

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

**Волохов І. В., Рибак В. А., Король В. В.**

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, України*

*chronos2000.org@gmail.com*

Фетоплацентарна недостатність (ФПН) – клінічний синдром, обумовлений морфологічними і функціональними змінами в плаценті, що проявляються порушеннями стану, росту й розвитку плода та реакцією плода й плаценти на різні патологічні стани материнського організму у вигляді порушень транспортної, трофічної, ендокринної й метаболічної функцій плаценти [Яковлева Е. Б., 1996]. ФПН спостерігається у кожній третій вагітній жінки і характеризується тенденцією до зростання. Проблема ФПН, в основі якої лежать порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів, є актуальною, що пов'язано з негативним впливом ФПН на плід та численними ускладненнями пологів, високою перинатальною смертністю та наявністю багатьох розладів у дітей.

Метою роботи був аналіз сучасних підходів до профілактики та використання лікарських засобів для корекції фетоплацентарної недостатності. Для досягнення вказаної мети проаналізовано сучасну наукову інформацію щодо підходів до лікування та профілактики ФПН.

Профілактика та лікування ФПН залежить від своєчасної діагностики та лікування супутніх захворювань та ускладнень вагітності.

Профілактика ФПН має починатися на початку планування вагітності із виключення факторів ризику її розвитку. До основних профілактичних засад ФПН відноситься: своєчасне виявлення акушерських ускладнень та екстрагенітальних захворювань, дотримання режиму дня (нічний та денний сон) і особливостей раціонального харчування, відмова від шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання алкоголю тощо), дозовані фізичні навантаження, уникнення стресів, прогулянки на вулиці, контроль ваги тіла.

Профілактичні заходи із застосуванням медикаментозних препаратів у вагітних групи ризику доцільно проводити у 14-16 тижнів та у 28-34 тижні. Тривалість кожного з таких курсів має становити 3-4 тижні. Медикаментозна профілактика посилює компенсаторно-приспосувальні реакції матері та плода, попереджає: дисциркуляторні порушення матково-плацентарного і фетоплацентарного кровотоку, морфологічні порушення у плаценті.

Задачею сучасної фармації є створення безпечних лікарських препаратів (ЛП), особливо для вагітних, які мають мінімальні ризики та виразну ефективність для функціональної системи «мати-плацента-плід».

Плацента виконує бар'єрну функцію для захисту плода, але більшість ЛП може проникати через плацентарний бар'єр. Неполярні жиророзчинні препарати, що мають низьку молекулярну масу та не зв'язують білки, можуть легко та швидко проникати через плаценту. Плацента експресує різні ферменти, що метаболізують ксенобіотики, але вона також може каталізувати утворення

реактивних метаболітів, токсичних для плода. Перенесення поживних речовин через плаценту може відбуватися шляхом простої дифузії, полегшеної дифузії, активного транспорту та рецептор-опосередкованого ендцитозу.

Міжнародні тенденції щодо лікування фетоплацентарної недостатності передбачають мінімізацію медикаментозної підтримки вагітних, з метою нівелювання побічних ефектів і можливого токсичного впливу ЛП на плід. Терапія, спрямована на усунення проявів ФПН, повинна бути комплексною, різноспрямованою та патогенетично обґрунтованою. На сьогодні, залишається відкритим питання безпечної тривалої монотерапії фетоплацентарної недостатності з багатокомпонентним впливом на артеріальне та венозне русло.

У першу чергу проводиться виявлення та усунення причини, що викликала порушення функції плаценти. Ефективних лікарських засобів, що дозволяють повністю нівелювати симптоми ФПН і відновити нормальну морфологічну будову плаценти немає. Існуючі лікарські засоби спрямовані на стабілізацію патологічного процесу та підтримання компенсаторно-приспосувальних механізмів на рівні, який дозволяє продовження вагітності до оптимального терміну розродження.

Важливими складовими у лікуванні ФПН є: повноцінне харчування з достатньою кількістю білка і вітамінів, відпочинок у денний час доби, поліпшення матково-плацентарного кровотоку та газообміну, нормалізація реологічних і коагуляційних властивостей крові, корекція метаболічних і окислювально-відновних процесів. Доцільне застосування полівітамінів, особливо в зимово-весняний період.

Для лікування фетоплацентарної недостатності застосовують наступні ЛП: дипіридамо́л, пентоксифілін, гексопrenalін, актовегін; при поєднанні з антифосфоліпідним синдромом – низькомолекулярні гепарини і гепариноїди (фраксипарин, сулодексид); при порушеннях гемодинаміки функціональної системи «мати-плацента-плід» – мілдронат. Також, до комплексної терапії фетоплацентарної недостатності включають ЛП, які нормалізують метаболічні процеси – аргінін, тівортін, карнітин,  $\alpha$ -токоферолу ацетат, фолієва кислота, вітаміни групи В, магній, есенціале, тіотриазолін, кислота янтарна тощо.

Періодичне та тривале підвищення тону́су матки сприяє порушенню кровообігу у міжворсинчастому просторі внаслідок зниження венозного відтоку. У зв'язку з цим у пацієнтів із загрозою переривання вагітності виправдане призначення препаратів токолітичної дії ( $\beta$ -міметики). Прогресування гіпоксії відбувається на тлі інтенсифікації перекисного окислення ліпідів, утворення та накопичення продуктів пероксидації, що ушкоджують мітохондріальні та клітинні мембрани. Активація цього процесу зумовлена ослабленням механізмів антиоксидантного захисту. Важливе значення в терапії ФПН має нормалізація антиоксидантного захисту, що позитивно впливає на транспортну функцію плаценти. Враховуючи найважливішу дезінтоксикаційну функцію печінки, а також її визначальну роль

у продукції білків та прокоагулянтів, у комплексній терапії ФПН доцільно використовувати гепатопротектори.

На сьогодні досягнуто значного прогресу у вивченні молекулярних патофізіологічних основ ранніх дефектів плаценти, які передусім, пов'язані з: недостатньою інвазією трофобласта в ендометрій, міграцією клітин цитотрофобласта в стінки спіральних артерій матки, аномаліями розвитку ворсин хоріона. Багато досліджень зосереджені на плацентарних мікроРНК, які регулюють функції клітин трофобласта (проліферацію, диференціювання, апоптоз, ангиогенез).

Незважаючи на це, на сучасному етапі, дуже повільно впроваджуються нові молекулярні методики лікування патологій вагітності з таргетним впливом на плаценту через можливість потенційної короткотермінової або пролонгованої небезпеки для організму плода, що заважає розробці та тестуванню інноваційних підходів до покращення протікання патологічної вагітності у людини. Важливим аспектом цих методик є час доставки та термін дії терапевтичного компонента, оскільки плацента швидко розвивається та характеризується динамічними змінами функціонального стану, а модуляція певної дії у недоречний момент може порушити нормальний її розвиток. У зв'язку з цим, розробляються та апробуються технології генної терапії, які забезпечують адресну доставку ЛП до плаценти, обмежуючи при цьому вплив на організм матері та плода.

Одним із передових напрямків є метаболічне репрограмування плаценти на збільшення внутрішньоклітинного кисню за допомогою індукції HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia inducible factor 1 alpha subunit). Але, при більшості патологій плаценти цей фактор не відповідає на терапевтичні впливи щодо його індукції або пригнічення. Для підтримки належної метаболічної відповіді організму на гіпоксію включають різноманітні ферменти: гексокіназу, піруваткіназу M2, лактатдегідрогеназу А, кіназу піруватдегідрогенази, синтазу жирних кислот і глутаміназу.

Для збільшення транспорту поживних речовин до плода використовується стимуляція сигнальних механізмів mTORC1 (mechanistic target of rapamycin (mTOR) complex 1), який є своєрідним сенсором рівня біологічно активних речовин. Передача сигналів від mTORC1 призводить до продукції плацентарного фактору росту, який впливає на метаболізм у тканинах-мішенях плода. Також, перспективним є застосування: аптамерів нуклеїнових кислот, інтегринзалежних лігандів, фактору росту ендотелію судин, плацентарного фактору росту, релаксину, гемоксигенази.

Стандартної схеми лікування ФПН не існує внаслідок індивідуального поєднання етіологічних факторів і патогенетичних механізмів розвитку даного ускладнення. Підбір препаратів проводиться індивідуально та диференційовано у кожному конкретному спостереженні з урахуванням ступеня тяжкості та тривалості ускладнення, етіологічних факторів та патогенетичних механізмів, що лежать в основі цієї патології. Індивідуального підходу потребує дозування ЛП і тривалість їх застосування, а також корекція побічної дії.

Таким чином, перспективним є пошук і створення безпечних ЛП з потенційними гравідопротекторними властивостями для корекції наслідків ФПН, запобігання гестаційно детермінованих патологій органів ендокринної системи та коморбідних метаболічних порушень у нащадків.