

УДК 618.3-06

## ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНГИОПРОТЕКТОРА ДИОСМИНА В КАЧЕСТВЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО АГЕНТА ПРЕЭКЛАМПСИИ

©2015 Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 20.03.2015

Проведена оценка эффективности применения ангиопротектора диосмина для профилактики преэклампсии у беременных группы высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности. Выбор профилактического агента в данной клинической группе обоснован тесной патогенетической связью плацентарной недостаточности и преэклампсии, с одной стороны, и доказанным фетопротекторным действием диосмина при плацентарной недостаточности, с другой стороны. Показано, что нормализующее действие на маточно-плацентарно-плодовый кровоток, функциональное состояние эндотелия сосудов, выработку ростовых факторов, индукцию трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток, энергообмен и ангиогенез в плаценте, способствует клинически значимому снижению частоты реализации патологии фетоплацентарного комплекса и преэклампсии.

*Ключевые слова:* преэклампсия, диосмин, плацентарная недостаточность, профилактика, апоптоз, факторы роста, ангиогенез.

### ВВЕДЕНИЕ

Анализ литературы последних лет показал, что развитие преэклампсии (ПЭ) может идти по разным патогенетическим механизмам, при этом формируются ранний или поздний клинический вариант данного серьёзного осложнения гестации. Для ранней ПЭ характерна неполноценная инвазия трофобласта, нарушение плацентации, ремоделирования спиральных артерий, васкуло- и ангиогенеза, гипоксия тканей плаценты и плода, отсутствие компенсаторных механизмов, раннее развитие эндотелиальной дисфункции и изменение энергообмена в плаценте. Ранняя ПЭ манифестирует во II, начале III триместрах беременности, имеет выраженные клинические проявления, ассоциирована с тяжелыми формами плацентарной недостаточности (ПН) – задержкой роста плода, гипоксией плода, патологическим кровотоком, сопровождается тяжелыми осложнениями, обусловленными полисистемной и/или полиорганной недостаточностью [3; 4; 5]. Поздняя ПЭ прогностически более благоприятна, клинически протекает менее тяжело, патология фетоплацентарного комплекса менее выражена, симптоматическая терапия более эффективна. Отмечается более тесная связь с материнской экстрагенитальной патологией, в основном сосудистого и метаболического генеза [8; 10; 13].

*Фролова Наталья Алексеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: natka\_kos@mail.ru*  
*Тезиков Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1. E-mail: yra.75@inbox.ru*

*Липатов Игорь Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru*

Несмотря на некоторую разницу в клиническом течении и сроках реализации, оба варианта ПЭ все-таки связаны с патологией сосудистого эндотелия (гестационным эндотелиозом), гиперактивация которого происходит на разных этапах гестации [2; 6; 7; 22].

В последние годы, несмотря на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, отмечена постоянная тенденция к увеличению числа осложнений, детерминированных морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе [9; 14; 15; 24]. В патогенезе подавляющего большинства осложнений беременности (невынашивание беременности ранних сроков, ранний токсикоз, ПЭ, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ПН с развитием задержки роста плода и/или гипоксии плода, преждевременные роды и др.) функциональное состояние плаценты играет ключевую роль. Доказано, что нарушение формирования и развития фетоплацентарного комплекса является ранним этапом формирования ПЭ [10, 11, 12].

Эндотелиальная дисфункция как основа акушерской патологии является следствием как экстрагенитальной патологии, так и результатом гиперактивации эндотелия вследствие формирования гемохориального типа плацентации и функционирования фетоплацентарной системы (до 6 нед. беременности формируется первичная эмбриональная кровеносная система, происходит интенсивная васкуляризация ворсинчатого дерева формирующейся плаценты; период 6-8 нед. беременности отмечен началом перехода к плацентарному кровообращению за счет формирования гемохориального типа плацентации у человека; к 14 нед. беременности отмечается

завершение первой волны инвазии цитотрофобласта в эндометриальные участки спиральных артерий, а к 20 нед. – второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные участки маточно-плацентарных сосудов) [18; 19; 20; 23].

Учитывая тесную связь нарушений морфофункционального становления фетоплацентарной системы с развитием ПЭ, очевидной является необходимость поиска эффективного и безопасного для матери и плода метода профилактики данного осложнения гестации с фетопротекторной направленностью, применение которого возможно с ранних сроков беременности. При этом следует учитывать ведущую роль нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока и микроциркуляции у беременных на ранних стадиях формирования ПЭ [16; 17; 21; 26].

Следует учитывать, что повреждение фетоплацентарного комплекса может иметь место при любом сроке беременности, в связи с чем профилактика патологического течения беременности должна осуществляться перманентно вплоть до её завершения, что является залогом её благоприятного исхода [11; 13; 14; 25].

Перспективным направлением в профилактике нарушений становления фетоплацентарного комплекса и ПЭ является применение препаратов, способных оказывать ангиопротекторное воздействие. К таким препаратам относится диосмин.

**Целью настоящего исследования** явилась оценка эффективности применения диосмина в качестве профилактического агента преэклампсии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование 150 беременных женщин с высоким риском реализации тяжелых форм ПН [17]. Для оценки течения беременности и родов женщины были разделены на группы. I (основную) группу составили 100 беременных женщин, которые, с учетом персонализированной превентивной терапии, были разделены на подгруппы: Ia группа – 50 женщин, которые, в связи с нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена с ранних сроков беременности, получали 75 мг ацетилсалициловой кислоты, per os, 1 раз в день во время еды, в 3 курса, в сроки 12-16 нед, 22-26 нед, 32-36 нед.; Ig группа – 50 женщин с признаками хронической венозной недостаточности, которым назначался ангиопротектор диосмин (Флебодиа 600) по 600 мг в сутки, per os, натошак, в сроки с 12 по 16 нед. беременности, с 22 по 26 нед. и с 32 по 36 нед. беременности. II группу (сравнения) составили 50 беременных женщин группы высокого риска по декомпенсации ПН, отказавшиеся от профилактических мероприятий. В группу контроля вошло 30 здоровых беременных женщин соответствующего возраста и паритета.

Ангиопротекторное средство диосмин (Флебодиа 600) относится к числу лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на сосудистый компонент. Международное непатентованное название: диосмин (регистрационный номер: П №016081/01). Производитель – лаборатория Инотера, Франция. Препарат обладает следующими фармакологическими свойствами: флеботонизирующим действием – уменьшает растяжимость вен и венозный застой; улучшает лимфатический дренаж и микроциркуляцию – повышает резистентность капилляров (дозозависимый эффект), уменьшает их проницаемость; уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани; улучшает диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани; обладает противовоспалительным действием – усиливает сосудосуживающее действие адреналина, норадреналина, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбоксана. Помимо этого он улучшает дренажную функцию межворсинчатого пространства, венозных сосудов матки, малого таза и нижних конечностей. Препарат успешно применяется во флебологии, в акушерской практике – в лечении ПН [11; 18].

До начала и после каждого курса превентивной терапии все женщины были обследованы с использованием общеклинических, лабораторных и инструментальных методов.

Критериями результативности превентивного лечения служили: ультразвуковая оценочная шкала диагностики ПН (в баллах) [11; 12]; уровень в крови маркеров апоптоза, клеточной пролиферации, плацентарной щелочной фосфатазы (маркеры апоптоза (МА) – лимфоциты (Л) с фенотипом CD95+, фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ); маркер клеточной пролиферации – фактор роста плаценты (ФРП); маркер клеточного энергообеспечения – плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ)); количество, адгезивные и агрегационные свойства тромбоцитов; индексы сопротивления в артерии пуповины (СДО, ИР); КТГ с балльной оценкой полученных данных; морфологическая оценка компенсаторных процессов в плаценте, сосудистый индекс в створовых и терминальных ворсинах [11]; исходы беременности.

Каждый параметр ультразвуковой шкалы оценивали значением балла (max – 5 б, min – 0 б) в соответствии с выявленными доминирующими признаками. Показатель ПН является среднеарифметическим значением суммы баллов по каждому параметру. На основании полученных данных судили о наличии степени ПН: 5 – отсутствие признаков ПН, 4 – компенсированная форма ПН (КПН), 3 – субкомпенсированная форма ПН (СПН), 2 – декомпенсированная форма ПН (ДПН), 1 – прогрессирующая форма ПН, 0 – критическая форма ПН [12].

Гистологические срезы плацент изучали светооптически и телеметрически с помощью видеокамеры ССД КОСКОМ КСС – 310РД и светового микроскопа Nicon ALPHAPHOT – 2 YS2 – Н (Japan).

В работе применяли методы описательной статистики, критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Для расчета необходимого количества измерений (случаев) и получения достоверных результатов применялся метод математического планирования. Для оценки эффективности профилактических мероприятий применяли стандарты доказательной медицины. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 [1].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные характеристики групп сравнения до начала превентивного лечения представлены в табл. 1.

Анализ биологических и медицинских характеристик показал, что основным отличием сравниваемых групп было наличие у беременных женщин Iг группы заболеваний, сопровождающихся венозной недостаточностью. Данное обстоятельство, наряду с высоким риском декомпенсации ПН и развития ПЭ, послужило основанием для назначения в качестве превентивного средства диосмина.

Результаты инструментального и лабораторного тестирования беременных групп сравнения после третьего курса превентивного лечения диосмином, а также клинической реализации ПЭ и ПН представлены в табл. 2.

Анализ осложнений беременности в Ia группе показал, что персонализированная превентивная терапия достоверно снижает частоту осложнений по сравнению со II группой (табл. 2). Наилучший

результат отмечен в группе с применением ангиопротектора диосмина. Так, в сравнении со II группой ПЭ реализовалась в 3,3 реже, тяжелая форма ПЭ отсутствовала. ПН диагностирована в 1,6 раза реже, при этом отсутствовали наблюдения её критической формы; нарушения внутриутробного состояния плода наблюдались в 5,5 раза реже; не было отмечено ни одного наблюдения преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП); нарушение адаптации в раннем неонатальном периоде имело место лишь в 30% против 88% группы сравнения, что меньше в 2,9 раза; ни одному ребенку не понадобился перевод на второй этап лечения. Данный клинический эффект при применении ангиопротектора диосмина у беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН, на наш взгляд, связан с более выраженным улучшением маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, лимфодренажа и противовоспалительным действием Флебодиа 600 [11; 18; 19; 20].

В группе женщин, применявших малые дозы ацетилсалициловой кислоты, отмечена тенденция к снижению частоты осложнений беременности относительно женщин, отказавшихся от профилактических мероприятий: ПЭ реализовалась у 24% женщин, что в 2,2 раза меньше, тяжелая форма ПЭ диагностирована в 6%, в то время как в группе сравнения в 20%; ПН проявилась в 1,4 раза реже; частота нарушений со стороны плода – в 1,9 раза меньше; преждевременные роды произошли в 8% наблюдений, а в группе сравнения – в 14%, что в 1,75 раза меньше; ПОНРП не наблюдалось ни в одном случае, а у женщин группы сравнения – в 6%; нарушение адаптации новорожденных имело место в 1,6 раза реже, а перевод детей потребовался лишь в 6%, в то время как в группе сравнения – в 24%. Полученные положительные результаты применения малых доз ацетилсали-

Таблица 1. Основные характеристики групп сравнения (M±δ, %)

Параметры	Ia группа (n=50)	Iг группа (n=50)	II группа (n=50)
Возраст	26,5±3,1	27,1±3,3	28,1±2,9
Первобеременные	37,1±2,8	35,0±2,5	36,2±2,4
Аборты в анамнезе	56,5±4,1	51,7±3,9	53,6±3,7
Повторнородящие	62,9±4,4	65,0±4,6	63,8±4,1
Экстрагенитальная патология	61,3±5,3	58,3±4,9	56,9±5,1
Варикозное расширение вен нижних конечностей	15,2±2,5*	63,3±4,8	21,5±2,7*
Геморрой	19,8±2,9*	36,7±3,3	17,6±3,2*
Хронические урогенитальные инфекции	37,4±3,5	40,1±4,2	42,2±4,4
Преэклампсия в анамнезе	40,3±4,1	43,3±4,4	43,3±4,4
Угроза прерывания беременности	35,5±2,9	38,3±3,0	38,3±3,0

\* - разница достоверна по сравнению с Iг группой (P<0,05)

**Таблица 2.** Результаты обследования беременных групп сравнения по окончании превентивных мероприятий ( $M \pm \delta$ )

Показатель	Ia группа (n=50)	Iг группа (n=50)	II группа (n=50)	Контроль (n=50)
Патологические индексы резистентности (абс. ч.; $M \pm \delta$ , %)	15 ( $30 \pm 3,1^*, **$ )	4 ( $8 \pm 1,2^*, **$ )	43 ( $86 \pm 7,8^*$ )	0 (0)
Шкала (балл)	$3,3 \pm 0,08^*, **$	$3,8 \pm 0,09^*, **$	$2,9 \pm 0,06^*$	$5,0 \pm 0,05$
Л CD 95+ (%)	$46,5 \pm 3,9^*, **$	$37,3 \pm 3,1^*, **$	$68,3 \pm 4,2^*$	$21,9 \pm 2,1$
ФНОα (пкг/мл)	$165 \pm 21^*, **$	$113 \pm 9^*, **$	$369 \pm 24^*$	$62 \pm 11$
ФРП (пкг/мл)	$265 \pm 16^*, **$	$307 \pm 14^*, **$	$176 \pm 15^*$	$353 \pm 18$
ПЩФ (Ед/л)	$192 \pm 11^*, **$	$179 \pm 12^*, **$	$91 \pm 10^*$	$153 \pm 9$
Нарушение тромбоцитарного звена (абс.ч.; $M \pm \delta$ , %)	19 ( $38 \pm 3,4^*, **$ )	15 ( $30 \pm 3,1^*, **$ )	43 ( $86 \pm 7,8^*$ )	0 (0)
Частота реализации ПН (абс. ч.; $M \pm \delta$ , %): - КПН	37 ( $74 \pm 5,6^*, **$ )	32 ( $64 \pm 5,7^*, **$ )	50 (100)	0 (0)
- СПН	18 ( $36 \pm 3,3^*, **$ )	25 ( $50 \pm 4,4^*, **$ )	7 ( $14 \pm 1,6^*$ )	0 (0)
- ДПН	19 ( $38 \pm 3,4^*, **$ )	15 ( $30 \pm 3,1^*, **$ )	39 ( $78 \pm 4,9^*$ )	0 (0)
- ДПН	0 (0)	0 (0)	4 ( $8 \pm 1,8^*$ )	0 (0)
Частота реализации ПЭ (абс. ч.; $M \pm \delta$ , %):	12 ( $24 \pm 2,3^*, **$ )	8 ( $16 \pm 1,7^*, **$ )	26 ( $52 \pm 4,5^*$ )	0 (0)
- умеренной	9 ( $18 \pm 1,8^*, **$ )	8 ( $16 \pm 1,7^*, **$ )	16 ( $32 \pm 3,1^*$ )	0 (0)
- тяжелой	3 ( $6 \pm 1,1^*, **$ )	0 (0)	10 ( $20 \pm 1,9^*$ )	0 (0)

\* – результаты достоверны по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ );

\*\* – результаты достоверны по сравнению со II группой ( $P < 0,05$ )

циловой кислоты можно объяснить возрастанием интенсивности органно-тканевого кровотока в организме беременной женщины [3; 5; 13].

Проводимое превентивное лечение с применением Флебодиа 600 способствовало улучшению показателей, полученных с помощью оценочной диагностической шкалы ПН. Так, по окончании последнего профилактического курса общая балльная оценка в Iг группе составила  $3,8 \pm 0,09$  балла, во II группе сравнения –  $2,9 \pm 0,06$  балла. При этом в Iг группе отмечено в равной степени улучшение как ультразвуковых параметров ФПК, так и нормализации маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и клеточного энергообеспечения.

В Ia клинической группе при использовании в качестве профилактического агента малых доз ацетилсалициловой кислоты ультразвуковые и лабораторные характеристики так же достоверно отличались от II группы, однако, были несколько хуже показателей беременных Iг группы.

В целом, в Iг группе, где с профилактической целью применялся препарат Флебодиа 600, отмечено более приближенное к нормальным значение ультразвуковых и лабораторных характеристик, кроме того, в 100% наблюдений, несмотря на рост беременной матки, отмечено отсутствие прогрессирования заболеваний, сопровождающихся венозной недостаточностью.

Анализ морфологического и морфометрического исследования плацент подтверждает более благоприятные исходы при проведении персонализированной превентивной монотерапии у беременных высокого риска по развитию тяжелых форм ПН. В группах 1а, 1г компенсаторные реакции в плаценте были выражены сильнее, чем в группе сравнения, – в 2,5 раза и 3,2 раза соответственно. Следует отметить, что позитивные реакции в плаценте более выражены при применении диосмина, что также подтверждается показателем сосудистого индекса в терминальных ворсинках.

Оценка эффективности результатов превентивной терапии ПЭ в сравниваемых группах представлена в таб. 3.

Стандарты доказательной медицины подтвердили эффективность апробированных методов профилактики ПЭ у беременных высокого риска по тяжелым формам ПН.

## ВЫВОДЫ

Среди общих патогенетических механизмов нарушения становления и развития фетоплацентарного комплекса и ПЭ важное место занимают дезадаптация эндотелиальной системы и тромбоцитарного звена гемостаза, активация иммунопатологических реакций в плаценте,

**Таблица 3.** Эффективность методов профилактики ПЭ в группах сравнения

Сравниваемые группы	Стандарт доказательной медицины			
	СОР 95%ДИ	САР 95%ДИ	ЧБНЛ 95%ДИ	ОШ 95%ДИ
Ia и II	58 (45-71)	28 (19-36)	3,57 (2,8-4,2)	3,45 (2,7-4,1)
Iг и II	75 (63-87)	36 (27-46)	2,8 (1,9-3,6)	5,7 (4,5-6,6)

проявляющаяся индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибелью лимфоцитов, изменения регуляции клеточной трансформации и энергообмена в плаценте. В группе высокого риска по тяжелым формам ПН реализация ПЭ составила 52% (ПН – 100%), тяжелой ПЭ – 20% (тяжелых форм ПН – 86%), что свидетельствует в пользу патогенетической связи нарушения формирования фетоплацентарного комплекса и развития ПЭ.

При использовании в качестве профилактического агента малых доз ацетилсалициловой кислоты и ангиопротектора диосмина клинические результаты показали достоверное снижение частоты развития ПЭ и ее тяжелой формы, что объясняется целенаправленным выбором метода профилактики в зависимости от индивидуальных особенностей беременных женщин. Персонализированное профилактическое лечение позволяет снизить фармакологическую нагрузку на мать и плод, а также уменьшает материальные затраты.

Применение ангиопротектора диосмина для профилактики ПЭ у беременных с высоким риском нарушенного развития фетоплацентарного комплекса и венозной недостаточностью (варикозная болезнь, геморрой) способствует снижению реализации ПЭ в 3,3 раза, ПН – в 1,6 раза, нарушенного состояния плода – в 5,5 раза, отсутствию прогрессирования варикозного расширения вен нижних конечностей и проявлений геморроя у всех беременных женщин.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 210–222.
2. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города / Ю.Л. Кравченко, И.С. Липатов, Н.Н. Данилова, Ю.В. Тезиков // Человек и Вселенная. 2006. Т. 56. № 3. С. 119–132.
3. Липатов И.С. Клиническая оценка иммунных проявлений повреждения сосудистой стенки при физиологической и осложненной гестозом беременности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 1993. 24 с.
4. Липатов И.С., Кунаев И.А., Бабкин С.М., Якимова Н.А. Способ диагностики сосудистых нарушений у беременных на раннем этапе развития патоло-

гического течения гестации (патент РФ на изобретение № 2061960, приоритет от 01.03.1994) // Бюл. Изобретения. № 16. С. 259.

5. Липатов И.С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996. 46 с.
6. Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В. Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. № 5. С. 38–44.
7. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Есартия М.А. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т.8. № 2. С. 30–36.
8. Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. № 1. С. 52–59.
9. Мельников В.А., Кунаев И.А., Липатов И.С. Противосудистые антитела у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью // Акушерство и гинекология. 1992. № 3–7. С. 19.
10. Синтез и биологическая активность алифатических и ароматических сульфокислот / И.А. Потапова, П.П. Пурыгин, И.С. Липатов, З.П. Белоусова, Н.А. Якимова, Ю.В. Тезиков // Химико-фармацевтический журнал. 2001. Т. 35. № 11. С. 5.
11. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, И.А. Агаркова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10. № 6. С. 26–31.
12. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2012. № 3. С. 20–25.
13. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, М.А. Шарыпова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т. 11. № 1. С. 5–11.
14. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность. Монография. Самара: ООО «Офорт», 2014. 239 с.
15. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, М.А. Шарыпова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 3. С. 5–12.

16. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Завалко А.Ф. Особенности современного клинического течения гестоза у беременных // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001. № 1. С. 35.
17. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод» / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Г.В. Санталова, Г.Р. Валеева // Уральский медицинский журнал. Перинатология. 2009. №10 (64). С. 121–128.
18. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, В.А. Мельников, В.В. Салов // Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. 2009. № 3 (57). С. 33–41.
19. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Есартя М.А. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии // Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. 2010. №3 (68). С. 42–48.
20. Тезиков Ю.В., Мельников В.А., Липатов И.С. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010. №2. С. 64–67.
21. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаркова И.А. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности // Казанский медицинский журнал. 2011. Т. ХСII. № 3. С.372–376.
22. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11. № 5. С. 71.
23. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности // Медицинский альманах. 2011. № 6. С. 60–63.
24. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 35–43.
25. Тезиков Ю.В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Самара, 2013. 51 с.
26. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides / I.A. Potapova, P.P. Purygin, Z.P. Belousova, E.S. Selezneva, I.S. Lipatov, Y.V. Tezikov // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001. Vol. 35, №11. pp. 588–590.

#### JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF DIOSMIN VASOPROTECTIVE AS A PREVENTIVE AGENT OF PRE-ECLAMPSIA

© 2015 N.A. Frolova, Y.V. Tezikov, I.S. Lipatov

Samara State Medical University

In this study, the effectiveness of vasoprotective Diosmin for the prevention of pre-eclampsia in pregnant women of high-risk group with severe forms of placental insufficiency was evaluated. The choice of prophylactic agent in the clinical group is justified by close pathogenetic relationship between placental insufficiency and pre-eclampsia on the one hand, and proved fetoprotective action of Diosmin in case of placental insufficiency on the other hand. It is shown that a normalizing effect on the uterine-placental-fetal blood flow, the functional state of the endothelium of blood vessels, the production of growth factors, the induction of apoptosis of immunocompetent cells by trophoblasts, metabolism and angiogenesis in the placenta, contributes to clinically significant reduction in the frequency of implementation of fetoplacental complex pathology and pre-eclampsia.

*Keywords:* pre-eclampsia, Diosmin, placental insufficiency, prevention, apoptosis, growth factors, angiogenesis.

---

*Natalia Frolova, Post-Graduate Student.*

*E-mail: natka\_kos@mail.ru*

*Yuri Tezikov, Doctor of Medicine, Head at the Obstetrics and Gynecology Department №1. E-mail: yra.75@inbox.ru*

*Igor Lipatov, Doctor of Medicine, Professor at the Obstetrics and Gynecology Department №1.*

*E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru*