следующее соотношение типа родов – вагинальных и путем кесарева сечения – во II группе 2,7:1, в I группе – 1:2 соответственно.

Наибольшее количество рожениц, имеющих дородовой разрыв плодных оболочек (ДРПО), выявлен в I группе. Так, у рожениц, получивших во время беременности дополнительно к стандартной терапии L-аргинин, ДРПО отмечается в 4,9 раза реже, чем у рожениц, получивших исключительно стандартную терапию. У рожениц, не получивших при наличии плацентарной дисфункции L-аргинин, в родах возникает большее число клинически значимых осложнений: атония матки – 5,6%, кровотечение – 5,6%, приращение плаценты – 5,6%, ДРПО – 44,4%, явившийся фоном для развития хорион-амнионита в 11% случаев, который в свою очередь способствовал развитию необудительного состояния плода – 11%.

Средняя кровопотеря во всех исследуемых группах не превысила физиологической, однако в I группе отмечается тенденция к большей кровопотере по сравнению со II группой на 19,5%. Следовательно, прием L-аргинина не только предотвращает риск патологической кровопотери в родах, но и снижает объем физиологической кровопотери.

Исходом родов во всех группах явилось рождение живых младенцев. Процент рождения детей с низкой массой тела для гестационного срока во II группе составил 4,5% случаев, что 2,5 раза меньше, чем в I.

В I группе при рождении новорожденные в среднем имели массу тела $2713,5 \pm 72,4$ г, во II группе – $3498,6 \pm 64,5$ г ($P < 0,001$).

Данные по шкале Апгар представлены на рис 5.

Исходы родов в изучаемых группах в зависимости от проведенной терапии плацентарной дисфункции показали: своевременное лечение нарушений МППК L-аргинином в конце II и начале III триместра беременности улучшает перинатальные исходы, приводит к снижению числа преждевременных родов и асфиксии новорожденных. Также количество доношенных детей с низкой массой тела для гестационного срока у данной категории в 2,5 раза меньше, чем у беременных, не получивших коррекцию L-аргинином. У беременных I группы в родах чаще диагностировали ДРПО с развитием хорион-амнионита и необудительного состояния плода, приведших к более частому рождению доношенных детей с легкой степенью асфиксии.

Сопоставление клинических и морфологических изменений показало, что своевременное добавление к стандартной

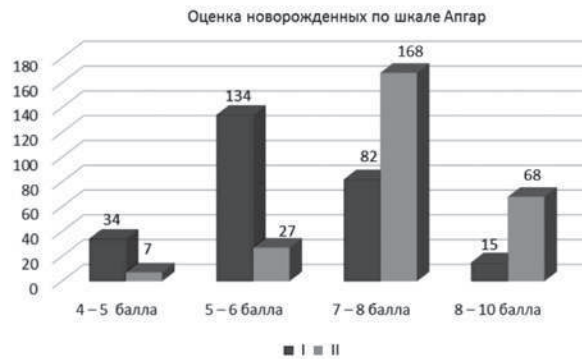


Рис. 5. Оценка новорожденных по шкале Апгар при рождении в исследуемых группах

терапии L-аргинина в конце II и начале III триместра беременности приводит:

- к предотвращению преждевременного созревания плаценты на 2,1%;
- к образованию в 2 раза реже в плацентарной ткани очагов некроза;
- к возникновению в 10 раз реже признаков гипоксии;
- к появлению соответственно в 3,7 и 2,5 раза меньше очагов фиброза и дистрофических изменений.

Это в конечном итоге положительно отразилось на перинатальных исходах во II группе по сравнению с I группой.

У пациенток с ПЭ легкой степени отмечали снижение кровотока в МППК. При этом наиболее существенные изменения выявляли в маточных артериях в форме снижения кровотока. При прогрессировании заболевания в патологический процесс вовлекается ФПК, о чем свидетельствует снижение диастолической скорости кровотока в артерии пуповины (увеличение ИР). В то же время применение в комплексной терапии ПЭ L-аргинина и коррекции выявленных нарушений значительно улучшает МППК, темп роста плода и его функциональное состояние, что позволяет пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения. Использование донаторов NO (Тивортин, L-аргинин) в комплексной терапии нарушений МППК значительно снижает перинатальную заболеваемость и смертность, дистресс плода в родах, улучшает исход родов и адаптацию новорожденных в ранний неонатальный период.

ВЫВОДЫ

1. Своевременное лечение женщин с хроническими заболеваниями, осложненными плацентарной дисфункцией и риском возникновения преэклампсии с включением в схему L-аргинина во II и начале III триместра беременности улучшает перинатальные исходы, приводит к снижению числа преждевременных родов и асфиксии новорожденных.

2. Применение в комплексной терапии преэклампсии и коррекции нарушений в маточно-плацентарном комплексе L-аргинина значительно улучшает МППК, темпы роста плода и его функциональное состояние, что позволяет пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения. Также снижается перинатальная заболеваемость и смертность, дистресс плода, улучшается исход родов, адаптация новорожденных в ранний неонатальный период.

3. У беременных с ранней преэклампсией легкой степени, учитывая эндотелиальную дисфункцию, применение в комплексной терапии донаторов оксида азота позволяет значительно снизить количество случаев перехода в более тяжелую стадию осложнения беременности – преэклампсию тяжелой степени и соответственно эклампсию.

Сведения об авторах

Ким Ён-Дин Данханович – Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии МЗ РУзб., Республика Узбекистан, 100124, г. Ташкент, пр. Мирзо Улугбека, 132А; тел.: +998712637830. E-mail: drkimendin@mail.ru

Нишанова Фируза Пулатовна – Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии МЗ РУзб., Республика Узбекистан, 100124, г. Ташкент, пр. Мирзо Улугбека, 132А; тел.: +998712637830

Каримов Ахмаджон Хашимович – Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан, 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2; тел.: +998781507828

Любич Аделина Семёновна – Республиканский перинатальный центр РУзб., Узбекистан, 100140, г. Ташкент, ул. Богишамол, 223; тел.: +998-71 2602880

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Редакция «Украинского медицинского журнала». – 2009. – № 6 (74) XI-XII. – С. 43–48.
2. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // *Consilium medicum Ukraina*. – 2008. – 11: 38–40.
3. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике // *Журн. АМН України*. – 2004. 10(1): 340–352.
4. Женило В. М., Михно И. В. Реакция цитокиновой системы у рожениц с тяжелым гестозом на операционный стресс при регионарной анестезии // II Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция. Критические состояния в акушерстве и неонатологии / Петрозаводск, 7–10 июня. – 2004. – С. 255–258.
5. Ким Ён-Дин, Нишанова Ф. П., Куличкин Ю. В. Некоторые аспекты коррекции системного воспалительного ответа у пациенток с преэклампсией // *Здоровье Узбекистана*. – 2017. – № 11 (22). – С. 28–32.
6. Клиническое руководство по ведению больных с гипертензивным синдромом при беременности. Центр доказательной медицины. – Ташкент, 2007. – 63 с.
7. Медведев Б.И. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюндюкова, С.Л. Сашенков // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 5. – С. 30-35.
8. Милованов А. И. Патология системы мать-плацента-плод. – М., Медицина. – 1999. – 446 с.
9. Нишанова Ф.П., Ким Ён-Дин, Куличкин Ю.В., Таджидинов Э.Э. Эффективность донаторов оксида азота при коррекции маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока у пациенток с преэклампсией // *Вестник дерматологии и венерологии и репродуктивного здоровья*. – 2018. – 1-2 (81-82). – С. 6–10.
10. Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // *Клин. лаб. диагностика*. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
11. Петрищев Н.Е., Беркович О.А., Власов Е.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови // *Клин. лаб. диагностика*. – 2001. – № 1. – С. 50-52.
12. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике // *Журн. АМН України*. – 2004. – 10 (1): 340–352.
13. Тивортин в терапии плацентарной дисфункции // Луценко Н.С., Евтерева И.А., Гераскина Л.Р., и др., *Здоровье женщины*. – №10 (66). – 2011. – С.-32-33.
14. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // *J. Nutr.* – 2007. – 137: 1650–1655.
15. Facchinetti F., Saade G.R., Neri I. et al. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study // *Hypertens Pregnancy*. – 2007. – 26 (1).
16. Felipe V. et al. Лечебное действие L-аргинина и антиоксидантных витаминов при лечении преэклампсии у женщин группы повышенного риска: рандомизированное контролируемое исследование // *Здоровье женщины*. – 2012. – № 2 (68). – С. 41–48.
17. Gilbert J.S., Nijland 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.
18. Neri I., Jasonni V.M., Gori G.F. et al. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial. // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2006. – 19(5): 277–281.
19. Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R. et al. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2006. – 99 (2): 146–152.
20. Zhang N., Xiong A.H., Xiao X., Li L.P. Effect and mechanism of L-arginine therapy for fetal growth retardation due to pregnancy-induced hypertension // *Nan. Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2007. – 27 (2): 198–200.

Статья поступила в редакцию 25.07.2019