

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-46-51>

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

ЛЕБЕДЕВА Е.А.^{1*}, ГОНЧАРОВ А.Е.^{1,2}, РИЩУК С.В.¹, ДУШЕНКОВА Т. А.¹
МОХОВ А.С.¹, ПРОСКУРЯКОВА Т.С.¹, КИСЕЛЕВ А.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Комплексная эпидемиологическая оценка факторов, влияющих на результативность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при лечении бесплодия в медицинских организациях Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. Оценивалась эффективность программ ВРТ в репродуктивных центрах Санкт-Петербурга на основе базы данных городского центра лечения бесплодия за 2013–2017 годы. Исследование по дизайну «случай-контроль» проведено по данным ретроспективного анализа 843 карт пациентов, обратившихся в один из репродуктивных центров Санкт-Петербурга в период 2014 – 2017 г.г., а также анкетирования и углубленного клинического обследования 129 пар перед проведением ЭКО.

Результаты. К числу выявленных факторов риска ненаступления беременности относятся факторы, связанные с изменением состава микробиоты женской репродуктивной системы: наличие нарушений нормального микробиоценоза влагалища (ОШ = 7,5 (95% ДИ 1,04 – 54,1)), выявление *Trichomonas vagi-*

nal методом посева (ОШ = 2,6 (95% ДИ 1,12 – 6,4)), а также факторы, связанные с образом жизни пациентов, в частности систематическое курение (ОШ = 2,6 (95% ДИ 1,0 – 6,5)).

Заключение. Оптимизация обследования пар перед проведением экстракорпорального оплодотворения позволит минимизировать количество неудачных циклов ВРТ и позволит увеличить их эффективность. С учетом выявленных факторов риска одним из направлений профилактики бесплодия должно стать формирование у населения приверженности здоровому образу жизни, включая отказ от курения.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, вспомогательно-репродуктивные технологии, инфекционные факторы, неинфекционные факторы

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-315-90127- «Аспиранты»

Для цитирования:

Лебедева Е.А., Гончаров А.Е., Рищук С.В., Душенкова Т.А., Мохов А.С., Проскуракова Т.С., Киселев А.В. Факторы, влияющие на результативность вспомогательных репродуктивных технологий в медицинских организациях Санкт-Петербурга. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-46-51>

*Корреспонденцию адресовать:

Лебедева Екатерина Андреевна, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, д. 41. E-mail: doctorlebedeva@mail.ru
© Лебедева Е.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

FACTORS AFFECTING THE EFFECTIVENESS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN ST. PETERSBURG MEDICAL ORGANIZATIONS

EKATERINA A. LEBEDEVA^{1**}, ARTEMY E. GONCHAROV^{2,1}, SERGEY V. RISCHUK¹, TATYANA A. DUSHENKOVA¹, ALEXEY S. MOKHOV¹, TATYANA S. PROSKURYAKOVA¹, ANATOLIY V. KISELEV¹

¹Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Aim. Comprehensive epidemiological assessment of factors affecting the effectiveness of the infertility treatment in medical organizations of St. Petersburg.

Materials and Methods. The effectiveness of assisted reproductive technology programs in St. Petersburg reproductive centers was evaluated by analyzing the respective database for infertility treatment in 2013-2017. We retrospectively examined 843 patient records that were submitted to one of the St. Petersburg reproductive centers in 2014-2017 with the following survey and in-depth clinical examination of 129 couples before in vitro fertilisation.

Results. Risk factors of infertility included vaginal dysbiosis (OR = 7.5 (95% CI 1.04-54.1)), *Trichomonas vaginalis* infection (OR= 2.6 (95%

CI 1.12 – 6.4)), and smoking (OR = 2.6 (95% CI 1.0 – 6.5)).

Conclusion. Optimised screening of couples before in vitro fertilisation may increase the effectiveness of assisted reproductive technology programs. Stimulation of the population's commitment to a healthy lifestyle including non-smoking policy should be one of the main directions to prevent infertility.

Keywords: reproductive health, assisted reproductive technology, infectious factors, non-infectious factors.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research, project number 19-315-90127.

◀ English

For citation:

Ekaterina A. Lebedeva, Artemy E. Goncharov, Sergey V. Rischuk, Tatyana A. Dushenkova, Alexey S. Mokhov, Tatyana S. Proskuryakova, Anatoliy V. Kiselev. Factors affecting the effectiveness of assisted reproductive technologies in St. Petersburg's medical organizations. *Fundamental and clinical medicine*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-46-51>

**Corresponding author:

Ekaterina A. Lebedeva, 12, Academician Pavlov street, Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation, E-mail: doctorlebedeva@mail.ru
© Ekaterina A. Lebedeva et al.

Введение

Сложная демографическая ситуация в Российской Федерации определяет актуальность вопросов обеспечения репродуктивного здоровья, в связи с чем профилактика и лечение репродуктивно-значимых заболеваний является одним из приоритетных направлений государственной политики [1]. Решение указанной проблемы невозможно без применения современных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), одним из видов которого яв-

ляется экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Значение данного вмешательства в лечении бесплодия ежегодно возрастает, и в настоящее время оно является основным в лечении бесплодия [2]. При этом, несмотря на то, что методика выполнения ЭКО апробирована сотнями тысяч выполненных циклов не только в России, но и в мире, эффективность его остается на относительно низком уровне (30–40%) [3–5]. Поэтому большую ценность приобретают исследования, посвященные изучению фак-

торов, влияющих на эффективность ВРТ в различных популяциях.

Цель исследования

Провести комплексную эпидемиологическую оценку факторов, влияющих на результативность ВРТ при лечении бесплодия в медицинских организациях Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

В ходе исследования оценивалась эффективность программ ВРТ в репродуктивных центрах Санкт-Петербурга по данным базы данных городского центра лечения бесплодия за 2013–2017 годы. Оценивалась частота наступления клинической беременности на 100 начатых циклов с овариальной стимуляцией в программах ВРТ («на цикл») или на 100 циклов с переносом эмбрионов («на перенос»).

Исследование включало в себя ретроспективный анализ 843 карт пациентов, обратившихся в один из репродуктивных центров Санкт-Петербурга в период 2014–2017 гг. Был проанализирован ряд возможных факторов риска негативных исходов ВРТ (возраст пациентки, ИМТ, гинекологические операции и инфекций, передающихся половым путем в анамнезе, гормональный статус).

С целью поиска дополнительных факторов, влияющих на результативность ВРТ, было организовано исследование «случай-контроль» которое включало в себя анкетирование 129 пар перед проведением ЭКО и ряд исследований, направленных на поиск маркеров урогенитальных инфекций (герпес-вирусные инфекции, трихомоноз, хламидиоз) и оценку состояния дисбиоза влагалища. Перед включением в исследование пары прошли клиническое обследование в соответствии с приказом МЗ № 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Анкета для пар содержала вопросы о наличии экспозиции к ряду предполагаемых факторов, влияющих на исходы ВРТ (перенесенные гинекологические операции, перенесенные инфекционные заболевания, оценка менструального цикла, употребление алкоголя, курение, полноценность и сбалансированность питания, психоэмоциональная нагрузка).

Серологические исследования включали в себя определение иммуноглобулинов классов IgA и IgG к *Chlamidia trachomatis*, а также иммуно-

глобулинов класса G и M к предранним белкам цитомегаловируса и вирусам герпеса 1, 2 типа с помощью наборов для иммуноферментного анализа «ВекторБест» (РФ) и «NovaТес» (ФРГ).

Для оценки качественного и количественного состава микроорганизмов биоценоза влагалища использовался набор реагентов «Фемофлор-16» («НПО ДНК-технология», Россия). Выявление *Trichomonas vaginalis* в вагинальных мазках проводили методом посева материала на селективную питательную среду *Trichomonas Modified CPLM Medium* (Hi-Media, Индия) с дальнейшим подтверждением наличия трихомонад микроскопированием неокрашенного препарата. Оценка статистической значимости взаимосвязи факторов риска и исходов ВРТ была проведена с помощью программного пакета EpiInfo, версия 7.0.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в репродуктивных центрах Санкт-Петербурга частота наступления клинической беременности варьировала от 34,02 (95% ДИ 30,79 – 37,36) в 2013 до 31,65 (95% ДИ 30,20 – 33,12) в 2017 г. в расчете на цикл и от 35,35 (95% ДИ 32,02 – 38,78) в 2013 г. до 37,62 (95% ДИ 35,97 – 39,28) в 2017 г. в расчете на перенос эмбриона. Таким образом, несмотря на некоторые колебания показателей в период с 2013 по 2017 гг., достоверно значимых изменений в результативности ЭКО выявлено не было, часть циклов не была завершена переносом эмбрионов.

Следует отметить, что частота наступления родов в результате проведения циклов ВРТ ниже частоты наступления клинической беременности. В 2017 г. частота наступления родов составила в расчете на цикл 24,0 (95% ДИ 22,83 – 25,19), а в 2013 г. – 28,21 (95% ДИ 25,16 – 31,41), в 2017 г. частота наступления родов на перенос эмбриона составила 27,36 (95% ДИ 26,05 – 28,69), а в 2013 г. – 29,31 (95% ДИ 26,16 – 32,61).

Несмотря на усовершенствование методов ВРТ и обучение персонала клиник всем современным методикам, эффективность ВРТ остается достаточно низкой.

При анализе карт пациентов установлено, что для проведения процедур ВРТ в 2014–2017 годах обращались, главным образом, пары с трубно-перитонеальным и мужскими факторами бесплодия, данные формы патологии преобладали в парах с женщинами в возрасте до 35 лет, 36–40 лет и 41–43 года. Основную долю

(39,6%) пациенток составили женщины с продолжительностью бесплодия 4–6 лет от момента постановки диагноза, у 12,1% пациенток заболевание продолжалось более 10 лет.

Ранее продемонстрировано, что вероятность рождения ребенка на 1 перенос эмбриона у женщин младше 35 лет составляет около 41%, в возрасте 35–37 лет – 35%, для возрастной группы 38–40 лет – 25%, 41–42 лет – 15%, 43 лет – 6% и ниже 3% для женщин старше 43 лет [6].

Однако в нашем исследовании возраст пациентки, превышающий 40 лет, не являлся статистически значимым фактором риска как для ненаступления беременности так и для невынашивания беременности, после проведения циклов ВРТ, что может быть связано с локальными особенностями исследованной популяции.

Согласно результатам некоторых исследований при нарушении микробиоценоза влагалища частота наступления беременности у женщин после проведения циклов ВРТ снижается в 3 раза по сравнению с пациентками с нормальным биоценозом [7, 8]. В нашем исследовании, включающем в себя углубленное обследование пар, наличие нарушений нормального микробиоценоза влагалища также явилось фактором риска ненаступления беременности (ОШ = 7,5 (95% ДИ 1,04 – 54,1)). Данные микробиоценозические нарушения могут быть результатом перенесенной или персистирующей урогенитальной инфекции. Нами была установлена взаимосвязь между высеваем *Trichomonas vaginalis* и ненаступлением клинической беременности (ОШ = 2,6 (95% ДИ 1,12 – 6,4)). Следует отметить, что бессимптомно протекающая инфекция в репродуктивном тракте женщин может приводить к нарушению имплантации эмбриона [9]. В то же время наше исследование не подтвердило негативного влияния на исход ВРТ хламидийной и герпес-вирусных инфекций, в частности, не выявлено взаимосвязи с данным инфекционным фактором (наличие IgA к *Chlamidia trachomatis* (ОШ = 2,06 (95% ДИ 0,42 – 9,83)), наличие IgG к *Chlamidia trachomatis* (ОШ = 2,06 (95% ДИ 0,43 – 9,83))), наличием антител к предранним белкам цитомегаловируса (ОШ =

1,97 (95% ДИ 0,92 – 4,25)) и антител к предранним белкам вирусов герпеса 1, 2 типа (ОШ = 2,3 (95% ДИ 0,48 – 10,82)).

При анализе данных анкетирования было показано, что на ненаступление клинической беременности в циклах ВРТ оказывает влияние такого фактора, как «регулярное курение женщины» (ОШ = 2,6 (95% ДИ 1,0 – 6,5)). Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что нейроэндокринная регуляция оварийно-менструального цикла и репродуктивной функции в целом, гаметогенез, оплодотворение, имплантация представляют собой процессы, весьма чувствительные к воздействию экзогенных факторов [10], в частности курение нарушает процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки [11].

Кроме того, в настоящем исследовании отмечена статистически значимая взаимосвязь отмечаемой женщинами «большой психоэмоциональной нагрузки» и ненаступления клинической беременности в циклах ВРТ (ОШ = 3,4 (95% ДИ 1,3 – 9,2)). Отмечено, что психологический фактор (стресс) может негативно повлиять на результат ВРТ [12].

Заключение

Настоящее исследование в целом подтвердило значимость изменений микробиома женской репродуктивной системы, включая дисбиотические состояния, обусловленные инфекциями, передающимися преимущественно половым путем (трихомониаз) в качестве фактора риска не наступления беременности при процедуре ЭКО. Оптимизация обследования пар позволит минимизировать количество неудачных циклов ВРТ и позволит увеличить их эффективность. Кроме того, с учетом выявленных модифицируемых факторов риска представляется, что при реализации государственных программ, направленных на профилактику репродуктивной патологии, следует учитывать важность формирования у населения приверженности здоровому образу жизни (включающему, в частности, отказ от курения).

Литература / References:

1. Указ Президента Российской Федерации от 09.10.2007 г. № 1351. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года // Сайт Президента России. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/26299> (дата обращения: 27.11.2020). [Decree of the President of the Russian Federation No. 1351 of 09.10.2007. About approval of the concept of demographic policy in the Russian Federation for the period up to 2025 // Website of the President of Russia. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/26299> (access date: 27.11.2020).]
2. Протопопова Н.В., Долбина А.Ю. Особенности течения беременности и родов в зависимости от метода лечения

- бесплодия. *Сибирский медицинский журнал*. 2007;4: 69–72. [Protoporova NV, Dolbina AU. Particularly of pregnancy and labor independent on infertility treatment. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;4: 69–72. (In Russ.).]
3. Кошик Д.А. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на клиническое течение беременности. *Вестник репродуктолога*. 2009;7: 51–57. [Koshik D.A. Influence of assisted reproductive technologies on the clinical course of pregnancy. *Vestnik reproduktologa*. 2009;7: 51–57. (In Russ.).]
 4. Лискович В.А., Кеда Л.Н., Пальцева А.И. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных, рожденных от матерей, перенесших экстракорпоральное оплодотворение. *Репродуктивное здоровье в Беларуси*. 2009;6: 53–58. [Liskovich VA, Keda LN, Pal'tseva AI. Features of the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns born to mothers who have undergone in vitro fertilization. *Reproduktivnoye zdorov'ye v Belarusi*. 2009;6: 53–58. (In Russ.).]
 5. Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуршалина А.В. Роль наследственных и приобретенных факторов риска развития тромбофилии в программах ВРТ. *Вестник Российского университета дружбы народов*. 2009; 95-100 [Okhtyrskaya TA, Yavorovskaya KA, Shurshalina AV. The role of hereditary and acquired risk factors for thrombophilia in ART. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov*. 2009; 95-100 (In Russ.).]
 6. Савельева Г.М., Клименко П.А., Карева Е.Н., Каппушева Л.М., Клименко М.П., Сукновалова М.В., Бехбудова Л.Х. Способ прогнозирования наступления беременности у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, в стандартном длинном протоколе. *Лечащий врач*. 2013;3:46-51 [Savel'yeva GM, Klimentko PA, Kareva YN, Kappusheva LM, Klimentko MP, Suknovalova MV, Bekhbudova LH. A method for predicting pregnancy in patients included in the in vitro fertilization program in a standard long protocol. *Lechashchiy vrach*. 2013;3:46-51 (In Russ.).]
 7. Белобородов С. М., Анкирская А. С., Леонов Б. В., Фурсова С. А. Микроэкология влагалища и частота беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. *Акушерство и гинекология*. 2001;3:29–32 [Beloborodov S. M., Ankirskaya A. S., Leonov B. V., Fursova S. A. Microecology of the vagina and pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2001;3:29–32 (In Russ.).]
 8. Доброхотова Ю.Э., Луценко Н.Н., Зимица О.А. Невынашивание беременности. Роль генов репарации ДНК. *Акушерство и гинекология*. 2015; 9: 5-13 [Dobrokhotova Yu.E., Lutsenko N.N., Zimina O.A. Miscarriage. The role of DNA repair genes. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 9: 5-13 (In Russ.).]
 9. Falcone T. Future directions and development in reproductive surgery //International Congress Series. – Elsevier, 2004. – Vol. 1266. – P. 107-110.
 10. Caserta D., Mantovani A., Marci R. et al. Environment and women's reproductive health. *Hum. Reprod. Update*. 2011; 17 (3): 418–33.
 11. Chollat-Traquet, Claire M & World Health Organization. (1992). Women and tobacco / Claire Chollat-Traquet. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37510>.
 12. Meldrum, D.R. Lightening the burden of care in assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2016;144–1145. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.016>

Сведения об авторах

Лебедева Екатерина Андреевна, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: статистическая обработка полученных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-9547-0192

Гончаров Артемий Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ Институт экспериментальной медицины (197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12); профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: организация исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0071-404X

Ришук Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: организация исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-9993-7543

Authors

Dr. Ekaterina A. Lebedeva, MD, PhD student, Department of Epidemiology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9547-0192

Prof. Artemy E. Goncharov, MD, DSc, Head of laboratory of functional genomics and proteomics of microorganisms, Institute of Experimental Medicine (12, Akademika Pavlova Street, St. Petersburg, 197376, Russian Federation); Professor, Department of Epidemiology, Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Federation (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0071-404X

Dr. Sergey V. Rischuk, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation.)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9993-7543

Dr. Tatyana A. Dushenkova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Public Health and Health Management, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2514-7143

Душенкова Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия).

Вклад в статью: написание текста статьи.

ORCID: 0000-0002-2514-7143

Мохов Алексей Сергеевич, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: анализ полученных результатов.

ORCID: 0000-0002-1519-5299

Проскурякова Татьяна Сергеевна, ординатор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0002-7967-2517

Киселев Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической медицины и охраны здоровья ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: организация исследования.

ORCID: 0000-0003-1893-2255

Dr. Alexey S. Mokhov, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street., St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: analyzed the data.

ORCID: 0000-0002-1519-5299

Dr. Tatyana S. Proskuryakova, MD, Resident, Department of Epidemiology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street., St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: collected the data.

ORCID: 0000-0002-7967-2517

Dr. Anatoly V. Kiselev, MD, DSc, Professor, Department of Preventive Medicine and Health Protection, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street., St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-7967-2517

Статья поступила: 15.02.2020г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 15.02.2020

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.