

ОБМЕН ОПЫТОМ

© Н.Н. Рухляда, Д.М. Гасимова, 2014

Н.Н. РУХЛЯДА, Д.М. ГАСИМОВА

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА БОЛЬНЫХ С АНЕМИЕЙ ПЕРЕД МИОМЭКТОМИЕЙ И ОПЕРАЦИЕЙ ПО ПОВОДУ АДЕНОМИОЗА

ГБУЗ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Изучить эффективность препарата эсмия в ликвидации анемии при предоперационной подготовке больных с миомой матки и аденомиозом.

Материал и методы. В исследовании участвовали 45 женщин репродуктивного возраста с множественной миомой матки и аденомиозом, нуждавшихся в органосберегающем хирургическом лечении (миомэктомии, операции по Osada). Все пациентки получали препарат эсмия по 1 таблетке в сутки в течение 60 или 90 суток перед оперативным лечением. Предоперационная подготовка препаратом осуществлялась с целью снижения кровоснабжения миометрия, уменьшения размеров узлов миомы и ликвидации анемии.

Результаты. Наблюдалось изменение размеров узлов миомы, наиболее значимый эффект был при единичных узлах. Среднее снижение объема узла при приеме эсмии составило $32 \pm 8\%$, что достоверно выше, чем при множественных узлах. При изолированном аденомиозе изменение объема тела матки было статистически достоверно и составило от 24 до 29% ($p < 0,05$), также во время операции отмечалось четкое «ограничение» зоны железистой инвазии от интактного эндометрия. Наблюдался рост концентрации гемоглобина почти на 60% у всех пациенток.

Заключение. Для уменьшения объема матки и миомы достаточно назначения курса эсмии на 3 месяца. Повышение концентрации гемоглобина помогает избежать интраоперационной гемотрансфузии. Этот метод лечения может быть полезен до операции Osada или миомэктомии, особенно в случае больших размеров фибромы и тяжелой анемии у женщин.

Ключевые слова: предоперационная подготовка перед миомэктомией, лечение анемии эсмией.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

N.N. RUKHLYADA, D.M. GASIMOVA

PREOPERATIVE PREPARATION OF ANEMIC PATIENTS BEFORE MYOMECTOMY AND SURGERY FOR ADENOMYOSIS

I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergence Care, Saint Petersburg, Russia

Objective. To study the efficacy of esmya in eliminating anemia in the preoperative preparation of patients with uterine myoma and adenomyosis.

Subject and methods. Forty-five reproductive-aged women with multiple uterine myoma and adenomyosis who needed organ-sparing surgery (myomectomy, Osada operations) participated in the investigation. All the patients took one esmya tablet daily for 60 or 90 days before surgical treatment. Preoperative preparation with the agent was performed to reduce blood supply and myoma nodular sizes and to eliminate anemia.

Results. There was a change in the sizes of myoma nodules; the most significant effect was seen in solitary nodules. With the use of esmya, the mean nodular volume reduction was $32 \pm 8\%$, which was greater than that in multiple nodules. In isolated adenomyosis, there was a statistically significant change in the volume of the corpus uteri, which was 24 to 29% ($p < 0.05$); there was also a clear separation of a glandular invasion area from the intact endometrium. The concentration of hemoglobin was increased by almost 60% in all the patients.

Conclusion. A 3-month esmya cycle would suffice to reduce the volume of the uterus and fibroma. Increasing the concentration of hemoglobin assists in avoiding the need for intraoperative blood transfusion. This treatment may be useful before Osada surgery or myomectomy especially in case of large fibromas and severe anemia in women.

Key words: preoperative preparation before myomectomy; anemia treatment with esmya.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Миома матки, а также ее сочетание с аденомиозом — это наиболее частые гиперпластические процессы миометрия, встречающиеся у 20–30% женщин детородного возраста. Клиническая картина манифестации этих заболеваний включает прежде всего повышение объема менструальной кровопотери, и, как следствие, развитие железодефицитной анемии [1–3]. Как и миома матки, аденомиоз также изолированно приводит к увеличению размеров матки, менометроррагии. Эти доброкачественные процессы могут сопровождаться болями, нарушением функции смежных органов, ургентными негравидарными кровотечениями, бесплодием и самопроизвольным абортom [4]. До введения в лечебную практику принципов предоперационной подготовки анемизированных пациенток тактикой «выбора» была гистерэктомия с гемотрансфузией [5–7]. Многие исследования доказали эффективность предоперационной подготовки больных препаратами, вызывающими временную аменорею [4, 8–10]. Возможной альтернативой представляется эмболизация маточных сосудов, в то же время являясь достаточно спорной методикой при необходимости сохранения репродуктивной функции [11]. Однако по окончании лечения происходит возобновление роста узлов и развитие железистой ткани аденомиоза, что ограничивает универсальное использование существующих гормональных средств в качестве радикального метода лечения [12, 13]. Появление на клинической практике препарата эсмия предоставляет возможность оценить целесообразность, эффективность и безопасность его применения при подготовке анемизированных пациенток к органосберегающим операциям при сочетании миомы матки и аденомиоза [14], что и явилось целью данного исследования.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 45 женщин, нуждавшихся в органосберегающих операциях с множественной миомой матки и/или аденомиозом. Все женщины отмечали повышенный объем менструальной кровопотери и у всех женщин было снижение уровня гемоглобина ниже 105 г/л. При этом уровень гемоглобина выше 90 г/л выявлен у 23 (51,1%), 70–90 г/л у 14 (31,1%), ниже 70 г/л — у 8 (17,8%) из планируемых на операцию женщин.

В течение 2–3 месяцев, предшествовавших оперативному лечению, все пациентки принимали препарат эсмия по 1 таблетке в сутки в соответствии с рекомендованной схемой. До начала медикаментозного и хирургического лечения проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних гениталий с целью измерения исходных размеров матки, узлов миомы, толщины стенок матки при аденомиозе. Их объемы вычислялись встроенным в УЗИ-аппараты программным обеспечением. Одновременно проводили контроль уровня концентрации гемоглобина, эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в

плазме крови. Длительность курса зависела от степени роста уровня гемоглобина. Так, при достижении уровня 110 г/л планировали оперативное лечение. Прием препарата эсмия не прекращали до дня операции. Таким образом, у 27 женщин длительность курса оказалась приблизительно равной 2 упаковкам, у 18 — трем упаковкам, то есть около 80–90 суток. Определение уровня гормонов в крови представляло интерес для сравнения с таковыми при применении препаратов агонистов гонадотропин-рилизинг гормона по результатам исследований других авторов [2, 15–17]. Такое сравнение позволяет косвенно оценивать возможность развития тех или иных побочных эффектов при применении гормональных препаратов различных групп.

Для сравнения средних значений применялся критерий Стьюдента. Для анализа использовали статистический пакет StatSoft STATISTICA 10.

Результаты исследования

Средний возраст обследованных женщин составил $35,7 \pm 6,0$ года. У всех пациенток перед операцией была выявлена анемия, с целью ликвидации которой, а также для достижения того или иного морфологического эффекта назначен препарат эсмия (улипристал) курсами по 60–90 суток. При достижении уровня гемоглобина 110 г/л планировали оперативное лечение. Важно, что прием препарата рекомендовали до дня операции, не прерывая и не останавливая курс. Ни в одном случае не развились побочные эффекты, требовавшие прекращения приема препарата.

Показаниями для операции были: солитарный узел миомы, как правило, интрамуральный, не менее 6 см в диаметре — 13 (28,9%); множественная миома матки с наличием узлов миомы различной локализации — 18 (40%), из них почти половина (44,4%) в сочетании с аденомиозом — 8; и изолированный аденомиоз — 14 (31,1%). Частота лапароскопического доступа при миомэктомии составила в нашем исследовании 31,1%. Доля операций по Osada — с радикальным иссечением пораженного аденомиозом миометрия составила во всей выборке 48,9%. Все такие операции были выполнены минилапаротомным доступом с временным пережатием магистральных сосудов. Надо отметить, что временное клиппирование внутренних подвздошных артерий при минилапаротомии применимо при небольших размерах матки — при наличии технического доступа из раны к бифуркации подвздошных артерий. В большинстве наших наблюдений размеры матки превышали 10–11 недель и технически более простым и оправданным методом мы считали наложение временного турникета на перешеек после двусторонней фенестрации широких связок с одновременным наложением съемных сосудистых клипс на воронко-тазовые связки. Такой метод выполним практически при любом размере тела матки. Считая методику временного турникетирования крайне целесообразной при мио-

мэктомии и особенно при операции по Osada, мы минимизируем интраоперационную кровопотерю вне зависимости от технической «сложности» при удалении узлов миомы или иссечении пораженно-го миометрия.

Размеры тела матки у оперированных женщин на момент операции при солитарных узлах были не более 8–9 недель беременности (33,3%), при множественной миоме матки и аденомиозе превышали 10–11 недель. Операция по Osada выполнялась нами у 10 женщин при размерах матки более 11–13 недель и у 12 пациенток – при размерах более 13 недель. При этом у 4 размеры матки превышали 18–19 недель. Во всех случаях мы наблюдали уменьшение размеров узлов миомы, выраженное в различной степени. Наиболее заметный эффект получен при солитарных (единичных) узлах миомы. Так среднее снижение объема узла в течение не менее 60 суток приема эсмии составило $32 \pm 8\%$. Это было достоверно выше, чем при множественных узлах, где уменьшение объема узлов отмечено не у всех, а у 77,8% женщин ($p < 0,05$). Степень уменьшения также была менее выражена и составила $24 \pm 5\%$ ($p < 0,01$). Степень уменьшения в случаях множественных узлов считали по изменению размеров двух наибольших по размеру узлов, поскольку измерить объем тела матки часто не представлялось возможным ввиду геометрически неправильных форм. Интересный эффект получен у пациенток с изолированным аденомиозом. Во-первых, изменение объема тела матки было статистически достоверно и составило от 24 до 29% ($p < 0,05$); но и во время операции нами отмечено четкое «ограничение» зоны железистой инвазии от интактного эндометрия, что позволяло наиболее полно иссечь пораженный миометрий, а далее сформировать швами матку, прошивая здоровые ткани. Такой подход позволяет повысить эффективность операции по Osada с позиции нормализации менструальной кровопотери – в течение первого полугодия наблюдения уровень ее уменьшился на 12–15%, что является одним из лучших показателей в сравнении с результатами лечения других авторов [10, 18, 19].

Необходимость и задача предоперационной подготовки при операциях на ткани миометрия обусловлена и заключается не только в физическом уменьшении размеров узлов и суммарно тела матки, но и в нормализации уровня гемоглобина, что снижает потребность в гемотрансфузии. При

симптомной миоме матки и аденомиозе только достижение гормональной аменореи или эмболизация маточных сосудов позволяют нормализовать уровень гемоглобина. Прием препаратов железа и даже антифибринолитиков, или их сочетание, не приводят к ликвидации анемии у этих больных. Медикаментозная подготовка препаратом эсмия в ряде случаев позволяет выполнить органосберегающий объем операции тогда, когда сделать это без нее технически невозможно. В одном наблюдении узел миомы около 20 см в диаметре замещал весь перешеек и влагалищную часть шейки так, что длина канала от наружного зева до дна матки составила около 24 см. После трехмесячного курса эсмии диаметр узла уменьшился до 14 см. Нами в этой ситуации выполнена трахелэктомия и реимплантация перешейка в купол влагалища.

У 18 женщин нам удалось проследить параметры гормонального фона до и после назначения улипристала. Уже через 45–50 суток непрерывного приема улипристала отмечалось значимое снижение концентрации прогестерона в периферической крови. Отсутствие изменения концентрации ЛГ и ФСГ, а также значимого снижения уровня эстрадиола обуславливают отсутствие таких побочных эффектов, какие свойственны агонистам гонадотропин-рилизинг гормона (табл. 1). Результирующая аменорея привела к значительному и быстрому росту концентрации гемоглобина почти на 60% во всей выборке; ни в одном случае не было рецидивов эпизодов метроррагии на фоне приема препарата перед операцией.

Лечение хорошо переносили все пациентки, ни в одном случае не возникло необходимости прерывать курс. Во время лечения у одной пациентки отмечались легкие «приливы», не связанные со снижением уровня эстрадиола, а у четырех – незначительные периодические головные боли. В двух случаях отмечена усталость, у одной – головокружение.

Таким образом, применение улипристала целесообразно при подготовке анемизированных больных с миомой матки и аденомиозом к органосберегающим операциям. В 88% наблюдений ликвидация анемии наблюдается уже через 45–60 суток после начала приема. Это позволяет обезопасить проведение множественной миомэктомии и/или операции по Osada при диффузном аденомиозе, множественной миоме матки за счет восстановления предоперационного уровня гемоглобина до

Таблица 1. Гормональный фон, концентрация гемоглобина до и после лечения улипристалом

| Параметры | x±s | | | |
|---------------------|----------------------|-------------------------|------------|-------------|
| | До лечения (n=18) | После лечения (n=18) | Значение P | % изменения |
| Эстрадиол (пмоль/л) | 386,2±178,3 | 321,3±82,0 | >0,0001 | (-) |
| Прогестерон (нг/мл) | 8,1±19,4 | 0,3±0,5 | <0,001 | (-) 95,6 |
| ФСГ (МЕ/л) | 5,0±3,9 | 4,9±1,6 | >0,01 | - |
| ЛГ (МЕ/л) | 4,4±4,4 | 4,2±1,0 | >0,01 | - |
| Гемоглобин (г/л) | 87±35 | 121±21 | <0,05 | (+) 59,1 |

(-): снижение; (+): повышение.

Таблица 2. Воздействие различных агонистов гонадотропин-рилизинг гормона на объем матки и уровень гемоглобина

| Авторы | Год | Агонист ГнРГ | Число пациенток | Длительность (недель) | Рост концентрации гемоглобина (%) | Сокращение объема матки (%) |
|----------------------------|------|--|-----------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Andreyko et al. [8] | 1988 | Нафарелин 0,4 мг ИН дважды в день | 10 | 24 | 20 | 57,0 |
| Matta et al. [20] | 1988 | Бусерелин 0,4 мг ИН три раза в день | 8 | 16 | 36 | 42,1 |
| Van Leusden, Dogterom [14] | 1988 | Трипторелин 4 мг ВМ раз в месяц | 10 | 24 | | 68,7 |
| Friedman et al. [16] | 1989 | Леупролид 3,75 мг ВМ раз в месяц | 18 | 24 | | 39,2 |
| George et al. [11] | 1989 | Трипторелин 3,2 мг ВМ раз в месяц | 17 | 19 | 30 | > 50,0 |
| Golan et al. [21] | 1989 | Трипторелин 3,2 мг ВМ раз в месяц | 26 | 24 | 19 | 86,0 |
| Shlaff et al. [6] | 1989 | Леупролид 3,75 мг ВМ раз в месяц | 11 | 24 | 30 | 35,0 |
| Friedmann et al. [9] | 1991 | Леупролид 3,75 мг ВМ раз в месяц | 63 | 24 | 45 | |
| McClelland, Quinn [15] | 1992 | Гозерелин 3,5 мг ПК однократно | 6 | 6 | 30-47 | |
| Liu et al. [12] | 1993 | Трипторелин 3,75 мг ВМ раз в месяц | 10 | 12 | 32 | |
| Kiltz et al. [2] | 1994 | Леупролид 3,75 мг ВМ раз в месяц в сравнении с | 10 | 12 | 35 | |
| | | Леупролидом 7,5 мг ВМ раз в месяц | 9 | 12 | 34 | |

Примечание. ИН-интраназально; ВМ – внутримышечно; ПК – подкожно.

нормальных показателей (в наших наблюдениях с 87 до 121 г/л, $p < 0,05$). Отличительной особенностью такого рода гормонального неoadьювантного лечения является сохранение уровня эстрадиола в крови на обычном уровне, то есть отсутствие системной гипоестрогении обуславливает хорошую переносимость препарата.

Обсуждение

После первого опубликованного отчета о применении агонистов гонадотропин-рилизинг гормона в 1983 г. в лечении миомы матки вопрос гормонотерапии как единственного метода терапии сохранил свою актуальность и по настоящее время [6, 14, 16]. Зачастую отказ от операции или наличие строгих противопоказаний заставляют врачей искать пути «сдерживания» роста узлов. В то же время симптомное течение аденомиоза и миомы матки обуславливает развитие анемии у 40–50% женщин. Снижение гемоглобина ниже 85–90 г/л не является благоприятствующим фактором для хирургического органосберегающего лечения, которое, как правило, приводит к большей интраоперационной кровопотере в сравнении с гистерэктомией. Следовательно, вопросы подготовки больных к операции, которая заключается в снижении кровоснабжения узлов миомы, отграничении зоны железистой инвазии при аденомиозе и ликвидации анемии являются основными задачами. Терапевтический эффект агонистов гонадотропин-рилизинг гормона обусловлен подавлением деятельности гипофиза и в последующем яичников и снижением концентрации эстрогенов. Такая существенная менопауза, однако, носит обратимый характер, и после прекращения лечения рост миомы и рецидив менометроррагии наблюдается у большинства пациенток [10, 19–21]. Применение препарата другой группы – улипристала позволяет достичь этих же целей, с

минимальным количеством побочных эффектов и хорошей переносимостью.

Сокращение объема матки на 24–29% нами достигнуто при назначении 2–3-месячного курса, что сопоставимо с действием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (табл. 2). Лечение в течение трех месяцев для достижения значительного сокращения объемов матки и миомы до хирургического вмешательства оказалось достаточным.

Значимое повышение концентрации гемоглобина и ликвидация анемии наблюдались у всех пациенток, что помогло избежать необходимости интраоперационной трансфузии крови и ее препаратов. Сокращение размера матки и массы миомы облегчает проведение хирургических манипуляций, тем самым способствуя выбору в пользу органосберегающего лечения или, возможно, вагинального или лапароскопического доступа. Уменьшение кровопотери во время операции имеет важное значение при проведении абдоминальной миомэктомии или операции по Osada для восстановления репродуктивной функции [15, 17].

Литература

1. Hudecek R., Ivanová Z., Smerdová M., Pánková S., Krajčovicová R. Effect of GnRH analogues pre-treatment on myomectomy outcomes in reproductive age women. *Ceska Gynecol.* 2012; 77(2): 109–17.
2. Kiltz R.J., Rutgers J., Phillips J., Murugesapillai M.L., Kletzky O.A. Absence of a dose-response effect of leuprolide acetate on leiomyomata uteri size. *Fertil. Steril.* 1994; 61(6): 1021–6.
3. Szamatowicz M., Kotarski J. Selective progesterone receptor modular (ulipristal acetate) – a new option in the pharmacological treatment of uterine fibroids in women. *Ginekol. Pol.* 2013; 84(3): 219–22.
4. Buttram V.C., Reiter R.C. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil. Steril.* 1981; 36(4): 433–45.
5. Murillo E.O., Cano A. GnRH analogues for treatment of fibroids. *Med. Clin. (Barc.)* 2013; 141(Suppl. 1): 35–9.
6. Schlaff W.D., Zerhouni E.A., Huth J.A., Chen J., Damewood M.D., Rock J.A. A placebo-controlled trial of a depot gonadotropin-releasing hormone

- analogue (leuprolide) in the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet. Gynecol.* 1989; 74(6): 856-62.
7. *Van Leusden H.A.* Symptom-free interval after triptorelin treatment of uterine fibroids: long-term results. *Gynecol. Endocrinol.* 1992; 6(3): 189-98.
 8. *Andreyko J.L., Blumenfeld Z., Marshall L.A., Monroe S.E., Hricak H., Jaffe R.B.* Use of an agonistic analog of gonadotropin-releasing hormone (nafarelin) to treat leiomyomas: assessment by magnetic resonance imaging. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 158(4): 903-10.
 9. *Friedman A.J., Daly M., Juneau-Norcross M., Fine C., Rein M.S.* Recurrence of myomas after myomectomy in women pretreated with leuprolide acetate depot or placebo. *Fertil. Steril.* 1991; 58: 205-8.
 10. *Grigoriadis C., Papaconstantinou E.* Clinicopathological changes of uterine leiomyomas after GnRH agonist therapy. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2012; 39(2): 191-4.
 11. *George M., Lhomme C., Lefort J., Gras C., Comaru-Schally A.M., Schally A.V.* Long-term use of an LH-RH agonist in the management of uterine leiomyomas: a study of 17 cases. *Int. J. Fertil.* 1989; 34(1): 19-24.
 12. *Liu C.H., Lin Y.S., Lin C.C., Tzeng C.C., Chou C.Y.* Medical treatment of uterine myoma with long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist prior to myomectomy. *J. Formos. Med. Assoc.* 1993; 92(6): 536-9.
 13. *West C.P., Lumsden M.A., Lawson S., Williamson J., Baird D.T.* Shrinkage of uterine fibroids during therapy with goserelin (Zoladex): a luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered as a monthly subcutaneous depot. *Fertil. Steril.* 1987; 48(1): 45-51.
 14. *Van Leusden H.A., Dogterom A.A.* Rapid reduction of uterine leiomyomas with monthly injections of D-Trp-6-GnRH. *Gynecol. Endocrinol.* 1988; 2(1): 45-51.
 15. *McClelland H.R., Quinn A.J.* Shrinkage of uterine fibroids by preoperative LHRH analogue injection. *Ulster Med. J.* 1992; 61(1): 51-5.
 16. *Friedman A.J., Harrison-Atlas D., Barbieri R.L., Benacerraf B., Gleason R., Schiff I.* A randomized placebo-controlled double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil. Steril.* 1989; 51(6): 251-6.
 17. *Osada H., Silber S., Kakinuma T., Nagaishi M., Kato K., Kato O.* Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod. Biomed. Online.* 2011; 22(1): 94-9.
 18. *Nishida M., Takano K., Arai Y., Ozono H., Ichikawa R.* Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2010; 94(2): 715-9.
 19. *Perl V., Marquez J., Schally A.V., Comaru-Schally A.M., Leal G., Zacharias S., Gomez-Lira C.* Treatment of leiomyomata uteri D-Trp-6-luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil. Steril.* 1987; 48(3): 383-9.
 20. *Matta W.H., Stabile I., Shaw R.W., Campbell S.* Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil. Steril.* 1988; 49(6): 1083-5.
 21. *Golan A., Bukovsky I., Schneider D., Ron-el R., Herman A., Caspi E.* D-Trp-6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules in the treatment of uterine leiomyomas. *Fertil. Steril.* 1989; 52(3): 406-11.

Поступила 02.07.2014

Сведения об авторах:

Рухляда Николай Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель клиники гинекологии ГБУЗ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская д. 3. Телефон: 8 (911) 913-20-20. E-mail: nickolasr@mail.ru

Гасимова Джамала Машкур-кызы, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии СПбГУ, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии № 2 ГБУЗ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Адрес: 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская д. 3. Телефон: 8 (921) 977-42-46. E-mail: jemaliya@mail.ru

About the authors:

Rukhlyada Nikolay Nikolaevich, Doctor of Medicine, Professor, Head of gynecology clinic, I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergence Care. 192242, Russia, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya str. 3. Tel.: +79119132020. E-mail: nickolasr@mail.ru

Gasymova Dzhamaala Mashkyur-kyzy, postgraduate student of the Department of obstetrics, gynecology and reproduction SPBSU, obstetrician-gynecologist in the Department of gynaecology № 2, I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergence Care. 192242, Russia, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya str. 3. Tel.: +79219774246. E-mail: jemaliya@mail.ru