

Тяжелая преэклампсия с развитием тяжелого HELLP-синдрома в послеродовом периоде

Ю.В.Хрулева, Н.Л.Козловская, М.А.Ефремовцева, С.В.Авдошина[✉]
 РУДН, Москва, Россия

[✉]ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, Россия, 117198. savdoshina@gmail.com

Резюме

В клиническом наблюдении описывается развитие тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома у молодой пациентки в послеродовый период. Наличие персистирующей инфекции мочевыводящих путей на протяжении всей беременности, а также диагностированные после выписки множественные полиморфизмы генов гемостаза являются возможными факторами риска развития данного заболевания. Выявленный положительный волчаночный антикоагулянт через 12 нед. после родоразрешения позволяет предполагать, что пациентка являлась носителем антифосфолипидных антител, который внесли свой вклад в развитие тяжелого HELLP-синдрома.

Ключевые слова: преэклампсия; HELLP-синдром; острое повреждение почек; инфекция мочевыводящих путей; тромботическая микроангиопатия.

Для цитирования: Хрулева Ю.В., Козловская Н.Л., Ефремовцева М.А., Авдошина С.В. Тяжелая преэклампсия с развитием тяжелого HELLP-синдрома в послеродовом периоде. Трудный пациент. 2021; 19 (1): 31–35. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-31-35

Severe Preeclampsia with the Development of Severe HELLP Syndrome in the Postpartum Period

Yulia V. Khruleva, Natalya L. Kozlovskaya, Marina A. Efremovtseva, Svetlana V. Avdoshina[✉]
 RUDN University, Moscow, Russia

[✉]6 Miklukho-Maklaya str, Moscow, 117198 Russia. savdoshina@gmail.com

Abstract

This clinical observation describes the development of severe preeclampsia (PE) and HELLP syndrome in a young patient during the postpartum period. The presence of a persistent urinary tract infection (UTI) throughout the pregnancy, as well as multiple hemostatic gene polymorphisms diagnosed after discharge, are possible risk factors for the development of this disease. Positive lupus anticoagulant (VA) found 12 weeks after delivery suggests that the patient was a carrier of antiphospholipid antibodies, which contributed to the development of severe HELLP syndrome.

Keywords: preeclampsia, HELLP syndrome, acute kidney injury, urinary tract infection, thrombotic microangiopathy.

For citation: Khruleva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Efremovtseva M.A., Avdoshina S.V. Severe preeclampsia with the development of severe HELLP syndrome in the postpartum period *Trudnyj Pacient = Difficult Patient*. 2021; 19 (1): 31–35. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-31-35

Термин «HELLP-синдром» был впервые предложен Weinstein в 1982 г. для наименования особой формы тяжелой прогрессирующей преэклампсии (ПЭ), проявляющейся микроангиопатическим гемолизом (Hemolysis), повышением концентрации печеночных ферментов (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопенией (Low Platelets) [1]. В настоящее время HELLP-синдром рассматривается как отдельная форма акушерской патологии, ассоциированная с повышенным риском неблагоприятных событий как для матери, так и для плода, которая осложняет 0,8–1% беременностей, а при тяжелой ПЭ и эклампсии встречается в 10–20% случаев. HELLP обычно развивается в интервале между 27-й неделей беременности и родами, однако в 15–30% случаев может возникнуть сразу после родов. При развитии в послеродовом периоде характеризуется высокой летальностью – от 1 до 25%, а также высокой перинатальной смертностью (7–30%) [2, 3]. Одним из факторов риска HELLP-синдрома являются антитела к фосфолипидам, циркуляция которых у беременных предрасполагает к более раннему развитию патологии и/или более тяжелому ее течению [4].

Представляем *клиническое наблюдение* дебюта ПЭ с развитием тяжелого HELLP-синдрома в послеродовом периоде у пациентки с носительством вол-

чаночного антикоагулянта (ВА) и множественных полиморфизмов генов гемостаза.

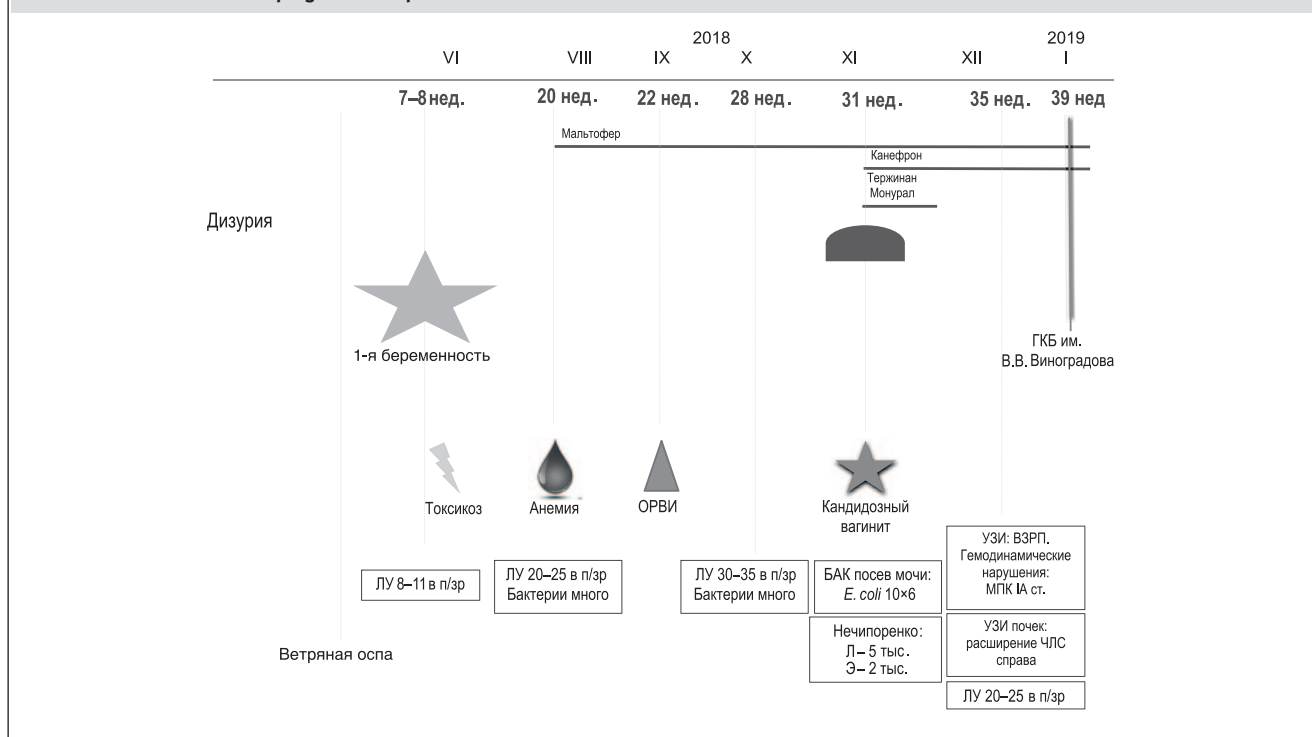
Пациентка 21 года, продавец, без вредных привычек и отягощенного семейного анамнеза, госпитализирована в отделение интенсивной терапии на вторые сутки после экстренного оперативного родоразрешения в связи с тяжестью состояния.

Из анамнеза: росла и развивалась согласно возрасту. Перенесла ветряную оспу в детстве (рисунок).

В июне 2018 г. обратилась в женскую консультацию по поводу первой беременности на сроке 7–8 нед. С малого срока беременности обнаружена инфекция мочевыводящих путей (ИМП) – бессимптомная бактериурия, по поводу которой в тот момент лечения не проводилось. В дальнейшем ИМП персистировала на протяжении всего срока гестации, однако антибактериальная терапия (монурал) назначался лишь однократно, на сроке 31 нед., когда впервые выполненный бактериологический анализ мочи выявил рост кишечной палочки (см. рисунок). Эффекта от приема препарата не отмечено, но несмотря на это, антибиотики больше не назначались.

В начале второго триместра была выявлена анемия легкой степени, начата терапия препаратами железа, чуть позже перенесла острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ). На сроке 35 нед. выполнено очередное УЗИ, обнаружившее гемоди-

Схема развития заболевания у пациентки Н.
The scheme of the disease progression in patient N.



намические нарушения маточно-плацентарного кровотока и синдром задержки внутриутробного развития плода первой степени. На этом сроке впервые выполнено УЗИ почек, выявлено расширение чашечно-лоханочной системы справа, по поводу чего консультирована урологом: показаний к проведению стентирования нет. За время беременности прибавила в массе 10 кг. После новогодних праздников госпитализирована в родильный дом при ГКБ им. В.В.Виноградова по направлению из женской консультации.

При поступлении: жалоб нет, состояние удовлетворительное, периферические отеки отсутствуют, ЧСС – 69 уд/мин, АД – 110/70 мм рт. ст. При лабораторном исследовании: тенденция к тромбоцитопении ($148 \times 10^9/\text{л}$), в общем анализе мочи: впервые белок 0,63 г/л, лейкоциты (12–15 в п/зр), эритроциты (5–8 в п/зр), в биохимическом анализе крови: выраженная гиперурикемия (мочевая кислота – 602 мкмоль/л), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (проба Реберга – 78,7 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$). При инструментальном исследовании выявлена внутриутробная задержка развития плода первой степени. Был установлен диагноз: «Умеренная преэклампсия», роды решено было вести через естественные родовые пути.

Через два дня у пациентки появились отеки голеней, стоп, кистей рук, впервые зарегистрирован подъем АД до 160/100 мм рт. ст, в биохимическом анализе крови – небольшой прирост АСТ (36,8 Ед/л) и ЛДГ (246,7 Ед/л при норме 0–247 Ед/л). Пациентке было предложено оперативное родоразрешение, от которого она отказалась. Производилась подготовка к родоразрешению через естественные родовые пути, инфузия раствора MgSO_4 25%, антигипертензивная терапия (допегит, коринфар).

Несмотря на проводимое лечение, на следующий день отмечено нарастание периферических отеков, подъем АД до 185/100 мм рт. ст., что было расценено как нарастание тяжести ПЭ. В связи с этим было выполнено экстренное родоразрешение. Кровопотеря в родах составила 500 мл. После кесарева сечения со-

стояние пациентки резко ухудшилось: развилось острое повреждение почек (ОПП) (креатинин $98 \rightarrow 145 \rightarrow 185$ мкмоль/л), нарушение сознания, что потребовало проведения продленной ИВЛ. При осмотре обращали на себя внимание желтушные кожные покровы, выраженные отеки голеней и стоп, кистей, предплечий, лица, гепатомегалия (15/6–8–7 см), тенденция к олигурии. В анализах – анемия, не соответствующая объему кровопотери ($124 \rightarrow 117 \rightarrow 105 \rightarrow 88$ г/л), тромбоцитопения ($49 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($14,5 \times 10^9/\text{л}$); нарастание гипопротеинемии (общий белок – 48,5 г/л; альбумин – 25,7 г/л), печеночных ферментов (АЛТ – 599 Ед/л, АСТ – 809 Ед/л), билирубина (общий – 76 мкмоль/л, прямой – 43 мкмоль/л) и ЛДГ (2970 Ед/л), протеинурия (0,92 г/л).

На следующий день ранний послеродовый период осложнился гипотоническим маточным кровотечением. Общая кровопотеря с учетом родов составила 1100 мл. После проведения ручного обследования полости матки и управляемой баллонной тампонады кровотечение было остановлено. На фоне инфузии 25% раствора магнезии со скоростью 2–4 мл/ч и двойной антигипертензивной терапии (допегит, коринфар) АД – 124/83 мм рт. ст., протеинурия уменьшилась (0,1 г/л). Однако нарастали тромбоцитопения ($37 \times 10^9/\text{л}$), анемия (74 г/л), азотемия (креатинин – 276 мкмоль/л, мочевая кислота – 670 мкмоль/л), сохранились выраженный цитолиз (АЛТ – 663 Ед/л, АСТ – 806 Ед/л, ЛДГ – 2289 Ед/л) и желтуха (общий билирубин – 51 мкмоль/л).

В связи с прогрессирующим ухудшением состояния и развитием полиорганной недостаточности с диагнозом «1-е сутки после своевременных оперативных родов в головном предлежании плода на сроке 39 нед. 5 дней, преждевременное излитие околоплодных вод, тяжелая ПЭ, HELLP-синдром, позднее гипотоническое кровотечение, анемия тяжелой степени» пациентка была переведена в отделение интенсивной терапии ГКБ им. В.В.Виноградова, где проводилась продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) под контролем газов крови, трансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной

Классификация HELLP-синдрома Classification of HELLP syndrome		
Класс HELLP-синдрома	Классификация Миссисипи	Классификация Теннесси
1	Тромбоцитопения $<50 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$
	АЛТ или АСТ >70 Ед/л	АСТ >70 Ед/л
	ЛДГ >600 Ед/л	ЛДГ >600 Ед/л
2	Тромбоцитопения от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$	–
	АЛТ или АСТ >70 Ед/л	
	ЛДГ >600 Ед/л	
3	Тромбоцитопения от $100 \times 10^9/\text{л}$ до $150 \times 10^9/\text{л}$	–
	АЛТ или АСТ >40 Ед/л	
	ЛДГ >600 Ед/л	
Неполный HELLP-синдром	–	Тяжелая ПЭ + неполный HELLP (ELLP, EL, LP)*

Примечание. *ELLP – повышение печеночных ферментов (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопения (Low Platelets), EL – повышение печеночных ферментов, LP – тромбоцитопения.
Notes. *ELLP – Elevated Liver enzymes and Low Platelets, EL – Elevated Liver enzymes, LP – Low Platelets (thrombocytopenia).

плазмы, продленная инфузия 25% раствора магнезии и окситоцина, антигипертензивная терапия (допегит, нифедикард XL), инфузионная терапия под контролем центрального венозного давления, антибактериальная терапия (цефтриаксон, ципрофлоксацин), противогрибковая терапия, профилактика стресс язв желудка и обезбоживание.

На второй день нахождения в ОРИТ пациентка была экстубирована. Анемия была скомпенсирована до легкой степени (97 г/л) на 4-й день после родов преимущественно за счет трансфузии эритроцитарной взвеси, тромбоцитопения – на 5-е сутки ($128 \times 10^9/\text{л}$), частичная нормализация печеночных ферментов (АЛТ – 144 Ед/л, АСТ – 40 Ед/л) отмечалась на 6-е сутки. Артериальная гипертония контролировалась тройной антигипертензивной терапией (допегит + нифедипин + карведилол), отеки регрессировали на 5-е сутки после родов, экхимозы в области внутривенных инъекций, присосок от ЭКГ, которые отмечались при поступлении, в динамике не нарастали. Олигурия разрешилась после стентирования мочеточника в связи с правосторонним расширением чашечно-лоханочной системы.

Выписана на 16-е сутки после родов: при выписке отеков нет, АД в пределах нормы без антигипертензивной терапии, в последних анализах сохранялись анемия средней степени тяжести (87 г/л), остаточный гемолиз, что подтверждается уровнем ЛДГ (430 Ед/л) и гаптоглобина (0,3 г/л), отмечались лейкоцитурия (5 в п/зр) и эритроцитурия (10–15 в п/зр). В отличие от других клинических проявлений, ОПП разрешалось значительно медленнее (на момент выписки креатинин сыворотки крови 142 мкмоль/л, СКФ – 48 мл/мин/1,73 м²).

Особенностью данного клинического случая, в первую очередь, является развитие в раннем послеродовом периоде тяжелого HELLP-синдрома – жизнеугрожающего осложнения беременности, требующего ранней и точной диагностики. Клинические симптомы у матери чаще являются неспецифическими: нарастание общей слабости и периферических отеков, тошнота, рвота, боли в правом подреберье и эпигастриальной области, одышка [2, 3], что трудно трактовать однозначно. Для постановки диагноза и стратификации тяжести HELLP-синдрома используются две шкалы (таблица). У представленной пациентки диагноз HELLP-синдрома сомнений не вызывал, принимая во внимание гемолитическую анемию (значительное снижение гемоглобина, не соответствующее объему кровопотери, гипербилирубинемия, содержание ЛДГ – 2970 Ед/л, уровень гаптоглобина на нижней границе нормы при выписке), повы-

шение печеночных ферментов (АЛТ – 599 Ед/л, АСТ – 809 Ед/л) и тромбоцитопению ($37 \times 10^9/\text{л}$), и, в соответствии с классификацией Миссисипи, мог быть отнесен к первому, наиболее тяжелому, классу.

Общепризнанными факторами риска развития HELLP-синдрома являются: возраст матери более 34 лет, европейская раса, повторные роды, отягощенный акушерский анамнез [5]. Развитие HELLP-синдрома, как было показано в недавних исследованиях, ассоциировано также с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²) и сахарным диабетом у первородящих, и с артериальной гипертонией до беременности у повторнородящих [6].

Причины развития HELLP-синдрома не ясны: существует ряд гипотез, исходящих из его патогенеза. Одна из теорий предполагает, что HELLP является вариантом ПЭ, поскольку часто наблюдается их сочетание, а клинические и лабораторные проявления имеют много общего. При ПЭ дефект ремоделирования спиральных артерий матки приводит к нарушению инвазии трофобласта и неадекватной перфузии плаценты. Ишемизированная плацента в избытке вырабатывает антиангиогенные факторы – фмс-подобную тирозинкиназу (sFlt1) и растворимый эндоглин (Eng), которые связывают ангиогенные факторы, также вырабатываемые плацентой – сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и плацентарный фактор роста (PlGF), блокируя их действие. Результатом дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами является развитие ПЭ, в первую очередь «материнского синдрома», обусловленного генерализованным поражением эндотелия. Применительно к почкам признаками гломерулярного эндотелиоза служат артериальная гипертония, протеинурия, снижение СКФ, однако возможно и развитие экстраренальных проявлений, также обусловленных эндотелиальной дисфункцией. Распространенно микрососудистое повреждение и печеночный некроз, вызывающие дисфункцию печени, способствуют развитию HELLP [7]. Полагают также, что в развитии HELLP-синдрома ведущая роль принадлежит эндоглину, тогда как ПЭ обусловлена блокадой PlGF sFlt1-рецепторами [8, 9]. Остается неясной причина различия в фенотипических проявлениях HELLP-синдрома: около 10–20% случаев этой патологии развиваются в отсутствие ПЭ.

Еще одним важным диагностическим вопросом стал поиск возможных триггеров развития преэклампсии у представленной пациентки. Согласно многочисленным публикациям, персистирующая мочевиная инфекция, которая наблюдалась у нее в течение всей беременности, является и фактором

риска, и триггером ПЭ [10]. По результатам мета-анализа беременные с ИМП имеют в 1,31 раза более высокий риск развития ПЭ по сравнению с общепопуляционным. Более того, результаты 2 нерандомизированных клинических исследований, проведенных в Германии [11] и Хорватии [12], позволяют предположить, что антибактериальная терапия при бессимптомной бактериурии может значительно снизить частоту развития ПЭ по сравнению с таковой у беременных с нелеченной бактериурией. Природа этой ассоциации не ясна. Однако в данном случае недооценка необходимости адекватного лечения ИМП очевидна, что, вероятно, сыграло свою роль в утяжелении состояния пациентки.

Клинические особенности осложнений беременности у пациентки дают основания для обсуждения вопроса о дифференциальной диагностике тромботической микроангиопатии (ТМА). Прежде всего стоит отметить, что HELLP-синдром и ПЭ являются специфичными для беременности формами ТМА, симптомы которых обычно регрессируют после родов в течение 48–72 ч. К группе ТМА, в первую очередь, относятся тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС) и катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС). Структура ГУС неоднородна и включает в себя несколько разновидностей этой патологии, причем наиболее тяжелой и угрожающей жизни пациентов является атипичный ГУС (аГУС), обусловленный генетическим дефектом в системе комплемента. Для перечисленных заболеваний беременность служит триггером, но всех их объединяет отсутствие улучшения или нарастание симптомов после родов. Сходство клинико-лабораторных признаков весьма затрудняет верификацию нозологического диагноза, однако для каждой конкретной нозологии характерны определенные симптомы, встречающиеся более часто. Так, микроангиопатический гемолиз наиболее выражен при ГУС и ТТП, наименее – при катастрофическом АФС, выраженная тромбоцитопения более характерна для HELLP-синдрома и ТТП, и реже встречается при системной красной волчанке и катастрофическом АФС, тяжелая артериальная гипертония преобладает при аГУС, ОПП, нуждающееся в проведении гемодиализа – отличительная особенность больных типичным и атипичным ГУС. ТТП чаще манифестирует во втором триместре беременности, ПЭ и HELLP – в третьем триместре, аГУС – в послеродовом периоде, а катастрофический АФС и системная красная волчанка могут дебютировать на любом сроке беременности.

В описываемом клиническом наблюдении обращали на себя внимание развертывание: клинической картины в послеродовом периоде, достаточно длительный регресс основных проявлений HELLP-синдрома и не разрешившееся ОПП (на момент выписки). За время динамического наблюдения за пациенткой на протяжении 1,5 мес. после родов отмечено замедленное разрешение ОПП: на 24-й день после родов: креатинин сыворотки – 121 мкмоль/л, СКФ – 55 мл/мин/1,73 м²; 43-й день: креатинин – 110 мкмоль/л, СКФ – 65 мл/мин/1,73 м². Принимая во внимание несомненные клинические проявления ТМА и не разрешившееся ОПП, в связи с вероятной манифестацией первичного АФС или вторичного АФС в рамках системной красной волчанки, а также другой формы ТМА, пациентке было рекомендовано дообследование, которое она прошла спустя

3 мес. после родов. В результате выявлен слабо положительный ВА и множественные полиморфизмы генов системы гемостаза: гомозиготный полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G/5G, который снижает активность фибринолиза, гетерозиготный (С/Т полиморфизм α -интегрина (тромбоцитарный рецептор к коллагену), увеличивающий скорость агрегации тромбоцитов, гетерозиготные полиморфизмы в генах фолатного цикла (MTR, MTHFR, MTRR), вследствие которых нарушается функция сосудистой стенки. Таким образом, у пациентки обнаружены дефекты трех звеньев системы гемостаза, которые, не являясь причиной развития ТМА, тем не менее, могут служить дополнительными факторами риска и влиять на выраженность клинических проявлений. Наличие ВА через 12 нед. после родоразрешения дает основание предполагать, что пациентка и ранее, во время беременности, могла быть носителем антифосфолипидных антител, вклад которых в развитие HELLP-синдрома и его тяжелое течение известен [4].

Таким образом, особенностями данного случая стало развитие HELLP-синдрома у пациентки с тяжелой ПЭ, чему способствовали нелеченная персистирующая инфекция мочевыводящих путей во время беременности, носительство множественных полиморфизмов генов гемостаза и положительного волчаночного антикоагулянта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Jan 15; 142 (2): 159–67.
2. Sibai B. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004 May; 103 (5 Pt 1): 981–91. doi: 10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a
3. Haram K, Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009 Feb 26; 9: 8. doi: 10.1186/1471-2393-9-8
4. Appenzeller S., Souza F., Wagner A., et al. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 41: 517–23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.007
5. Pudden M. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management, California *Am Fam Physician.* 1999 Sep 1; 60 (3): 829–836.
6. Malmström O., Morken N. HELLP syndrome, risk factors in first and second pregnancy: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Jun; 97 (6): 709–716. doi: 10.1111/aogs.13322
7. Abildgaard U., Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review a novel human endogenous retroviral gene in human placenta: evidence for its dysregulation in preeclampsia and HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186 (2): 210–3. doi: 10.1016/j.ajog.2012.09.026
8. Hertig A., Fort J., Lefevre G., et al. Soluble endoglin in preeclamptic patients with or without HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun; 202 (6): 594.e1–4. doi:10.1016/j.ajog.2010.03.006
9. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12 (6): 642–649. doi: 10.1038/nm1429
10. Yan L., Jin Y., Hand H., et al. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep; 97 (36): e12192. doi: 10.1097/MD.00000000000012192
11. Fischer W., Lamm D., Bayer H., et al. Correlation between urinary tract infection and pregnancy toxemias. *Zentralbl Gynakol.* 1970; 92: 1326–33.
12. Drazancic A., Balasa A., Zadjelovic J., et al. The effect of treatment of bacteriuria on pregnancy outcome [in Croatian]. *Jugosl Ginekol Perinatol.* 1989; 29: 15–8.

Информация об авторах / Information about the authors

Хрулева Юлия Викторовна – аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С.Моисеева, Медицинский институт, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Козловская Наталья Львовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С.Моисеева, Медицинский институт, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Ефремовцева Марина Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С.Моисеева, Медицинский институт, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Авдошина Светлана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С.Моисеева, Медицинский институт, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Yulia V. Khruleva – Postgraduate student, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Natalya L. Kozlovskaya – D. Sc. in Medicine, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Marina A. Efremovtseva – D. Sc. in Medicine, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Svetlana V. Avdoshina – Ph. D. in Medicine, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 03.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.01.2021