

ВЫЯВЛЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТОЗА (ПРЕЭКЛАМПСИИ) И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

© Е. В. Мозговая^{1,2}, Т. Б. Постникова³, О. Н. Аржанова^{1,2}, Е. А. Репинская², С. В. Сердюков⁴, Н. В. Винокурова²

¹ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

³СПБ ГБУЗ «Родильный дом № 10», женская консультация № 26, Санкт-Петербург;

⁴ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург;

■ В исследование было включено 64 беременных в I триместре, имевших анамнестические и/или клинико-лабораторные факторы риска развития гестоза, у которых была выявлена эндотелиальная дисфункция с помощью аппарата ЭндоПат-2000 на основании автоматически измеряемого прибором индекса реактивной гиперемии (RHI), менее 1,67. До выявления эндотелиальной дисфункции все беременные получали базовую профилактику гестоза препаратами поливитаминов, магния и прогестерона. При выявлении снижения RHI до 1,3 пациенткам был добавлен препарат Норвесол, содержащий омега-3 ПНЖК (1 группа, n=32), а при значении RHI менее 1,3 — препарат Ангиофлюкс — капсульный сулодексид, содержащий фракцию гепарина 7000Да. При контроле состояния эндотелия в динамике, у беременных, принимавших Норвесол, RHI вырос во II триместре до $1,85 \pm 0,28$ ($p > 0,05$), а в III триместре до $1,95 \pm 0,19$ ($p < 0,05$ по сравнению с первым исследованием). У беременных, принимавших Ангиофлюкс, во II триместре RHI увеличился до $1,77 \pm 0,25$ ($p < 0,05$) а в III до $1,88 \pm 0,20$ ($p < 0,01$ по сравнению с первым исследованием). Значимых изменений показателей системы гемостаза в динамике не было выявлено в обеих группах. У всех обследованных пациенток родоразрешение произошло при доношенном сроке беременности. Частота развития гестоза была низкой (21,9 и 37,5% соответственно в 1 и 2 группах), кроме 1 случая в 1 группе не превышала легкую степень и не влияла на способ родоразрешения и перинатальные показатели. Таким образом, метод оценки функционального состояния эндотелия с помощью аппарата ЭндоПат-2000, позволил уточнить степень риска развития гестоза и контролировать эффективность профилактической терапии. При умеренных нарушениях функционального состояния эндотелия применение Норвесола привело к коррекции эндотелиальной дисфункции и достижению благополучных исходов беременности и родов для матери и плода. При выраженной эндотелиальной дисфункции дополнение комплексной профилактики гестоза препаратом Ангиофлюкс (сулодексид) способствовало значительному улучшению функции эндотелия, что позволило избежать развития средне-тяжелых и тяжелых форм гестоза даже у беременных с крайне высоким риском его развития.

■ **Ключевые слова:** гестоз (преэклампсия); эндотелиальная дисфункция; ЭндоПат-2000; индекс реактивной гиперемии; Норвесол (омега3-ПНЖК), Ангиофлюкс (сулодексид).

IDENTIFICATION OF GESTOSIS (PREECLAMPSIA) RISK AND EVALUATION OF EFFICIENCY OF ITS PREVENTION BY MEANS OF NONINVASIVE MEASUREMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION

© E. V. Mozgovaya^{1,2}, T. B. Postnikova³, O. N. Arzhanova^{1,2}, E. A. Repinskaya², S. V. Serdyukov⁴, N. V. Vinokurova²

¹D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³SPb Delivery Clinic N 10, Saint Petersburg, Russia;

⁴North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

■ Research included 64 pregnant in the I trimester with adverse anamnesis and/or clinical risk factors of preeclampsia and with revealed endothelial dysfunction by means of the device EndoPat-2000, on the basis of the reactive hyperemia index (RHI) less than 1.67, which is automatically measured by the device. Before detection of endothelial dysfunction all pregnant received basic prevention of preeclampsia with preparations of multivitamins, magnesium and progesterone. At identification of decrease in RHI to 1.3 preparation Norvesol containing omega-3 polyunsaturated fat acids (1 group, n=32) was added. And at RHI value less than 1.3 a preparation of Angioflux — capsular sulodexide, containing fraction of heparin 7000 Da was added. At pregnant accepting Norvesol, RHI grew in the II trimester to 1.85 ± 0.28 ($p > 0.05$), and in the III trimester to 1.95 ± 0.19 ($p < 0.05$ in comparison with the first research). At pregnant accepting Angioflux in the II trimester RHI increased to 1.77 ± 0.25 ($p < 0.05$) and in III to 1.88 ± 0.20 ($p < 0.01$ in comparison with the first research). No significant changes of indicators of system of hemostasis in dynamics were revealed in both groups. At all examined patients the delivery occurred at the full-term pregnancy.

Frequency of preeclampsia development was low (21.9 and 37.5 % respectively in 1 and 2 groups), and except 1 case of middle severity in 1 group, preeclampsia didn't exceed mild degree and didn't influence a way of delivery and perinatal indicators. Thus, the method of functional endothelial state assessment by means of the device EndoPat-2000, allowed to specify risk degree of preeclampsia and to control efficiency of preventive therapy. At moderate violations of endothelial functional state Norvesol's application led to correction of endothelial dysfunction and achievement of favorable outcomes of pregnancy and delivery for mother and fetus. At the cases with expressed endothelial dysfunction addition of Angioflux (sulodexide) promoted considerable improvement of endothelial function that allowed to avoid development of middle and severe preeclampsia even at pregnant with the highest risk of its development.

■ **Key words:** preeclampsia (gestosis); endothelial dysfunction; EndoPat-2000; reactive hyperemia index; Norvesol (omega3-PUFA); Angioflux (sulodexide).

Возможность профилактики гестоза, как и любого другого патологического состояния, основывается на предотвращении патогенетического пути его развития. Общепризнанно, что этиологически гестоз является мультифакториальным осложнением беременности, к его возникновению предрасполагают нарушение иммунологической толерантности, оксидативный стресс, гипергомоцистеинемия, дефекты ренин-ангиотензиновой системы, наличие очагов воспаления, метаболические нарушения, а также генетическая предрасположенность к нарушению экспрессии различных генов, опосредующих физиологическую адаптацию организма женщины к беременности [1, 10, 12, 13, 15, 17]. Несмотря на возможные различные пути развития, результирующим звеном патогенеза гестоза является эндотелиальная дисфункция, приводящая к системным нарушениям микроциркуляции и определяющая клинику этого грозного осложнения беременности [1, 17].

Для уточнения степени риска развития гестоза и подбора адекватной профилактической терапии, помимо анамнестических данных, необходимо иметь возможность выявления предикторов заболевания, в случае гестоза — маркеров эндотелиальной дисфункции. К настоящему времени изучены и используются многие маркеры (фактор Виллебранда, фибронектин, tPA и PAI-1, аннексин V, дисбаланс тромбоксан A2/простаглицлин, уровень нитритов/нитратов, эндотелина, тромбомодулина, десквамированные эндотелиоциты) и медиаторы эндотелиальной дисфункции (антифосфолипидные антитела, провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1 α , IL-1 β и IL-6 и др., молекулы межклеточной адгезии), а также уровень β -ХГЧ, α -ФП, PAPP-a и параметры коагулограммы, в первую очередь продукты деградации фибрина, как показатели активации внутрисосудистого свертывания [1]. Тем не менее, большинство этих показателей не являются специфическими маркерами гестоза, и их изменение свидетельствует о возможном неблагоприятном развитии различного плана, в том числе о наличии воспаления, тромбофилического риска, риска плацентарной недостаточности.

В настоящее время появилась возможность определения биомаркеров раннего возникновения гестоза на основе выявления дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов в крови беременной — в первую очередь плацентарного фактора роста (PlGF), растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), а также растворимого эндоглина (sEng), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), и некоторых других [8, 9, 16]. Однако эти маркеры пока не используются широко в отечественной акушерской практике в виду достаточно высоких материальных затрат, особенно при необходимости их определения в динамике.

Неинвазивным методом, определяющим функциональное состояние эндотелия, является метод манжеточной пробы. Наиболее распространенным способом провокации реакции эндотелия неинвазивным способом является создание 5-минутной местной ишемии в предплечье. Ишемия происходит в результате надувания манжеты для измерения кровяного давления до величины супрасистолического давления, вызывающего прекращение тока крови к предплечью. В результате создается кислородное голодание, в ответ на прекращение которого происходит постокклюзивный гиперемический эндотелиальный ответ. Современное использование данного метода возможно с помощью прибора ЭндоПат-2000, при котором с помощью манжеты создается кратковременная окклюзия плечевой артерии, а регистрация сигналов при изменении периферического артериального тонуса (ПАТ) осуществляется на кончике пальца с помощью пальцевого плетизмографа, посредством регистрации изменений объема пульсирующих артерий. Отмечено, что данный метод позволяет диагностировать эндотелиальную дисфункцию с чувствительностью 82 и специфичностью 77% [11]. Отмечена высокая корреляция функциональной пробы на эндотелиальную дисфункцию прибором ЭндоПат-2000 с таким общеизвестным маркером состояния эндотелия, как уровень оксида азота [14]. Благодаря простоте исполнения и неинвазивности, данный метод хорошо подходит для оценки

функции эндотелия в динамике, что необходимо для контроля эффективности проводимой профилактической терапии.

Возможность профилактики гестоза является одним из наиболее спорных вопросов в акушерской отечественной и зарубежной литературе. На сегодняшний день является доказанным эффективность аспирина, при условии начала его приема до 16 недель беременности у пациенток с высоким риском гестоза, а также прием препаратов кальция в регионах с его алиментарным дефицитом. Все остальные методы профилактики нуждаются в дополнительных многоцентровых исследованиях, и их эффективность дискутируется [17]. При этом очевидно, что выбор профилактических мероприятий должен проводиться в рамках концепции персонализированной медицины, в том числе с учетом подтипа гестоза (преэклампсии) и влияния материнских конституционных факторов [9].

С учетом современного понимания патогенеза гестоза, для его предотвращения необходимы профилактика/коррекция микронутриентного дефицита, профилактика/коррекция гипергомоцистемии, коррекция простагландин-тромбоксанового соотношения, гормональная поддержка процесса плацентации, формирование нормального антиоксидантного резерва организма, иммуномодулирующая, а при высоком риске — дезагрегантная и антикоагулянтная терапия. Вполне естественно, что при выборе медикаментозных средств, с целью уменьшения количества назначаемых беременной препаратов, необходимо отдавать предпочтение тем лекарствам, которые обладают комплексным благоприятным воздействием на эндотелий сосудов [1].

Базовой профилактикой гестоза является назначение сбалансированного поливитамино-минерального комплекса, препаратов магния и прогестерона.

В настоящее время происходит полемика с привлечением данных доказательной медицины о целесообразности применения витаминно-минеральных комплексов у беременных и кормящих женщин. Тем не менее, многочисленные данные фундаментальных биохимических и молекулярно-биологических исследований нутриентов указывают на необходимость обеспечения потребления беременными суточной физиологической нормы витаминов и минералов, которую невозможно восполнить только подбором диеты. Профилактическое действие комплексных витаминно-минеральных препаратов в отношении гестоза осуществляется за счет целого спектра благоприятных воздействий на эндотелий. Достигается коррекция нутриентной недостаточ-

ности микроэлементов; коррекция уровня гомоцистеина за счет комплекса витаминов В и фолиевой кислоты в требуемом для этой цели количестве. Осуществляется создание благоприятных условий для развития трофобласта благодаря непрерывному поступлению витаминов Е и А. Кроме того, сбалансированное и достаточное количество витаминов и микроэлементов, в первую очередь А, С и Е, оказывает существенную поддержку антиоксидантной системе беременных, нарушения в которой является одной из основных причин развития эндотелиальной дисфункции [7].

Магний оказывает комплексное воздействие на систему гемостаза. Он имеет эндотелиопротекторное действие, проявляющееся в активации выработки простагландина и NO, и подавлении тромбоксана TxA₂. Кроме того, магний опосредует уменьшение внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, участвует в опорно-сократительной системе тромбоцита за счет активации фермента актомиозина, в ретракции тромбоцитарно-фибринового сгустка — финальном этапе гемостаза [3].

Прогестерон обеспечивает подготовку к беременности и имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, поддерживает нормальное течение гестационного периода за счет снижения тонуса и возбудимости матки, иммуносупрессии, подавления цитотоксических реакций. В недавнем исследовании было показано, что при условии терапии прогестероном частота развития гестационной гипертензии в 7,5 раз ниже, чем в группе без гестагенов [18].

Тем не менее, при серьезном риске развития гестоза базовой профилактической терапии бывает недостаточно. В таких случаях дополнительным средством выбора может быть препарат омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω-3 ПНЖК). Механизм действия препаратов, содержащих ω-3 ПНЖК, эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, обусловлен их влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Угнетение липоксигеназного пути и активация циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, вызываемое ω-3 ПНЖК, приводит к выраженному изменению баланса простагландин-тромбоксановой системы в сторону увеличения простагландина. Применение таких средств оказывает многостороннее воздействие на гомеостаз сердечно-сосудистой системы, охватывающий биохимические показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов, свертывания, фибринолиза и многих других систем организма, а также физиологических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Метаболические эффекты ПНЖК зависят от их

дозы. Было обнаружено, что длительное потребление малых доз ω -3 ПНЖК (0,5–3,0 г/сут) оказывает действие, близкое к таковому при коротких курсах приема их высоких доз (>4 г/сут). В ряде работ отмечена эффективность применения препаратов ω -3 ПНЖК для профилактики гестоза [2].

В сосудистом русле функцию эндотелиопротекторов оказывают гликозаминогликаны. Эндогенные гликозаминогликаны участвуют в регуляции гемостаза и антитромботического действия в сосудах, поддержании селективной проницаемости сосудистых стенок, регуляции почечной фильтрации, защите от токсических веществ. Гликозаминогликаны (ГАГ) стенок сосудов, помимо поддержания нормального отрицательного заряда эндотелия, защищают эндотелий от повреждения, стимулируя выделение тканевого активатора плазминогена и липолитического фермента. ГАГ в циркулирующей крови обладают выраженной антитромботической и умеренной антикоагулянтной активностью, модулируют процессы пролиферации и заживления, восстанавливают проходимость сосудов [4].

Наиболее известным ГАГ и антикоагулянтным средством, применяемым при беременности, является гепарин, поскольку он не проникает через плаценту и не имеет вредного влияния на плод. Низкомолекулярные гепарины, благодаря фракционированию молекулы гепарина, обладают меньшими отрицательными побочными действиями и более выраженным антитромботическим действием при меньшем риске геморрагических осложнений [1, 4]. В качестве эндотелиопротектора наиболее оптимальным сочетанием достоинств нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов при минимуме побочных эффектов обладает гепариноид сулодексид. Кроме того, в отличие от классических НМГ, сулодексид имеет пероральную, капсульную, форму применения. Широкие возможности для амбулаторного применения сулодексида определяют его в качестве препарата выбора как патогенетического профилактического средства коррекции эндотелиальной дисфункции при высоком риске развития гестоза. В более ранних работах было отмечено что в группе беременных высокого риска, получавших сулодексид, у 40% не развивается гестоз, при этом наблюдалось полное отсутствие развития тяжелых форм (гестоза средней и тяжелой степени, преэклампсии) по сравнению с их развитием в 26,3% у пациенток, со сходными факторами риска, которым сулодексид не назначался. Положительные клинические результаты профилактики гестоза сулодексидом подтверждаются значительно более низким уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции у пациенток [4, 5].

Целью данного исследования явилось определение степени риска развития гестоза у беременных на основании дополнения анамнестических и клинико-лабораторных данных неинвазивным методом оценки функции эндотелия с помощью манжеточной пробы и оценка эффективности профилактической терапии гестоза у пациенток с высоким риском при добавлении в комплекс профилактики препаратов ω -3 ПНЖК или сулодексида.

Материалы и методы

В исследование было включено 64 беременных в I триместре, имевших анамнестические и/или клинико-лабораторные факторы риска развития гестоза, у которых на основании проведения неинвазивной манжеточной пробы с помощью аппарата ЭндоПат-2000 было выявлено нарушение функции эндотелия. Все пациентки изначально, с этапа предгравидарной подготовки или с момента наступления беременности, получали базовый комплекс профилактической терапии, включавший поливитамино-минеральный препарат, препарат магния с витамином В6 и один из современных препаратов прогестерона. Поливитамино-минеральный комплекс применялся до 36 недель беременности, прогестерон — до 20 недель, а препарат магния — курсами по 1 месяцу в I, II и III триместрах беременности.

Критерием исключения из исследования являлось наличие наследственной тромбофилии высокого риска и/или антифосфолипидного синдрома, поскольку такие пациентки с ранних сроков беременности уже получали дезагрегантную и антикоагулянтную терапию, а также хроническая артериальная гипертензия II и выше степени, поскольку беременные с такой патологией с ранних сроков получали гипотензивную терапию.

Исследование функционального состояния эндотелия проводилось на аппарате ЭндоПАТ-2000. Процедура проводилась с помощью устройства, состоящего из компьютерной системы, манжеты для накачивания воздуха и плетизмографических датчиков, которые устанавливаются на указательные пальцы обеих рук. В основе — получение сигнала периферического артериального кровотока. Процедура реактивной гиперемии заключалась в 3–10-минутной начальной записи, 4,5–5,5-минутной окклюзии тока крови на одной руке с помощью манжеты для измерения давления в плечевой части руки и 3–5-минутной записи после выпуска воздуха из манжеты. Технология сигнала периферического артериального тонуса (РАТ) состоит в измерении величины и динамики изменений артериального тонуса в периферических артериальных руслах путем записи изменений пульсирующего объема пальцев. Результаты

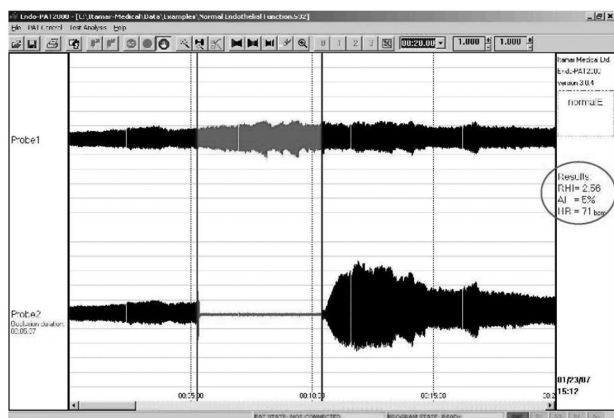


Рис. 1. Автоматическая оценка функции эндотелия на аппарате ЭндоПАТ-2000

исследования после компьютерной обработки выводились на экран дисплея (рис. 1).

Для выявления эндотелиальной дисфункции оценивались показатели:

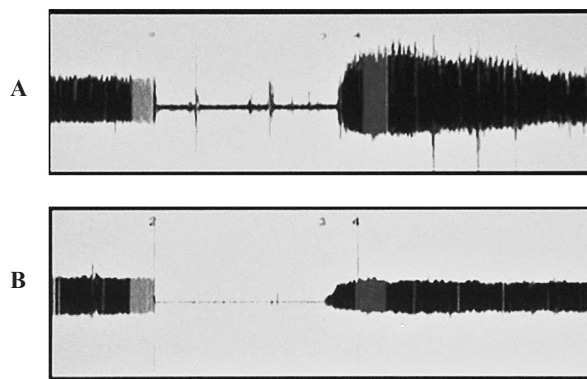
1. Индекс реактивной гиперемии (RHI) — это отношение между PAT-сигналами до и после сдавливания с поправкой на исходный васкулярный тонус сдавленной руки.
2. Индекс нарастания (HR) — коэффициент нарастания сосудистого сопротивления.

Данные чувствительности и специфичности метода были получены в результате многоцентровых клинических исследований при сопоставлении с Золотым стандартом для оценки эндотелиальной дисфункции коронарной артерии методом провокационной пробы с ацетилхолином [11].

Индекс реактивной гиперемии (RHI) 1,67 и ниже расценивается как признак выраженной эндотелиальной дисфункции. RHI в диапазоне от 1,68 до 2,0 является показателем риска развития эндотелиальной дисфункции; показатель выше 2,1 указывает на удовлетворительное состояние эндотелия (рис. 2).

В зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции по результатам манжеточной пробы, 32-м пациенткам (первая группа) был добавлен к базовой профилактической терапии препарат ω -3 ПНЖК Норвесол и 32-м (вторая группа) — препарат Ангиофлюкс, являющийся капсульной формой сулодексида.

Норвесол — особо чистый источник омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Норвесол производится из жира морских млекопитающих, что обеспечивает лучшую биодоступность омега-3 ПНЖК для организма человека по сравнению с традиционно используемым в качестве источника омега-3 рыбьим жиром. Норвесол производится по стандарту GMP, в нем отсутствуют искусственные добавки и по-



А — нормальный эндотелиальный ответ на ишемию;

В — эндотелиальная дисфункция

Рис. 2. Варианты пост-окклюзионной реактивной гиперемии

бочные примеси, что сводит к минимуму риск возникновения аллергических реакций, а также способствует максимальной совместимости Норвесола с любыми лекарственными препаратами. Отличием Норвесола от других омега-3-содержащих препаратов является то, что он содержит сразу 3 ω -3 ПНЖК: эйкозапентаеновую, докозагексаеновую и докозапентаеновую. В одной капсуле по 0,5 г препарата содержится не менее 115 мг ω -3 ПНЖК. Пациентки первой группы получали Норвесол по 2 капсулы 3 раза в день сроком не менее 3-х месяцев, под динамическим наблюдением за состоянием эндотелия и клинико-лабораторными показателями.

Пациенткам второй группы к профилактической терапии гестоза был добавлен препарат Ангиофлюкс, в одной капсуле которого содержится 250 LE (липосемических единиц) сулодексида. Курс приема препарата составил по 1 капсуле 3 раза в день в течение месяца во втором и третьем триместрах беременности.

В процессе дальнейшего ведения пациенток осуществлялся динамический контроль клинико-лабораторных показателей и функции эндотелия во II и III триместрах беременности, оценивались исходы беременности для матери и плода.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA v.6.0 (Statsoft Inc., Tulsa, США). Определение достоверности различий между сравниваемыми группами проводили с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) по стандартной формуле. Для оценки межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования

Средний срок гестации у беременных к моменту начала исследования составил $11,5 \pm 2,5$ недели.

Таблица 1

Факторы риска развития гестоза у пациенток обследованных групп

Фактор риска	1 группа (n=32)		2 группа (n=32)	
	n	%	n	%
Возраст > 30 лет	15	46,9	13	40,6
Индекс массы тела ≥ 25	10	31,3	11	34,4
≥ 30	7	21,9	9	31,3
Сахарный диабет 1 типа	—	—	5	15,6
2 типа	4	12,5	6	18,7
Хроническая артериальная гипертензия I степени	3	9,4	7	21,9
Хронический пиелонефрит	6	18,6	7	21,9
Урогенитальная инфекция	11	34,4	13	40,6
Гестоз легкой степени в анамнезе	7	21,9	6	18,7
Гестоз средней и тяжелой степени в анамнезе	2	6,2	5	15,6
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в анамнезе	1	3,1	—	—
Перинатальная смерть в анамнезе	1	3,1	2	6,2

В первой группе возраст женщин колебался в пределах от 20 до 41 года и составил в среднем $30,1 \pm 4,6$ лет. Во второй группе средний возраст беременных составил $32,4 \pm 5,4$ лет (диапазон от 26 до 40 лет). Большая часть беременных в обеих группах были первородящими, в 1 группе процент первобеременных ($36,7 \pm 8,8\%$) был несколько выше, чем в основной группе, что, однако, оказалось статистически незначимым. Анамнестические факторы риска гестоза у беременных 1 и 2 групп статистически значимых различий не имели; данные представлены в таблице 1.

Отмечено, что у большинства беременных имело место сочетание нескольких факторов риска, при этом преобладали избыточная масса тела и ожирение, отмечался высокий процент нарушений углеводного обмена, хронической артериальной гипертензии. Частота хронического пиелонефрита, урогенитальной инфекции также была сопоставима в обеих группах.

При лабораторном обследовании беременных было отмечено, что полученные данные анализов крови сопоставимы в обеих группах. Большинство показателей находились в пределах нормы, однако были выявлены умеренное повышение уровня холестерина и гипопроотеинемия; уровень фибриногена и Д-димера был на верхней границе нормы, что не характерно для ранних сроков физиологической беременности. Данные представлены в таблице 2.

Обследование функционального состояния эндотелия с помощью прибора ЭндоПАТ-2000 в 1 триместре выявило наличие эндотелиальной дисфункции у всех обследованных беременных, включенных в данное исследование. На основании степени выраженности полученных изменений пациентки и были разделены на 2 группы. При выявлении снижения индекса реактивной гиперемии до 1,3 пациенткам был добавлен к профилактической терапии гестоза препарат, содержащий

Таблица 2

Лабораторные показатели у обследованных беременных

Показатель	1 группа (n=32)	2 группа (n=32)
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	$253 \pm 12,5$	$255 \pm 11,7$
Протромбиновое время (сек)	$11 \pm 2,1$	$9,1 \pm 2,1$
Протромбиновый индекс (%)	$114 \pm 12,69$	$110 \pm 11,6$
МНО	$0,9 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,02$
Фибриноген (г/л)	$4,1 \pm 0,81$	$4,2 \pm 0,72$
АПТВ (сек)	$0,815 \pm 0,06$	$0,9 \pm 0,1$
Тромбиновое время (сек)	$15,15 \pm 0,83$	$13 \pm 0,61$
Д-димер (нг/мл)	$648,2 \pm 48,8$	$711,9 \pm 36,45$
АЛТ (ед/л)	$20,7 \pm 6,5$	$27,5 \pm 10,5$
АСТ (ед/л)	$22 \pm 3,2$	$20,5 \pm 11,6$
Общий билирубин (мкмоль/л)	$13,4 \pm 5,4$	$11,2 \pm 3,6$
Общий белок (г/л)	$59,6 \pm 2,3$	$58,3 \pm 3,1$
Холестерин (ммоль/л)	$7,3 \pm 1,3$	$6,8 \pm 2,3$

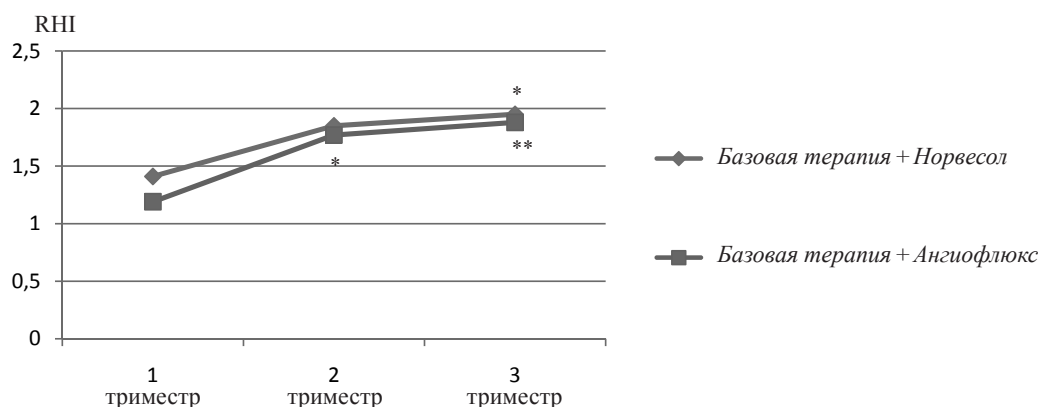


Рис. 3. Динамика изменения индекса реактивной гиперемии у обследованных беременных (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с I триместром беременности)

омега-3 ПНЖК, Норвесол, а при значительном снижении данного показателя, ниже 1,3 — антикоагулянтный препарат Ангиофлюкс.

В 1 группе беременных индекс реактивной гиперемии (RHI) составил $1,41 \pm 0,12$; индекс нарастания сосудистого сопротивления (HR) = $75,28 \pm 3,4$. Во 2 группе RHI составил $1,19 \pm 0,09$; HR = $87,31 \pm 4,1$.

Первый контроль состояния эндотелия был произведен во II триместре беременности, через 1 месяц от начала проводимой комплексной профилактической терапии. В обеих группах отмечено значимое возрастание индекса реактивной гиперемии: в 1 группе до $1,85 \pm 0,28$ ($p > 0,05$), а во 2 группе до $1,77 \pm 0,25$ ($p < 0,05$). При этом индекс нарастания сосудистого сопротивления достоверно снизился: в 1 группе до $65,94 \pm 3,0$, а во 2 группе до $75,33 \pm 3,9$ ($p < 0,05$). В связи с положительными результатами динамического исследования состояния эндотелия проводимая терапия была продол-

жена, и третье исследование было проведено тем же беременным в начале III триместра, при сроке 29–31 недели.

Третье исследование функционального состояния эндотелия у пациенток, проведенное в III триместре беременности показало дальнейшее улучшение показателей. В группе беременных, получавших Норвесол, наблюдалось увеличение индекса реактивной гиперемии до $1,95 \pm 0,19$ ($p < 0,05$ по сравнению с первым исследованием) и снижение индекса нарастания сосудистого сопротивления до $57,4 \pm 2,1$ ($p < 0,05$ по сравнению с вторым исследованием и $p < 0,01$ по сравнению с первым). В группе беременных, получавших Ангиофлюкс, отмечено повышение индекса реактивной гиперемии до $1,88 \pm 0,20$ ($p < 0,01$ по сравнению с первым исследованием) и снижение индекса нарастания сосудистого сопротивления до $65,4 \pm 2,5$ ($p < 0,05$ по сравнению с вторым исследованием и $p < 0,01$ по сравнению с первым). Данные представлены в рисунках 3 и 4.

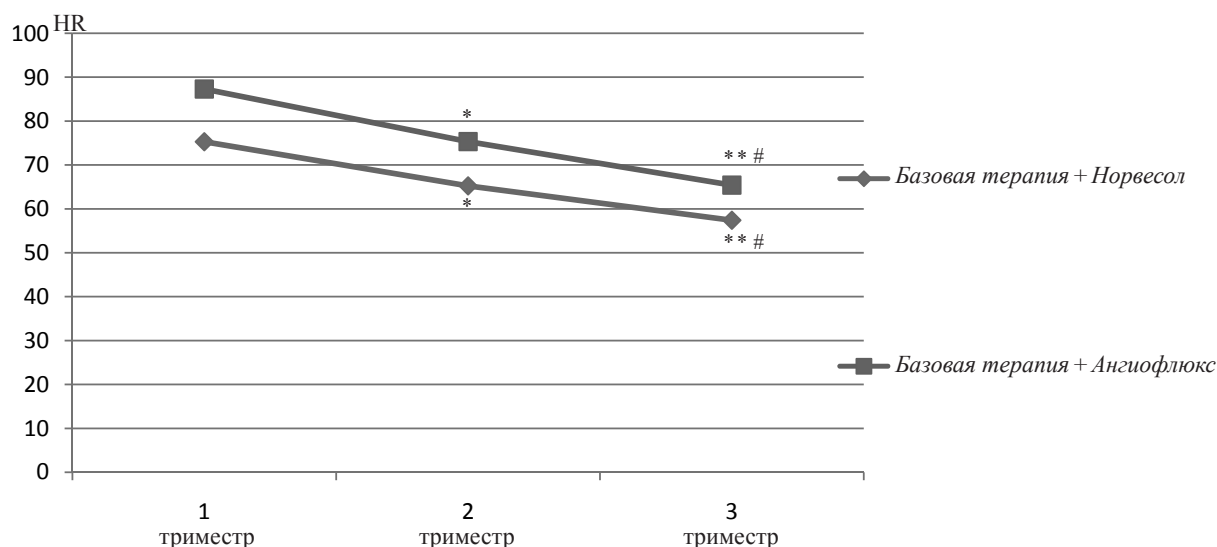


Рис. 4. Динамика изменения индекса нарастания сосудистого сопротивления у обследованных беременных (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с I триместром беременности, # — $p < 0,05$ по сравнению со II триместром беременности)

Таблица 3

Исходы беременности и родов для матери и плода

Показатель	Беременные, получавшие Норвесол	Беременные, получавшие Ангиофлюкс
	(n=32)	(n=32)
Легкий гестоз (%)	18,8	37,5
Гестоз средней тяжести (%)	3,1	0
Тяжелые формы гестоза	0	0
Срок появления гестоза (нед.)	35,2±2,1	35,7±2,4
К/сечение, связанное с гестозом (%)	3,1	0
Плановое к/сечение, не связанное с гестозом (%)	25	34,4
Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте	8,1±0,6	7,78 ±0,66
Масса тела при рождении, г	3184±451	3524±472
Пребывание новорожденных в ПИТ (сутки)	0	1,44±0,7
Выписка (сутки)	5,24±2,58	6,53 ±2,7

При третьем исследовании функционального состояния эндотелия осуществлялся контроль клинико-лабораторных показателей. К данному сроку беременности (29–31 неделя), ни у одной из пациенток не наблюдалось клинической картины гестоза. У 21,9% беременных 1 группы и у 31,2% 2 группы имели место пастозность или умеренные отеки нижних конечностей. Данные лабораторного обследования показали, что на фоне терапии Норвесолом произошло достоверное снижение уровня холестерина с $7,3 \pm 1,3$ до $4,3 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,05$), тогда как во второй группе уровень холестерина остался выше нормы — $6,6 \pm 2,1$ ммоль/л. Показатели коагулограммы на фоне проводимой терапии достоверно не изменились. Наблюдался умеренный рост фибриногена до $5,1 \pm 1,4$ г/л и до $5,2 \pm 1,7$ г/л соответственно в 1 и 2 группах, а также Д-димера, соответственно до $934,56 \pm 55,9$ нг/мл на фоне приема Норвесола и до $1021 \pm 101,8$ нг/мл на фоне приема Ангиофлюкса.

В дальнейшем у пациенток, входивших в данное исследование, были оценены результаты исхода беременности и родов. В 1 группе беременных, получавших дополнительно к базовой профилактике Норвесол, гестоз развился у 7 пациенток (21,9%), при этом гестоз средней степени тяжести — только у 1 (3,1%), более тяжелых форм гестоза не наблюдалось. Срок появления гестоза составил $35,2 \pm 2,1$ недели, тем не менее, все пациентки были родоразрешены при доношенном сроке беременности. В данной группе досрочно, в 37 недель, родоразрешена оперативным путем 1 пациентка по сочетанным показаниям (в том числе в связи с наличием гестоза средней степени тяжести). Операцией кесарева сечения в плановом порядке родоразрешено 8 женщин (25%), по сочетанным показаниям, не связанным с гестозом. Во всех случаях объем кровопотери не превышал физиологической нормы. Случаев асфиксии новорожденных не было; оценка по шкале

Апгар на 1 минуте составила $8,1 \pm 0,6$ балла. Весо-ростовые параметры новорожденных: рост $50,7 \pm 1,04$ см, вес 3184 ± 451 г. Никому из новорожденных не потребовалось пребывания в палате интенсивной терапии. Все дети были выписаны домой на $5,24 \pm 2,58$ сутки.

Во 2 группе беременных, получавших дополнительно к базовой профилактической терапии Ангиофлюкс, гестоз развился у 12 (37,5%) пациенток, в сроке $35,7 \pm 2,4$ недели. При этом имел место только гестоз легкой степени, более тяжелых форм гестоза не было. У всех пациенток родоразрешение произошло при доношенном сроке беременности. Экстренных оперативных родоразрешений в данной группе не было; операцией кесарева сечения в плановом порядке родоразрешено 11 женщин (34,4%) по сочетанным показаниям, не связанным с гестозом. Во всех случаях объем кровопотери не превышал физиологической нормы. Показатели состояния новорожденных: оценка по шкале Апгар на 1 минуте $7,78 \pm 0,66$ балла, рост $51,6 \pm 1,1$ см, вес 3524 ± 472 г. В палате интенсивной терапии, в связи с рождением от матери с инсулинозависимым диабетом, в течение $1,44 \pm 0,7$ суток находились 9 новорожденных (28,1%) — для динамического наблюдения и контроля уровня гликемии. Впоследствии все дети были переведены к родильницам, и все были выписаны домой на $6,53 \pm 2,7$ сутки.

Статистическое сравнение результатов исхода беременности и родов не выявило достоверных различий между группами ($p > 0,05$ по всем показателям). Сводные данные об исходах родов у обследованных пациенток представлены в таблице 3.

Обсуждение полученных результатов

У всех беременных, включенных в исследование, были выявлены анамнестические и клинико-лабораторные факторы риска гестоза, по поводу

которых они получали базовую профилактику гестоза поливитаминами, препаратами магния и прогестерона. Очевидно, что эти пациентки относились к группе риска развития сочетанного гестоза, расцениваемого в настоящее время многими исследователями как «поздняя преэклампсия» [9].

Тем не менее, исследование функционального состояния эндотелия с помощью неинвазивной манжеточной пробы на аппарате ЭндоПат-2000 позволило выявить наличие у этих пациенток выраженной эндотелиальной дисфункции, что соответствует высокому риску развития тяжелых форм гестоза, то есть риску досрочного и, как правило, оперативного родоразрешения, рождения недоношенных детей, развитию угрожающих состояний для жизни матери и крайне неблагоприятных перинатальных показателей. Поэтому с целью коррекции выявленной эндотелиальной дисфункции профилактическая терапия гестоза была усилена.

У беременных первой группы, со сниженным индексом реактивной гиперемии в диапазоне 1,67–1,3, на фоне длительного приема препарата Норвесол, содержащего омега-3 ПНЖК, было отмечено достоверное улучшение показателей функции эндотелия, которые в III триместре приблизились к физиологическому уровню. Помимо коррекции эндотелиальной дисфункции, у пациенток данной группы, имеющих высокую частоту метаболических нарушений, наблюдалось достоверное снижение уровня холестерина. В результате у всех пациенток беременность была пролонгирована до доношенного срока, гестоз развился только у 1/5 беременных, и преимущественно легкой степени, что не повлияло на срок и способ родоразрешения. Только в одном случае, у беременной старшего возраста с полным метаболическим синдромом, развился гестоз средней степени тяжести, что, однако, не ухудшило перинатальные показатели.

Среди беременных второй группы отмечалась высокая частота сахарного диабета, в том числе I типа, ожирения, артериальной гипертензии, отягощенного акушерского анамнеза. У пациенток данной группы, при проведении функциональной пробы состояния эндотелия, был выявлен индекс реактивной гиперемии менее 1,3, что соответствует критическому уровню эндотелиальной дисфункции. Поэтому профилактика гестоза была усилена препаратом Ангиофлюкс, содержащим сулодексид, комплексный гликозаминогликан, состоящий из фракций дерматан-сульфата и гепарина с молекулярной массой 7000 Дальтон. Известно, что гепарин с высокой и относительно высокой молекулярной массой является наиболее тропным к сосудистой стенке, а гепарины с низкой молеку-

лярной массой наиболее эффективны в кровотоке, для профилактики тромбоэмболических осложнений [1,4]. И действительно, мы в нашем исследовании наблюдали, что длительное применение Ангиофлюкса не привело к снижению показателей коагулограммы; наоборот, в динамике наблюдался некоторый рост уровней фибриногена и Д-Димера. Тем не менее, уже во втором триместре у пациенток данной группы наблюдалось достоверное улучшение функции эндотелия, а к III триместру показатели RHI и HR приближались к физиологическому уровню. В результате ни у одной из пациенток данной группы не развился гестоз средней или тяжелой степени. Лишь в 1/3 случаев к концу беременности были отмечены симптомы гестоза легкой степени, что, однако, не повлияло у этих пациенток ни на перинатальные показатели, ни на срок и способ родоразрешения.

Выводы

Неинвазивный и простой в исполнении способ оценки функционального состояния эндотелия с помощью аппарата ЭндоПат-2000 позволяет уточнить степень риска развития гестоза у беременных, имеющих клинико-анамнестические предрасполагающие факторы к его развитию, и контролировать эффективность профилактической терапии.

При снижении индекса реактивной гиперемии в диапазоне 1,67–1,3 по манжеточной пробе состояния эндотелия с помощью аппарата ЭндоПат-2000 целесообразно усиление медикаментозной профилактики гестоза препаратом Норвесол (омега-3 ПНЖК), особенно у беременных с нарушениями липидного обмена. Длительное применение Норвесола в течение беременности приводит к коррекции эндотелиальной дисфункции и достижению благоприятных исходов беременности и родов для матери и плода.

При критических показателях эндотелиальной дисфункции, соответствующих индексу реактивной гиперемии ниже 1,3, дополнение комплексной профилактики гестоза препаратом Ангиофлюкс (сулодексид) приводит к значительному улучшению функции эндотелия, что позволяет избежать развития средне-тяжелых и тяжелых форм гестоза даже у беременных с крайне высоким риском его развития.

Статья представлена Э.К. Айламазяном,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 272.

2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Серов В.Н. О профилактической, лечебной и избыточной дозе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в прегравидарный период, во время беременности и кормления грудью. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология». 2014; 4 (45).
3. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Комаров Е.К. Применение препаратов магния при сочетанных формах гестоза, профилактика и лечение. Издательство: Н-Л, 2012; 36.
4. Макасария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.: Триада-Х, 2002; 496.
5. Момот А.П., Баркаган З.С., Сердюк Г.В. Сулодексид и его применение в акушерской практике. Тромбоз гемостаз и реология. 2008; 1: 49–51.
6. Мондоева С.С., Суханова Г.А., Подзолкова Н.М. Применение сулодексида в акушерской практике. Проблемы репродукции. 2008; 14: 2: 73–6.
7. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. Изд-во: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 960.
8. Соколян А.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании акушерской патологии у беременных: дис. канд. мед. наук: Москва, 2009; 139.
9. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика. Акуш. и Гин. 2013; 10: 4–11.
10. Bernardi F., Guolo F., Bortolin T., Petronilho F., Dal-Pizzol F. Oxidative stress and inflammatory markers in normal pregnancy and preeclampsia. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2008; 34 (6): 948–51.
11. Bonetti P. O, Pumper G. M., Higano S. T., Holmes D. R. Jr, Kuvvin J. T., Lerman A. Research Highlights — editorial review of a noninvasive test for endothelial dysfunction. Nature clinical Practice Cardiovascular Medicine. 2005; 2: 64–5.
12. Demin G. S., Ivashchenko T. E., Mozgovaia E. V., Malysheva O. V., Baranov V. S. Association of some vascular genetic markers with different forms of preeclampsia. European Journal of Human Genetics. 2005; 13 (suppl. 1): 331–2.
13. James J. L., Whitley G. S., Cartwright J. E. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. Journal of Pathology. 2010; 221 (4): 363–78.
14. Nohria A., Gerhard-Herman H., Creager M. A., Hurley S., Mitra D., Ganz P. The role of Nitric Oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. Appl. Physiol. 2002; 101: 545–8.
15. Rodriguez M., Moreno J., Hasbun J. RAS in Pregnancy and Preeclampsia and Eclampsia//International Journal of Hypertension, Volume 2012 (2012), Article ID 739274, 6 pages.
16. Schmidt M., Dogan C., Birdir C., Kuhn U., Gellhaus A., Rainer, Kasimir-Bauer S.: Placental Growth Factor: A Predictive Marker for Preeclampsia? Gynakologisch-geburtshilfliche Rundschau. 2009; 49 (2): 94–9.
17. Sibai B. M.. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2005; 105 (2): 402–10.
18. Zainul Rashid M. R. et al. A pilot study to determine whether progesterone supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae. Gynecol Endocrinol, 2014; 30 (3): 217–20.

References

1. Aylamazyan E. K., Mozgovaya E. V. Gestoz: teoriya i praktika [Preeclampsia: theory and practice]. M.: MEDpress-inform, 2008; 272. (in Russian).
2. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Limanova O. A., Serov V. N. O profilakticheskoy, lechebnoy i izbytochnoy doze omega-3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v pregravidarnyy period, vo vremya beremennosti i kormleniya grud'yu [On preventive, curative and excess dose of omega-3 polyunsaturated fatty acid in the preconception period, during pregnancy and breastfeeding]. Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya». 2014; 4 (45). (in Russian).
3. Kosheleva N. G., Arzhanova O. N., Komarov E. K. Primene-nie preparatov magniya pri sochetannykh formakh gestoza, profilaktika i lechenie [The use of magnesium preparations in mixed forms of preeclampsia, prevention and treatment]. Izdatel'stvo: N-L, 2012; 36. (in Russian).
4. Makatsariya A. D., Mishchenko A. L., Bitsadze V. O., Ma-rov S. V. Sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krvi [Disseminated intravascular coagulation]. M.: Triada-Kh, 2002; 496. (in Russian).
5. Momot A. P., Barkagan Z. S., Serdyuk G. V. Sulodeksid i ego primenenie v akusherskoy praktike. Tromboz gemostaz i reologiya [Sulodexide and its use in obstetric practice. Thrombosis hemostasis and rheology]. 2008; 1: 49–51. (in Russian).
6. Mondoeva S. S., Sukhanova G. A., Podzolkova N. M. Prime-nenie sulodeksida v akusherskoy praktike [The use of sulo-dexide in obstetric practice]. Problemy reproduktcii. 2008; 14: 2: 73–6. (in Russian).
7. Rebrov V. G., Gromova O. A. Vitaminy, makro- i mikroelemen-ty [Vitamins, macro - and microelements]. Izd-vo: GEOTAR-Media. 2008; 960. (in Russian).
8. Sokolyan A. V. Rol' angiogennykh faktorov rosta v prognoziro-vanii akusherskoy patologii u beremennykh [The role of angio-genic growth factors in the prediction of obstetric pathology in pregnant women]: dis. kand. med. nauk: Moskva, 2009; 139. (in Russian).
9. Khodzhaeva Z. S., Kholin A. M., Vikhlyeva E. M. Rannyaya i pozdnyaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klin-icheskaya praktika [Early and late pre-eclampsia: a paradigm for the pathobiology and clinical practice]. Akush. i Gin. 2013; 10: 4–11. (in Russian).
10. Bernardi F., Guolo F., Bortolin T., Petronilho F., Dal-Pizzol F. Oxidative stress and inflammatory markers in normal pregnan-cy and preeclampsia. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2008; 34 (6): 948–51.
11. Bonetti P. O, Pumper G. M., Higano S. T., Holmes D. R. Jr, Ku-vin J. T., Lerman A. Research Highlights — editorial review of a noninvasive test for endothelial dysfunction. Nature clinical Practice Cardiovascular Medicine. 2005; 2: 64–5.
12. Demin G. S., Ivashchenko T. E., Mozgovaia E. V., Malyshe-va O. V., Baranov V. S. Association of some vascular genetic

- markers with different forms of preeclampsia. *European Journal of Human Genetics*. 2005; 13 (suppl. 1): 331–2.
13. James J.L., Whitley G.S., Cartwright J.E. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *Journal of Pathology*. 2010; 221 (4): 363–78.
 14. Nohria A., Gerhard-Herman H., Creager M.A., Hurley S., Mitra D., Ganz P. The role of Nitric Oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *Appl. Physiol*. 2002; 101: 545–8.
 15. Rodriguez M., Moreno J., Hasbun J. RAS in Pregnancy and Preeclampsia and Eclampsia//*International Journal of Hypertension*, Volume 2012 (2012), Article ID 739274, 6 pages.
 16. Schmidt M., Dogan C., Birdir C., Kuhn Ul., Gellhaus Al. Rainer, Kasimir-Bauer S.: Placental Growth Factor: A Predictive Marker for Preeclampsia? *Gynakologisch-geburtshilfliche Rundschau*. 2009; 49 (2): 94–9.
 17. Sibai B.M.. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2005: 105 (2): 402–10.
 18. Zainul Rashid M.R. et al. A pilot study to determine whether progesterone supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae. *Gynecol Endocrinol*, 2014; 30 (3): 217–20.

■ Адреса авторов для переписки

Мозговая Елена Витальевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая 3 отделением патологии беременности. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** elmozg@mail.ru.

Mozgovaya Elena Vital'yevna — MD, leading scientific researcher, the head 3th department of pathology of pregnancy. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** elmozg@mail.ru.

Постникова Татьяна Борисовна — врач акушер-гинеколог. СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» женская консультация № 26. Россия, Санкт-Петербург, ул. Тамбасова, д. 21.

Postnikova Tat'yana Borisovna — obstetrician-gynecologist. SPb Delivery Clinic N 10. St. Petersburg, Tombasova St., 21, Russia.

Аржанова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, руководитель I акушерского отделения патологии беременности. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** elmozg@mail.ru.

Arzhanova Ol'ga Nikolaevna — MD, professor, the head of I department of pathology of pregnancy. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia.

Репинская Екатерина Андреевна — студентка VI курса медицинского факультета. ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9.

Repinskaya Ekaterina Andreevna — student, graduate of magistracy of the Department of obstetrics, gynecology and reproductology, med. facult. Saint Petersburg State University. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab, 7-9, Russia.

Сердюков Сергей Викторович — врач кардиолог, ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского. ГБОУ ВПО Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И. И. Мечникова. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Serdyukov Sergey Viktorovich — assistant of the Department of hospital therapy and cardiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, Kirochnaya St., 41, Russia.

Винокурова Наталья Владимировна — клинический ординатор каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9.

Vinokurova Natal'ya Vladimirovna — postgraduate student of the Department of obstetrics, gynecology and reproductology, med. facult. Saint Petersburg State University. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab, 7-9, Russia.