

© А. В. Тиселько, Н. В. Боровик,
В. В. Потин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Отдел эндокринологии репродукции
научно-исследовательского института
акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта
РАМН, Санкт-Петербург, 199034

УДК: 618.2-06:616.379-008.64]-08

■ В статье изложены принципы использования помповой инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 1 типа во время беременности. Представлены собственные данные о состоянии углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом 1 типа, использующих режим помповой инсулинотерапии и режим множественных инъекций инсулина, исходы беременности и родов.

■ **Ключевые слова:** сахарный диабет, беременность, помповая инсулинотерапия, режим множественных инъекций инсулина.

Несмотря на то, что в течение более 40 лет известно о негативном влиянии гипергликемии на рост и формирование плода, сохраняется высокая частота перинатальных осложнений у беременных с сахарным диабетом [2, 6, 10]. Как хроническая, так и эпизодическая гипергликемия у матери приводит к формированию гиперинсулинемии у плода. Гиперинсулинемия является основной причиной формирования диабетической фетопатии. Весомо больший вклад в среднесуточный уровень гликемии у больных сахарным диабетом (СД) вносит постпрандиальная гликемия. Несмотря на улучшение самоконтроля уровня глюкозы в крови, использование современных препаратов инсулина, близких по фармакологическим свойствам человеческим, достижение целевых значений гликемии как натощак, так и после еды остается серьезной проблемой для больных СД.

Для улучшения течения и исходов беременности у женщин с СД необходим жесткий контроль гликемии и достижение значений глюкозы, соответствующих физиологической беременности. Был проведен метаанализ, включающий 12 крупномасштабных исследований профиля глюкозы при физиологической беременности [20]. Двенадцать исследований соответствовали критериям включения 255 беременных женщин с нормальным весом и толерантностью к глюкозе. Сравнивались значения глюкозы, полученные в условиях стационара, и результаты самоконтроля. В 6 исследованиях дополнительно использовался метод непрерывного мониторирования уровня глюкозы в интерстициальной жидкости.

По результатам анализа представлены данные уровня глюкозы натощак, через 1 и 2 часа после еды, среднесуточный уровень глюкозы (рис. 1).

Время максимальной концентрации глюкозы после приема пищи составило в среднем $69,4 \pm 23,9$ минут. Полученные значения глюкозы были существенно ниже рекомендуемых в настоящее время терапевтических целей: натощак $<5,3 \pm 0,4$ ммоль/л, через 1 час после еды $7,8$ ммоль/л и через 2 часа после еды $6,7$ ммоль/л соответственно [15]. Более 40 лет назад академик В. Г. Баранов высказал тезис о том, что достижение значений уровня глюкозы, соответствующего физиологическому, являются основным методом профилактики акушерских и перинатальных осложнений у женщин с СД. Однако достижение физиологических значений гликемии при беременности, особенно незапланированной, увеличивает риск гипогликемических состояний и может привести к ухудшению здоровья матери и ее будущего ребенка [3].

Внедрение метода непрерывного мониторирования уровня глюкозы (НМУГ) в практику более 10 лет назад позволи-

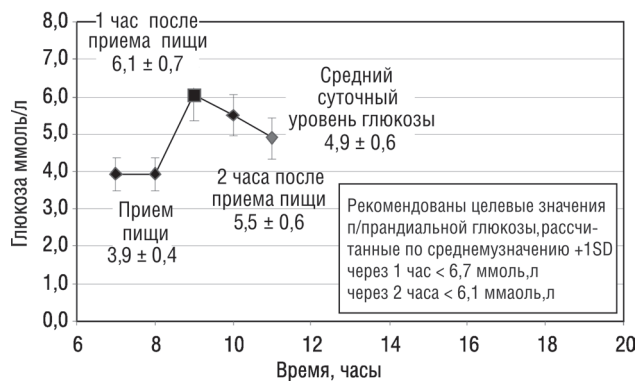


Рис. 1. Гликемический профиль при физиологической беременности

[Hernandes J. et al. Diabetes Care 2011 July; 34 (7)]

ло получить дополнительную информацию о характере гликемического профиля у женщин при физиологической беременности и у женщин с СД. Специфичность метода неоднократно подтверждена в исследованиях, и получена высокая корреляция уровня глюкозы в интерстициальной жидкости и уровня глюкозы в цельной капиллярной крови при самоконтроле [12, 13, 18]. Ряд рандомизированных многоцентровых исследований: STAR-3, the Eurythmics Trial, GDRF (The Juvenile Diabetes Research Foundation) подтвердили эффективность НМУГ в достижении целевых значений гликемии, уровня HbA1c у больных с СД 1-го типа без увеличения частоты гипогликемических эпизодов [23, 24].

В рандомизированном исследовании Н. Murphy и др. также подтверждена эффективность применения НМУГ как дополнительного метода контроля углеводного обмена у женщин с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) типа во время беременности [8].

Для достижения уровня глюкозы, близкого к физиологическому, во время беременности больные СД 1-го типа должны в полной мере владеть навыками самоконтроля, базис-болюсной инсулинотерапии, знать принципы рационального питания. Для получения целевых значений глюкозы после еды беременной женщине с СД 1-го типа необходимо умение правильно оценить в потребляемой пище не только количество углеводов, но и количество белков и жиров, которые существенно влияют на характер гликемического профиля после еды. Количество белка и жира, эквивалентное 100 ккал, соответствует 1 хлебной единице (ХЕ) и приводит к повышению уровня глюкозы после еды на 3–4 часа. Трудоемкой для пациента является процедура выбора болюсной дозы инсулина. Для получения физиологического профиля действия инсулина в настоящее время использу-

ются инсулиновые дозаторы, с помощью которых можно программировать скорость и длительность введения инсулина (имитировать как быструю, так и медленную фазу его секреции) [21].

Используя различные режимы болюсного введения инсулина (многоволновой болюс или болюс двойной волны) с помощью инсулиновой помпы, больная с сахарным диабетом может изменять скорость и длительность введения болюсной дозы, учитывая состав пищи [17, 19, 26]. Расчет дозы инсулина, вводимого перед едой, включает: анализ уровня глюкозы в крови перед едой, количество употребляемых в пищу углеводов, белков и жиров, выбор вида болюса в зависимости от состава пищи и программирование длительности введения инсулина. С помощью калькулятора, имеющегося в инсулиновом дозаторе, в который внесены целевые значения гликемии, длительность действия используемого инсулина, рассчитанный углеводный коэффициент (количество ЕД инсулина/на 1ХЕ), коэффициент чувствительности (величина изменения уровня глюкозы при введении 1 ЕД инсулина), больная с СД может максимально точно рассчитать дозу инсулина, вводимую перед едой.

Целью нашей работы было проведение анализа эффективности применения различных режимов болюсного введения инсулина при использовании инсулинового дозатора и режима множественных инъекций инсулина у беременных женщин с СД 1-го типа.

Субъекты и методы

Обследовано 109 беременных женщин с СД 1-го типа. Группа беременных, использующих множественные инъекции инсулина (МИИ), составила 45 человек; группа женщин, использующих простой болюс с помощью помповой инсулинотерапии (ПИ), — 30 человек и группа беременных, использующих болюс двойной волны (многоволновой болюс), составила 34 человека. Возраст женщин и ИМТ были сопоставимы в исследуемых группах. Длительность СД 1-го типа составляла от 2 до 30 лет и также не отличалась в исследуемых группах. Все женщины, участвующие в исследовании, прошли обучение в школе «Диабет и беременность», обучены навыкам подсчета ХЕ, принципам инсулинотерапии и получили рекомендации по диете (в сутки 40% — углеводов, 30% — белков, 30% — жиров).

С целью анализа гликемического профиля всем женщинам проводилось НМУГ в течение 6 суток во II и III триместрах беременности (система Paradigm Real-time, система CGMS, система Gardin, Medtronic). Целевой уровень глюкозы был определен как 3,3–7,2 ммоль/л.

В группе женщин, использующих ПИ, применялись помпы Medtronic и помпы Акку-Чек® Комбо. Оценивался уровень постпрандиальной глюкозы после основных приемов пищи, средний уровень глюкозы в течение суток, HbA1c во всех триместрах беременности. Для оценки вариабельности глюкозы использовался индекс стандартной девиации (SD). Проанализирована общая прибавка веса во время беременности, частота и тяжесть гестоза, срок гестации при родоразрешении, частота оперативного родоразрешения, частота макросомии и неонатальных гипогликемий. Все женщины получали аналоги инсулина ультракороткого действия для болюсного введения (новорапид, хумалог) и группа женщин, использующая МИИ, получала аналоги инсулина продленного действия (левемир, лантус). Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики программы Statistica for Windows 8.0. Сравнение количественных параметров в группах осуществляли с использованием критериев Манна–Уитни, Уилкоксона. Анализ корреляций осуществлялся методом Спирмана. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В группе беременных, использующих болюс двойной волны для достижения целевых значений постпрандиальной гликемии, получены статистически достоверные ($p < 0,01$) более низкие, близкие к физиологическим, уровни глюкозы после завтрака, обеда и ужина: $6,1 \pm 0,9$ ммоль/л, $6,4 \pm 0,7$ ммоль/л, $6,3 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно (рис. 2).

В группе беременных, использующих только простой болюс с помощью инсулиновой помпы значения постпрандиальной гликемии составили $7,1 \pm 1,3$ ммоль/л, $6,8 \pm 1,3$ ммоль/л, $7,2 \pm 1,4$ ммоль/л, а в группе беременных с СД 1-го типа, использующих МИИ $8,0 \pm 2,3$ ммоль/л, $9,2 \pm 1,2$ ммоль/л, $6,9 \pm 1,6$ ммоль/л соответственно ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание достоверно ($p < 0,01$) меньшая вариабельность глюкозы (SD) в группе беременных, использующих многоволновой болюс (3 группа) $1,8 \pm 0,6$, по сравнению с показателями 1 и 2 группы беременных с СД 1 типа, использующих только простой (быстрый) болюс: $2,5 \pm 0,8$ и $2,1 \pm 0,6$ соответственно. Не было найдено достоверных отличий уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в I, II и III триместрах беременности в 1 и 2 группах обследуемых (рис. 3).

В 3 группе беременных, использующих функцию многоволнового болюса, уровни HbA1c составили $6,5 \pm 1,4\%$, $5,7 \pm 0,8\%$, $5,7 \pm 0,7\%$ и

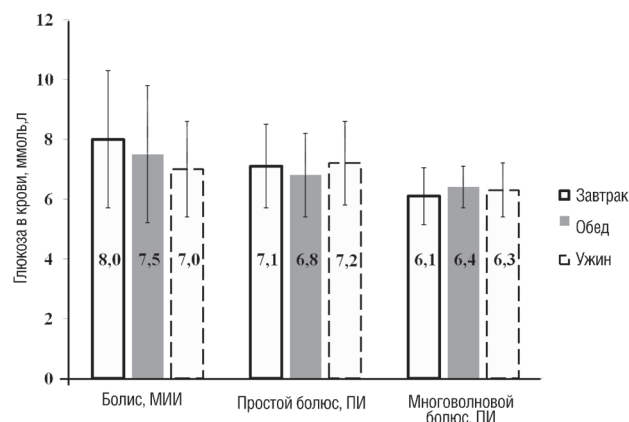


Рис. 2. Уровень постпрандиальной глюкозы в интерстициальной жидкости у беременных женщин с СД 1-го типа, использующих простой болюс в режиме МИИ, простой болюс в режиме ПИ, многоволновой болюс в режиме ПИ

достигли во II и в III триместрах беременности физиологических значений. Значения среднего уровня глюкозы в крови были самым низким в группе 3, составили $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л; в группе 2: $6,5 \pm 0,7$ ммоль/л и достоверно ($p < 0,01$) отличались от группы 1— $7,2 \pm 1,3$ ммоль/л. Частота гестоза средней и тяжелой степени была значительно ниже в группе беременных женщин с СД 1-го типа, использующих многоволновой болюс и составила 6% по сравнению с показателями в группе женщин, использующих простой болюс; с помощью инсулиновой помпы 20,0% и 46,6% в группе женщин, использующих МИИ. Общая прибавка веса превысила физиологическую в группе женщин, использующих МИИ, и составила $14,0 \pm 3,6$ кг, по сравнению со значениями в группах 2 и 3, использующих ПИ, простой болюс

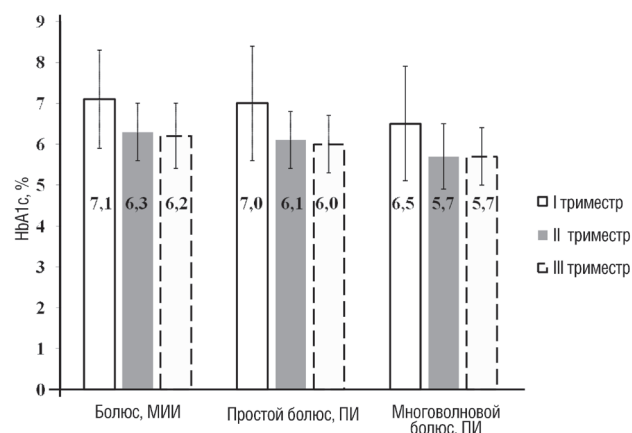


Рис. 3. Уровень HbA1c у беременных женщин с СД 1-го типа, использующих простой болюс в режиме МИИ, простой болюс в режиме ПИ, многоволновой болюс в режиме ПИ

12,6 ± 2,8 кг и ПТ и многоволновой болюс 12,6 ± 3,6 кг соответственно. Срок родоразрешения был максимально близким к физиологическому в группе 3 и составил 38,5 ± 0,9 недель. В группах 1 и 2 эти показатели составили: 37,1 ± 1,8 и 37,7 ± 1,8 недель, соответственно. Частота преждевременных родов не отличалась в 1 и 2 группах беременных с СД 1 типа и составила 17,7% и 20% соответственно. В группе 3 частота преждевременных родов составила 6,0%. Частота оперативного родоразрешения была достаточно высокой и достоверно не отличалась в обследуемых группах — 71% в 1 группе беременных, 80% во 2 группе и 76% в 3 группе. Частота макросомии у новорожденных от матерей с СД 1 типа, использующих многоволновой болюс, составила 17,6%, и достоверно не отличалась от этого показателя в группе женщин, использующих простой болюс с помощью инсулиновой помпы — 20%. Частота макросомии была достоверно ($p < 0,01$) самой высокой в группе женщин, использующих МИИ, — 40%. Частота неонатальных гипогликемических состояний была достоверно ($p < 0,001$) меньше в группе женщин с СД 1-го типа, использующих режим многоволнового болюса, — 15%, чем в группе женщин, использующих простой болюс с помощью инсулиновой помпы, — 23% и значительно отличалась от группы женщин, использующих простой болюс в режиме МИИ, — 46%.

Обсуждение

Полученные данные согласуются с данными литературы о возможности достижения лучшего гликемического контроля у пациентов с СД 1-го типа, использующих системы непрерывного мониторинга уровня глюкозы и программное введение инсулина с помощью инсулиновых дозаторов [21, 22]. Дискутабельным до недавнего времени оставался вопрос об эффективности и безопасности применения инсулиновых дозаторов у больных СД во время беременности. В настоящее время ряд исследований подтверждают эффективность и безопасность применения инсулиновых дозаторов совместно с НМУГ в достижении оптимального гликемического контроля у беременных с СД 1-го и СД 2-го типа без увеличения частоты гипогликемических эпизодов [4, 5, 23, 27].

В рандомизированном исследовании Н. Murphy и соавт. [8] получено статистически достоверное снижение частоты акушерских и перинатальных осложнений у беременных с СД 1-го типа, использующих НМУГ. Авторы подтвердили снижение частоты преждевременных родов и частоты неонатальных гипогликемий в группе беременных, использующих НМУГ с целью оптими-

зации инсулинотерапии. Эти данные согласуются с полученными нами результатами уменьшения частоты преждевременных родов до 6% у беременных, использующих ПИ и НМУГ, и снижение частоты неонатальных гипогликемий до 15%, что статистически достоверно ниже, чем в группе беременных с СД 1-го типа, использующих МИИ. В ряде исследований [7, 9, 14] представлены данные об увеличении частоты макросомии у беременных с СД 1-го типа, использующих инсулиновые помпы и отсутствии отличий в исходах беременности у больных СД 1-го типа использующих ПИ и МИИ. Вероятная причина увеличения частоты макросомии у больных с СД 1-го типа, использующих ПИ, связана с тем, что пациенты не используют в полной мере все режимы инсулиновой помпы в достижении строгого контроля постпрандиальной гликемии. Еще в 90-х годах прошлого века L. Jovanovic был выдвинут тезис о том, что превышение гликемии после еды более 6,6 ммоль/л приводят к гиперинсулинемии плода и, как следствие, к формированию макросомии [16]. Вероятно, необходим пересмотр нормативов целевых значений гликемии у беременных женщин с СД 1-го типа во время беременности.

В нашем исследовании подтверждена эффективность применения калькулятора болюса и режима многоволнового болюса во время беременности для достижения целевых значений постпрандиальной гликемии, близких физиологическим, что является основным средством профилактики макросомии и других проявлений диабетической фетопатии. Значительное уменьшение частоты гестоза в группе беременных с СД 1-го типа, использующих многоволновой болюс, вероятно, связано не только с достижением лучшего уровня постпрандиальной глюкозы, но и с уменьшением вариабельности глюкозы при использовании данного режима. Индекс SD (стандартной девиации) в группе беременных, использующих оптимальный болюсный режим ПИ, составил 1,8 ± 0,6 и был достоверно ($p < 0,01$) ниже данного показателя в группе женщин, использующих МИИ, — 2,5 ± 0,8. Рядом исследований подтверждена негативная роль патологической вариабельности глюкозы в формировании оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, которая лежит в основе формирования гестоза у беременных женщин с СД [1, 11, 25].

Заключение

Преимущества помповой инсулинотерапии в лечении СД 1-го типа во время беременности по сравнению с использованием режима множественных инъекций инсулина состоят в эффективном достижении целевой гликемии, уменьшении

вариабельности глюкозы в крови, снижении частоты гестоза и уменьшении проявлений диабетической фетопатии.

Литература

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. — М.: МЕД пресс-информ, 2008. — 271 с.
2. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Особенности течения беременности и родов при сахарном диабете в современных условиях // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — № 1. — С. 12–16.
3. Боровик Н.В., Аржанова О.Н. Влияние беременности на микрососудистые осложнения сахарного диабета // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — № 2. — С. 10–13.
4. Выбор метода инсулинотерапии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа / Демидова И.Ю., Игнатова Н.Г., Арбатская Н.Ю. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — N 3. — С. 37–43.
5. Помповая инсулинотерапия сахарного диабета во время беременности / Потин В.В., Тиселько А.В., Боровик Н.В. [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2008. — № 2. — С. 92–99.
6. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — № 1. — С. 86–90.
7. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials / Mukhopadhyay A., Farrel T., Fraser R. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 197, N 5. — P. 447–456.
8. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial / Murphy H., Rayman C., Lewis K. [et al.] // BMJ. — 2008. — Vol. 337. — P. 1680.
9. Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin / Kernaghan D., Farrell T., Hammod P. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2008. — Vol. 137. — P. 47–49.
10. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny // Diabetes. — 1980. — Vol. 29. — P. 1023–1035.
11. Glycemic Variability: The Third component of the Dysglycemia in Diabetes. Is It Important? How to Measure It? / Monnier L., Colette C., David R. [et al.] // J. Diabetes Sci. Technol. — 2008. — Vol. 2, N 6. — P. 1094–1100.
12. Kerssen A., de Valk H.W., Visser G.H. The Continuous Glucose Monitoring System during pregnancy of women with type 1 diabetes mellitus: accuracy assessment // Diabetes Technol Ther. — 2004. — Vol. 6, N 5. — P. 645–651.
13. Kerssen A., De Valk H.W., Visser G.H. Validation of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) by the use of two CGMS simultaneously in pregnant women with type 1 diabetes mellitus // Diabetes Technol. Ther. — 2005. — Vol. 7, N 5. — P. 699–706.
14. Macrosomia in well controlled CSII treated Type I diabetic pregnancy / Cohen O., Keidar N., Simchen M. [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2008. — Vol. 24, N 11. — P. 611–613.
15. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care / Kitzmiller J.L., Block J.M., Brown F.M. [et al.] // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31. — P. 1060–1079.
16. Maternal postprandial blood glucose levels and infant birth weight: the diabetes in early pregnancy study / Jovanovic-Peterson L., Peterson C.M., Reed G.F. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 164. — P. 103.
17. Olinde A.L., Kernell A., Smide B. Missed bolus doses: devastating for metabolic control in CSII-treated adolescents with type 1 diabetes // Pediatr. Diabetes. — 2009. — Vol. 10. — P. 142–148.
18. Optimal timing for postprandial glucose measurement in pregnant women with diabetes and a non-diabetic pregnant population evaluated by the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) // Bühling K.J., Winkel T., Wolf C. [et al.] // J. Perinat. Med. — 2005. — Vol. 33. — P. 125–131.
19. Pankovska E., Blazik M. Bolus calculator with nutrition database software, a new concept of prandial insulin programming for pump users // J. Diabetes. Sci. Technol. — 2010. — Vol. 4, N 3. — P. 571–576.
20. Patterns of glycemia in normal pregnancy should the current therapeutic targets be challenged? / Hernandez T., Friedman J., VanPelt R. [et al.] // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34, N 7. — P. 1660–1668.
21. Pickup J., Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 3. — P. 593–598.
22. Pickup J.C., Freeman S.C., Sutton A.J. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data // BJM. — 2011. — Vol. 343.
23. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial / Hermanides J., Nørgaard K., Bruttomesso D. [et al.] // Diabet Med. — 2011. — Vol. 28, N 10. — P. 1158–1167.
24. STAR 3 randomized controlled trial to compare sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injections in the treatment of type 1 diabetes: research design, methods, and baseline characteristics of enrolled subjects / Davis S.N., Horton E.S., Battelino T.B. [et al.] // Diabetes Technol. Ther. — 2010. — Vol. 12, N 4. — P. 249–255.
25. The relationship between blood glucose excursion and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study / Oyibo S.O., Prasad Y.D.M., Jeckson N.J. [et al.] // Diabet Med. — 2002. — Vol. 19. — P. 870–873.
26. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial / Battelino T., Conget I., Olsen B. [et al.] // Diabetologia. — 2012. — Vol. 55, N 12. — P. 3155–3162.
27. Wollitzer A.D., Zisser H., Jovanovic L. Insulin pumps and their use in pregnancy // Diabetes Technol Ther. — 2010. — Vol. 12, suppl. 1. — P. S33–36.

Статья представлена М. С. Зайнулиной,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

EFFICACY OF THE DIFFERENT MODES OF INSULIN THERAPY IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Tiselko A. V., Borovik N. V., Potin V. V.

■ **Summary:** The article describes the principles of using the insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes mellitus during pregnancy. There were obtained data about the state of the carbohydrate metabolism in pregnant women with type 1 diabetes using insulin pump therapy regimen (PI) and multiple daily insulin injections, the outcomes of pregnancy and labor.

■ **Key words:** diabetes mellitus, pregnancy, pump therapy, multiple injections of insulin.

■ Адреса авторов для переписки

Потин Владимир Всеволодович — з. д. н. РФ, профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Боровик Наталья Викторовна — к. м. н. отделение гинекологической эндокринологии. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Тиселько Алена Викторовна — к. м. н., врач. Отделение репродуктивной эндокринологии ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: alenadoc@mail.ru.

Potin Vladimir Vsevolodovich — PhD, Honoured figure, professor, Head of Gynecological Endocrinology Department. FSBI «The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 33. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Borovik Natalia Viktorovna — MD Department of Gynecological Endocrinology. FSBI «The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3. **E-mail:** borovik1970@yandex.ru.

Tiselko Alena Viktorovna — PhD, MD Department of Reproductive Endocrinology FSBI «The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS). 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.