

СИСТЕМНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В РОССИИ: ГРЯДУТ БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ?

И. Е. Фадеев, С. И. Rogovskaya, Т. Н. Полётова, Е. Е. Масс

Представлен анализ состояния и перспективы системы профилактики рака шейки матки в России. Широкого охвата популяции риска, регулярности проведения цитологического скрининга и высокого качества лабораторных исследований пока достичь не удастся. Разработка новой технологии определения вируса папилломы человека, основанной на поверхностном плазмонном резонансе, открывает возможность построения новой эффективной и экономичной системы профилактики.

Ключевые слова: профилактика рака шейки матки, ВПЧ-тест, поверхностный плазмонный резонанс.

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки занимает одно из первых мест в мире по заболеваемости и смертности в перечне злокачественных новообразований у женщин. В Российской Федерации, приходится признать, ситуация с цервикальным раком в целом неудовлетворительная: заболеваемость 15,1 и смертность 5,39 на 100 000 женского населения в год с приростом уровня заболеваемости 24 % за предыдущие 10 лет [1]. При этом плоскоклеточный цервикальный рак (около 95 % случаев злокачественного поражения эпителия шейки матки) в отличие от большинства других онкозаболеваний практически абсолютно предотвратим. То обстоятельство, что обязательной причиной болезни является персистенция ВПЧ онкогенных типов, а естественное течение заболевания предусматривает многолетнюю латентную стадию в виде интраэпителиального поражения при легкой доступности шейки матки для профилактических, диагностических и лечебных вмешательств, дает возможность не допустить развития инвазивной карциномы в индивидуальном плане и значительно снизить показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки в женской популяции. Успехи вторичной профилактики рака шейки матки, связанные с планомерным внедрением систе-

мы цитологического скрининга в развитых странах и визуального скрининга в странах с низкими ресурсами системы здравоохранения, казалось бы, должны являться примером для подражания. Тем не менее, в Российской Федерации государственная программа профилактики рака шейки матки до сих пор не принята. «Пилотные» проекты внедрения скрининговых обследований женщин репродуктивного возраста и профилактической вакцинации школьниц в препубертате, проводимые в отдельных регионах нашей страны, обычно имели эпизодический характер и, будучи большей частью бессистемными, не могли дать ощутимого эффекта. Профилактика в основном оставалась делом индивидуальной инициативы лечащих врачей на местах и широкой кампании выборочной диспансеризации – неоднозначного наследия советской системы здравоохранения. С переходом экономики в 90-х годах прошлого века на «новые рельсы» Минздрав передал полномочия профилактической работы на места. Согласно приказу от 12 сентября 1997 г. № 270 «О мерах по улучшению организации онкологической помощи населению Российской Федерации» разработка мер профилактики рака шейки матки возлагалась на субъекты Федерации. Предполагалась ор-

THE CERVICAL CANCER PREVENTION SYSTEM IN RUSSIA: ARE GREAT CHANGES COMING?

I. E. Fadeev, S. I. Rogovskaya, T. N. Poletova, E. E. Mass

The purpose of this article is to review the state and prospects of the cervical cancer prevention in the Russian Federation. The provision of wide involvement of the risk population, appropriate screening regularity and high level of the lab-process quality is still cannot be achieved. The development of a brand-new surface plasmon resonance-based test for papillomavirus offers possibility to create an efficient and cost-effective system of the cervical cancer prevention.

Keywords: cervical cancer prevention, HPV-test, surface plasmon resonance.

ганизация в установленном порядке в амбулаторных учреждениях смотровых кабинетов, где силами специально обученного среднего медперсонала должен был осуществляться визуальный осмотр и забор цитологических мазков. Заболеваемость на тот период составляла 10,7, а смертность 5,1 на 100 000 [2]. В 2006 г. Приказ был отменен Минздравом, а заболеваемость раком шейки матки по стране оценивалась в 12,3, смертность – 4,97 на 100 000 [1], что указывало на неэффективность профилактической стратегии. Несмотря на общую мрачную картину, нельзя не отметить, например, достижение Республики Татарстан, где на основании приказа Министерства здравоохранения Республики от 18 августа 2005 г. № 780 «О совершенствовании мероприятий по профилактике и ранней диагностике онкологических заболеваний» внедрен системный цитологический скрининг у женщин с 18-летнего возраста и интервалом в 2 года с необходимыми расчетами сил и средств, а также целевым привлечением денег фонда ОМС. К 2010 г. в Татарстане достигнут прекрасный показатель охвата популяции риска – 77,9 % [3], что уже привело к снижению смертности от рака шейки матки на 27 % – с 5,2 до 3,8 в 2013 г. [4]. Напрашивается передача успешного опыта организации профилактических мероприятий на федеральный уровень, однако этого не происходит.

Ныне действующий приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», результаты которого формально еще рано оценивать, тем не менее оптимизма в плане профилактики рака шейки матки не вселяет. Приказ, в частности, вменяет женским консультациям: «организацию и проведение профилактических осмотров женского населения с целью раннего выявления гинекологических и онкологических заболеваний, ... проведение мероприятий в части информирования и повышения санитарной культуры населения по различным аспектам здорового образа жизни, укрепления репродуктивного здоровья женщин, профилактики инфекций, передаваемых половым путем». В каком виде, какими силами и на какие средства данные мероприятия надлежит проводить в приказе не уточняется. Зато исследования цитологических мазков с шейки матки стали обязательными для всех амбулаторных гинекологических больных наряду с кольпоскопией без указания кратности, т. е. при каждом обращении. Также исследования мазков на онкоцитологию обязательны при попадании женщин в гинекологический стационар, включая беременных в 1-м и 2-м триместре. Таким образом, вместо системной организованной программы фактически мы получаем так называемый оппортунистический скрининг без предварительных расчетов сил и средств, без учета реального охвата популяции с неравномерными случайными интервалами, без строгих методических установок, просто вмененный учреждениям здравоохранения всех уровней в дополнение к проводимой ими работе. В таких условиях, когда важнейшая задача воспринимается всеми участниками процесса в виде задачи сугубо побочной, крайне велика вероятность имитации профилактической работы. А рутинная кольпоскопия – исследование с очень низкой специфичностью, применяемая без показаний, в значительной степени повысит число

ненужных биопсий, особенно у молодых пациенток. Подозреваем, что в итоге количество медицинских услуг, как и стоимость медицинской помощи, в общем ожидаемо возрастет, но эффективность профилактики при этом останется чрезвычайно низкой.

Согласно рекомендациям ВОЗ 2014 г., отражающим успешную практику внедрения программ системной вторичной профилактики рака шейки матки в странах с серьезными различиями в ресурсах, отпущенных на решение данной задачи, национальные органы управления здравоохранением могут выбирать между цитологическим скринингом, визуальным скринингом и скринингом на носительство ВПЧ онкогенных типов в качестве базового исследования. Кроме того, коррективы программ вторичной профилактики могут быть необходимы в случаях проведения вакцинации против ВПЧ, относящейся к первичной профилактике заболевания [5].

Первичная профилактика цервикального рака долгое время была невозможна из-за незнания причины его возникновения. Сегодня, когда известна этиологическая роль ВПЧ онкогенных типов в развитии заболевания, программы широкой вакцинации девочек-подростков стала реальностью в некоторых развитых странах. Однако истинные клинические результаты этой профилактической работы в виде снижения заболеваемости и смертности от рака шейки матки (ожидается редукция до 70 % на фоне использования би- и квадριвалентной вакцины) будут очевидны только в отдаленной перспективе.

Вторичная профилактика – излечение заболевания на доклинической стадии включает в себя программы скрининга – широкого обследования женщин, считающих себя здоровыми, на предмет выявления скрытых патологических изменений в нижних отделах полового тракта. Наиболее успешные стратегии недавнего прошлого связаны с внедрением программ цитологического скрининга с последующим дообследованием скрин-положительных женщин в объеме кольпоскопии и биопсии и лечением выявленной преинвазивной патологии цервикального эпителия методами абляции или петлевой резекции.

Эффективная система включает строгие правила забора материала, фиксации, окраски, оценки препарата и формулировки заключения; требует надежного лабораторного обеспечения и строгого контроля качества цитологической диагностики; имеет возможности оповещения пациенток о результатах теста и привлечения к дальнейшей диагностике и лечению. Высокий уровень подготовки с последующим повышением квалификации и контрольным тестированием специалистов-цитологов – также необходимое условие надежной диагностики. При соблюдении всех перечисленных аспектов цитологический скрининг считается умеренно чувствительным, хотя и высокоспецифичным инструментом выявления тяжелых интраэпителиальных поражений. Относительно низкая чувствительность цитологического метода компенсируется повторными исследованиями в рамках программы с интервалом в 2–3 года с учетом многолетней продолжительности преинвазивной стадии развития цервикального рака.

В странах с уровнем ресурсов, недостаточным для внедрения широких цитологических скрининг-программ, согласно тем же рекомендациям ВОЗ успешно внедряются программы визуального скрининга.

Методика основана на том, что атипический плоский эпителий после обработки уксусной кислотой проявляется четко очерченной, длительно персистирующей белой зоной. Такие ацетобелые участки, прилежащие к границе эпителиев, хорошо видны невооруженным глазом – положительный визуальный тест [6]. Исследование легко выполнимо, дешево, не требует сложной лабораторной инфраструктуры. Результат известен сразу же, поэтому при положительном заключении, в рамках одного обращения можно провести лечение-коагуляцию либо петлевую экцизию зоны трансформации. Концепция профилактики за один визит – «выявление и лечение» значительно повышает комплаентность к терапии пациенток с положительным результатом теста в сравнении с практикой трех визитов для скрин-положительных при цитологическом скрининге [7–8].

Возможности клинического применения тестов на ВПЧ онкогенных типов в программах профилактики рака шейки матки были существенно ограничены.

В течение последних лет место исследования в системе профилактики рака шейки матки определяла его относительно высокая цена, необходимость сложного лабораторного обеспечения (что также малодоступно для большинства развивающихся стран), низкая специфичность в выявлении предраковых изменений и высокая распространенность транзиторной ВПЧ-инфекции среди молодежи. С точки зрения клинической эпидемиологии представляется рациональным сначала с помощью высокочувствительного теста выявить носительниц ВПЧ онкогенных типов, составляющих популяцию риска развития предрака и рака шейки матки, а потом прицельно заниматься этой сравнительно небольшой группой пациенток, проводя регулярную цитологическую оценку цервикального эпителия на предмет появления показаний к аблативным и резекционным вмешательствам. Но уже налаженная высоко-затратная система первичного цитологического скрининга в развитых странах долгое время не позволяла заменить эффективный PAP-тест на другое исследование, прежде всего по экономическим причинам, – молекулярные тесты на определение ВПЧ также недешевы, поэтому применялись в основном в качестве дополнительной опции для принятия решений в пограничных ситуациях.

Среди женщин студенческого возраста распространенность ВПЧ-инфекции по данным некоторых исследований достигает 70 % [9–10]. В молодом возрасте абсолютное большинство таких инфекций транзиторно [9, 11–13]. Приблизительно к возрасту 30 лет распространенность транзиторной ВПЧ-инфекции резко снижается. Персистенция вируса отмечается только у небольшого числа женщин, самоизлечение у которых не наступило. Очевидно, что самый простой способ отсеять основную массу транзиторных инфекций, – начинать обследовать на ВПЧ онкогенных типов женщин в возрасте, близком к 30 годам.

Преимущества исследования первичного скрининг-теста очевидны: 1) максимальная чувствительность по сравнению с другими методами скрининга; 2) низкая специфичность исследования в выявлении дисплазии компенсируется со временем – женщины с положительным результатом теста составляют популяцию высокого риска развития SIL в ближайшие 3–10 лет [14]; 3) возможность самостоятельного забора материала для исследования по письменной инструкции –

еще одно преимущество скрининг-теста на ВПЧ, полезное в условиях отсутствия специального персонала или при отказе от обычной процедуры вследствие физического и психологического дискомфорта. Ни цитологический, ни визуальный скрининг не может быть произведен без обычной гинекологической процедуры, предполагающей участие специалиста [15–16].

ВПЧ-тест давно используется в комбинированном анализе – жидкостной цитологии для определения дальнейшей тактики при пограничных цитологических данных. Впервые в США тестирование на ВПЧ онкогенных типов было официально одобрено FDA именно с целью сортировки пациенток с цитологическим заключением ASC-US по системе Bethesda. По данным целого ряда исследований за пограничными цитологическими данными в 5–20 % случаев можно ожидать гистологическое поражение тяжелой степени, в результате чего ВПЧ-положительных женщин направляют на дальнейшие исследования, а ВПЧ-отрицательные продолжают оставаться в группе общего скрининга [17].

До недавнего времени в распоряжении клиницистов имелись только два принципиальных аналитических метода лабораторного обнаружения ВПЧ в тканевых образцах, применяемых в различных модификациях.

Реакция гибридного захвата (hc – hybrid capture assay) построена на реакции гибридизации в растворе синтетических РНК-зондов, комплементарных вирусной ДНК с последующим захватом образовавшихся молекулярных гибридов специфическими мечеными антителами. Комплексы «антиген – антитело» проявляют способность к флуоресценции (маркер наличия вирусов), по интенсивности которой можно определить величину вирусной нагрузки – важного в клинического аспекта.

Полимеразная цепная реакция (PCR – polymerase chain reaction) построена на применении искусственной ДНК-полимеразы, которая обеспечивает амплификацию интересующих нуклеотидных последовательностей вирусных ДНК или РНК в образце ткани в десятки и сотни тысяч раз. Таким образом, теоретически тест может определять в материале единичные вирусные частицы. Появляется проблема перекрестных реакций, которая решается такими же количественными методами (определение клинически значимых концентраций вирусных частиц), как и при применении гибридного захвата [18–20]. Модифицированные реакции на базе ПЦР, выявляющие мРНК вируса, позволяют судить о биологической активности ВПЧ, что точнее отражает онкогенный потенциал инфекции, чем количество вирусных частиц в объеме ткани, но принципиальных технологических и ценовых отличий не имеют.

Ситуация с лабораторными возможностями кардинально изменилась в последние годы. Клинически испытаны и уже появились на рынке новые тест-системы, которые позволяют за значительно меньшие деньги осуществить диагностику на месте со значительно меньшими косвенными затратами на простом оборудовании без участия специально обученного персонала. Техническое решение построено на использовании эффекта плазмонного резонанса. Локализованным плазмонным резонансом в физике называют возбуждение поверхностного плазмона наноразмерных металлических структур на его резонансной частоте внеш-

ней электромагнитной волной, например, светом. При полном внутреннем отражении вдоль отражающей свет поверхности распространяется электромагнитная волна, скорость которой зависит от угла падения. Если при определенном угле падения скорость этой волны совпадет со скоростью поверхностного плазмона на поверхности металла, то условия полного внутреннего отражения нарушаются, и отражение перестанет быть полным, возникнет поверхностный плазмонный резонанс. Свойства локализованных плазмонов критически зависят от формы наночастиц, что позволяет настраивать систему их резонансов на эффективное взаимодействие со светом. Настроенная на определение ДНК ВПЧ такая система предельно точна, относительно проста, компактна и мобильна. При вполне сопоставимой диагностической точности цена такого исследования в клинических испытаниях, проведенных в КНР, оказалась на порядок ниже, чем затраты на выполнение традиционных молекулярных тестов [21].

С учетом простоты проведения оптического теста с помощью мобильного прибора, не требующего сложной лабораторной инфраструктуры, и низкой стоимости исследования не заставили себя ждать новые, поистине революционные рекомендации мирового масштаба Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) [22], хотя авторы скромно оговариваются, что данные рекомендации не заменяют, а только дополняют установки, имеющиеся на местах. Руководство предусматривает несколько различные стратегии в 4 типах систем в зависимости от уровня их ресурсов, но вне зависимости от экономических возможностей базовым скрининг-тестом становится исследование на выявление

ВПЧ. Различия касаются только кратности выполнения теста в течение жизни и нюансов последующей сортировки скрин-положительных пациенток. С полным текстом данного руководства можно ознакомиться на сайте ASCO (все права защищены) по ссылке www.asco.org/rs-cervical-cancer-secondary-prev-guideline. Через год в аналогичном ключе высказалось Служба профилактики США, дополнив рекомендации онкологов цитологическим скринингом в младшей возрастной группе с 21 года до 30 лет с интервалами 3 года [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нам представляется, что указанные разработки являются важным сигналом для внедрения наконец в нашей стране федеральной программы скрининга на основе первичного ВПЧ-тестирования с выделением специально для этой цели обученного среднего медицинского персонала (медсестры и акушерки), который на начальном этапе обеспечит максимальный охват женской популяции закрепленной территории, а в дальнейшем и явку на регулярное обследование скрин-положительных лиц. Программа должна предусматривать и обеспечивать использование современных средств связи и электронных баз данных регистратуры медицинских учреждений, жилищных контор, подразделений ФМС и местных органов власти, а при необходимости и служебного транспорта. Надзор за работой среднего персонала со стороны администрации женских консультаций или местных органов управления, а также последующая диагностика и лечение выявленных предраковых поражений не представляет проблемы в рамках имеющейся на сегодняшний день системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году: заболеваемость и смертность ; под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017. 250 с.
2. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 18–23.
3. Шакиров К. Т., Хасанов Р. Ш., Габитова С. Е., Раббаниев И. Ф., Нагуманов Э. В., Карпенко Л. Г. Организация скрининга рака шейки матки в Республике Татарстан // Поволж. онколог. вестн. 2012. № 4. URL: <http://oncovestnik.ru/>.
4. Аксель Е. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. 2015. № 1. С. 6–15.
5. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice ; 2-nd edition. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2014. 408 p.
6. Sankaranarayanan R., Wesley R. A practical manual on visual screening for cervical neoplasia. IARC Technical Publication No. 41. Lyon, France : IARC Press, 2003. 59 p.
7. Gaffikin L., Blumenthal P. D., Emerson M., Limpaphayom K. Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical-cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project : Royal Thai College of Obstetricians and Gynaecologists (RTCOC)/JHPIEGO Corporation Cervical Cancer Prevention Group // Lancet. 2003. Vol. 61. P. 814–820.
8. Denny L., Kuhn L., De Souza M., Pollack A., Dupree W., Wright T. C. Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial // JAMA. 2005. Vol. 294. P. 2173–2181.
9. Ho G. Y., Bierman R., Beaqrdsley L., Chang C. J., Burk R. D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women // N Engl J Med. 1998. Vol. 338. P. 423–428.
10. Wheeler C. M., Greer C. E., Becker T. M., Hunt W. C., Anderson S. M., Manos M. M. Short-term fluctuations in the detection of cervical human papillomavirus DNA // Obstet Gynecol. 1996. Vol. 88. P. 261–268.
11. Hildesheim A., Schiffman M. H., Gravitt P. E., Glass A. G., Greer C. E., Zhang T. et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women // J Infect Dis. 1994. Vol. 169. P. 235–240.
12. Evander M., Edlund K., Gustafsson A., Jonsson M., Karlsson R., Rylander E. et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study // J Infect Dis. 1995. Vol. 171. P. 1026–1030.

13. Moscicki A. B., Palefsky J. M., Smith G., Siboshski S., Schoolnik G. Variability of human papillomavirus DNA testing in a longitudinal cohort of young women // *Obstet Gynecol.* 1993. Vol. 82. P. 578–585.
14. Koutsky L. A., Holmes K. K., Critchlow C. W. et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection // *N Engl J Med.* 1992. Vol. 327 (18). P. 1272–1278.
15. Wright T. C. Jr., Oenny L., Kuhn L., Pollack A., Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer // *JAMA.* 2000. Vol. 283. P. 81–86.
16. Belinson J. L., Qiao Y. L., Pretorius R. G., Zhang W. H., Rong S. O., Huang M. N., et al. Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology // *Int J Gynecol Cancer.* 2003. Vol. 13. P. 819–826.
17. Wright T. C. Jr., Cox J. T., Massad L., Twiggs L. B., Wilkinson E. J. Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities : ASCCP-Sponsored Consensus Conference // *JAMA.* 2002. Vol. 287. P. 2120–2129.
18. Gravitt P. E., Burk R. D., Lorincz A., Herrero R. F., Hildesheim A., Sherman M. E. et al. A comparison between Real-Time Polymerase and Hybrid Capture 2 for human papillomavirus DNA quantitation // *Cancer Epidemiol Biom Prev.* 2003. Vol. 12. P. 477–484.
19. Schlecht N., Trevisan A., Duarte-Franco E., Rohan T. E., Ferenczy A., Villa L. L., et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia // *Int J Cancer.* 2003. Vol. 103. P. 519–524.
20. Van Duin M., Snijders P. J., Schrijnemakers H. F., Voorhorst F. J., Rozendaal L., Nobbenhuis M. A. et al. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance // *Int J Cancer.* 2002. Vol. 98. P. 590–595.
21. He X., Yang P., Wang H., Wang Y., Liu S. Human Papillomavirus Genotyping by Surface Plasmon Resonance-Based Test // *Clin Lab.* 2016. Vol. 62 (11). P. 2079–2084.
22. Jeronimo J. et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer : ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. Published online 12.10.2016. URL: <http://www.asco.org/rs-cervical-cancer-secondary-prev-guideline>.
23. Cervical Cancer: Screening. Rockville. MD: AHRQ. September 12, 2017. US Preventive Services Task Force Draft Recommendation Statement. URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фадеев Игорь Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: iefadeev@mail.ru.

Роговская Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; главный научный сотрудник ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России.

Полётова Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Масс Елизавета Евгеньевна – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

ABOUT THE AUTHORS

Igor E. Fadeev – PhD (Medicine), Associate Professor, Obstetrics and Gynecology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow; e-mail: iefadeev@mail.ru.

Svetlana I. Rogovskaya – Doctor of Science (Medicine), Professor, Obstetrics and Gynecology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Leading Researcher, National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology, Moscow.

Tatyana N. Poletova – PhD (Medicine), Associate Professor, Obstetrics and Gynecology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Elizaveta E. Mass – Student, Faculty of Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University).