АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.062-067

Транзиторный дефицит антитромбина во время беременности у женщины с репродуктивными потерями в анамнезе

Бузян Л.О.¹, Чулков В.С.²

¹ ООО «МедИнСервис», центр репродукции и генетики «Нова Клиник»
Россия, 119048, Москва, ул. Усачева, д. 33, стр. 4

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Резюме

Дефицит антитромбина ассоциирован с высоким риском тромботических событий и акушерских осложнений. Нередко неблагоприятный исход беременности наступает даже на фоне применения антитромботической терапии. Мы представляем случай успешного завершения беременности на фоне впервые выявленного дефицита антитромбина у женщины с репродуктивными потерями в анамнезе без тромботического анамнеза. После родов уровень антитромбина восстановился до нормальных значений.

Ключевые слова

Беременность, дефицит антитромбина, невынашивание беременности.

Статья поступила: 12.04.2018 г.; в доработанном виде: 07.05.2018 г.; принята к печати: 04.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бузян Л.О., Чулков В.С. Транзиторный дефицит антитромбина во время беременности у женщины с репродуктивными потерями в анамнезе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (2): 62-67. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.062-067.

Transient deficiency of antithrombin during pregnancy in a woman with a history of reproductive losses

Buzyan L.O.¹, Chulkov V.S.²

¹ LLC «MedInService», Center of Reproduction and Genetics «Nova Clinic»
33, str 4, ul. Usacheva, Moscow, 119048, Russia

² South-Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
64, ul. Vorovskogo, Chelyabinsk, 454092, Russia

Summary

Antithrombin deficiency is associated with a high risk of thrombotic events and obstetric complications. Even under an antithrombotic therapy, adverse pregnancy outcomes may occur. We present a case of successful pregnancy completion in a woman with newly diagnosed antithrombin deficiency and a history of miscarriages without thrombotic events. In the postpartum period, her antithrombin level restored to normal.

Key words

Pregnancy, antithrombin deficiency, miscarriage.

Received: 12.04.2018; **in the revised form:** 07.05.2018; **accepted:** 04.06.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Buzyan L.O., Chulkov V.S. Transient deficiency of antithrombin during pregnancy in a woman with a history of reproductive losses. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (2): 62-67 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.062-067.

Corresponding author

Address: 33, str 4, ul. Usacheva, Moscow, 119048, Russia.
E-mail: liduhe@inbox.ru (Buzyan L.O.).

Введение

Антитромбин III (AT-III) – наиболее важный плазменный ингибитор активированных факторов коагуляции. Первичной мишенью является тромбин с последующим ингибированием свободных VII, IX, X факторов коагуляции. Известны как качественные дефекты, так и количественные дефициты AT-III. Частота наследственного дефицита является относительно редкой (1:10 000), чаще встречается приобретенная недостаточность.

Количественный дефицит AT-III наследуется по аутосомно-доминантному типу и впервые был описан O. Egeberg в 1965 г. Порядка 2–4% случаев тромботических эпизодов, случившихся в возрасте до 50 лет, коррелируют с генетическим дефицитом AT-III [1]. Большинство пациентов – гетерозиготные носители с количественными уровнями AT-III около 50% от нормальных значений. Гомозиготный тип несовме-

стим с жизнью (тяжелый венозный тромбоз сразу после рождения).

Выделяют следующие типы дефицита антитромбина [2].

Тип I – низкая активность в сочетании со снижением антигенного уровня:

- Ia – снижение синтеза/усиление распада нормального антитромбина (точечные мутации);
- Ib – снижение уровня нормальной молекулы антитромбина.

Тип II – сниженная функциональная активность при нормальном антигеном уровне антитромбина:

- IIa – снижение антитромбиновой и гепарин-связывающей активности (Про429Лей);
- IIb – нарушение антитромбиновой активности (Сер394Лей, Ала384Про);
- IIc – нарушение только связывания гепарина (Арг47Цис, Про41Лей).

У гетерозиготных пациентов с семейным дефицитом АТ-III типа I наблюдался рецидивирующий тромбоз, тогда как у пациентов с дефицитом II типа не было увеличенной частоты тромбоза, хотя в литературе были описаны случаи, когда потомки этих пациентов переносили тромбозы в возрасте до 20 лет [3].

Приобретенный дефицит АТ-III наблюдается при циррозе, раке печени, недоношенности, ДВС-синдроме, тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), окклюзивных заболеваниях сосудов, оперативных вмешательствах, нефротическом синдроме, злокачественных опухолях, сепсисе, преэклампсии, заболеваниях желудочно-кишечного тракта (сосудистого, воспалительного генеза), недостатке питания, приеме L-аспарагиназы или комбинированных гормональных контрацептивов, химиотерапии, политравматизме, тяжелых интоксикациях, гепаринотерапии, плазмаферезе, гемодиализе [2].

Дефицит антитромбина считается одной из наиболее клинически значимых тромбофилий. Отношение шансов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) по сравнению с пациентами без тромбофилии составляет 16,3 [4, 5].

У некоторых пациентов тромбоз глубоких вен и ТЭЛА возникают при уровне активности антитромбина 50–70%; однако в ряде случаев даже при более низком уровне тромбоз не развивается.

В акушерской практике, помимо риска тромботических событий, имеют высокую значимость невынашивание беременности и акушерские осложнения, ассоциированные с тромбофилией. Систематический обзор и метаанализ с включением более 41000 беременных показал: дефицит антитромбина занимает 3 место по величине относительного риска ВТЭО (9,5; ДИ 1,6–31,9) после гомозиготного носительства мутации Лейден (35,8; ДИ 0,4–137,8) и сочетания гетерозиготного носительства мутаций Лейден и протромбина G20210A (21,2; ДИ 1,6–89,0). Абсолютный риск ВТЭО у беременных с дефицитом антитромбина составляет 16,6% (ДИ 0–45,1%). Исследователи делают вывод о необходимости профилактики ВТЭО у таких пациенток во время беременности и в послеродовом периоде [6].

Риск невынашивания беременности при дефиците антитромбина остается высоким даже в случае применения антитромботической терапии [7]. Кроме того, для данной группы пациенток описан более высокий риск внутриутробной задержки роста плода, преэклампсии, отслойки плаценты [8].

Представляемый нами клинический случай интересен тем, что дефицит антитромбина был диагностирован у пациентки без личного и семейного тромботического анамнеза с историей невынашивания беременности, впервые подтвержденного только во время 5 беременности. С учетом отсутствия других подтвержденных причин невынашивания, в частности, иных значимых тромбофилических состояний, именно

дефицит антитромбина был интерпретирован нами как непосредственный причинный фактор репродуктивных потерь.

Клинический случай

Пациентка Д. впервые обратилась на консультацию в клинику ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» МЗ РФ в 2014 г. в возрасте 27 лет на этапе планирования беременности. В анамнезе: 2 неразвивающиеся беременности (в 2012 г. – на сроке 8 недель, в 2013 г. – на сроке 5–6 недель).

Гинекологически здорова. Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит В минимальной степени активности с 18 лет. Рост 161 см, масса тела 65 кг, индекс массы тела 23,4 кг/м². Вредные привычки отрицает, варикозного расширения вен не выявлено, комбинированные гормональные контрацептивы не принимала.

Семейный анамнез: бабушка по линии матери умерла от ТЭЛА в пожилом возрасте (после 70 лет); у двоюродной сестры по линии матери единственная беременность закончилась регрессом.

На прегравидарном этапе была обследована на предмет нарушений в системе гемостаза.

Скрининг на антифосфолипидный синдром: волчаночный антикоагулянт коагуляционным методом, антитела к кардиолипину (IgM, IgG), антитела к β_2 -гликопротеину (IgM, IgG) – в пределах референсных значений.

Анализ полиморфизмов генов: PAI-1 (675 4G/4G) – «мутантная» гомозигота, FGB 455 G/A – гетерозигота, MTRR Ile22Met – гетерозигота.

Содержание протеинов С и S – в пределах нормальных значений.

Уровень гомоцистеина – 12 мкмоль/л.

С целью коррекции гипергомоцистеинемии на прегравидарном этапе был назначен комбинированный препарат ангиовит (фолиевая кислота – 5 мг, пиридоксина гидрохлорид – 4 мг, цианокобаламин – 0,006 мг); после 1 месяца приема уровень гомоцистеина снизился до 8 мкмоль/л, после чего пациентка вступила в фертильный цикл.

Беременность наступила на второй месяц отсутствия контрацепции. Уровень гомоцистеина на фоне приема ангиовита в дозе 1 таблетка в сутки составил 6,5 мкмоль/л на ранних сроках беременности. На сроке 6 недель была выполнена гемостазиограмма, отклонений от гестационных норм выявлено не было (**табл. 1**). Однако с учетом отягощенного акушерского анамнеза было принято решение о назначении профилактических доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

Пациентка получала надрупарин кальция в дозе 2850 ЕД в сутки с 6 по 8 неделю беременности. Затем был назначен дезагрегант дипиридамол (25 мг по 1 таблетке 3 раза в день) с 8 по 14 неделю гестации, когда был проведен очередной контроль гемостазиограммы (**табл. 1**). Было диагностировано умеренно выраженное гиперкоагуляционное состояние: повышение содержания растворимых фибрин-мономер-

Таблица 1. Динамика показателей гемостазиограммы пациентки Д. во время первой успешно завершившейся беременности (2014 г.).

Table 1. Hemostatic parameters in patient D. during her first successfully completed pregnancy (2014).

Показатель / Parameter	Срок гестации (неделя) / Gestation age (week)			
	6	14	18-19	24-25
РФМК (мг%) / Soluble fibrin monomer complex (mg%)	< 3,5	11	9	11
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	2,83	5,92	4,84	4,84
Активированное частичное тромбопластиновое время (с) / Activated partial thromboplastin time (s)	30,9	29,2	26,8	32,1
Антитромбин (%) / Antithrombin (%)	103,6	82,4	83,7	93,4
Агрегация тромбоцитов спонтанная (%) / Spontaneous platelet aggregation (%)	0,17	0,07	0,11	1,29
Агрегация тромбоцитов с АДФ (%) / ADP-induced platelet aggregation (%)	69,4	68,1	61,4	44
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%) / Collagen induced platelet aggregation (%)	56,7	74,6	56,4	43,4
Агрегация тромбоцитов с адреналином (%) / Adrenaline induced platelet aggregation (%)	68,4	78,9	68,4	70,5
Принимаемые препараты / Medications	Надропарин 2850 ЕД / Nadroparin 2859 IU	АСК 75 мг / ASA 75 mg	АСК 75 мг / ASA 75 mg	АСК 75 мг / ASA 75 mg

ных комплексов (РФМК) и фибриногена, незначительное снижение активности антитромбина. Дипиридамол был заменен на ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75 мг в сутки, от назначения НМГ было решено воздержаться. Продолжалось динамическое наблюдение за течением беременности и состоянием гемостаза.

В дальнейшем гемостазиограмму исследовали на сроке 18-19 недель – содержание РФМК и фибриногена не выходило за рамки гестационных норм, тенденции к дальнейшему снижению уровня антитромбина не наблюдали. Пациентка продолжила прием АСК. Значение гомоцистеина на сроке 18-19 недель составило 6,5 мкмоль/л, после 20 недель – 4 мкмоль/л, ангиовит был отменен. На сроке 24-25 недель все показатели гемостазиограммы, включая антитромбин, были нормальными.

Течение беременности было физиологическим, в стандартные сроки выполняли ультразвуковые скрининги с доплерометрией. Отсутствовали признаки угрожающего выкидыша, плацентарной недостаточности и угрозы преждевременных родов (на фоне параллельного приема прогестагенов до 25-26 недель гестации). Суммарная прибавка массы тела за всю беременность составила 10 кг.

На сроке 41 неделя было выполнено кесарево сечение (первичная слабость родовой деятельности), рождена девочка массой 3770 г, 54 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов.

Через год, в 2015 г., наступила следующая беременность. С малого срока (5 недель гестации) была начата профилактическая антикоагулянтная терапия –

надропарин кальция 2850 ЕД в сутки, которая продолжалась до 12 недели гестации. С 12 недель пациентка самостоятельно отменила надропарин, начала прием АСК 75 мг в сутки, контроль гемостазиограммы не был выполнен в назначенный срок. Исход – антенатальная гибель морфологически нормального плода на сроке 17 недель.

Были даны рекомендации повторить скрининг на антифосфолипидный синдром, проконтролировать на прегравидарном этапе уровень гомоцистеина, начать прием профилактических доз НМГ с ранних сроков беременности.

Очередная беременность наступила в 2017 г. С малого срока пациентка получала бемипарин 2500 ЕД в сутки, фолиевую кислоту в профилактических дозах (уровень гомоцистеина не превышал 6,5 мкмоль/л), прогестагены. На сроке 5 недель по результатам гемостазиограммы (табл. 2) была обнаружена тенденция к снижению уровня антитромбина до 79%, остальные показатели были в пределах нормы. Однако на сроке 13 недель уровень антитромбина составил 59%, а по результатам дублирующего обследования в другой лаборатории – 71,2%.

Был установлен диагноз: Беременность 13-14 недель. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Хронический вирусный гепатит В минимальной степени активности. Протромботическое состояние гемостаза на фоне дефицита антитромбина. Носительство генетических полиморфизмов (PAI-1 в гомозиготной форме).

Доза бемипарина была увеличена до 3500 ЕД в сутки, с 14 недель к лечению добавлена АСК 100 мг в сутки.

Таблица 2. Динамика показателей гемостазиограммы пациентки Д. во время второй успешно завершившейся беременности (2017 г.).**Table 2.** Hemostatic parameters in patient D. during her second successfully completed pregnancy (2017).

Показатель / Parameter	Срок гестации (неделя) / Gestation age (week)							38 сутки после родов / 38 days postpartum
	5	13	14	20	24	32	35	
РФМК (мг%) / Soluble fibrin monomer complex (mg%)	3	5	10	5,5	6,5	10	13	7,5
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	3,3	3,3	4,45	3,4	4,1	4,5	5,1	2,9
Активность протромбина по Квику (%) / Quick's prothrombin activity	82,4	74,1		87,8	85	78,6	81,3	92,9
Активированное частичное тромбопластиновое время (с) / Activated partial thromboplastin time (s)	30,1	26,4	29,5	29,6	28,2	28,6	27,5	28,6
Антитромбин (%) / Antithrombin (%)	79,5	59	71,2	62,4	68,1	65,1	66,5	68,1
Плазминоген (%) / Plasminogen (%)	105,3	122,3	–	125,4	170,3	184,3	195,1	85,6
Агрегация тромбоцитов спонтанная (%) / Spontaneous platelet aggregation (%)	2	2	0,67	4	4	2	0	3
Агрегация тромбоцитов с АДФ (%) / ADP-induced platelet aggregation (%)	75	73	84,1	61	63	71	67	66
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%) / Collagen induced platelet aggregation (%)	71	80	82,3	66	75	86	68	71
Агрегация тромбоцитов с адреналином (%) / Adrenaline induced platelet aggregation (%)	80	74	76,7	20	20	24	27	89
Д-димер (нг/мл) / D-dimer (ng/ml)	112	299	–	693	1032	733	924	
Принимаемые препараты / Medications	Бемипарин 2500 ЕД / Bemiparin 2500 IU			Бемипарин 3500 ЕД, АСК 100 мг / Bemiparin 3500 IU, ASA 100 mg				Бемипарин 2500 ЕД / Bemiparin 2500 IU

Примечание: дефицит антитромбина сохранялся на протяжении всей беременности и послеродового периода.

Note: antithrombin deficiency persisted throughout the entire pregnancy and postpartum period.

В дальнейшем лабораторный контроль был проведен на сроке 20 недель: уровень антитромбина составил 62%. С учетом физиологического течения беременности и отсутствия отклонений от нормы по результатам второго ультразвукового скрининга и доплерометрии лечение было продолжено в прежних дозах.

При дальнейшем мониторинге (табл. 2) до конца беременности уровень антитромбина не поднимался выше 68%. Беременность протекала без осложнений, не наблюдали признаков угрозы преждевременных родов, плацентарной недостаточности. Суммарная прибавка массы тела составила 12 кг. Пациентка получала АСК 100 мг в сутки до 36 недели гестации, бемипарин 3500 ЕД в сутки с отменой за 24 часа до планового кесарева сечения на сроке 39-40 недель. Был рожден мальчик массой 3870 г, 56 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов, развивается нормально.

После родов через 12 часов был возобновлен прием бемипарина в профилактической дозировке 2500 ЕД в сутки. На 5 сутки после родов содержание антитромбина составило 68%. Пациентка была выписана с

рекомендациями продолжать прием бемипарина как минимум до 42 дня после родов.

На 38 сутки после родов (табл. 2) уровень антитромбина составил 68,1%. В связи с сохраняющимся тромботическим риском курс бемипарина был продлен (от назначения варфарина пациентка отказалась в связи с трудностями организации систематического лабораторного контроля).

Через 2,5 месяца после родов выполнен очередной контроль, уровень антитромбина составил 94%. Антикоагулянтная профилактика приостановлена, даны рекомендации повторить исследование через месяц. Пациентка остается под наблюдением.

Заключение

В представленном случае лишь во время 5-й по счету беременности было диагностировано значимое снижение уровня антитромбина. Однако тенденция к снижению прослеживалась еще во время 3-й беременности (завершившейся родами), хотя благоприятный исход в этом случае наступил, несмотря на отсутствие антикоагулянтной профилактики.

Известно, что снижение активности антикоагулянтов является вариантом нормы во время беременности, в связи с чем впервые диагностировать дефицит антитромбина на фоне беременности представляется затруднительным. Однако в случае, когда иные возможные причины невынашивания беременности исключены, в том числе другие формы тромбофилии, для таких пациенток мы считаем обоснованной тактику согласно рекомендациям по ведению беременных с подтвержденным дефицитом антикоагулянтов. Независимо от причины, вызвавшей снижение антикоагулянтной активности (наследственный дефицит или приобретенное состояние), столь значимый дефицит на уровне 58-68% может реализоваться клинически во время беременности как в виде акушерских осложнений, так и тромботических событий.

Возможно, имеет практический смысл выделение особой нозологической формы дефицита антикоагулянтов – транзиторный гестационно-обусловленный дефицит, при котором правомочным будет назначение, с учетом анамнеза, антикоагулянтной медикаментозной профилактики, несмотря на то, что снижение количественной активности протеинов впервые зафиксировано во время беременности. В случае отсутствия тенденции к нормализации уровня антикоагулянтов после родов допустимо преобразование формулировки в «наследственную тромбофилию, обусловленную дефицитом антикоагулянтов».

Также представляется целесообразным дополнительное обследование данной пациентки на предмет качественных дефектов антитромбина вследствие мутации гена.

Литература:

1. Gaman A.M., Gaman G.D. Deficiency of antithrombin III (AT III) – case report and review of the literature. *Curr Health Sci J.* 2014; 40 (2): 141-3.
2. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей [Под ред. А.Д. Макацария]. М.: МИА. 2011: 1056 с.
3. Lippi G., Favaloro E.J. Activated partial thromboplastin time: new tricks for an old dogma. *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34: 604-11.
4. Долгушина В.Ф., Вереина Н.К., Чулков В.С. и др. Диагностическая и лечебная

тактика при акушерских осложнениях, ассоциированных с тромбофилией: учебное пособие для врачей и студентов мед. вузов. Челябинск. 2015: 47 с.

5. Di Minno M.N., Ambrosino P., Ageno W. et al. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thrombosis Research.* 2015; 135 (5): 923-32.
6. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic

review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017; 359: j4452. DOI: 10.1136/bmj.j4452.

7. Sabadell J., Casellas M., Alijotas-Reig J. et al. Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149 (1): 47-51.
8. James A.H., Jamison M.G., Brancaccio L.R. et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194 (5): 1311-5.

References:

1. Gaman A.M., Gaman G.D. Deficiency of antithrombin III (AT III) – case report and review of the literature. *Curr Health Sci J.* 2014; 40 (2): 141-3.
2. Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: a guide for doctors. [Trombogemorragicheskie oslozheniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachej (Pod red. A.D. Makacariya)]. M.: MIA. 2011: 1056 s (in Russian).
3. Lippi G., Favaloro E.J. Activated partial thromboplastin time: new tricks for an old dogma. *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34: 604-11.

4. Dolgushina V.F., Vereina N.K., Chulkov V.S. et al. Diagnostic and therapeutic tactics for obstetric complications associated with thrombophilia: a textbook for doctors and students of medical universities. [Diagnosticheskaya i lechebnaya taktika pri akusherskih oslozheniyah, associirovannyh s trombofiliej: uchebnoe posobie dlya vrachej i studentov med. vuzov]. Chelyabinsk. 2015: 47 s (in Russian).

5. Di Minno M.N., Ambrosino P., Ageno W. et al. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thrombosis Research.* 2015; 135 (5): 923-32.

6. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017; 359: j4452. DOI: 10.1136/bmj.j4452.

7. Sabadell J., Casellas M., Alijotas-Reig J. et al. Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149 (1): 47-51.
8. James A.H., Jamison M.G., Brancaccio L.R. et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194 (5): 1311-5.

Сведения об авторах:

Бузян Лидия Олеговна – врач-терапевт центра репродукции и генетики «Нова Клиник», ООО «МедИнСервис». Тел.: +7(977)4009277. E-mail: liduhe@inbox.ru.

Чулков Василий Сергеевич – д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» МЗ РФ. Тел.: +7(922)6982328. E-mail: Vschulkov@rambler.ru.

About the authors:

Buzyan Lydia Olegovna – General Practitioner, Center of Reproduction and Genetics «Nova Clinic», LLC «MedInService». Tel.: +7(977)4009277. E-mail: liduhe@inbox.ru.

Chulkov Vasily Sergeevich – MD, Associate Professor, Department of Unternal Medicine, SUSMU HM of RF. Tel.: +7(922)6982328. E-mail: Vschulkov@rambler.ru.