

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-19-25>

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

РОЖКОВА О.В.\*<sup>1,2</sup>, РЕМНЁВА О.В.<sup>1,2</sup>, ТРУХАЧЕВА Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

<sup>2</sup>КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР», г. Барнаул, Россия

## Резюме

**Цель.** Прогнозирование перинатальных осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом на основе выявленных факторов риска и ультразвуковых маркеров диабетической фетопатии.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный сравнительный анализ клинических и параклинических характеристик у 109 женщин, беременность которых осложнилась гестационным сахарным диабетом. Все анализируемые были разделены на две группы: в первую вошли 35 беременных и их новорожденные, после рождения имевшие клинические проявления материнской гипергликемии (вес при рождении более 90 центиля; ранняя неонатальная гипергликемия, респираторный дистресс-синдром, гипербилирубинемия новорожденных). Во вторую группу вошли 74 беременные и их новорожденные, не имевшие последствий материнской гипергликемии.

**Результаты.** В процессе клинико-лабораторного обследования установлены факторы риска развития перинатальных особенностей, обусловленных материнской гипер-

гликемией: отягощенная наследственность по сахарному диабету 2 типа, ожирение, осложнение данной беременности преэклампсией. У матерей с осложненными перинатальными исходами гликемия чаще установлена на основании постпрандиального повышения уровня сахара в крови. Сочетание 4-х и более ультразвуковых маркеров диабетической фетопатии позволяет диагностировать макросомию у плода.

**Заключение.** Недостаточная чувствительность отдельных УЗ-маркеров диабетической фетопатии плода для прогнозирования перинатальных осложнений при гестационном сахарном диабете диктует необходимость поиска новых критериев и оценки таковых.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, макросомия, гипергликемия, диабетическая фетопатия.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

## Для цитирования:

Рожкова О.В., Ремнёва О.В., Трухачева Н.В. Возможности прогнозирования перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете// *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т.4, №4. С. 19-25. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-19-25>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Рожкова Ольга Владимировна, 656045 г. Барнаул, ул. Фомина, 154; E-mail: rojkovaov@mail.ru  
©Рожкова О.В. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# PREDICTION OF PERINATAL COMPLICATIONS OF GESTATIONAL DIABETES

OLGA V. ROZHKOVA \*\*1,2, OLGA V. REMNEVA 1,2, NINA V. TRUKHACHEVA 1

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation<sup>2</sup>Altai Regional Clinical Perinatal Centre, Barnaul, Russian Federation

## English ►

## Abstract

**Aim.** To develop a tool for the prediction of perinatal complications in pregnant women with gestational diabetes utilizing conventional and ultrasound markers of diabetic fetopathy.

**Materials and Methods.** We analyzed 128 case histories of women who suffered from gestational diabetes. Among their newborns, 35 had clinical manifestations of maternal hyperglycemia (birth weight > 90<sup>th</sup> percentile, neonatal hyperglycemia, respiratory distress syndrome, and neonatal jaundice) while 74 were free of the indicated signs and symptoms.

**Results.** Risk factors of maternal hyperglycemia manifestations in neonates included family

history of diabetes mellitus type 2, obesity, and pre-eclampsia. Maternal hyperglycemia was significantly associated with the higher risk of adverse perinatal outcomes. A combination of ≥ 4 ultrasound markers of a diabetic fetopathy permitted the diagnosis of the fetal macrosomia.

**Conclusion.** Ultrasound markers of diabetic fetopathy have limited sensitivity in the prediction of perinatal complications after gestational diabetes.

**Keywords:** gestational diabetes, fetal macrosomia, hyperglycemia, diabetic fetopathy

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

**For citation:**

Olga V. Rozhkova, Olga V. Remneva, Nina V. Trukhacheva. Prediction of perinatal complications of gestational diabetes. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (4): 19-25. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-19-25>

**\*\*Corresponding author:**

Dr. Olga V. Rozhkova, 154, Fomina street, Barnaul, 656045, Russian Federation, E-mail: rojkoav@mail.ru

© Rozhkova O.V. et al.

## Введение

В настоящее время в России, как и во всем мире, имеется тенденция к росту заболеваемости сахарным диабетом, что напрямую связано с пересмотром критериев диагностики сахарного диабета в 2008 году [1]. Исследование HAPO (The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), проведенное в 2008 году, основано на определении взаимосвязи между уровнем гипергликемии, установленной во время беременности, и возникновением осложнений со стороны матери и плода. Диагностические критерии гестационного сахарного диабета (ГСД) были определены IADPSG [2]. Осложнения гестации при сахарном диабете определены, как первичные (рождение детей весом более 90 перцентиля, кесарево сечение, неонатальная гипогликемия, уровень С-пептида в пуповинной крови новорожденных с макросомией) и вторичные (преждевременные роды, дистонция плечиков, травма в родах, гипербилирубинемия новорожденного, преэклампсия).

Согласно протоколу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» в РФ определен уровень глюкозы плазмы крови натощак более или равный 5,1 ммоль/л, а также в качестве диагностики скрытой гипергликемии рекомендовано проведение одношагово-

го глюкозотолерантного теста с 75 граммами глюкозы после 24 недели гестации [3]. Однако настоящие критерии не были единогласно приняты во всем мире. Всемирная организация здравоохранения приняла предложенные в 2013 году IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) диагностические критерии с предосторожностью, ссылаясь на низкое качество доказательной базы [4]. Национальным институтом здравоохранения было принято решение сохранить статус-кво до проведения сравнительных клинических испытаний. По ряду проведенных когортных исследований в Дании и Испании [5, 6], риски развития осложнений гестации, такие как крупные размеры плода, развитие гипертензионных расстройств во время беременности, связаны с более высокими цифрами гипергликемии. Официальная статистика о состоянии здоровья новорожденных детей и матерей с ГСД после введения новых критериев отсутствует

## Цель исследования

Прогнозирование перинатальных осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом на основе выявленных факторов риска и ультразвуковых маркеров диабетической фетопатии.

## Материалы и методы

Клиническое исследование проводилось в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР» – головной базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отделении патологии беременных №2 данного родовспомогательного учреждения III уровня концентрируются беременные Алтайского края с ГСД, специализированную помощь которым оказывают врачи акушеры-гинекологи и эндокринологи, находящиеся в штате этого отделения. Для проведения ретроспективного анализа течения беременности, результатов проведенных лабораторных и инструментальных исследований использовались данные обменно-уведомительных карт, историй болезни и родов, протоколы ультразвуковых исследований. Беременные сопоставляемых групп были обследованы согласно директивным документам.

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность, доношенный срок беременности, наличие гестационного сахарного диабета. Критерии исключения из исследования: многоплодная беременность, наличие экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации, тяжелой преэклампсии, врожденных аномалий развития плода.

Для выполнения поставленной цели проведен ретроспективный сравнительный анализ клинических и параклинических характеристик у 109 женщин, беременность которых осложнилась гестационным сахарным диабетом. Для сравнения выбрано две группы: в группу 1 вошли 35 матерей и их доношенных новорожденных, после рождения имевших клинические проявления материнской гипергликемии (вес при рождении более 90 перцентиля; ранняя неонатальная гипергликемия, респираторный дистресс-синдром, гипербилирубинемия), в группу 2 вошли 75 женщин и их новорожденные, которые не имели последствий материнской гипергликемии.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы SigmaPlot. Оценка достоверности различий между показателями в двух выборках проводилась на основании критерия  $\chi^2$ . С целью оценки влияния различных факторов на частоту развития осложнений гестационного сахарного диабета вычислялось отношение шансов (ОШ), для ко-

торых рассчитывался 95% доверительный интервал. Остальные результаты представлены в виде количественных величин и процентов (%). Статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) признавались значения, если нижняя граница доверительного интервала была больше 1.

## Результаты

При анализе социального статуса у беременных сравниваемых групп достоверных различий не выявлено. Установлено, что большая часть беременных проживали в городской местности (76,0% и 88,5% в группах 1 и 2 соответственно), находились в зарегистрированном браке 78,5% и 82,0% соответственно; более половины имели высшее образование (64 и 70% соответственно) ( $p > 0,05$ ).

Средний возраст беременных в сравниваемых группах был одинаковым и составил  $30,26 \pm 0,66$  и  $30,8 \pm 0,70$  лет ( $p = 0,57$ ).

При оценке наследственности в группе 1 у 42,0% беременных родственники первой линии достоверно чаще имели сахарный диабет 2 типа по сравнению с пациентками группы 2, у которыхотягощенный наследственный анамнез отмечен в 18,0% (OR 2,7, ДИ 95% 1,14 – 6,48,  $p < 0,05$ ).

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). В обеих группах преобладали повторнородящие (77,0% и 67,0% соответственно). Тяжелые акушерские осложнения (развитие преэклампсии, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) имели место в 14,0% и в 8,0% в группах 1 и 2 соответственно ( $p > 0,05$ ). Мертворождения в анамнезе, родовая травма новорожденного встречались по одному случаю в каждой группе.

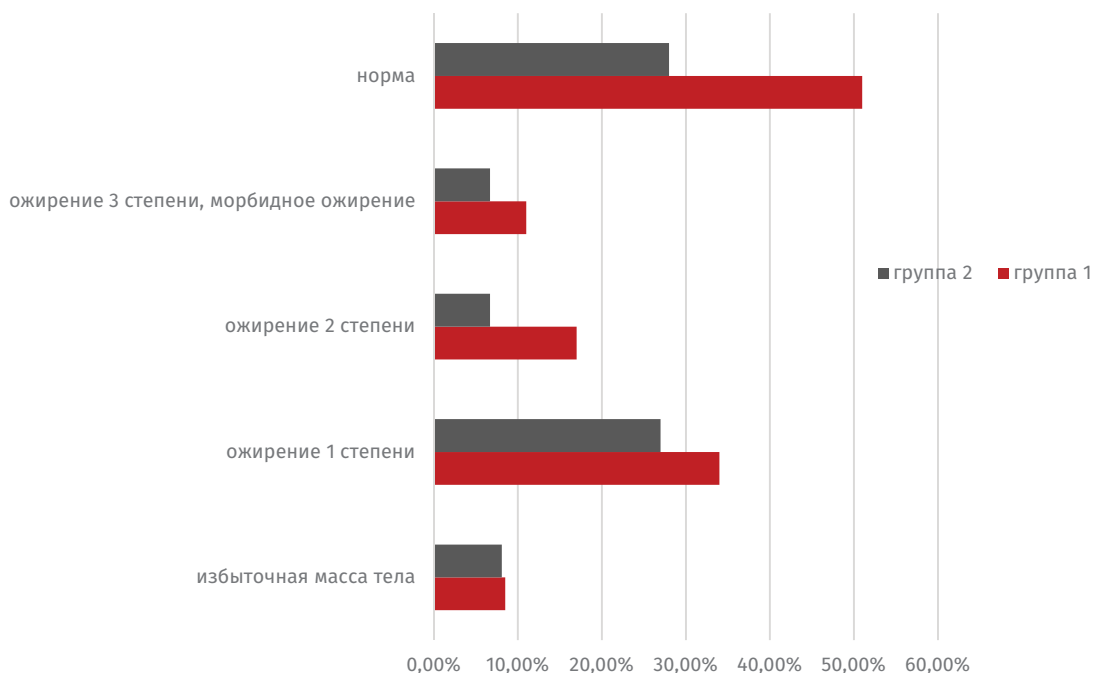
Следующим этапом явилось определение соматического статуса и структуры заболеваемости у пациенток сравниваемых групп. Соматический индекс (число случаев заболевания, приходящихся на 1 беременную) в группе 1 составил  $3,71 \pm 0,26$ , в группе 2 –  $3,55 \pm 0,20$  ( $p > 0,05$ ). Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) отмечены только в структуре эндокринных заболеваний за счет ожирения у женщин группы 1 при отсутствии различий по другим нозологиям ( $p > 0,05$ ). Так, при постановке на диспансерный учет по беременности средний вес женщин группы I составил  $82,7 \pm 3,19$  кг, группы 2 –  $74 \pm 2,3$  кг ( $p = 0,02$ ). Средняя прибавка в весе была идентичной и составила  $10,6 \pm 0,32$  и  $12,3 \pm 0,87$  кг в группах сравнения соответственно ( $p > 0,05$ ).

Рисунок 1.

Соотношение индекса массы тела

Figure 1.

Body mass index ratio



При оценке показателя индекса массы тела (ИМТ) до беременности в сопоставляемых группах выявлены статистически значимые различия ( $p=0,04$ ). В группе 1 ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> встречался в 2 раза чаще, чем в группе 2. Од-

нако структура ожирения была сопоставима у женщин в сравниваемых группах (рисунок 1).

Оценка особенностей течения, диагностики ГСД и проводимой коррекции у пациенток сравниваемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клинические особенности течения ГСД

Table 1.

Clinical features of gestational diabetes

Особенности течения ГСД Feature	Группа 1 Newborns with clinical manifestations (n=35)		Группа 2 Newborns without gestational diabetes (n=74)		P
	n	%	n	%	
Поздняя диагностика (после 35) Late diagnosis (after 35 weeks)	12	34	14	18	>0,05
Диетотерапия Therapeutic diet	25	71	66	89	>0,05
Инсулинотерапия Insulin therapy	4	11,4	4	5,4	>0,05
Без лечения Without treatment	6	17	4	5,4	>0,05
Гипергликемия 5,1-5,6 ммоль/л Fasting blood glucose 5.1 to 5.6 mmol/L	15	42,8	41	55,5	>0,05
Гипергликемия 5,6 до 7 ммоль/л Fasting blood glucose 5.6 to 7 mmol/l	20	57,2	33	44,5	>0,05
Постприандиальная гипергликемия более 8 ммоль/л Postprandial hyperglycemia > 8 mmol/L	12	34	10	13	<0,05
Отсутствие самоконтроля No self-control	21	60	41	55	>0,05

Как видно из таблицы 1, достоверные различия у женщин сравниваемых групп выявлены по уровню постпрандиальной гипергликемии (OR 3,3, ДИ 95%1,27 – 8,76). У пациенток, родивших детей с клиническими признаками гипергликемии, повышенный уровень сахара в крови после еды более 8 ммоль/л встречался в 2,6 раза чаще, чем в группе беременных, родивших здоровых детей ( $p < 0,05$ ). По остальным показателям (срок постановки диагноза ГСД, уровень гипергликемии, метод лечения) различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Пероральный глюкозотолерантный тест проведен лишь у каждой пятой беременной группы 1, а его отклонения от нормы диагностированы лишь в 8,0% случаев. Во второй группе тест толерантности к глюкозе проведен у 23% беременных, гестационный сахарный диабет на основании отклонений при его проведении диагностирован у 5%.

При оценке частоты других гестационных осложнений у беременных группы 1 чаще ( $p < 0,05$ ) выявлялись гипертензионные расстройства

(22,8%) по сравнению с беременными группы 2 (6,7%) (OR 4,08, ДИ 95%1,22 – 13,6).

Методом оценки состояния плода, который в настоящее время регламентирован клиническим протоколом «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», является ультразвуковое исследование (УЗИ). При этом следует отметить, что в некоторых случаях имеет место первичное выявление признаков диабетической фетопатии (ДФ). Кроме общеизвестных УЗ-маркеров ДФ, нами дополнительно проведена сравнительная оценка таких неспецифических критериев, как толщина плаценты более 95 перцентиля для срока гестации и нарушение маточно-плацентарного кровотока по данным доплерометрии (таблица 2).

На основании приведенных в таблице 2 данных можно сделать заключение об информативности таких УЗ-критериев, как макросомия, утолщение мягких тканей теменной области, утолщение подкожно-жировой клетчатки, гепатомегалия, кардиомегалия, а также утолщение плаценты бо-

УЗ-маркеры <i>Ultrasound markers</i>	Группа 1 <i>Newborns with clinical manifestations</i> (n = 35)		Группа 2 <i>Newborns without clinical manifestations</i> (n = 74)		P	ОШ <i>Odds ratio</i>	ДИ 95% <i>95% confidence interval</i>
	n	%	n	%			
Макросомия <i>Fetal macrosomia</i>	18	51	9	12	<0,05	7,67	2,92-20,0
Двойной контур теменной области <i>Double contour of the parietal zone</i>	19	54	5	6,7	<0,05	16,3	5,3-50,4
Утолщение подкожно-жировой клетчатки <i>Thickening of subcutaneous fat</i>	17	48	10	13,5	<0,05	6,04	2,36-15,4
Гепатомегалия <i>Hepatomegaly</i>	17	48	12	16,2	<0,05	4,88	1,9-12,07
Кардиомегалия <i>Cardiomegaly</i>	6	17	2	2,7	>0,05	7,4	1,4-39,0
Многоводие <i>Polyhydramnios</i>	6	17	6	8,1	>0,05	2,34	0,69-7,88
Утолщение плаценты более 95 перцентиля для срока гестации <i>Placental thickening</i>	11	31	5	6,7	>0,05	6,3	1,9-20,0
Нарушение кровообращения в маточных артериях <i>Impaired uterine arterial blood flow</i>	8	22	13	17,5	>0,05	1,39	0,5-3,7

Таблица 2.

Ультразвуковые маркеры диабетической фетопатии

Table 2.

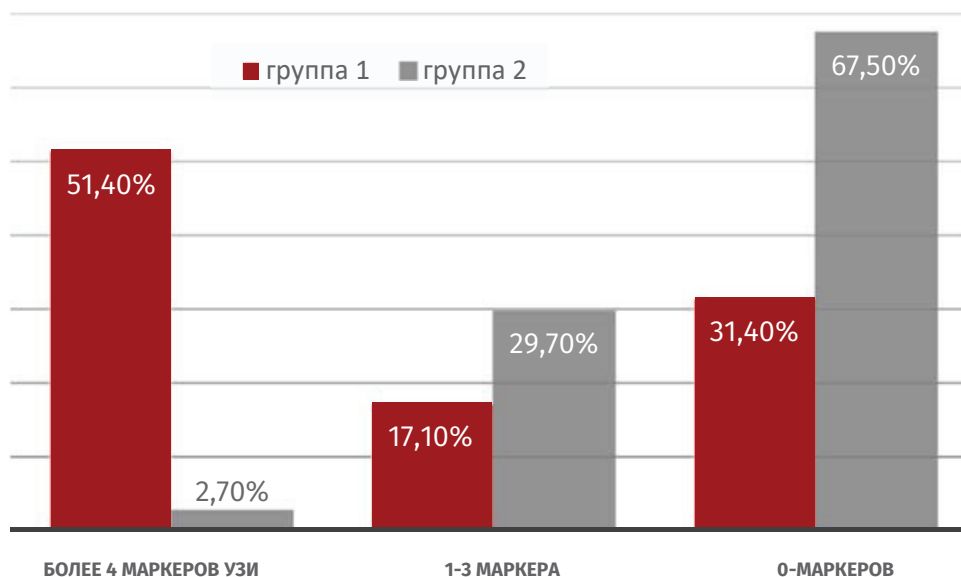
Ultrasound markers of diabetic fetopathy

Рисунок 1.

Сочетание ультразвуковых маркеров диабетической нефропатии

Figure 1.

Combination of ultrasound markers of diabetic fetopathy



лее 95 перцентиля в диагностике перинатальных проявлений материнской гипергликемии ( $p < 0,05$ ).

При анализе частоты встречаемости УЗ-маркеров выявлено, что для плодов, родившихся с признаками материнской гипергликемии, характерно наличие 4-х и более маркеров, тогда как в группе 2 было выявлено от одного до трех УЗ-маркеров, и они встречались только в каждом третьем случае (52,4 %). Сочетание УЗ-маркеров показало статистически значимые различия (OR 19,059, ДИ 95% 5,7-63,6,  $p < 0,05$ ) (рисунок 2). Сочетание 4-х и более УЗ-маркеров выявлено у плодов, масса тела которых после рождения превышала 90 центиль. Однако у каждого третьего (27,0%) макросомия пропущена.

## Обсуждение

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать вывод, что к факторам риска развития перинатальных проявлений материнской гипергликемии у новорожденных (вес при рождении более 90 центиля; ранняя неонатальная гипергликемия, респираторный дистресс-синдром, гипербилирубинемия новорожденных) относятся:

Избыточная масса тела до наступления беременности, а также ИМТ более 25 кг/см<sup>2</sup>

Наличие родственников первой линии, больных сахарным диабетом 2 типа.

Высокий уровень постпрандиальной гипергликемии.

Такие факторы риска развития перинатальных последствий материнской гипергликемии, как избыточная масса тела беременной, а также наличие родственников первой линии с заболе-

ванием СД 2 типа свидетельствуют о роли инсулинорезистентности в развитии осложнений со стороны плода, чем можно объяснить и более частое развитие преэклампсии у этой группы беременных. Повышенный уровень сахара в крови после приема пищи указывает на «скрытую» гипергликемию, которая не диагностируется определением глюкозы плазмы крови натощак и при несвоевременно проведенном или не проведенном ТТГ приводит к развитию перинатальных осложнений.

Предложенные критерии диагностики диабетической фетопатии с достоверной частотой преобладают в группе у беременных, дети которых имели перинатальные проявления материнской гипергликемии. Выявление этих маркеров свидетельствует о неудовлетворительной компенсации уровня сахара в крови. Такие маркеры, как многоводие и нарушение скорости кровотока в маточных артериях не являются специфичными для диагностики диабетической нефропатии и могут встречаться при других патологических состояниях плода. Сочетание 4-х и более УЗ-маркеров диабетической нефропатии может с высокой вероятностью диагностировать микросомию плода.

## Заключение

При диагностике гестационного сахарного диабета наличие перинатальных последствий материнской гипергликемии характерно для женщин, имеющих признаки инсулинорезистентности (индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>, наличие родственников первой линии с СД 2 типа). Своевременное проведение регламент-



рованного в приказе глюкозотолерантного теста способствует диагностике постпрандиальной гипергликемии и своевременному проведению коррекции уровня сахара в крови, что позволяет профилактировать осложнения гестации.

Наличие УЗ-маркеров диабетической нефропатии, их сочетание в количестве 4-х и более позволяют диагностировать макросомию

новорожденного как проявление материнской гипергликемии. Для возможности прогнозирования перинатальных осложнений при гестационном сахарном диабете необходим поиск новых маркеров с целью не только выбора срока, метода и способа родоразрешения, но и своевременного лечения перинатальной патологии у матерей с гестационным сахарным диабетом.

## Литература / References:

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-682. DOI: 10.2337/dc09-1848
2. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerechanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):526-528. DOI: 10.2337/dc11-1641
3. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение».
4. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Ссылка активна на 31.07.2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85975/W?sequence=1>.
5. McIntyre HD, Jensen DM, Jensen RC, Kyhl HB, Jensen TK, Glintborg D, Andersen M. Gestational Diabetes Mellitus: Does One Size Fit All? A Challenge to Uniform Worldwide Diagnostic Thresholds. *Diabetes Care* 2018;41:1337-1338. DOI: 10.2337/dci18-0013
6. Sesmi G, Meler E, Perea V, Rodríguez I, Rodríguez-Melcón A, Guerrero M, Serra B. Maternal fasting glycemia and adverse pregnancy outcomes in a Mediterranean population. *Acta Diabetol*. 2017;54(3):293-299. DOI: 10.1007/s00592-016-0952-z

## Сведения об авторах

**Рожкова Ольга Владимировна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» (АГМУ), врач-консультант КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР» (КГБУЗ АКПЦ), (656045, г. Барнаул, ул. Фомина 154).

**Вклад в статью:** сбор и анализ результатов, написание статьи.  
**ORCID:** 0000-0002-9985-4078

**Ремнёва Ольга Васильевна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (АГМУ), врач-консультант КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР» (КГБУЗ АКПЦ), (656045, г. Барнаул, ул. Фомина 154).

**Вклад в статью:** организация исследования, консультативная помощь.

**ORCID:** 0000-0002-5984-1109

**Трухачева Нина Васильевна** – кандидат педагогических наук, доцент, доцент кафедры физики и информатики, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (656045, г. Барнаул, ул. Фомина 154).

**Вклад в статью:** статистическая обработка полученных данных.  
**ORCID:** 0000-0002-7894-4779

## Authors

**Dr. Olga V. Rozhkova**, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University(40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation); Ultrasound Specialist, Altai Regional Clinical Perinatal Center(154, Fomina Street, Barnaul, 656045, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data; wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0002-9985-4078

**Prof. Olga V. Remneva**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University(40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation)

**Contribution:** recruited the patients; wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0002-5984-1109

**Dr. Nina V. Trukhacheva**, PhD, Associate Professor, Department of Physics and Informatics, Altai State Medical University(40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation)

**Contribution:** performed the statistical analysis.  
**ORCID:** 0000-0002-7894-4779

Статья поступила: 05.07.2019г.

Принята в печать: 29.11.2019г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0

Received: 05.07.2019

Accepted: 29.11.2019

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.