

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

© Е.В. Мишарина, Н.В. Боровик

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Мишарина Е.В., Боровик Н.В. Ретроспективный анализ течения беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий, у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 3. — С. 25–34. <https://doi.org/10.17816/JOWD68325-34>

Поступила: 04.03.2019

Одобрена: 29.04.2019

Принята: 10.06.2019

■ **Актуальность.** Сахарный диабет (СД) 2-го типа является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире. Этиология СД 2-го типа ассоциирована с генетическими, возрастными и этническими факторами. Принято считать, что к развитию СД 2-го типа приводят малоподвижный образ жизни и ожирение. Это заболевание связано с серьезными осложнениями, которые влияют на здоровье и качество жизни женщины. Известно, что ожирение и СД 2-го типа являются частой причиной ановуляторного бесплодия у женщин репродуктивного возраста. В последнее десятилетие увеличилось количество больных СД 2-го типа, планирующих беременность с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель — изучить влияние компенсации углеводного обмена в прегравидарном периоде на исходы беременностей, наступивших в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), у женщин с СД 2-го типа.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ течения беременности и исхода родов у 51 женщины с СД 2-го типа, обратившихся в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» с беременностью, наступившей в результате ЭКО, выполненного в отделениях ВРТ Санкт-Петербурга.

Результаты исследования. Возраст пациенток, обратившихся в отделения ВРТ, составил от 27 до 46 лет. Индекс массы тела в среднем составил $33,9 \pm 6,5$ кг/м². Длительность бесплодия варьировала от 3 до 18 лет. В 17 случаях причиной бесплодия стал трубный фактор, у семи пациенток был установлен наружный генитальный эндометриоз, ановуляция была выявлена у 16 пациенток, у двух пациенток была диагностирована гипергонадотропная недостаточность яичников, в девяти случаях причиной бесплодия был мужской фактор. У одной из пациенток ЭКО выполняли дважды (с интервалом 4 года).

Перед вступлением в протокол ЭКО пациенткам с СД 2-го типа показана прегравидарная подготовка, которая заключается в нормализации массы тела, достижении идеальной компенсации СД, стабилизации диабетических сосудистых осложнений и сопутствующей терапии, при необходимости пациенток переводят на инсулинотерапию и обучают навыкам инсулинотерапии за 1–2 месяца до вступления в протокол. В случае наличия артериальной гипертензии, дислипидемии показана отмена ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов и перевод на разрешенные во время беременности препараты. У 26 пациенток (51 %) с СД 2-го типа перед вступлением в протокол ЭКО прегравидарную подготовку не проводили. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) перед вступлением в протокол в этой группе составил $6,4 \pm 0,5$ %. Двадцати пяти пациенткам (49 %) подготовку к беременности осуществляли в неполном объеме. Важным этапом подготовительного периода было снижение массы тела у женщин с избыточным весом и ожирением. Длительность прегравидарной подготовки варьировала от 2 до 6 месяцев и в среднем составила $3,8 \pm 1,7$ месяца. Перед вступлением в протокол ЭКО уровень HbA1c в данной группе составил $5,8 \pm 0,4$ %. Во всех случаях беременности у женщин с СД 2-го типа после применения ВРТ закончились рождением живых детей. В группе женщин, получавших подготовку к беременности даже в неполном объеме, частота преэклампсии, оперативного родоразрешения и преждевременных родов была ниже, чем в группе женщин без прегравидарной подготовки.

Заключение. Полноценная прегравидарная подготовка, а именно снижение веса, компенсация СД 2-го типа с этапа планирования беременности, своевременный перевод на инсулинотерапию, лечение осложнений СД и их стабилизация до наступления беременности, является эффективным методом профилактики перинатальных осложнений.

■ **Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа; беременность; экстракорпоральное оплодотворение; вспомогательные репродуктивные технологии; преэклампсия; прегравидарная подготовка.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PREGNANCIES RESULTED FROM ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY IN WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© E.V. Misharina, N.V. Borovik

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Misharina EV, Borovik NV. Retrospective analysis of pregnancies resulted from assisted reproductive technology in women with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):25-34. <https://doi.org/10.17816/JOWD68325-34>

Received: March 4, 2019

Revised: April 29, 2019

Accepted: June 10, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** Type 2 diabetes mellitus (T2D) is one of the most widespread diseases in the world. The etiology of this disease is associated with genetic, age and ethnic factors. It is generally accepted that a sedentary lifestyle and obesity can cause T2D. This illness has serious complications that affect the women's health and quality of life. It is well known that obesity and T2D are a common cause of anovulatory infertility in women of reproductive age. The number of T2D patients who are planning pregnancy by assisted reproductive technology (ART) has increased over the past 10 years. This study was aimed at investigating the effect of carbohydrate metabolism compensation in the preconception period on the outcomes of pregnancies resulted from *in vitro* fertilization (IVF) in T2DM women.

Study design, materials, and methods. 51 T2D pregnancies after ART and their outcomes were analyzed retrospectively.

Results. The age of the patients who applied to ART departments ranged from 27 to 46 years. The mean body mass index was 33.9 ± 6.5 kg/m². The duration of infertility varied from 3 to 18 years. Infertility was caused by tubal occlusion in 17 cases, by anovulation in 16 cases, by male factor in 9 cases, by genital endometriosis in 7 cases, and by hypergonadotropic hypogonadism in 2 cases. One of the patients underwent IVF procedure twice in 4 years. All T2D patients received prepregnancy care including weight loss, diabetes compensation, diabetes complications treatment, and, if necessary, a transfer to insulin therapy and insulin treatment education for 1–2 months before entering into the IVF protocol. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins should be stopped if they were prescribed in case of hypertension or dyslipidemia and other medications allowed during pregnancy should be started. 26 women (51%) did not take periconceptional multivitamin supplementation before IVF procedure. The level of glycated hemoglobin (HbA1c) in this group was $6.4 \pm 0.5\%$. 25 patients (49%) underwent incomplete preparation for pregnancy before entering into the IVF protocol but not in full. An important stage of prepregnancy care was weight loss in women with overweight and obesity. The duration of a prepregnancy care program varied from 2 to 6 months and on average was 3.8 ± 1.7 months. The mean HbA1c level in this group was $5.8 \pm 0.4\%$. All cases of IVF pregnancies in women with T2D resulted with live birth. The incidence of preeclampsia, cesarean section delivery, and preterm labor was lower in the group of women who had been given prepregnancy care.

Conclusion. Proper prepregnancy care including weight loss, diabetes compensation, early start of insulin therapy, and diabetes complications treatment before conception is an effective method of preventing perinatal complications in women with T2D.

■ **Keywords:** diabetes mellitus type 2; pregnancy; *in vitro* fertilization; assisted reproductive technology; preeclampsia; prepregnancy care.

Обоснование

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа в мире неуклонно возрастает в связи с ростом ожирения, распространением малоподвижного образа жизни и увеличением продолжительности жизни. К факторам риска развития СД 2-го типа относятся наследственная предрасположенность, избыток массы тела, его выраженность и распределение (по висцеральному типу), низкая двигательная активность, дислипидемия, артериальная гипертензия, синдром поликистозных яичников (СПЯ). Ожирение часто сочетается с гормональной недостаточностью яичников. У 45 % женщин с выраженным ожирением развиваются нарушения репродуктивной функции. Частота бесплодия

у женщин с ожирением составляет 33,6 %, тогда как у женщин с нормальным весом — 18,6 %. Роль ожирения в патогенезе нарушений функции репродуктивной системы подтверждает восстановление овуляторного менструального цикла и наступление беременности после снижения или нормализации массы тела [1–3].

Почти все исследователи, изучающие функцию яичников при СД 2-го типа, связывают его с таким заболеванием, как СПЯ, что неудивительно, так как в основе патогенеза обоих заболеваний лежит инсулинорезистентность. В 1921 г. С. Achard и J. Thiers впервые обнаружили связь между нарушением метаболизма углеводов и гиперандрогемией и назвали это явление «диабетом бородатых женщин». В 1935 г.

Штейн и Левенталь (L.F. Stein, M.L. Levental) описали симптомокомплекс, включающий двусторонний поликистоз яичников, аменорею, гирсутизм и ожирение. Следует отметить, что у ряда пациенток с СПЯ сохраняется овуляторный менструальный цикл и возможно наступление беременности. Бесплодие встречается у 70–75 % женщин. Избыточная масса тела и ожирение отмечаются у 22–65 % женщин с СПЯ [3, 4]. У значительной части пациенток (36–40 %) с СПЯ имеется нарушение толерантности к глюкозе. У женщин с СПЯ в позднем репродуктивном периоде нередко развиваются сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия [4]. Метаанализ, проведенный R.S. Lergo [5], показал, что риск возникновения СД 2-го типа при СПЯ в 2,5–4 раза превышает риск развития СД 2-го типа при ожирении.

С возрастом усиливается инсулинорезистентность и снижается инсулинсекреторная способность β -клеток, что подтверждено увеличением заболеваемости СД 2-го типа после 45-летнего возраста. Однако в последние годы в связи с изменением образа жизни и пищевого поведения наблюдается устойчивая тенденция к увеличению пациенток с избыточной массой тела и ожирением в молодом возрасте, что одновременно увеличивает число больных СД 2-го типа репродуктивного возраста, планирующих беременность [6, 7]. Другая тенденция последних десятилетий — неуклонное увеличение возраста первых родов в популяции развитых стран. Эта тенденция прослеживается и в России.

Таким образом, более позднее планирование беременности, с одной стороны, и более раннее начало СД 2-го типа — с другой, создают предпосылки для возрастания числа женщин с СД 2-го типа, планирующих беременность.

На этапе планирования беременности у женщин с СД 2-го типа необходимо добиться идеальной компенсации СД. Вторым важным условием является нормализация массы тела. Всем больным СД 2-го типа с избыточной массой тела/ожирением рекомендуют ограничение калорийности рациона с целью снижения массы тела. Это обеспечивает положительный эффект в отношении гликемического контроля, липидов и артериального давления. Эффективность диетотерапии повышается на фоне увеличения физической активности и применения обучающих программ. Из медикаментозных средств препаратом первой линии для лечения СД 2-го типа является метформин [8].

При отсутствии возможности спонтанного наступления беременности (трубный фактор, мужской фактор, эндометриоз) показано применение вспомогательных репродуктивных технологий. Индекс массы тела (ИМТ) до начала стимуляции суперовуляции не должен превышать 30 кг/м^2 [9]. G.L. Peterson et al. [10] показали, что наиболее низкая результативность протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и ЭКО/ИКСИ была у пар, у которых ИМТ обоих супругов превышал 25 кг/м^2 . Повышенный ИМТ приводит также к нарушению развития ооцитов на пре- и постэмбриологических стадиях, повреждению качества ооцитов и изменению рецептивности эндометрия [11–13]. Кроме того, у женщин с избыточным весом увеличивается риск таких осложнений беременности, как гипертензия, преэклампсия, повышается вероятность родоразрешения путем операции кесарева сечения в экстренном порядке [14–17].

Так как возраст больных СД 2-го типа обычно превышает 35 лет, при стандартной стимуляции суперовуляции препаратом выбора становятся гонадотропины, содержащие лютеинизирующий гормон. Для достижения большого числа фолликулов (более 15) диаметром 16 мм и более необходимо заменять триггер финального созревания ооцитов и применять с этой целью агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

У пациенток с СПЯ и СД 2-го типа при стимуляции суперовуляции необходимо придерживаться тех же принципов, что и при лечении больных с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников. Из возможных схем стимуляции овуляции предпочтение следует отдавать протоколам с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, используемых в качестве средства подавления преждевременных пиков лютеинизирующего гормона [18, 19].

Известно, что у женщин старше 38 лет повышен риск развития хромосомных aberrаций у плодов, полученных в результате ЭКО. В этом случае возможно применение технологии преимплантационной генетической диагностики эмбрионов, что с высокой вероятностью (99 %) позволяет исключить хромосомную патологию плода [20].

Цель — изучить влияние прегравидарной подготовки, компенсации углеводного обмена на исходы беременностей, наступивших в результате ЭКО у женщин с СД 2-го типа.

Методы

В институте за 7 лет наблюдалась 51 пациентка с СД 2-го типа, обратившаяся в клинику уже с беременностью, которая наступила в результате ЭКО, выполнявшегося в различных центрах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) города. У одной из пациенток ЭКО проводили дважды (с интервалом 4 года). Средний возраст пациенток, обратившихся в отделения ВРТ, составил $36,4 \pm 6,2$ года (от 27 до 46 лет). Возраст до 29 лет имели 2 (3,9 %) пациентки, 30–39 лет — 30 (58,8 %) и 40–46 лет — 19 (37,3 %). ИМТ в среднем составил $33,9 \pm 6,5$ кг/м². ИМТ 18,5–24,9 кг/м² имели 8 (15,7 %) пациенток, 25–29,9 кг/м² — 16 (31,3 %), 30–34,9 кг/м² — 18 (35,3 %), 35–39,9 кг/м² — 6 (11,8 %), ИМТ свыше 40 кг/м² имели 3 (5,9 %) пациентки.

Жаловались на первичное бесплодие 24 (47 %) пациентки, на вторичное бесплодие — 27 (53 %).

Длительность бесплодия у обратившихся женщин составила от 3 до 18 лет. Причины бесплодия были различны. В 17 (33,3 %) случаях причиной бесплодия стал трубный фактор. У 7 (13,7 %) пациенток при лапароскопии был выявлен наружный генитальный эндометриоз I и II степеней по пересмотренной классификации R-AFS, были выполнены электрокоагуляция и иссечение очагов эндометриоза с последующей терапией агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона в течение 6 циклов. Ановуляция была отмечена у 16 (31,4 %) пациенток (у 14 была связана с СПЯ и у двоих — с гиперпролактинемией, уровень пролактина был скорректирован каберголином). У 2 (3,9 %) пациенток наблюдалась гипергонадотропная недостаточность яичников (у одной из пациенток был обнаружен синдром Шерешевского – Тернера, у второй — в анамнезе была химиотерапия в связи с неходжинской лимфомой, онкологом с учета снята). В 9 (17,7 %) случаях причиной бесплодия оказался мужской фактор.

У 15 (55,5 %) пациенток с вторичным бесплодием в анамнезе зарегистрировано невынашивание беременности в 12 случаях, в 3 случаях — привычное невынашивание. Все пациентки в этой группе были с ожирением, которое, согласно мнению различных авторов, может служить причиной невынашивания и неудачных попыток ЭКО [10, 21–25].

Длительность заболевания диабетом варьировала от 6 мес. до 19 лет (в среднем — $7,8 \pm 4,6$ года). У 42 пациенток диагноз был уста-

новлен на основании пробы на толерантность к глюкозе, у 8 — на основании повышенного уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) $\geq 6,5$ % и гипергликемии. Семейный анамнез по СД 2-го типа был отягощен у 35 (68,6 %) пациенток, по ожирению — у 26 (51 %). Перед протоколом ЭКО 36 пациенток получали терапию сахароснижающими препаратами. Среди наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний были артериальная гипертензия — у 26 (51%), холецистит и желчнокаменная болезнь — у 12 (23,5%), аутоиммунный тиреоидит — у 11 (21,6 %) и хронический пиелонефрит — у 10 (19,6 %) женщин.

Результаты

Перед вступлением в протокол ЭКО 25 (49 %) женщин получали подготовку к беременности. В полном объеме прегравидарная подготовка включает в себя нормализацию массы тела, идеальную компенсацию СД (достижение нормогликемии натощак и постпрандиальной гликемии при ежедневном самоконтроле глюкозы в крови не менее 4–6 раз в сутки, уровня HbA1C менее 6,0%), стабилизацию диабетических сосудистых осложнений, своевременный перевод с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулинотерапию и обучение навыкам инсулинотерапии, отмену статинов, фибратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II, перевод на разрешенные препараты во время беременности, прием фолиевой кислоты в дозе 1000 мкг в сутки за 3 мес. до предполагаемого зачатия, отказ от курения. Женщинам с СД 2-го типа, планирующим беременность, показано соблюдение гипокалорийной диеты с ограничением насыщенных жиров, исключением легкоусвояемых углеводов.

Двадцати пяти пациенткам, обратившимся в различные центры ВРТ города, было рекомендовано соблюдение диеты, употребление продуктов, состоящих из сложных углеводов и белков, а также употребление углеводов в составе овощей, цельнозерновых продуктов с высоким содержанием клетчатки и фруктов с низким гликемическим индексом. С целью компенсации углеводного обмена на этапе прегравидарной подготовки 6 женщин были переведены на инсулинотерапию. Длительность подготовки к беременности варьировала от 2 до 6 мес. и в среднем составила $3,8 \pm 1,7$ мес. Перед вступлением в протокол ЭКО у 25 женщин была достигнута компенсация углеводного

обмена (уровень HbA1c составил $5,8 \pm 0,4$ %). У 26 пациенток (51 %) с СД 2-го типа перед вступлением в протокол ЭКО подготовку к беременности не проводили. Уровень HbA1c перед вступлением в протокол в этой группе составил $6,4 \pm 0,5$ %. Важным итогом прегравидарного этапа является нормализация массы тела у женщин с СД 2-го типа и ожирением. В результате комплексного лечения снижение веса на 7–20 кг было достигнуто у 6 пациенток с избыточной массой тела и ожирением.

В группе женщин, готовившихся к беременности, уровень гликемии в крови натощак был близок к физиологическим значениям и составил 5,0–5,5 ммоль/л, а через 1,0–1,5 ч после приема пищи не превышал 7,0 ммоль/л при частоте самоконтроля глюкозы в крови не реже 4–6 раз в сутки. В группе женщин, не получавших прегравидарную подготовку, контроль гликемии был редкий (1–2 раза в неделю). Уровень HbA1c перед вступлением в протокол в группе с прегравидарной подготовкой составил $5,8 \pm 0,4$ %, в группе без прегравидарной подготовки — $6,4 \pm 0,5$ %. Сахароснижающие препараты были отменены у 12 пациенток за 5–6 дней до переноса эмбрионов, у 24 пациенток — перед вступлением в протокол. M.S. Christianson, A.P. Cheng [27, 28] в своих исследованиях отмечают, что применение метформина при индукции овуляции снижает суммарную дозу гонадотропинов и повышает частоту наступления беременности. Большинству пациенток (42) была проведена контролируемая стимуляция суперовуляции рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном в программе ЭКО и ЭКО/ИКСИ в протоколе с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Суммарная доза гонадотропинов составила от 1500 до 2200 МЕ. Оплодотворение проводили стандартным методом (в 29 случаях) или методом ИКСИ (в 14 случаях). Перенос эмбрионов в матку осуществляли через 4–5 дней. Качество эмбрионов оценивали согласно морфологическим критериям оценки, предложенным D. Gardner, W. Schoolcraft [29]. Перенос одного эмбриона выполнен у 40 (78,4 %) пациенток, двух эмбрионов — у 10 (19,6 %), трех эмбрионов — у 1 (2 %). В дальнейшем у двух пациенток, которым был выполнен перенос двух эмбрионов, в ранние сроки беременности произошла саморедукция одного из плодов.

Две пациентки имели абсолютные показания для использования ооцитов донора в связи наличием у одной дисгенезии гонад — синдро-

ма Шерешевского – Тернера (кариотип 45X0), у второй — гипергонадотропной недостаточности яичников (посткастрационная аменорея после химиотерапии). У 6 женщин показания для использования ооцитов донора были относительные. Это группа пациенток с резким снижением овариального резерва, у которых в предыдущих попытках стимуляции функции яичников ооциты были не получены или получены некачественные, неспособные к оплодотворению яйцеклетки. Возраст пациенток в данной группе составил $42,1 \pm 2,7$ года. Количество неудачных попыток — от трех до десяти. Ооциты женщин-доноров были оплодотворены спермой мужей-реципиентов. В протоколе с применением заместительной гормональной терапии препаратами эстрогенов и прогестерона 7 пациенткам был совершен перенос одного эмбриона, одной пациентке — двух эмбрионов. Беременность наступила с первой попытки у 17 пациенток. У 13 пациенток беременность наступила после переноса криоконсервированных эмбрионов со второй попытки, у 7 — с третьей попытки. Шести пациенткам было проведено 2 и 3 контролируемые стимуляции суперовуляции. У пациенток, которым выполняли перенос ооцитов донора, беременность с первой попытки наступила у 7, со второй попытки — у одной. В результате проведения ЭКО в 42 случаях наступила одноплодная беременность, в 9 случаях — многоплодная (у 8 женщин дихориальная диамниотическая двойня, у одной женщины трихориальная триамниотическая тройня). В ранние сроки все пациентки получали сохраняющую терапию препаратами прогестерона. С 12–14-й недели было начато постепенное снижение доз вводимых гормонов с последующей отменой к 16-й неделе.

В связи с коррекцией углеводного обмена при беременности доля женщин с СД 2-го типа из группы без прегравидарной подготовки, которые были переведены на инсулинотерапию, составила 81 %. В группе пациенток с прегравидарной подготовкой 12 женщин (48 %) получали инсулинотерапию во время беременности, 6 из которых применяли инсулинотерапию с этапа планирования беременности. Следует отметить, что уровень HbA1c в группе женщин с СД 2-го типа, прошедших прегравидарную подготовку, был ниже 5,9 % на протяжении всей беременности, тогда как в группе без прегравидарной подготовки он составил: в I триместре — $6,4 \pm 0,5$ %, во II триместре — $6,1 \pm 0,5$ %, в III триместре — $6,1 \pm 0,6$ %.

При выполнении ультразвукового и биохимического скрининга в I триместре, ультразвукового скрининга во II триместре пороков развития выявлено не было.

У 8 пациенток была обнаружена анемия легкой степени тяжести, у одной — средней степени тяжести, наблюдалось снижение сывороточного железа, всем был рекомендован прием препаратов железа.

Во время беременности у женщин с СД 2-го типа показатели суточной потери белка в моче не превышали 0,01–0,08 г/л. Прибавка веса за беременность в среднем составила $11,7 \pm 5,1$ кг (от 2 до 25 кг). В группе женщин, получавших прегравидарную подготовку, патологической прибавки веса не отмечено.

При ультразвуковом исследовании в III триместре были выявлены признаки диабетической фетопатии у 7 плодов: утолщение подкожной зоны до 5 мм с типичным двойным контуром вокруг головки плода, утолщение межжелудочковой перегородки более 4,5 мм, зафиксирована тенденция к развитию крупного плода. Доплерометрические показатели маточного и маточно-плацентарного кровотока были в пределах референтных значений в течение всего периода наблюдения в 41 случае. В двух случаях при сроке 31 неделя (беременность тройней) и 35 недель (беременность двойней) выявлены критические кровотоки у второго, третьего и второго плодов соответственно. Беременности были прерваны досрочно. В 7 случаях при сроке 34–37 недель обнаружено повышение резистентности кровотоку в артерии пуповины без централизации плодового кровотока — нарушение гемодинамики I степени, вследствие чего проводили профилактику плацентарной недостаточности.

Беременность, наступившая на фоне СД 2-го типа, ожирения и артериальной гипертензии, характеризуется повышенной частотой развития гипертензивных нарушений и случаев преэклампсии [30–32]. В нашем исследовании преэклампсия легкой степени тяжести зарегистрирована у 17 (33,3 %), средней степени тяжести — у 10 (19,7 %), тяжелой степени тяжести — у 7 (13,7 %) пациенток. В группе женщин, проходивших прегравидарную подготовку, частота преэклампсии составила 55 %, в группе женщин без прегравидарной подготовки частота преэклампсии составила 74 % (табл. 1).

Путем операции кесарева сечения в условиях спинальной анестезии родоразрешено 39 (76,5 %) пациенток. Основными показания-

ми для оперативного родоразрешения явились нарастание степени тяжести длительно текущей преэклампсии, хроническая плацентарная недостаточность, преждевременное излитие вод и отсутствие биологической готовности к родам у первородящих старшего возраста с отягощенным гинекологическим анамнезом. У 12 (23,5 %) пациенток произошли спонтанные роды в доношенном сроке. В срок 37–39 недель родоразрешены 34 беременные, в срок 31–36 недель — 16 беременных. Все 9 пациенток с многоплодной беременностью родоразрешены досрочно путем кесарева сечения при сроках 31–36 недель. В случаях многоплодной беременности причиной досрочного родоразрешения послужило преждевременное излитие вод у 5 беременных, нарастание степени тяжести преэклампсии у 4 (у двух женщин при доплерометрическом исследовании было зарегистрировано критическое нарушение кровотоков у одного из плодов на фоне хронической плацентарной недостаточности). Следует отметить, что в группе пациенток, получивших прегравидарную подготовку, частота преждевременных родов составила 23 %, в группе, где отсутствовала прегравидарная подготовка, — 35 %. Частота оперативного родоразрешения в группе пациенток, получивших прегравидарную подготовку, была ниже (69 %). В группе без подготовки частота оперативного родоразрешения составила 88 % (см. табл. 1).

Для оценки веса новорожденных использовали принятые в РФ перцентильные шкалы, разработанные Г.М. Дементьевой [33]. У 49 новорожденных вес при рождении соответствовал сроку гестации и 25–89-му перцентилю. Вес выше 90-го перцентилея имели десять новорожденных, ниже — двое. Оценка по шкале Апгар у детей с доношенным сроком составила 8–8/9 баллов, в случаях преждевременных родов — 7–8 баллов. У новорожденных в срок 31–32 недели низкая оценка по Апгар связана со степенью глубокой незрелости. Целевая гликемия в родах составляет 4,5–7,5 ммоль/л (в плазме крови) [34]. При извлечении уровень глюкозы у матерей равнялся $6,7 \pm 1,1$ ммоль/л (4,9–7,7 ммоль/л), у плодов — $3,1 \pm 0,5$ ммоль/л (2,2–3,5 ммоль/л). Гипогликемия новорожденного в родах была отмечена в 4 случаях и составила 2,0 ммоль/л при рождении. Неонатальная гипогликемия (через 2 ч после родов) была зафиксирована у 6 детей — $1,6 \pm 0,3$ ммоль/л.

В послеродовом периоде у двух пациенток развились послеоперационные осложнения:

Таблица 1 / Table 1

Исходы беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения при сахарном диабете 2-го типа у женщин, проходивших и не проходивших подготовку к беременности

Outcomes of pregnancies conceived by IVF in diabetes mellitus type 2 in women who received and did not receive pre-pregnancy care

Подготовка к беременности	С подготовкой	Без подготовки	p
Всего родов	25	26	
Инсулинотерапия при беременности	48 %	81 %	<0,001
Преэклампсия	55 %	74 %	<0,001
Преждевременные роды	24 %	38 %	<0,01
Пороки развития	0	0	
Диабетическая фетопатия	12 %	27 %	<0,001
Оперативное родоразрешение	69 %	88 %	<0,001
Перинатальная смертность	0	0	

серома и гематома передней брюшной стенки. Матери и дети были выписаны домой на 6–10-е сутки. На второй этап выхаживания были переведены четыре двойни, рожденные на 32–35-й неделе гестации, и тройня, рожденная на 31-й неделе гестации.

Во всех случаях беременность у пациенток с СД 2-го типа, наступившая после применения ВРТ, закончилась рождением живого ребенка. В группе женщин, получивших подготовку к беременности даже в неполном объеме, частота преэклампсии, оперативного родоразрешения и преждевременных родов была достоверно ниже.

Обсуждение

Основными принципами лечения больных СД 2-го типа являются изменение образа жизни, коррекция пищевого поведения, дозированные физические нагрузки. При формировании рекомендаций по питанию следует учитывать возраст, физическую и социальную активность и сопутствующие заболевания. Всем больным с избыточной массой тела или ожирением рекомендуется ограничение калорийности рациона с целью снижения массы тела. Это обеспечивает положительный эффект в отношении гликемического контроля, состояния липидного спектра и артериального давления, особенно в ранний период заболевания и при планировании беременности. Эффективность диетотерапии возрастает при одновременном применении физических нагрузок и обучающих программ. С целью снижения массы тела рекомендуется исключение легкоусвояемых углеводов, максимальное ограничение жиров (преимущественно животных), умеренное (в размере половины привычной порции) ограничение продуктов,

состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов), неограниченное потребление продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей). Регулярная физическая активность при СД 2-го типа улучшает компенсацию углеводного обмена, помогает снизить и поддержать массу тела, уменьшить инсулинорезистентность, способствует снижению гипертриглицеридемии. Физические нагрузки подбирают индивидуально, с учетом возраста, осложнений СД, сопутствующих заболеваний [4]. Из медикаментозных средств препаратом первой линии для лечения СД 2-го типа является метформин. При достижении клинически значимого снижения массы тела необходимо отменить терапию сахароснижающими препаратами и в случае отсутствия компенсации СД заблаговременно перевести пациентку на инсулинотерапию, обучить ее навыкам инсулинотерапии (за 2–3 мес. до предполагаемого зачатия) [8].

В последние годы вследствие изменения образа жизни и пищевого поведения существует устойчивая тенденция к повышению встречаемости избыточной массы тела и ожирения в молодом возрасте, что увеличивает число больных СД 2-го типа репродуктивного возраста, планирующих беременность [6, 7]. Другая тенденция последних десятилетий — неуклонное увеличение возраста первых родов в популяции развитых стран. Эта тенденция прослеживается и в России. Так, средний возраст пациенток с СД 2-го типа и первичным бесплодием, обратившихся к репродуктологам, составил $36,4 \pm 6,2$ года, ИМТ — $33,9 \pm 6,5$ кг/м².

Мнения о влиянии ожирения на стимуляцию гонадотропинами и результаты программ

ВРТ различны, однако все исследователи отмечают отрицательное влияние ожирения на течение беременности и родов [8]. В некоторых странах страховые компании не оплачивают протоколы ЭКО женщинам с ожирением [9]. Ряд авторов отмечает, что у пациенток с ожирением в процессе стимуляции увеличивается доза гонадотропинов и число дней, необходимых для эффективной стимуляции [9, 10, 21]. Причем у женщин с ИМТ более 30 кг/м² доза гонадотропинов превышает дозу у женщин с нормальным весом и сниженным овариальным резервом. У пациенток в нашем исследовании суммарная доза гонадотропинов составила от 1500 до 2200 МЕ. Суммарная доза гонадотропинов, затраченная на стимуляцию суперооуляции, у пациенток с СД 2-го типа, которым выполняли ЭКО собственными ооцитами, различалась и зависела от ИМТ. Особенностью ведения беременных с СД 2-го типа является позднее обращение за медицинской помощью во время беременности, отсутствие необходимой прегравидарной подготовки, включающей коррекцию питания, массы тела, сахароснижающую терапию и лечение сопутствующей патологии. Пациентки, которые нуждаются в лечении инсулином, должны пройти обучение навыкам инсулинотерапии и психологическую адаптацию. Средний срок обращения, по данным ряда исследователей [35–37], составляет 13 недель беременности, планируют беременность менее 10 % женщин с СД 2-го типа. Полученные нами данные согласуются с данными литературы. Среди женщин, обратившихся в отделения ВРТ, только 49 % получали прегравидарную подготовку. Без прегравидарной подготовки в протокол взято 26 (51 %) пациенток (см. табл. 1).

Исходы беременности у пациенток с СД 2-го типа часто осложняются не только из-за неудовлетворительного гликемического контроля, но и из-за наличия таких метаболических нарушений, как артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена еще до беременности. Беременность, отягощенная СД 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией, характеризуется повышенной частотой развития гипертензивных нарушений и случаев преэклампсии [30, 37]. В исследовании Американского общества акушеров-гинекологов, включавшем 16 000 пациенток с ожирением, показано значительное увеличение у них частоты преэклампсии (ОШ 1,6 и 3,3) [38]. В исследовании P. Ovesen (369 347 пациенток с ожирением) продемонстрировано повышение частоты преэклампсии

вместе с увеличением ИМТ (1,9; 3 и 4,4 соответственно) [39]. В нашей группе преэклампсии не было лишь у 17 (33,3 %) пациенток. Следует отметить, что они не имели артериальной гипертензии до беременности и их ИМТ не превышал 35 кг/м². Преэклампсия легкой степени тяжести наблюдалась у 17 (33,3 %), средней степени — у 10 (19,7 %), тяжелой степени — у 7 (13,7 %) пациенток. В группе пациенток, получивших прегравидарную подготовку, частота преэклампсии составила 55 % и была достоверно ниже, чем в группе женщин, не получивших прегравидарную подготовку, где частота преэклампсии составила 74 % (см. табл. 1).

Вряде проспективных многоцентровых исследований, включавших от 16 000 до 57 889 беременных с избыточным весом (ИМТ 25–29,9 кг/м²) и ожирением (ИМТ 30–39,9 кг/м²), было показано, что частота кесарева сечения составляет 20,7 % у женщин с нормальным весом, увеличивается до 32,6 % у женщин с ИМТ 30–35 кг/м², до 36,9 % — у женщин с ИМТ 35–40 кг/м² и до 47,4 % — у женщин с ИМТ выше 40 кг/м² [38, 40]. J.M. Crane [30] было установлено, что частота развития преэклампсии у беременных с ожирением увеличивается в 4 раза (19,7 vs 4,8 %), кесарева сечения — в 2,5 раза (60,6 vs 25,0 %), родов крупным плодом (вес новорожденного более 4000 г) — в 3 раза (38,0 vs 11,9 %), родов гигантским плодом — в 8 раз (16,9 vs 2,1 %), дистопии плечиков в родах — в 5 раз (7,1 vs 1,4 %). В нашем исследовании частота родоразрешения путем кесарева сечения составила 69 % в группе пациенток, получивших прегравидарную подготовку, и 88 % в группе без прегравидарной подготовки (см. табл. 1). Вероятно, кроме ожирения свою роль сыграл старший возраст пациенток и отягощенный гинекологический анамнез (длительное бесплодие и применение ВРТ). Следует отметить, что у данной группы пациенток все многоплодные беременности закончились преждевременными родами при сроке 31–36 недель гестации. Вероятно, следует более тщательно обсуждать с женщинами с избыточным весом и СД вопрос о возможных рисках и осложнениях многоплодной беременности. С целью предотвращения многоплодной беременности можно применять метод селективного переноса одного эмбриона на стадии бластоцисты.

До настоящего времени частота ВПР плода, макросомии и перинатальной смертности при СД 2-го типа превышает популяционный уровень в 3 раза [34]. Важным условием благополуч-

ного течения и исхода беременности после ЭКО у больных СД 2-го типа является достижение идеальной компенсации диабета с этапа планирования и на протяжении всей беременности. Тщательный гликемический контроль и достижение целевой гликемии с этапа прегравидарной подготовки и во время беременности позволяет снизить частоту преэклампсии и преждевременных родов, врожденных пороков развития плода, макросомии и диабетической фетопатии.

Литература

- Bates WG. Body weight and reproductive function. *Clin Obstet Gynecol*. 1985;28(3):569-571. <https://doi.org/10.1097/00003081-198528030-00012>.
- Clinical Obesity in Adults and Children. Ed. by P.G. Kopelman, I.D. Caterson, W.H. Dietz. Carlton: Blackwell Publishing; 2005.
- Khaskheli MN, Baloch S, Baloch AS. Infertility and weight reduction: influence and outcome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23(10):798-801. <https://doi.org/11.2013/JCPSP.798801>.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Erratum. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2019;34(2):388. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey363>.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-4592. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. Atlanta: Department of Health and Human Services; 2014.
- Williams Textbook of Endocrinology. Ed. by Sh. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen, H.M. Kronenberg. New York; 2015.
- Боровик Н.В., Главнова О.Б., Тиселько А.В., и др. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом 2-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66. — № 4. — С. 25–31. [Borovik NV, Glavnova OB, Tiselko AV, et al. Pregnancy planning in women with diabetes mellitus type 2. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):25-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD66425-31>.
- Robker RL, Akison LK, Bennett BD, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1533-1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2648>.
- Petersen GL, Schmidt L, Pinborg A, Kamper-Jorgensen M. The influence of female and male body mass index on live births after assisted reproductive technology treatment: a nationwide register-based cohort study. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1654-1662. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.092>.
- Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(4):421-439. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.018>.
- Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health*. 2018;15(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0481-z>.
- Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous *in vitro* fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2016;105(3):663-669. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.008>.
- Committee Opinion No. 548: Weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):210-212. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000425668.87506.4c>.
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes*. 2001;25(8):1175-1182. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801670>.
- Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate — a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):1091-1097. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.09.058>.
- Committee Opinion No. 549: Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):213-217. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000425667.10377.60>.
- Хомбург Р. Стимуляция яичников: практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 288 с. [Homburg R. Stimulyaciya yaichnikov: prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)]
- Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New Eng J Med*. 2016;375(6):523-533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1513873>.
- Fiorentino F, Biricik A, Bono S, et al. Development and validation of a next-generation sequencing — based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of embryos. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1375-1382.e1372. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.051>.
- Luke B. Adverse effects of female obesity and interaction with race on reproductive potential. *Fertil Steril*. 2017;107(4):868-877. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.114>.
- Boots C, Stephenson M. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: A systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011;29(06):507-513. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1293204>.
- Sathya A, Balasubramanyam S, Gupta S, Verma T. Effect of body mass index on *in vitro* fertilization outcomes in

- women. *J Hum Reprod Sci.* 2010;3(3):135. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.74155>.
24. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2010;94(1):290-295. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.021>.
 25. Metwally M, Preece R, Thomas J, et al. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: preliminary evidence for an endometrial defect. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12(1):75. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-75>.
 26. Freckmann G, Hagenlocher S, Baumstark A, et al. Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;1(5):695-703. <https://doi.org/10.1177/193229680700100513>.
 27. Christianson MS, Wu H, Zhao Y, et al. Metformin use in patients undergoing *in vitro* fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(3):401-406. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0414-x>.
 28. Cheng J, Lv J, Li CY, et al. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res.* 2010;38(4):1250-1258. <https://doi.org/10.1177/147323001003800406>.
 29. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynaecol.* 1999;11(3):307-311. <https://doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013>.
 30. Crane JMG, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. Maternal and Perinatal Outcomes of Extreme Obesity in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(7):606-611. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30879-3](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30879-3).
 31. Christiansen M, Hedley PL, Placing S, et al. Maternal serum resistin is reduced in first trimester preeclampsia pregnancies and is a marker of clinical severity. *Hypertens Pregnancy.* 2015;34(4):422-433. <https://doi.org/10.3109/10641955.2014.913615>.
 32. Alanis MC, Goodnight WH, Hill EG, et al. Maternal super-obesity (body mass index ≥ 50) and adverse pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(7):924-930. <https://doi.org/10.3109/00016341003657884>.
 33. Деметьева Г.М. Оценка физического развития новорожденных: пособие для врачей. — М., 2000. [Dement'eva GM. Otsenka fizicheskogo razvitya novorozhdennykh: posobie dlya vrachey. Moscow; 2000. (In Russ.)]
 34. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 432 с. [Sakharnyy diabet i reproduktivnaya sistema zhenshhiny: rukovodstvo dlya vrachey. Ed. by E.K. Aylamazyan. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)]
 35. Clausen TD, Mathiesen E, Ekblom P, et al. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(2):323-328. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.323>.
 36. de Valk HW, van Nieuwaal NHG, Visser GHA. Pregnancy outcome in type 2 diabetes mellitus: a retrospective analysis from the Netherlands. *Rev Diabet Stud.* 2006;3(3):134-134. <https://doi.org/10.1900/rds.2006.3.134>.
 37. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabetic Med.* 2003;20(9):734-738. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.01017.x>.
 38. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health.* 2001;91(3):436-440. <https://doi.org/10.2105/ajph.91.3.436>.
 39. Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2, Part 1):305-312. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182245d49>.
 40. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2004;103(2):219-224. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000107291.46159.00>.
 41. Boinpally T, Jovanović L. Management of type 2 diabetes and gestational diabetes in pregnancy. *Mt Sinai J Med.* 2009;76(3):269-280. <https://doi.org/10.1002/msj.20115>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Елена Владимировна Мишарина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>; SPIN-код: 7350-5674. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Наталья Викторовна Боровик — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0835-6741>; SPIN-код: 9010-7276. **E-mail:** borovik1970@yandex.ru.

Elena V. Misharina — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>; SPIN-code: 7350-5674. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Natalia V. Borovik — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0835-6741>; SPIN-code: 9010-7276. **E-mail:** borovik1970@yandex.ru.