

# Диагностика и терапия на спонтанните аборти

## Собствен алгоритъм

Доц. д-р Емилияна Конова, д-р Катя Тодорова<sup>1</sup>, д-р Катя Ковачева, д-р Алкан Емин,  
д-р Петър Иванов, д-р Цветан Луканов

Център за репродуктивно здраве, Медицински Университет - гр. Плевен  
'Университетска болница "Майчин дом" - гр. София

Невъзможността за износване и раждане на жив плод (инфертилитет) обхваща хетерогенна група от загуби на плода в зависимост от етапите на неговото развитие, повторемостта на загубите и етиологичните фактори. Все още не са унифицирани класификацията и терминологията на загубите на плода. Според СЗО, загубата на ембрион или фетус под 500 грама (състояние, отговарящо на 20<sup>та</sup> гестационна седмица), се определя като аборт<sup>[1]</sup>. Алтернативно, в Обединеното Кралство, абортът се определя като спонтанна загуба на плода преди 24<sup>та</sup> гестационна седмица<sup>[2]</sup>. Повтарящите се загуби на плода се определят чрез различни синоними: хабитуални аборти, повтарящи се аборти, спонтанни аборти и др., а така също и чрез различен срок и брой на абортите. Според някои автори, като повтарящи се аборти се определят три и повече спонтанни аборта, според други - два и повече. Според срока, повтарящите се аборти се ограничават до аборти в първи триместър, но според някои автори - в дефиницията се включват и повтарящи се аборти във втори триместър.

**В**зависимост от гестационния срок, загубите на плода могат да се класифицират съответно като<sup>[3]</sup>:

1. Биохимична бременност, която може да бъде: много ранна загуба при позитивен тест за бременност или загуба след 6<sup>та</sup> гестационна седмица, но без ехографска находка на интраутеринна бременност;
2. Ранна загуба на плода: след ехографска находка на интраутеринен гестационен сак, но преди установяване на сърдечна дейност;
3. Загуба на плода през първи триместър, след установяване на сърдечна дейност;
4. Загуба на плода през втори триместър: между 14 и 24 гестационна седмица;
5. Загуба на плода през трети триместър: след 25<sup>та</sup> гестационна седмица.

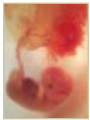
Загубите на плода са с различна честота в зависимост от етапите на неговото развитие. Установено е, че едва 30% от фертилизациите завършват с износване на жизнеспособен плод. 50% от тях се прекъсват още преди следващата менструация<sup>[4]</sup>, а 25% от имплантираните ембриони се резорбират в рамките на 7-14 дни след прикрепването към ендометриума<sup>[5]</sup>. Загубата на клинично установени бременности преди 20<sup>та</sup> гестационна седмица е около 15%<sup>[6]</sup>, а при 2-5% от жените се наблюдават повтарящи се загуби на плода, дефинирани като три или повече загуби на интраутеринни бременности преди 28<sup>ма</sup> гестационна седмица<sup>[7]</sup>.

Известните етиологични фактори, водещи до загуби на плода, се обединяват в следните основни категории: генетични, анатомични, ендокринни, инфекциозни, имунологични. Като отделна категория може да бъде определена тромбофилията, която включва генетични и имунологични фактори.

Разнородният характер на факторите определя необходимостта от мултидисциплинарен подход към диагностиката и лечението на загубите на плода и жените с репродуктивни неуспехи вече не са пациенти само на акушер-гинеколози, а и на по-широк кръг специалисти - ендокринолози, генетици, имунолози.

През последните години интензивно се изследва ролята на имунологичните фактори за фертилизациата, бременността и функцията на плацентата като автономен имунологичен орган. Още през 1953 год. *Medawar* предполага, че фетусът е имунологично чужд трансплантат, който се толерира от имунната система на майката по време на бременността<sup>[8]</sup>. Успешната репродукция е резултат от динамично взаимодействие между имунологични и имуногенетични фактори. Невъзможността за зачеване или износване на плода, може да се дължи на нарушен имуноленеранс на майката спрямо семи-алогенния плод<sup>[9]</sup>, с включване на хуморални и клетъчни ало- и аутоимунни реакции. Установени са ефектът и ролята на множество имунологични и имуногенетични фактори, влияещи върху различни етапи на оплождането и бременността, в зависимост от които е построена и следната класификация<sup>[10]</sup>:

1. Имунологични фактори, влияещи върху развитието на гаметите:
  - Експресия на HLA антигени;
  - Антиспермални антитела;
  - Антиовариални антитела.
2. Имунологични фактори, влияещи върху формирането на бластоцист/трофобласт:
  - Антифосфолипидни антитела;
  - Антитрофобластни антитела;



- Антиендометриални антитела;
  - Ендометриални адхезионни фактори;
  - Т-лимфоцити;
  - NK-клетки.
3. Имунологични фактори, влияещи върху имплантацията: Th1/Th2 баланс.
  4. Имунологични фактори, влияещи върху феталното развитие и преживяемост: Анти-HLA антитела.

Имунологичните фактори могат да индуцират две основни патогенетични усложнения: автоимунитет, когато клетъчният или хуморален имунен отговор са насочени към антигените на майката и алоимунитет, когато тези отговори са насочени към алоантигени на феталните тъкани.

Факторите, които са обект на интензивни проучвания при спонтанни аборти и рутинно се наложиха като минимум в диагностичните панели на водещите центрове по репродуктивна медицина, са: тромбофилични фактори (вродени - генни мутации, асоциирани с тромбофилия и придобити - антифосфолипидни антитела), автоантитела (включително анти tireoидни) и NK лимфоцити. Тяхното изследване в хода на диагностичния процес при жени с повтарящи се аборти допринася не само за изясняване на причините и тяхното последващо лечение, но също така и за диагностициране на други заболявания като: системни автоимунни, антифосфолипиден синдром, автоимунни tireoидити, вродена тромбофилия. По този начин, комплексният диагностичен подход към повтарящите се загуби на плода е важен за общото здраве на жената и за откриването на заболявания, чиито първи клинични изяви са спонтанните аборти.

## ■ Тромбофилия

Бременността е придобито хиперкоагулабилно състояние и успешният ѝ изход зависи от адекватната плацентарна циркулация. Най-честите предразполагащи фактори за тромбоемболизъм по време на бременността са наследствената и придобитата тромбофилия. Майчината тромбофилия може да предизвика редица патофизиологични нарушения с аномалии в плацентарното кръвообращение и да съдейства за усложнения на бременността като тромбози на плацентата, плацентарна абрупция, интраутеринно забавяне в растежа на плода, прееклампсия, спонтанни аборти и мъртвораждания<sup>[11]</sup>.

## ■ Генни мутации, асоциирани с тромбофилия

В редица проучвания се установява, че около 60% от жените с повтарящи се спонтанни аборти са носители на унаследен дефект, предразполагащ към тромбофилия, сравнено с около 15% при такива, които са без репродуктивни неуспехи като комбинирана тромбофилия, т.е. носителство на повече от един унаследен дефект се наблюдава до 5 пъти по-често при жени с репродуктивни неуспехи<sup>[12]</sup>. Трите най-чести генетични дефекти за тромбофилия, изве-

стни като предразполагащи към развитие на венозни тромбози, са: мутация G1691A в гена на Фактор V Leiden (FVL), мутация G20210A в протромбиновия ген (PR) и мутация C677T в гена на ензима метилентетрахидрофолатредуктаза (MTHFR)<sup>[11,13]</sup>.

Мутацията FVL е един от най-честите генетични дефекти, свързани с вродена тромбофилия. Тя представлява нуклеотидна замяна на G с A на 1 691<sup>то</sup> място в нуклеотидната верига, което води до замяна на аминокиселината аргинин с глутамин на 506<sup>то</sup> място в полипептидната верига на белтъка. Активният FVL в нормални условия се инактивира от комплекс, изграден от активен протеин С (APC) и протеин S. Промяната в конформацията на FVL десетократно забавя инактивирането му, в резултат на което той се задържа по-дълго в кръвната циркулация, довеждайки до състояние на хиперкоагулация и увеличен риск за тромбоза<sup>[14,15]</sup>. Мутацията FVL се открива в 20-40% от случаите с венозен тромбоемболизъм и в 3-5% от общата популация<sup>[16,17]</sup>. Според наши<sup>[18]</sup> и други проучвания<sup>[19,20]</sup>, носителството на FVL е рисков фактор за загуба на плода във втори триместър (OR-11.0) и повторяемост >3 загуби на плода (OR-8.7).

Хиперхомоцистеинемията се разглежда като самостоятелен фактор, увреждащ съдовия ендотел и предразполагащ към активиране на коагулационната система. Като най-честа причина за повишеното ниво на хомоцистеин в кръвта се счита мутация C677T в гена на ензима MTHFR. Хиперхомоцистеинемията е установена в около 26% при бременни с преждевременно отлепване на плацентата и в 31% при жени с преждевременно стареене на плацентата и плацентарни инфаркти, сравнено с около 9% при бременни без такива усложнения на бременността<sup>[21,22,23]</sup>. Нашите данни<sup>[18,24]</sup>, както и на други автори<sup>[13,25,26]</sup> показват, че честотата на дефекта при жени със загуби на плода е около 2 пъти по-висока от тази в контролите, като носителството му повишава около 2.5 пъти риска през първи триместър и не показва асоциация с повторяемостта на загубите.

Мутацията (G20210A) в PR представлява еднонуклеотидна замяна на гуанин с аденин на 20 210<sup>то</sup> място в 3' нетранслируемия участък на PR. Тя е свързана с повишено ниво на протромбин в кръвта, съответно увеличаване на тромбин и нарушена инактивация на фактор Va от APC. Счита се, че 16% от тромбоемболичните заболявания се дължат на този генетичен дефект, като честотата на хетерозиготите по мутантния алел е от порядъка на 3% от здравето население<sup>[27,28,29]</sup>. Нашето<sup>[18]</sup> и други проучвания<sup>[19,30,31]</sup> показват, че мутацията G20210A е с 2 до 4 пъти по-висока честота сред жени със загуби на плода в сравнение със здрави контроли, като носителството е свързано със среден по величина риск в първи триместър и с повторяемост на загубите >2.

Противоречиви са мненията относно показанията за изследване за генни дефекти, асоциирани с тромбофилия. Нашият опит и алгоритъм съвпадат с мненията на някои автори относно следните групи пациенти, които следва да бъдат изследвани активно преди планиране на бременност:

1. Жени с история за дълбоки венозни тромбози;
2. Жени с фамилна история за такива прояви, както и



родственици от първа степен на носители на наследствена тромбофилия;

3. Асимптоматични жени без история за тромбемболични събития, но с история за повтарящи се загуби на плода или др. съдови усложнения на бременността<sup>[11,32]</sup>.

Положителните резултати предполагат повишен риск за предстоящите бременности и прилагането на антикоагулантна терапия повишава процента на успешните бременности при такива жени (до 75% при лекувани жени, в сравнение с 20% при нелекувани<sup>[11]</sup>).

### ■ Антифосфолипидни антитела

Антифосфолипидните антитела (aPL) са автоантитела, насочени срещу отрицателно заредени фосфолипиди (кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидинозитол и др.) и фосфолипид-свързващи протеини (бета2-гликопротеин I, протромбин). Те могат да бъдат насочени срещу фосфолипидни антигени, разположени върху клетъчните мембрани (тромбоцити, ендотелни клетки, трофобластни клетки), в комплекси с ко-фактори - плазмени протеини (бета2-гликопротеин I)<sup>[33,34]</sup> или директно срещу плазмени протеини без фосфолипидни антигени<sup>[35]</sup>. Установено е, че свързването на aPL с фосфолипиди може да зависи от плазмени протеини като протромбин, анексин V, Фактор Ха, протеин С, протеин S и др.<sup>[36]</sup>. Следователно aPL могат да бъдат разглеждани като хетерогенна група от антитела, насочени срещу бета2-гликопротеин I и фосфолипидни епитопи, стабилизирани от взаимодействието им с други протеини.

Най-честата клинична изява на aPL са репродуктивните неуспехи - повтарящи се загуби на плода, прееклампсия, интраутеринна ретардация на плода, плацентарна абрупция, мъртвораждане<sup>[37,38,39]</sup>. Асоциацията на aPL със загуби на плода и/или други клинични изяви (артериални или венозни тромбози) е известна като антифосфолипиден синдром. aPL могат да влияят върху бременността от етапа на сформирани на бластоцист/трофобласт до раждането. Патогенетичните ефекти на aPL върху бременността са разнородни и включват:

1. Инхибиране на трофобластната инвазия и продукция на хормони (beta-hCG);
2. Свързване с трофобластни клетки и инхибиране сформиранието на синцитиотрофобласт;
3. Инхибиране диференциацията на екстравилозния трофобласт;
4. Повишено съотношение тромбоксан/простациклин в плацентата и тромбози на утероплацентарната повърхност;
5. Тромбози на спиралните артерии след повишена тромбоцитна агрегация, понижена активация на протеин С, повишена експресия на тъканен фактор и повишена синтеза на тромбоцит активиращ фактор (PAF);
6. Хроничен утероплацентарен васкулит, плацентарна тромбоза и инфаркт, интервилозит, вилозит и др.<sup>[40,41,42]</sup>.

Съществуват противоречия в литературата относно: кои aPL имат патогенетично значение за бременността, каква е тяхната честота и в кой триместър е значима тяхната роля. Съществува консенсус относно изследването на лупус антикоагулант (LA) и антикардиолипин антитела при жени с повтарящи се загуби на плода, тъй като:

1. Те са сигнификантно увеличени при тези групи пациенти;
2. Прогнозата на бременността при пациенти с такива антитела е по-лоша спрямо контролите.
3. Лечението с хепарин и аспирин при тези пациенти показва по-висок процент на успешни бременности<sup>[43,44,45]</sup>. Проучвания на *Stern и съпр.*<sup>[46,47]</sup> убедително доказват, че анти-бета 2-гликопротеин I антителата от клас IgM също се асоциират с повтарящи се спонтанни аборти и IVF неуспехи. Установени са различни честоти на aPL в зависимост от срока на загубите на плода: 16-38% при ранни загуби на плода<sup>[48,49]</sup>, 2-16% при аборти в първи триместър<sup>[50,51,52]</sup> и 41-80% при аборти в късен първи, втори и трети триместър<sup>[53, 54]</sup>.

### ■ Автоантитела

Литературата изобилства с доказателства за асоцииране на субклинични автоимунни заболявания с репродуктивни неуспехи. Първоначално е доказана връзка с наличието на LA<sup>[55]</sup> и aPL<sup>[56]</sup>, а в последствие и с антииреоидни<sup>[57,58]</sup> и различни други автоантитела<sup>[59]</sup>. През 1988 г. *Gleicher и съпр.* въвеждат понятието Синдром на репродуктивна автоимунна недостатъчност (RAFS)<sup>[60]</sup>, отнасящ се до пациентки, при които автоантителата се асоциират единствено с репродуктивна недостатъчност. Известно е, че автоимунни заболявания като SLE, антифосфолипиден синдром, ревматоиден артрит, захарен диабет тип I и др., сами по себе си са риск за бременността, но пациентки с такива заболявания са имали спонтанни аборти преди поставянето на диагнозата. Тази асоциация от една страна потвърждава патогенетичната роля на автоантителата за загубите на плода, а от друга - предполага автоимунен поликлонален характер на загубите, подобно на поликлонален характер на самите заболявания. Вече се приема за малко вероятно единствено LA или антикардиолипин антитела да индуцират спонтанни аборти. Предполага се участието на повече от едно автоантитяло и други автоимунни механизми.

Специално внимание предизвиква тиреоидният автоимунитет. Поне 18 контролирани проучвания (10 проспективни и 8 case-control) и техният мета-анализ показват сходна сигнификантна връзка между тиреоидните автоантитела и спонтанните аборти<sup>[61]</sup>. Предполагаемите механизми са:

1. Асоциация на тиреоидните автоантитела с други автоантитела (SLE, антикардиолипин), които сами по себе си са висок риск<sup>[62]</sup>;
2. В случаи на селектирани групи без други автоантитела, се предполага друг подлежащ автоимунен механизъм, като напр. повишени CD5+CD20+ В-лимфоцити при жени с повтарящи се аборти и антииреоидни антитела<sup>[63]</sup> или абнормни Т-клетъчни функции<sup>[64]</sup>;



3. Наличие на други асоциирани неимунологични фактори като възраст и тиреоидна функция<sup>[65]</sup>. Установено е, че еутиреоидни жени с анти-ТРО антитела са средно с 6 години по-възрастни и имат умерено повишен TSH спрямо анти-ТРО негативни жени<sup>[65]</sup>. По-високата възраст на жената и хипофункцията на щитовидната жлеза, особено в период на високи изисквания, какъвто е бременността, са рискови фактори за загуба на плода<sup>[66]</sup>.

## ■ НК лимфоцити

Около 10% от ендометриалните стромални клетки в пролиферативната фаза, 20% в секреторната и 30% от децидуалните стромални клетки през ранната бременност са левкоцити. От тях съществен дял се състои от естествени клетки убийци (Natural killers cells, NK), като през първи триместър те са 70% от децидуалните стромални левкоцити<sup>[67]</sup>. НК клетките са популация от лимфоцити с уникални фенотипни характеристики и функционални качества. Те биват периферни и утеринни (ендометриални или децидуални), като двете субпопулации се различават фенотипно и функционално, а също така самите те се променят в зависимост от фазата на менструалния цикъл и по време на бременност.

Утеринните НК лимфоцити се различават от тези, циркулиращи в периферна кръв по своя антигенен фенотип - CD3-CD56brightCD16<sup>[68]</sup>. Използваните от различните автори синоними за тези клетки са: големи гранулирани лимфоцити, ендометриални гранулоцити, К клетки, ендометриални гранулирани лимфоцити и децидуални гранулирани лимфоцити. Терминът "утеринни НК лимфоцити" е подходящ, тъй като обединява различните субпопулации на ендометриални и децидуални НК лимфоцити. Множество проучвания през последните две десетилетия потвърждават ролята на утеринните НК лимфоцити за успешното реализиране и изход на бременността. Те са обилни в децидуата около инфилтриращите екстравазални трофобластни клетки<sup>[69]</sup> и изпълняват следните основни функции:

1. Регулация на трофобластна и плацентарен растеж чрез продукция на цитокини (GM-CSF, CSF, LIF, IFN-gamma)<sup>[70-72]</sup>;
2. Локална имуномодулация чрез галектин-1 (инхибиране на Т-клетъчна пролиферация) и гликоделин А (подтискане на Т-клетъчна активация)<sup>[73]</sup>;
3. Контрол върху трофобластната инвазия чрез клетъчно-медирана цитотоксичност<sup>[74]</sup>.

Утеринните НК клетки имат противоположните свойства да протектират и инхибират растежа на ембриона. Промени в броя, фенотипа и функциите им могат да повлияят върху неблагоприятния изход на бременността<sup>[75]</sup>. Понижен брой CD56bright/CD16- клетки и повишени CD56bright/CD16+ в плацентарни биопсии са установени при жени със загуби на плода<sup>[76,77]</sup>. Репродуктивният неуспех при CD56bright/CD16- и CD56bright/CD16+ дисбаланс може да е резултат от CD16+ и IL-2 индуцирана цитокинова секреция, НК клетъчна цитотоксичност и Th1 имунни реакции срещу трофобласта<sup>[77]</sup>.

Периферните НК лимфоцити (CD3-CD56dim/CD16bright) също показват промяна в субпопулациите си в зависимост от фазата на менструалния цикъл и бременността. Те също могат да бъдат асоциирани с репродуктивен неуспех<sup>[78-80]</sup>. Установено е, че жени с повтарящи се загуби на плода имат повишени периферни CD3-CD56+CD16+ НК лимфоцити в сравнение с контролите<sup>[78]</sup>. Жени с повтарящи се аборти и висока преконцептуална НК клетъчна активност имат сигнификантно по-висок брой последващи аборти в сравнение с жените с нормални преконцептуални НК стойности<sup>[79]</sup>.

Флуцитометричното изследване на CD3-CD56+CD16+ НК лимфоцити в периферна кръв при жени с повтарящи се загуби на плода е достъпен метод за оценка на този рисков фактор при планиране на бременност, както и по време на бременността.

## ■ Собствен алгоритъм за диагностика и терапия при загуби на плода

За първи път през 1995 г. приложихме интравенозна гамаглобулинова терапия при бременна жена с два предшестващи спонтанни аборта и установени антифосфолипидни антитела. От тогава до сега, в Центъра се разработи и прилага собствен алгоритъм за диагностика и терапия на загубите на плода. Подходът ни е разработен на базата на обширни литературни данни, колаборация с водещи специалисти от САЩ и Европа и най-вече - чрез натрупване на собствен опит, чиято висока успеваемост потвърждава правилния избор на клинично поведение.

### Схематично представен, алгоритъмът включва следните основни етапи:

#### Селекция на пациенти, показани за изследване:

Един от основните въпроси е кои жени и кога са показани за диагностично уточняване. Изследвания могат да се правят както след регистриране на загуба, така и по време на настояща бременност. Най-добре е, обаче, всички изследвания и консултации да са проведени преди планиране на следваща бременност. След първична консултация, показани за изследване са следните групи пациенти:

1. Жени без живородено дете, с анамнеза за два или повече последователни спонтанни аборта (преди 22 г.с.);
2. Жени без живородено дете, с анамнеза за едно или повече мъртвораждания (след 22 г.с.);
3. Жени без живородено дете, с кървене ex utero по време на настояща бременност и анамнеза за един спонтанен аборт;
4. Жени с едно живородено дете и последващи два или повече спонтанни аборта;
5. Жени с едно живородено дете и последващи едно или повече мъртвораждания;
6. Жени с анамнеза за ретардация на плода при предшестваща бременност;
7. Жени с ретардация на плода при настояща бременност;



8. Жени с анамнеза за прееклампсия при предшестваща бременност;
9. Жени с прееклампсия в настояща бременност.

### Диагностични панели

В зависимост от общата и акушерска анамнеза на жената, лекарят назначава един или повече от следните диагностични панели:

1. Панел за тромбофилия: генни мутации, асоциирани с тромбофилия (G1691A в гена на FVL, G20210A в PR, C677T в гена на MTHFR, генетичен вариант в гена на тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa - носителство на хап-лотип A2, 4G/4G PAI-1) и антифосфолипидни антитела;
2. Панел за тиреоидна функция: FT4, TSH, анти-тиреоглобулин и анти-ТРО антитела;
3. Имунологичен панел: антифосфолипидни антитела, други автоантитела (ANA, dsDNA и др.) периферни CD3-CD56+CD16+ NK лимфоцити;
4. Медико-генетично изследване: цитогенетичен анализ за изключване на носителство на балансиран хромозомни изменения.

### ■ Консултации със специалисти

При необходимост, в зависимост от получените резултати и анамнезата, се назначават консултации със съответния специалист: медико-генетична консултация, консултация с ендокринолог и ехография на щитовидната жлеза; консултация с клиничен имунолог. Специалистът проследява жената и по време на бременността.

### ■ Терапия

Прилаганата от нас терапия включва комбинации от следните групи препарати: антиагреганти - Aspirin (100 mg/ден); антикоагуланти - нискомолекулен хепарин (Fraxiparin, Сlexan); имуномодулатор - интравенозен гама-глобулин (Immunovenin intact); препарати, подтискащи активността

на НК клетките - Intralipid; хормонални препарати, препарати на фолиевата киселина; мултивитаминни препарати и други.

Схемите за терапия при всяка жена са индивидуални и се оформят на базата на получените резултати, проведените консултации и историята на предшестващите загуби на плода. По наши наблюдения, терапията гарантира висока успеваемост, когато отговаря на следните условия:

1. Започва при планиране на бременност или възможно най-рано след регистриране на бременността;
2. Комбинира принципите на имуномодулация и антикоагулантна терапия;
3. Преценява се индивидуално в хода на бременността, в зависимост от мониториране на лабораторните показатели и ехографския контрол на плода и плацентата.

### ■ Заключение

В заключение, нашият подход към жени с репродуктивни неуспехи, отговаря на принципа "всяко действие има равно противодействие". Приемаме, че всяка загуба има потенциална причина, която следва да бъде потърсена. Да, някои аборти са резултат на "случайността" (генетичен дефект на самия плод). Но следва ли да лишим останалите от диагноза или да изчакаме трети или четвърти аборт и тогава да потърсим причината? Имунологията и генетиката дадоха убедителни отговори за неизвестни в миналото причини. Време е в българските учебници по акушерство и гинекология да се пренапишат главите за етиология, патогенеза и лечение на инфертилитета. Въпрос на личен избор на бъдещите автори е дали ще променят миналото. Както и въпрос на личен избор на акушер-гинеколога е какъв подход ще избере към жените със загуби на плода. От гледна точка на съвременната репродуктивната медицина обаче, този избор е въпрос на лична отговорност. ■

### КНИГОПИС:

Книгописът е на разположение в редакцията.