

УДК 618.177.616.697

Диагностика и лечение бесплодия. Клиническая лекция

А.М. Бирюкова¹, к.м.н., Я.О. Мартиросян¹, м.н.с., А.И. Ковальчик¹, Д.Г. Хубаева²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ФГАО ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Социальные тенденции последних десятилетий, присущие в основном развитым, цивилизованным странам, заключаются в том, что люди откладывают создание семьи и рождение ребенка на поздний репродуктивный возраст. Это создает предпосылки к увеличению числа бесплодных в популяции. Таким образом, фертильность является одной из актуальных проблем гинекологии и андрологии, а при бесплодии супружеской пары имеется крайне редкое сочетание социального, психического и физического нездоровья (практически всегда) в семье.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ВРТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бирюкова А.М., Мартиросян Я.О., Ковальчик А.И., Хубаева Д.Г. Диагностика и лечение бесплодия. Клиническая лекция. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 41–45.

UDC 618.177.616.697

Infertility Diagnosis and Treatment. Clinical Lecture

**A.M. Birukova¹,
Ya.O. Martirosyan¹,
A.I. Kovalchuk¹, D.G. Khubaeva²**

¹ FSBI «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY. The social trends of recent decades, inherent mainly in developed, civilized countries, are that people postpone the creation of a family and the birth of a child to a late reproductive age, which creates the preconditions for an increase in the occurrence of infertility in the population. Thus, the problem of fertility is one of the urgent problems of gynecology and andrology and it's always a combination of social, mental and physical problems in the family.

KEYWORDS: ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

FOR CITATION: Birukova A.M., Martirosyan Ya.O., Kovalchuk A.I., Khubaeva D.G. Infertility diagnosis and treatment. Clinical lecture. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 41–45.

Введение

Последние десятилетия прошлого столетия характеризуются значительными достижениями в области диагностики и лечения различных форм бесплодия. Достаточно сказать, что если в начале XX века практически не существовало научно обоснованных методов преодоления infertility, то в конце этого же столетия ситуация кардинально изменилась. Сейчас проблему диагностики и лечения бесплодия можно считать принципиально решенной.

Основными научными достижениями, позволившими решить этот вопрос, явились:

- 1) расшифровка механизмов эндокринного контроля менструального цикла женщины;
- 2) внедрение в клиническую практику эндоскопических способов диагностики и лечения различных форм женского бесплодия;
- 3) разработка и применение методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Быстрое, четкое и правильное установление причины infertility супругов — главный этап, определяющий дальнейший успех лечения бесплодия.

В руководстве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских

пар (1997) отмечено, что «задачей врача, занимающегося бесплодием, является не упустить ничего важного и не делать ничего лишнего, что растягивало бы во времени и заводило бы в тупик процесс обследования, стоило бы больше, чем нужно, материальных затрат» [1]. В связи с этим медик в каждом конкретном случае должен использовать наиболее информативные методы исследования, позволяющие в максимально короткий период ответить на вопрос о причине неспособности зачать ребенка. Современные гормональные, ультразвуковые и эндоскопические способы помогают диагностировать форму бесплодия и определить тактику лечения больной в течение нескольких дней обследования. А в недалеком прошлом на этот процесс затрачивались месяцы и даже годы.

В современных условиях возникает необходимость пересмотра подходов к диагностике и лечению супружеского бесплодия, упрощения и конкретизации протоколов обследования, максимального приближения их к бесплодной паре. Например, целесообразно при регулярном менструальном цикле проводить полное гормональное исследование, а при аменорее или олигоменорее — подробно изучать инфекционный статус. Механическое и бездумное применение стандартных схем и программ обследования усложняет и растягивает процесс диагностики во времени. Это тем более недопустимо в современном обществе, когда зачастую супруги из-за социальных приоритетов откладывают деторождение на поздний репродуктивный возраст, характеризующийся резким снижением репродуктивных возможностей. Так, известно, что уже с 27 лет у женщин начинается потеря ооцитов, пик которой приходится на 35–37 лет.

В соответствии с рекомендациями ведущих профессиональных ассоциаций и международных организаций (ВОЗ, ESHRE, ASRM), следует предпочесть бесплодие и незамедлительно приступить к обследованию и лечению:

— при отсутствии беременности в течение 12 месяцев активной половой жизни у женщин до 35 лет и в течение 6 месяцев у пациенток после 35 лет или при возрасте супруга старше 40 лет;

— еще до истечения вышеуказанных сроков при наличии факторов, снижающих фертильность. К ним относятся трубные беременности в анамнезе с вовлечением обеих (или одной) маточных труб в сочетании с воспалительными заболеваниями органов малого таза, резекция яичников, другие операции на органах малого таза или брюшной полости, аменорея или иные нарушения менструального цикла, случаи, когда овариальный резерв находится в состоянии, близком к истощению (в возрасте после 40 лет, после лучевого лечения или химиотерапии у молодых женщин и др.), невынашивание беременности, перенесенные хирургические вмешательства, воспалительные заболевания, эректильные проблемы у мужчин [1, 2, 3].

После установления диагноза «бесплодие» период обследования, консервативного и оперативного лечения без использования методов вспомогательной репродукции не должен превышать двух лет у пациенток до 35 лет и одного года у женщин после 35.

Независимо от причины и уровня повреждения репродуктивной системы, формирование данного за-

болевания обусловлено сочетанием основных причин. К ним можно отнести следующее:

- не происходит созревания ооцитов (эндокринные формы бесплодия);
- непроходимость маточных труб (трубно-перитонеальное бесплодие);
- эндометриоз-ассоциированное бесплодие;
- эндометрий не готов к имплантации эмбриона (маточное бесплодие);
- недостаточное для оплодотворения поступление сперматозоидов в полость матки и далее в трубы (недостаточное количество сперматозоидов в эякуляте, нарушение свойств шейечной слизи и т. д.) (мужское бесплодие);
- сочетание причин неспособности зачать ребенка;
- бесплодие неясного генеза (после полного исследования состояния репродуктивной системы обоих партнеров причина не найдена).

Стандартизированная программа ВОЗ (1997) по обследованию и лечению бесплодных супружеских пар содержит полный набор клинических и диагностических тестов. В ней выделен 21 фактор женского и 19 факторов мужского бесплодия.

Бесспорным сегодня является то, что доля мужских и женских причин этого заболевания приблизительно равна, поэтому обследование необходимо проводить супружеской паре.

Женское бесплодие

Комплексное клинико-лабораторное обследование женщин, состоящих в бесплодном браке, позволяет выявить следующие причины бесплодия:

- сексуальную дисфункцию;
- гиперпролактинемию;
- органические нарушения гипоталамо-гипофизарной области;
- аменорею с повышенным уровнем ФСТ;
- аменорею с нормальным уровнем эстрадиола;
- аменорею со сниженным уровнем эстрадиола;
- олигоменорею;
- нерегулярный менструальный цикл и/или ановуляцию;
- ановуляцию при регулярных менструациях;
- врожденные аномалии половых органов;
- двустороннюю непроходимость маточных труб;
- спаечный процесс в малом тазу;
- эндометриоз;
- приобретенную патологию матки и цервикального канала;
- приобретенные нарушения проходимости маточных труб;
- туберкулез гениталий;
- ятрогенные причины;
- системные причины;
- отрицательный посткоитальный тест;
- неустановленные причины (когда лапароскопия не проводилась);
- бесплодие неясного генеза (при применении всех методов обследования, включая эндоскопические).

Следует отметить, что практически у половины бесплодных женщин отмечается сочетание от 2 до 5 и более факторов нарушения репродуктивной функции [4].

При длительности бесплодия более 10 лет и возрасте супругов более 40 лет вспомогательные репродуктивные технологии являются практически единственным реальным способом достижения успешного результата



Обобщение перечисленных причин женского бесплодия дает возможность определить структуру бесплодного брака, которая в основном складывается из трубно-перитонеального (40–50%), эндокринного бесплодия (20–30%), эндометриоза (20–30%), мужского бесплодия (30–40%), маточных форм бесплодия (до 15%) и бесплодия неясного генеза (до 10%) [5].

Именно эти патологические состояния, обеспечивающие на 85–90% структуру бесплодного союза, достаточно быстро диагностируются при использовании современных высокоинформативных методов и успешно лечатся при правильном определении последовательных этапов лечебных мероприятий [6].

К трудноизлечимой форме бесплодия относится маточное, связанное, помимо отсутствия матки, с заращением ее полости, выраженными внутриматочными синехиями, повреждением базального слоя эндометрия. При этом сочетание с грубыми анатомическими изменениями в малом тазу является настоятельно необходимым в плане туберкулеза гениталий, значение которого возрастает в последние годы.

Роль цервикального фактора несомненна, однако, как правило, вторична, и при этом выявляются сочетанные изменения в репродуктивной системе.

Иммунологические причины в возникновении бесплодия еще окончательно не выяснены, поскольку вопрос о взаимосвязи между локальным иммунным ответом и периферическими сывороточными реакциями остается открытым. По данным некоторых авторов, в структуре женской инфертильности иммунологические факторы занимают около 3% [7].

Несмотря на известный факт, что у больных с миомой матки может наступить беременность, которая донашивается до срока родов, имеются случаи, когда эта опухоль является единственным отклонением от нормы у бесплодной пациентки. По мнению ряда авторов, у 5% бесплодных женщин наблюдается миома матки, которая в какой-то степени может быть причиной инфертильности [8].

Таким образом, для достоверного быстрого и четкого установления причины бесплодия сегодня имеются все условия: современные высокоточные диагностические методы и значительный опыт в решении этой проблемы. Необходимо обоснованно и аргументированно использовать данные возможности, быстро и объективно оценить состояние репродуктивной системы, определить причину заболевания

и помнить, что затягивание этого процесса снижает шансы на успех в восстановлении фертильности.

Итак, для того чтобы выявить причину бесплодия, требуется:

- оценить анатомическое состояние и полноценность органов малого таза с помощью УЗИ, гистеросальпингографии, а лучше всего — посредством лапароскопии, при проведении которой устраняются выявленные патологические изменения;

- определить функциональную полноценность репродуктивной системы путем подтверждения овуляторности менструального цикла при сохраненном ритме менструации или же выявить причину ановуляции, используя гормональное обследование;

- оценить фертильность спермы мужа [9].

Выше указаны основные вопросы, отвечая на которые практически всегда определяется причина бесплодия.

Последовательность выполнения первого и второго этапов зависит от результатов предварительного клинико-анамнестического анализа состояния больной. При разговоре и осмотре пациентки врач имеет полную возможность сформировать концепцию причины бесплодия и, следовательно, определить наиболее оптимальный и короткий путь дальнейшего обследования.

Вспомогательные репродуктивные технологии в общей стратегии преодоления женского и мужского бесплодия

Не вызывает сомнения тот факт, что методы вспомогательной репродукции занимают ведущее место в перечне терапевтических мероприятий, применяемых для лечения заболевания. При использовании этих способов можно получить беременность практически при всех формах женского и мужского бесплодия [10].

По данным многоцентровых исследований, средняя эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на один лечебный цикл составляет 20–35% и сохраняется на одном уровне в течение последних 15 лет [11]. Казалось бы, что эти показатели не столь велики, но следует вспомнить, что естественная фертильность на один менструальный цикл молодой здоровой женщины и молодого здорового мужчины (при условии регулярной половой жизни) равна 20–30%.

С момента появления ВРТ до настоящего времени, периода бурного и прогрессивного развития данных методов, ведется полемика по вопросу, заменят ли такие способы всю ранее существующую систему обследования и лечения различных форм женского и мужского бесплодия. Характерным является то, что высказывания (которые прежде были довольно многочисленными) об универсальности метода ЭКО и ПЭ и его модификаций сейчас не столь радикальны.

В этой связи демонстративными являются исследования, проведенные американскими учеными

(V.C. Karande и соавторы, 1999) [12]. Они показали, что лечение бесплодия с использованием гормональной терапии, эндоскопических методов, стимуляции яичников и ВМИ у молодых супругов, впервые обратившихся за помощью, более эффективно и экономично, беременность наступает в среднем в течение года с момента первого обращения. По мере увеличения продолжительности терапии (а соответственно, и длительности бесплодия и возраста больных) эффективность способов сравнивается. При длительности бесплодия более 10 лет и возрасте супругов более 40 лет вспомогательные репродуктивные технологии являются практически единственно реальным способом достижения успешного результата.

Представленные данные наглядно демонстрируют основные принципы лечения бесплодия — раннее выявление причины и последовательное проведение лечебных этапов. При отсутствии положительного эффекта от терапии, проводимой другими способами не более чем в течение двух лет (при условии, что это обоснованное лечение, использующее современные технологии), целесообразно рекомендовать ВРТ. Естественно, в каждом конкретном случае вопрос о методе лечения бесплодия решается индивидуально, на основании совокупности параметров, оценивающих состояние репродуктивной функции обоих партнеров.

Вряд ли целесообразно проводить весь комплекс диагностических и лечебных мероприятий супругам старшего возраста (после 40 лет) при сочетании нескольких факторов заболевания [13]. В то же время нельзя начинать лечение с использованием ВРТ молодой супружеской пары с недлительным бесплодием и неустановленной причиной нарушения репродуктивной функции.

Современные высокоэффективные лечебные методы — гормональные препараты, эндоскопические способы и вспомогательные технологии являются звеньями одной цепи, конечная цель которой — максимально быстрая реализация фертильности [14]. Они не являются антагонистами, а взаимно дополняют друг друга. Решение, какой из способов наиболее оптимален для конкретной супружеской пары, должен принимать врач.

К методам вспомогательной репродукции следует отнести:

- внутриматочную инсеминацию спермой мужа или донора, проведенную в спонтанном менструальном или индуцированном цикле;
- стандартную программу ЭКО и ее модификации: оплодотворение методом инъекции сперматозоида в ооцит, использование криоконсервированных эмбрионов и гамет, ооцитов и сперматозоидов донора, суррогатной матери, оплодотворение спермой, полученной из яичка или его придатка (ТЕСА или ПЕСА). При выборе и проведении той или иной схемы необходимо руководствоваться четкими показаниями и иметь условия, позволяющие провести этот вид лечения. Конкретные показания для использования перечисленных способов будут изложены в соответствующих разделах, но есть общие показания, противопоказания и условия, дающие возможность применять методы ВРТ для лечения бесплодия.

К ним необходимо отнести наличие специального оборудования, позволяющего проводить ультразвуковое и гормональное мониторирование индуцированного цикла, а также трансвагинальную

пункцию и забор ооцитов; эмбриологическую лабораторию с необходимым устройством и расходными материалами. Желательно иметь операционную для проведения малоинвазивных гинекологических операций и палаты для кратковременного пребывания пациентов. Естественно, отделение должно находиться в помещении, оборудованном и приспособленном для лечебных целей согласно существующим требованиям. Одним из главных условий является наличие специалистов — гинекологов, эмбриологов, андрологов, среднего медицинского персонала, имеющего специальные знания и опыт работы.

Базовой основой ВРТ считается стимуляция яичников, цель которой состоит в обеспечении роста нескольких фолликулов, получении нескольких ооцитов в программах ЭКО, оплодотворении вне организма полученных гамет, культивировании эмбрионов с последующим переносом их в полость матки [15].

Методами лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в настоящее время являются:

- стандартная программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО, ЭКО и ПЭ, IVF, IVF-ET);
- ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ICSI, ЭКО + ICSI);
- программа суррогатного материнства (СМ);
- программа донации ооцитов (ОД, ovum donation);
- ЭКО + ICSI в сочетании с перкутанной аспирацией сперматозоидов из яичка или его придатка;
- сочетание ЭКО с другими схемами при криоконсервированных эмбрионах (CRYO).

Показаниями к лечению с помощью стандартной программы ЭКО считают:

- абсолютное трубное бесплодие, связанное с отсутствием обеих маточных труб;
 - стойкое трубное и трубно-перитонеальное бесплодие, обусловленное необратимой окклюзией маточных труб (или единственной оставшейся трубы) и/или спаечным процессом в малом тазу, при бесперспективности дальнейшего консервативного или хирургического лечения;
 - эндокринное бесплодие — при невозможности достижения беременности с помощью гормонотерапии в течение 6–12 месяцев;
 - бесплодие, обусловленное эндометриозом органов малого таза, при безуспешности других видов лечения в течение двух лет;
 - бесплодие, связанное мужским фактором: олиго-, астено-, тератозооспермией I–II степени;
 - бесплодие неясного генеза продолжительностью более двух лет, установленное после использования всех современных методов обследования, включая лапароскопию;
 - сочетание указанных форм бесплодия.
- Показаниями для лечения методами ОД являются такие формы эндокринного бесплодия, при которых невозможно получение собственных или полноценных яйцеклеток. К данным состояниям относят:
- дисгенезию гонад: чистую (кариотип 46XX) и смешанную (кариотип 46XY) формы, синдром Шерешевского — Тернера (кариотип 45X0);
 - синдром преждевременного истощения яичников;
 - синдром ареактивных яичников;

- посткастрационный синдром;
- отсутствие оплодотворения собственных яйцеклеток в неоднократных предшествующих попытках лечения методом ЭКО;
- естественную менопаузу;
- возможность передачи потомству по женской линии тяжелых генетически обусловленных заболеваний.

Литература/References

1. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. М.: МедПресс, 1997. 91 с. [WHO guidelines for standardized examination and diagnosis of infertile couples. M.: MedPress, 1997. 91 p. (In Russ.)].
2. Краснополянская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 376 с. [Krasnopol'skaya K.V., Nazarenko T.A. Clinical aspects of the treatment of infertility in married couples. M.: GEOTAR-Media, 2014. 376 p. (In Russ.)].
3. De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M.S. et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: the European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Hum. Reprod. 2018; 133 (9): 1586–601.
4. WHO. Sexual and Reproductive health. Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/multiple-definitions/en/> (accessed October 2019).
5. Boivin J., Bunting L., Collins J.A., Nygren K.G. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum. Reprod. 2007; 22 (6): 1506–12.
6. American Society for Reproductive Medicine. Infertility: an overview. Available at: <https://www.asrm.org/topics/topics-index/infertility/> (accessed October 2019).

Выводы

Следует отметить, что с годами с учетом качества жизни населения и социальных тенденций частота бесплодия непрерывно будет увеличиваться, тем самым методы вспомогательных репродуктивных технологий будут становиться все более востребованными.

7. Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin. Biochem. 2018; 62: 2–10.
8. Gnath C., Godehardt D., Godehardt E. et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum. Reprod. 2003; 18 (9): 1959–66.
9. Rumbold A.R., Sevoyan A., Oswald T.K. et al. Impact of male factor infertility on offspring health and development. Fertil. Steril. 2019; 111 (6): 1047–53.
10. De Geyter C. Assisted reproductive technology: impact on society and need for surveillance. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2019; 33 (1): 3–8.
11. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S. et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. Hum. Reprod. 2017; 132 (9): 1786–801.
12. Karande V.C., Korn A., Morris R. et al. Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first-line therapy for couples with infertility. Fertil. Steril. 1999; 71 (3): 468–75.
13. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. Hum. Reprod. 2004; 19 (7): 1548–53.
14. Foresta C. La medicina della riproduzione «Il percorso clinico e diagnostico della coppia infertile». Editeam, 2020.
15. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. Br. J. Gen. Pract. 2014; 64 (618): 50.

Вклад авторов. А.М. Бирюкова, Я.О. Мартиросян, А.И. Ковальчик, Д.Г. Хубаева: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. A.M. Birukova, Ya.O. Martirosyan, A.I. Kovalchuk, D.G. Khubaeva: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 12.04.2021.

Принята к публикации: 30.04.2021.

Article received: 12.04.2021.

Accepted for publication: 30.04.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бирюкова Альмина Михайловна, к.м.н., заведующая по клинической работе НОЦ ВРТ с клиническим отделением имени Фредерика Паулсена ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Мартиросян Яна Ованнесовна, младший научный сотрудник НОЦ ВРТ с клиническим отделением имени Фредерика Паулсена ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Ковальчик Алла Игорьевна, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Хубаева Диана Гурамиевна, студентка ФГАУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), 2-й курс Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского. Адрес: 19021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2. Телефон: +7 (499) 245-27-79. E-mail: ICM@staff.sechenov.ru.

* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Birukova Almina Mikhailovna, PhD, Head of Clinical Affairs, Scientific and Educational Center of Auxiliary Reproductive Technologies with a Clinical Department named after Frederick Paulsen of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Martirosyan Yana Ovannesovna, Junior Researcher, Scientific and Educational Center of Auxiliary Reproductive Technologies with a Clinical Department named after Frederick Paulsen of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Kovalchuk Alla Igoryevna, graduate student of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation*.

Khubaeva Diana Guramievna, student of First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 2nd year student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky. Address: 19021, Moscow, 11, Rossolimo St., building 2. Phone: +7 (499) 245-27-79. E-mail: ICM@staff.sechenov.ru.

* Address: 117997, Moscow, st. Academician Oparina, 4. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.