

УДК: 618.2-06:616.5-002-08

DOI: 10.37800/RM.1.2023.126-135

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У БЕРЕМЕННЫХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. Беспалова¹, А.В. Горковец¹, Д.В. Зубков¹, М.Р. Измайлович¹,
Ж.Т. Амирбекова¹, О.Ю. Дедова¹, А.А. Кнаус¹, Г.С. Турдунова¹

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: В настоящее время наблюдается рост заболеваемости атопическим дерматитом (АД), не только в общей популяции населения Республики Казахстан, но и среди беременных женщин. Течение АД на фоне беременности имеет ряд особенностей, а также сопровождается негативными последствиями как для беременной, так и для плода. Клинические проявления АД пагубно отражаются на всем периоде гестации, наличие зуда усиливает эмоциональную лабильность беременной. Отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения АД приводит к серьезным последствиям, которые протекают по типу инфекционных осложнений и в итоге приводят к септическим осложнениям.

Цель исследования – изучение отечественного и зарубежного опыта лечения атопического дерматита при беременности.

Материалы и методы: Обзор литературы включает анализ зарубежных научных публикаций из научных электронных баз данных Elsevier, PubMed, Web of Science, Google Scholar, а также результатов исследований, представленных в отечественных изданиях, за последние 10 лет.

Результаты: В статье рассматриваются вопросы патогенеза АД, влияния беременности на динамику процесса, а также принятые в международном сообществе рекомендации по лечению АД. Сегодня атопический дерматит входит в число основных аллергических заболеваний беременных, клинические проявления которого существенно ухудшают течение гестационного периода. Используемые в настоящей клинической практике препараты для борьбы с АД мало изучены с точки зрения воздействия на организм беременных, органогенез плода, лактационный период. Существует ограниченное количество исследований в данной области. Этические ограничения снижают возможность клинических испытаний препаратов на беременных, что не дает в полной мере оценить влияние на течение беременности и период лактации.

Заключение: Нелеченый, нереагирующий на проводимую терапию АД вне гестации или же обострения атопии во время беременности опасны для здоровья как матери, так и малыша. При выборе тактики лечения АД женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы лечащим врачом о потенциальном воздействии назначаемой терапии на беременность и фертильность. Терапию АД следует назначать индивидуально для каждой беременной, учитывая экстрагенитальные осо-

бенности и анамнез.

Ключевые слова: атопический дерматит (АД), беременность, патогенез, лечение, эмоленты.

Введение: Атопический дерматит (АД) – одно из самых распространенных воспалительных заболеваний кожи, этиология которого имеет в своем составе различные причины. Основные причины – это патологическая работа иммунной системы вследствие уже имеющейся генетической предрасположенности к АД, а также снижение барьерных свойств кожи, обусловленных, как нарушением местной трофики кожи, так и более сложными гормональными и иммунными процессами [1-2]. В современной практике отмечается увеличение количества пациентов, страдающих дерматозами. Распространенность АД во всем мире составляет от 20 до 40% среди всех кожных заболеваний [3]. Чаще всего беременность характеризуют в качестве триггерного фактора для обострения АД, на фоне которой подвергается изменениям иммунной системы, гормонального фона, а также трофических процессов эпидермиса [4-5]. Наряду с чем, отмечается увеличение числа больных АД среди беременных пациенток. По данным литературы, больше всего случаев АД беременных приходится на первый триместр, где регистрируется до 50–61% от общего числа [6]. На фоне АД чаще наблюдаются негативные исходы беременности, такие как самопроизвольные выкидыши или родоразрешение ранее положенного срока гестации [5].

Главными проявлениями АД являются кожный зуд, который негативно влияет на качество сна и способствует развитию астеноневротических расстройств, кожные высыпания и сухость кожи. АД может сопровождаться респираторными проявлениями аллергии в виде аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, бронхиальной астмы. Локализация пораженных участков кожи чаще можно наблюдать в области шеи, локтевых и подколенных сгибов, периоральной, периорбитальной и околоушной зонах, в области сосков; нередко он может осложняться присоединением вторичной гнойной инфекции (пиодермии). Характерными кожными элементами являются эритема, папулы, микровезикулы, шелушение, лихенизация. Уртикарные высыпания могут иметь любую локализацию, форму и величину [7].

В развитии АД одним из важных этиологических факторов является генетическая предрасположенность. Гены атопического полиморфизма кодируют специфи-

ческие (IgE-опосредованные) и неиммунные механизмы развития атопии. Мутации гена, кодирующего белок, способствует нарушению жирового и белкового обмена в эпидермисе, что приводит к нарушению кератинизации, ослаблению барьерных свойств кожи, повышению ее проницаемости для аллергенов [2]. В дальнейшем, патологический каскад реакций приводит к снижению слоя жировой мантии с последующей дегидратацией, возникает благоприятная возможность для колонизации патогенными организмами типа *Staphylococcus aureus* и *Malassezia furfur*. На фоне проходящих патологических процессов на поверхности эпидермиса, отмечаются нарушения в работе вегетативной нервной системы которые, проявляются в виде ведущих клинических проявлениях — зуд, кожные высыпания, психосоматические нарушения. Расчесы в области кожных высыпаний замыкают порочный круг, приводящий к увеличению воспаления и зуда, нарушающего психоэмоциональный комфорт [8].

При гестации происходит активация гуморального иммунитета, изменяется количество цитокинов с преобладанием Т-хелперов 2 типа (Th2) [5]. Определены наиболее чувствительные в патогенезе интерлейкины – это интерлейкин-31 (IL-31), продукция которого происходит преимущественно в Th2, и интерлейкин-33 (IL-33). В лабораторных анализах сыворотки крови пациентов с АД определяется повышенная концентрация IL-31. Данный цитокин блокирует дифференцировку кератиноцитов, что приводит к дисфункции рогового слоя. Также доказано, что IL-31 играет важную роль и в развитии кожного зуда [9]. IL-33 также участвует в формировании патологических реакция наряду с IL-31, стоит отметить, что под влиянием IL-33 происходит индукция синтеза IL-31. Помимо этого IL-33 участвует в процессах эпителизации кожного покрова, снижая экспрессию защитных белков кожи, таких как филаггрин и клаудин-1, тем самым дополнительно усугубляя течения кожного воспаления [10]. Еще одна нейро-иммунная теория возникновения АД базируется на воздействии на воспалительный процесс в эпидермисе нейропептидов, соединений, состоящих из аминокислот и имеющие связи амидного типа, основным из которых является субстанция P (SP). Доказано, что SP способствует увеличению секреции, вазодилатации и отеку. Экспрессия субстанции P из периферических окончаний чувствительных С-волокон происходит под влиянием различных стимулов, таких как действие повреждающих агентов, повышенное артериальное давление, увеличение температуры тела до субфебрильных значений, влияние вирусной инфекции. В литературе описаны случаи где, повышенное содержание нервных волокон, вырабатывающих SP выявляется у пациентов с АД [11].

В организме здоровой женщины гормоны вырабатываются яичниками, гипофизом, корой надпочечников. Они влияют на образование и созревание яйцеклеток, формирование фолликулов, обеспечивает овуляцию, регуляцию менструального цикла, формирование вторичных половых признаков. Во время беременности происходят такие гормональные изменения, как: уменьшение числа женских гормонов, которые ранее регулировали менструальный цикл; выделяемые гормоны идут на рост матки и молочных желез, способствуют развитию протоков мо-

лочных желез, подготавливая организм будущей мамы к кормлению малыша.

Эстроген синтезируется клетками яичников и плацентой. Отмечается повышенное содержание уровня эстрадиола во время беременности. Эстроген повышает барьерную функцию кожи и способствует удержанию жидкости в кожном покрове. Прогестерон синтезируется как плацентой, так и желтым телом яичников. Рецепторы прогестерона экспрессируются различными иммунными клетками, включая Т-клетки [12].

Прогестерон и андрогены довольно негативно влияют на барьерную функцию кожи. Эстроген и прогестерон стимулируют иммунный ответ Th2 и регуляторную функцию Т-клеток и подавляют иммунный ответ. Это объясняет причину восприимчивости кожи к аллергическим реакциям, которые возникают, когда уровни эстрогена или прогестерона в сыворотке повышаются при беременности [13]. Хорионический гонадотропин человека необходим для беременности с самого раннего срока, его уровень быстро увеличивается и достигает пика в середине первого триместра. Сам же ХГЧ является важным усилителем продукции прогестерона [14]. Повышение уровня прогестерона и эстрогена было связано с более сильным иммунным ответом Th2 в первом и особенно во втором триместре, что может быть одной из причин возникновения АД на этих сроках беременности [15]. Дополнительным фактором повышения выработки глюкокортикостероидов является стресс и стрессовые состояния, которые также довольно часто присущи во время беременности. В частности, под действием стресса усиливается выработка гормона надпочечников-кортизола, который также приводит к снижению защитных функций кожного покрова, и непосредственно оказывает негативное влияние на протонгирование беременности [16].

Нельзя не отметить такой патологический фактор АД, как наследственная предрасположенность. Прослеживается тенденция наследственной отягощенности по аллергии в семье беременной женщины (60–80%). Также отмечается, что в семье, где оба родителя страдают АД, риск рождения детей с АД возрастает до 80% [17].

Интенсивный кожный зуд и экзематозные высыпания, являются источником негативного влияния на психоэмоциональное состояние беременной, что, в свою очередь, представляет серьезную проблему для течения беременности. По данным современных исследований, значимую роль в патогенезе АД играет психологический стресс, в 40–86% случаев являясь пусковым механизмом обострения. Нередко само наличие АД может провоцировать у беременной тяжелый психологический стресс в 60–80% наблюдений [18].

Цель исследования – изучение отечественного и зарубежного опыта лечения АД при беременности.

Материалы и методы: Обзор литературы включает анализ зарубежных научных публикаций из научных электронных баз данных Elsevier, PubMed, Web of Science, Google Scholar, а также результатов исследований, представленных в отечественных изданиях. Критериями для включения в этот обзор были: исследования, содержащие данные по современному лечению АД у беременных на английском и русском языках за последние 10 лет (1 янва-

ря 2013 года – 31 декабря 2022 года).

Результаты: Далее в настоящем разделе мы попытались собрать наиболее известный современный международный опыт лечения АД у беременных. Для общей структурности мы разделили применение лекарственных препаратов по группам.

Первой группой лечения АД у беременных являются эмоленты. В клинической практике аллерголога эмоленты подбирают на индивидуальной основе и используются как для профилактики, так и в составе комплексной терапии при АД у беременных. Важным фактом является то, что не были описаны тератогенные свойства данных препаратов [19]. Более того, в РКИ, проведенном McClanahan D в 2019 г., был установлен положительный эффект приема эмолентов у детей первого года жизни, а также показано отсутствие каких-либо отрицательных последствий применения смягчающих веществ для кожи [20].

Ультрафиолетовая терапия (УФ-терапия): Если на фоне применения местных увлажняющих средств мы наблюдаем не стойкую ремиссию, или вовсе отсутствие должного эффекта, целесообразно прибегнуть к УФ-терапии [21]. Она повышает эффективность лечения и увеличивает продолжительность ремиссии, что существенно отражается на качестве жизни больных АД. Использование УФ-терапии может уменьшить потребность в топических стероидах и местном применении иммуномодуляторов. УФ-терапия способствует регрессу кожного воспалительного процесса, уменьшению отека, зуда, экскориаций; снижает уровень общего Ig E и степень выраженности аллергического воспаления кожи; оказывает мембраностабилизирующее действие на клетки организма; повышает адаптационно-компенсаторные возможности за счет сбалансированности процессов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов [22]. Однако стоит помнить, что УФ-терапия может усилить вызванную беременностью гиперпигментацию. Также имеются данные, что УФ-терапия на прегравидарном этапе или в течение первого триместра беременности снижает уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови, и это следует компенсировать добавками фолиевой кислоты до зачатия и во время беременности. Однако не представлено данных о восполнении недостатка фолиевой кислоты, в связи с чем рекомендовано получать фолиевую кислоту в дозировке, показанной к приему на прегравидарном этапе (0,8 мг/сут). Что касается получения УФ-терапии в первом триместре беременности, здесь компенсацию потери фолиевой кислоты рекомендуется принимать в дозировке 0,5-0,8 мг/сут [23].

Топические глюкокортикостероидные препараты (ТГКС): Следует отметить что группа ТГКС также подразделяется на подгруппы. Первая группа ТГКС – «очень сильные», представителем данной группы являются клобетазол, бетаметазона дипропионат, Вторая группа ТГКС – «сильные», которая включает бетаметазона валерат, флутиказона пропионат. Касательно приема данных препаратов при беременности рекомендации не однозначны. Основным фактором сдерживания приема препаратов данной группы при беременности является их способность проходить через плацентарный барьер, и опосредованно воздействовать на внутреннюю системы плода [24].

Опираясь на рекомендации аллергологического общества Дании, в 84% случаев лечения АД у беременных на различных сроках гестации, следует проводить именно препаратами данной группы [25]. Наиболее часто используемым препаратом является гидрокортизон [26].

Топические ингибиторы кальциневрина (местные формы такролимуса и пимекролимуса). Прием препаратов данной группы у беременных, достаточно ограничен. И хотя имеются данные о безопасном приеме ингибиторов кальциневрина, на всем протяжении беременности, а также в период лактации [25]. В разрезе производных препаратов, к осторожному применению показана группа пимекролимуса. С учетом разрозненности, данные о безопасности применения ингибиторов кальциневрина во время беременности ограничены [5].

Системные глюкокортикостероидные препараты (СГК): В группу СГК входят бетаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, которые назначаются только по строгим показаниям коротким курсом и при крайне тяжелом течении АД после 16-й недели беременности [5]. Длительный прием представленных препаратов весьма неблагоприятен из-за таких побочных эффектов, как остеопения, остеопороз, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, глаукома и другие. Исходя из всего этого рекомендован краткосрочный курс (<2-3 недель) терапии в максимальной дозе 0,5 мг /кг/сут. Препаратом выбора среди предложенных СГК является преднизолон [19]. Также при неконтролируемом приеме СГК увеличивается риск развития гестационного диабета, преэклампсии и даже разрыва плодных оболочек и преждевременных родов [27].

Системные иммунодепрессанты такие как метотрексат, азатиоприн используются только при тяжелом персистирующем течении АД, при неэффективности других видов терапии, прежде всего топической противовоспалительной.

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты. Это антимаболит, который ингибирует дигидрофолатредуктазу, которая является ферментом, участвующим в метаболизме фолиевой кислоты. Принято считать, что наиболее уязвимым сроком гестации наиболее выражено подвергающимся тератогенному воздействию является 6-8 недель после зачатия, а требуемая пороговая доза составляет еженедельную дозу 10 мг или выше [28].

Рабочая группа Европейской лиги по борьбе с ревматизмом рекомендует прекратить прием метотрексата за 1–3 месяца до планируемой беременности [29]. Европейская рабочая группа по atopическому дерматиту рекомендует 6-месячный период отдыха от воздействия метотрексатом перед зачатием [23].

Что касается азатиоприна, Garritsen F.M. et al. в 2017 г. провели систематический обзор влияния азатиоприна на беременность и здоровье плода. В результатах описаны такие репродуктивные осложнения преждевременные роды и самопроизвольные аборты. Неблагоприятные исходы для плода включали низкий вес при рождении и врожденные пороки развития [30]. Однако есть данные в которых не указаны тератогенные или мутагенные действия на плод, но отмечался повышенный риск преждевременных родов [31]. Учитывая данные обстоятельства, в

группе иммунодепрессантов наиболее предпочтителен в терапии беременных азатиоприн, однако стоит помнить, что лекарства данной группы применяются только в крайних случаях, когда на фоне ранее проводимого лечения группами препаратов, указанных ранее не наблюдается положительной динамики, а прогрессирование заболевания может быть летальным не только для плода, но и для матери.

Новейшие группы препаратов лечения АД у беременных представлены биологическими препаратами типа дупилумаб, омализумаб, ритуксимаб, устекинумаб, эфализумаб и представителями ингибиторов янус-киназы.

Биологические препараты: Биологические препараты представляют широкий интерес, поскольку уже разрабатываются десятки новых уникальных системных методов целевого лечения atopических заболеваний, в том числе АД.

Дупилумаб является полностью человеческим моноклональным антителом, направленным против альфа-рецептора IL-4 (IL-4Ra) и ингибирующим передачу сигналов как IL-4, так и IL-13 [32]. В настоящее время дупилумаб является основным биологическим средством терапии АД, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), однако стоит отметить что исследования проводились в основной группе пациентов, не имеющих беременность [33]. Дупилумаб был предложен как альтернативное лечение для пациентов с АД средней и тяжелой степени в возрасте 12 лет и старше, кому противопоказан прием системных иммунодепрессантов, также для пациентов АД терапия СГК которых не приводила к излечению [34].

Hamilton J.D. (2014) и Glickman J.W. (2020) не указывают на прямое или косвенное токсическое воздействие дупилумаба на репродуктивную функцию животных [35-36]. По данным Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) представленным в 2017 год ретроспективно было проведено наблюдение 2500 беременных пациенток с atopией, в результате которых 23 беременности пациенток, получавших дупилумаб, имели те или иные репродуктивные осложнения, которые не были в прямой зависимости от приема препарата. Частота самопроизвольных аборт не превышала общего уровня самопроизвольных аборт. Имеются исследования приёма дупилумаба в период лактации [37]. Однако было показано, что человеческие антитела IgG проникают через плацентарный барьер; следовательно, этот препарат может передаваться от матери развивающемуся плоду. Резюмируя полученные данные, рекомендуется применять контрацепцию во время терапии и применения дупилумаба. Важно учесть, что во время беременности его применение возможно лишь в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск для плода [38].

Тралокинумаб. Описаны единичные случаи приема препарата беременными пациентками без репродуктивных осложнений [39]. Имеются данные исследования Panettieri R.A. (2018) о воздействии тралокинумаба у животных в гестационный период, риска во время беременности, патологические влияния на беременность не описаны [40]. Что касается других представителей дан-

ной группы (фезакинумаб, немолизумаб, лебрикизумаб), информации о приеме этих препаратов у беременных не представлено. Препараты находятся на этапе исследований.

Ингибиторы янус-киназы: В работе Bao L., опубликованной в 2013 г., подробно описан механизм действия янус-киназ цитокинов (IL-4, IL-13 и IL-31) в патогенезе АД [41]. He H. и Guttman-Yassky E. в 2019 г. описали путь янус-киназы (JAK), преобразователя сигнала и активатора транскрипционных белков (STAT) в патогенезе АД и выделили четыре рецептор-ассоциированных киназы (JAK1, JAK2, JAK3, тирозинкиназа 2 [TYK2]), которые фосфорилируют внутриклеточные рецепторы [42]. В настоящее время основными лекарственными препаратами данной группы являются барицитиниб, упадацитиниб и аброцитиниб. Барицитиниб одобрен FDA и EMA для лечения АД у взрослых пациентов [43-44]. Проведенные исследования на животных (крысах и кроликах) не показали неблагоприятного воздействия на плод у животных при воздействии терапевтической дозы, однако при наблюдались снижение роста и веса плода и пороки развития скелета [45]. Costanzo G. и др. в 2020 г. описали воздействие барицитиниба на мать во время беременности, но не указывали наличия репродуктивных осложнений. При этом приём препарата был окончен в период лактации, с чем связано отсутствие информации о воздействии препарата на организм новорожденных [46]. В том же 2020 г. Napolitano M. и др. также указали на отсутствие данных о состоянии здоровья новорожденных, находящихся на грудном вскармливании во время лечения матери барицитинибом [47]. Что касается упадацитиниба и аброцитиниба, пока нет данных о воздействии лекарств на организм беременных, поэтому они противопоказаны при беременности. Проводятся исследования воздействия препаратов на организм животных в период гестации [48].

Обсуждение: Согласно изученным источникам, АД является одним из основных аллергических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, а также беременных. При этом количество исследований, направленных на изучение безопасности фармакокинетики и воздействия лечения на организм беременных, ограничено. Этические ограничения снижают возможность клинических испытаний препаратов, что не дает в полной мере оценить влияние на беременность и период лактации. Основные группы новейших препаратов рекомендованных для лечения АД, рассмотрены только лишь на небеременных добровольцах, что дает возможность лишь ограниченно прогнозировать будущее влияние на фертильность. Полученные результаты исследований об отсутствии неблагоприятного воздействия на фертильность животных не исключают неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию человека.

Прежде всего лечение АД у беременных целесообразно начинать с мероприятий по предотвращению контакта с аллергенами. В обзоре показано, что лечение АД легкой степени у беременных заключается в назначении местной терапии, которой в ряде случаев бывает достаточно во время беременности [19-20]. Следует обильно использовать смягчающие и увлажняющие средства. УФ-терапия может быть дополнительным эффективным методом для

борьбы с заболеванием [21-23]. Так, при неэффективности терапии АД легкой степени возможно назначение топических глюкокортикостероидных препаратов, в частности, гидрокортизона [24-26].

В случаях прогрессирования патологии или при наличии средней и тяжелой степени АД показан прием системных глюкокортикостероидных препаратов – пероральный прием преднизолон в дозе 0,5 мг/кг массы тела считается наиболее приемлемым при краткосрочной терапии в течение 2-3 недель ввиду наличия достаточных доказательств безопасности. Однако стоит помнить, что прием СГК может повысить риск развития у матери артериальной гипертонии [5,19,27].

Прием препаратов группы системных иммунодепрессантов показан только при тяжелой форме АД, когда выше перечисленное лечение не является эффективным. Терапию данными препаратами Метотрексат, Азатиоприн, проводят лишь в том случае, когда стоит реальная угроза жизни будущей матери. Ввиду высокой токсичности препаратов, дальнейшее пролонгирование беременности зачастую считается нецелесообразным [23,28-31].

Что касается представленных нами в обзоре новейших групп биологических препаратов типа дупилумаб, омализумаб, ритуксимаб, устекинумаб, эфализумаб и представителями ингибиторов янус-киназы. Эти препараты служат более щадящей альтернативой терапии у пациентов, которым приём препаратов группы системных иммунодепрессантов и СГК противопоказан. Также в нашем обзоре представлены работы, информирующие о безопасном приеме новейших препаратов в отношении пациентов вне беременности. На данный момент существуют одиночные разрозненные описания воздействия на беременный организм, а также на период лактации лишь в отношении дупилумаба. В отношении других представителей данной группы препаратов, находятся на стадии исследования

воздействий на организм подопытных животных [32-40].

Группа ингибиторов янус-киназы также положительно зарекомендовала себя в борьбе с АД у женщин репродуктивного возраста. В настоящее время нет достоверной информации воздействия препаратов данной группы на беременность и лактацию, поэтому они также не рекомендованы для приема беременным с АД [41-48].

Заключение: Нелеченый, не реагирующий на проводимую терапию АД вне гестации или же обострения атопии во время беременности опасны для здоровья как матери, так и малыша. При выборе тактики лечения АД женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы лечащим врачом о потенциальном воздействии назначаемой терапии на беременность и фертильность ввиду длительного периода полураспада биологических препаратов. К назначению терапии АД следует подходить индивидуально у каждой беременной, учитывая экстрагенитальные особенности и анамнез пациентов.

Следует обязательно предусмотреть предварительную консультацию врача аллерголога, акушер-гинеколога, назначающего и контролирующего лечение беременной, о потенциальном воздействии на беременность. Главную роль в данном этапе играет современное образование медицинских работников. Мы рекомендуем женщинам с АД планировать беременность, лишь в состоянии стойкой ремиссии, при приеме минимальных эффективных доз лекарств.

В силу этических причин мы считаем целесообразным проведение параллельных исследований тератогенных воздействий путем созданий математических либо линейных моделирования, без прямого контакта лекарств и организма добровольцев из числа беременных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Шперлинг Н.В., Шперлинг И.А. Комплексная терапия атопического дерматита у беременных // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – №19(6). – С. 847-854 [Shperling N.V., Shperling I.A. Kompleksnaya terapiya atopicheskogo dermatita u beremennyh // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. – 2020. – Vol. 19(6). – P. 847-854 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2020/6/1199728492020061847>
2. Левашова С.В., Эткина Е.И., Гурьева Л.Л., Бабенко Л.И., Бикташева А.Р., Орлова Н.А., Фазылова А.А., Сакаева Г.Д., Данилова Л.Я., Якутина С.Е. Мутации гена филаггрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей // Лечащий врач. – 2016. – №1. – С. 24-27 [Levasheva S.V., Etkina E.I., Gur'eva L.L., Babenkova L.I., Biktasheva A.R., Orlova N.A., Fazylova A.A., Sakaeva G.D., Danilova L.Ya., Yakuta S.E. Mutasii gena filaggrina kak factor narusheniya regulyatsii epidermalnogo bar'era u detey // Lechashiy vrach. – 2016. – №1. – S. 24-27 (in Russ.)]. <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436375>
3. White S., Philips R., Neill M.M., Kelly E. Pregnancy-specific skin disorders // Skin Ther. Let. – 2014. – Vol. 19(5). – P. 7-9. <https://www.skintherapyletter.com/dermatology/skin-disorders/>
4. Монахов К.Н., Холодилова Н.А. Особенности ведения пациенток с обострением атопического дерматита на фоне беременности // Фарматека. – 2018. – №1. – С. 47-51 [Monaxov K.N., Xolodilova N.A. Osobennosti vedeniya pacientok s obostreniem atopicheskogo dermatita na fone beremennosti // Farmateka. – 2018. – №1. – S. 47-51 (in Russ.)]. <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/36146>

5. Передкова Е.В., Себекина О.В. Влияние беременности на течение аллергических заболеваний // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – №15(37). – С. 18-26 [Peredkova E.V., Sebekina O.V. Vliyanie beremennosti na techenie allergicheskikh zabolevanij // E'ffektivnaya farmakoterapiya. – 2019. – №15(37). – S. 18-26. (in Russ.)]. https://umedp.ru/articles/vliyanie_beremennosti_na_techenie_allergicheskikh_zabolevaniy.html
6. Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А. Нейроиммунные изменения при атопическом дерматите во время беременности // Молекулярная медицина. – 2022. – №3. – С. 41-46 [Kandrashkina Yu.A., Orlova E.A. Neyroimmunnye izmeneniya pri atopicheskom dermatite vo vremya beremennosti // Molekulyarnaya medicina. – 2022. – №3. – S. 41-46 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/neyroimmunnye-izmeneniya-pri-atopicheskom-dermatite-vo-vremya-beremennosti>
7. Бобко С.И., Цыкин А.А. Кожный зуд: современное состояние проблемы // Русский медицинский журнал. Дерматология. – 2016. – №1. – С. 606-612 [Bobko S.I., Cykin A.A. Kozhnyj зуд: sovremennoe sostoyanie problemy // Russkij medicinskij zhurnal. Dermatologiya. – 2016. – №1. – S. 606-612 (in Russ.)]. https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Koghnuy_zud_sovremennoe_sostoyanie_problemy/
8. D'Erme A.M., Bos J.D., Katsambas A.D., Lotti T.M., Dessinoti C., D'Erme A.M. Atopic Dermatitis // In: European Handbook of Dermatological Treatments. – 3rd ed. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2015. – ISBN: 3662451387
9. Cevikbas F., Wang X., Akiyama T. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1 // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 133 (2). – P. 448-460. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.048>
10. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis // J. Dermatol. Sci. – 2019. – Vol. 96(1). – P. 2-7. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.08.006>
11. Mu Z., Zhao Y., Liu X., Chang C., Zhang J. Molecular biology of atopic dermatitis. Clin Rev // Allergy Immunol. – 2014. – Vol. 47 (2). – P. 193-218. <https://doi.org/10.1007/s12016014-8415-1>
12. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses Nat. Rev // Immunol. – 2016. – Vol. 16. – P. 626-638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
13. Grobe W., Peng W., Jallam.P., Yu C.F., Novak N. Androgens have an anti-inflammatory effect on human basophils in vitro // J. Allergy. – 2020. – Vol 75. – P. 992-994. <https://doi.org/10.1111/all.14131>
14. Mor G., Aldo P., Alvero A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy Nat Rev // Immunol. – 2017. – Vol. 17. – P. 469-482. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
15. Balakirski G., Novak N. Atopic dermatitis and pregnancy // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2022. – Vol. 49(4). – P. 1185-1194. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.010>
16. Sanders K.M., Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2018. – Vol. 87. – P. 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.009>
17. Гуцуляк С.А. Атопический дерматит у детей: учебное пособие // ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра педиатрии. – Иркутск, ИГМУ. – 2019. – С. 72. [Guculyak S.A. Atopicheskij dermatit u detej: uchebnoe posobie // FGBOU VO IGMU Minzdrava Rossii, kafedra pediatrii. – Irkutsk. IGMU. – 2019. – S. 72. (in Russ.)]. <https://www.twirpx.com/file/3715386/>
18. Heilskov S., Deleuran M.S., Vestergaard C. Immunosuppressive and Immunomodulating Therapy for Atopic Dermatitis in Pregnancy: An appraisal of the literature // Dermatol. Ther. – 2020. – Vol. 10(6). – P. 1215-1228. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00457-w>
19. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M., Simon D., Szalai Z., Kunz B. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2016. – Vol. 30. – P. 729-747. <https://doi.org/10.1111/jdv.13599>
20. McClanahan D., Wong A., Kezic S., Samrao A., Hajar T., Hill E., Simpson E.L. A randomized controlled trial of an emollient with ceramide and filaggrin-associated amino acids for the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk infants // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2019. – Vol. 33(11). – P. 2087-2094. <https://doi.org/10.1111/jdv.15786>
21. Lin T.K., Man M.Q., Abuabara K., Wakefield J.S., Sheu H.M., Tsai J.C., Lee C.H., Elias P.M. By protecting against cutaneous inflammation, epidermal pigmentation provided an additional advantage for ancestral humans // Evol. Appl. – 2019. – Vol. 24(10). – P. 1960-1970. <https://doi.org/10.1111/eva.12858>
22. Погонченкова И.Э., Рассулова М.А., Хан М.А., Лян Н.А., Филатова Т.А., Бокова И.А. Современные технологии медицинской реабилитации детей с атопическим дерматитом // Доктор.ру – 2016. – №12-2(129). – С. 44-48 [Pogochenkova I.E., Rassulova M.A., Khan M.A., Lyan M.A., Filatova T.A., Bokova I.A. Sovremennye tehnologii medicinskoj rehabilitatsii detej s atopicheskim dermatitom // Doctor.ru. – 2016. – №12-2(129). – S. 44-48 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27656537>
23. Vestergaard C., Wollenberg A., Barbarot S., Christen-Zaech S., Deleuran M., Spuls P. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2019. – Vol. 33. – P. 1644-1659. <https://doi.org/10.1111/jdv.15709>

24. Chi C.C., Kirtschig G., Alerer W. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2017. – Vol. 31(5). – P. 761-773. <https://doi.org/10.1111/jdv.14101>
25. Hamann C.R., Egeberg A., Wollenberg A., Gislasen G., Skov L., Thyssen J.P. Pregnancy complications, treatment characteristics and birth outcomes in women with atopic dermatitis in Denmark // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2019. – Vol. 33(3). – P. 577-587. <https://doi.org/10.1111/jdv.15256>
26. Meltzer E.O., Ratner P.H., McGraw T. Oral Phenylephrine HCl for Nasal Congestion in Seasonal Allergic Rhinitis: A Randomized, Open-label, Placebo-controlled Study // *J. Allergy Clin. Immunol Pract.* – 2015. – Vol. 3. – P. 702. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.05.007>
27. Bay Bjørn A., Ehrenstein V., Hundborg H.H., Nohr E.A., Sørensen H.T., Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring // *Am. J. Ther.* – 2014. – Vol. 21(2). – P. 73-80. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3182491e02>
28. MacDonald K., Norman W.V., Popescu O. New anomalies due to methotrexate and misoprostol exposure in early pregnancy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 122(3). – P. 267-268. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.03.026>
29. Götestam Skorpen C., Hoeltzenbein M., Tincani A., Fischer-Betz R., Elefant E., Chambers C., Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy and during pregnancy and lactation // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75(5). – P. 795-810. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208840>
30. Garritsen F.M., Den Broek M.P.H., Zuilen A.D., Fidler H.H., De Bruin-Weller M.S., Spuls P.I. Pregnancy and fetal outcomes after paternal exposure to azathioprine, methotrexate or mycophenolic acid: a critically appraised topic // *Br. J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 176(4). – P. 866-877. <https://doi.org/10.1111/bjd.15320>
31. Akbari M., Shah S., Velayos F.S., Mahadevan U., Cheifetz A.S. Systematic Review and Meta-analysis on the Effects of Thiopurines on Birth Outcomes from Female and Male Patients with Inflammatory Bowel Disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19(1). – P. 15-22. <https://doi.org/10.1002/ibd.22948>
32. Fabbrocini G., Napolitano M., Megna M. Treatment of atopic dermatitis with biologic drugs // *Dermatol. Ther.* – 2018. – Vol. 8(4). – P. 527-538. <https://doi.org/10.1007%2Fs13555-018-0258-x>
33. Lou H., Lu J., Choi E.B. Expression of IL-22 in the skin causes Th2-biased immunity, epidermal barrier dysfunction, and pruritus via stimulating epithelial Th2 cytokines and the GRP pathway // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 198(7). – P. 2543-2555. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600126>
34. Silverberg J.I., Yosipovitch G., Simpson E.L. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2020. – Vol. 82(6). – P. 1328-1336. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.060>
35. Glickman J.W., Han J, Garcet S., Krueger J.G., Pavel A.B., Guttman-Yassky E. Improving evaluation of drugs in atopic dermatitis by combining clinical and molecular measures // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8(10). – P. 3622-3625. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.015>
36. Hamilton J.D., Suarez-Farinas M., Dhingra N. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134(6) – P. 1293-1300. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.013>
37. European Medicines Agency. Dupixent (dupilumab): Summary of product characteristics // www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent. Last update: 22.02.2023
38. Kage P., Simon J.C., Treudler R. A case of atopic eczema treated safely with dupilumab during pregnancy and lactation // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2020. – Vol. 34(6). – P. e256-e257. <https://doi.org/10.1111/jdv.16235>
39. Wollenberg A., Howell M.D., Guttman-Yassky E. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143(1). – P. 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.029>
40. Panettieri R.A. Jr., Wang M., Braddock M., Bowen K., Colice G. Tralokinumab for the treatment of severe, uncontrolled asthma: the ATMOSPHERE clinical development program // *Immunotherapy.* – 2018. – Vol. 10(6). – P. 473-490. <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0191>
41. Bao L., Zhang H., Chan L.S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis // *JAKSTAT.* – 2013. – Vol. 2. – P. e24137. <https://doi.org/10.4161/jkst.24137>
42. He H., Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update // *J. Clin. Dermatol.* – 2019. – Vol. 20(2). – P. 181-192. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0413-2>. Erratum in: He H, Guttman-Yassky E. *Am J Clin Dermatol.* – 2019. – Vol. 20(2). – P. 193. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00421-1>
43. Simpson E.L., Lacour J.P., Spelman L., Galimberti R., Eichenfield L.F., Bissonnette R., King B.A., Thyssen J.P., Silverberg J.I., Bieber T., Kabashima K., Tsunemi Y., Costanzo A., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Janes J.M., DeLozier A.M., Gamalo M., Brinker D.R., Cardillo T., Nunes F.P., Paller A.S., Wollenberg A., Reich K. Baricitinib in patients with moderate-to-

- severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials // Br. J. Dermatol. – 2020. – Vol. 183. – P. 242-255. <https://doi.org/10.1111/bjd.18898>
44. Reich K., Kabashima K., Peris K. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial // JAMA Dermatol. – 2020. – Vol. 156(12). – P. 1333-1343. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.3260>
45. European Medicines Agency. Olumiant (baricitinib) E.U. summary of product characteristics (Annex I). // www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf. Last update: 29.06.2022
46. Costanzo G., Firinu D., Losa F., Deidda M., Barca M.P., Del Giacco S. Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2020. – Art. ID: 12. <https://doi.org/10.1177/1759720X19899296>
47. Napolitano M., Fabbrocini G., Cinelli E., Stingeni L., Patrino C. Profile of Baricitinib and Its Potential in the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Short Review on the Emerging Clinical Evidence // J. Asthma Allergy. – 2020. – Vol. 13. – P. 89-94. <https://doi.org/10.2147%2FJAA.S206387>
48. European Medicines Agency. Rinvoq (Upadacitinib) E.U. summary of product characteristics (Annex I) // www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf. Last update: 12.07.2022

ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ АТОПИЯЛЫҚ ДЕРМАТИТТІ ЕМДЕУДІҢ ЗАМАНАУИ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

*Н.В. Беспалова¹, А.В. Горковец¹, Д.В. Зубков¹, М.Р. Измайлович¹,
Ж.Т. Амирбекова¹, О.Ю. Дедова¹, А.А. Кнауус¹, Г.С. Турдунова¹*

¹«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

Андатпа

Актуальность: Өзектілігі: қазіргі уақытта Қазақстан Республикасы халқының жалпы популяциясында ғана емес, жүкті әйелдер арасында да атопиялық дерматитпен (АҚ) сырқаттанушылықтың өсуі байқалады. Жүктілік кезіндегі қан қысымының ағымы бірқатар ерекшеліктерге ие, сонымен қатар жүкті әйел үшін де, ұрық үшін де жағымсыз салдармен бірге жүреді. Қан қысымының клиникалық көріністері жүктіліктің барлық кезеңінде теріс әсер етеді, қышудың болуы жүкті әйелдің эмоционалды тұрақсыздығын арттырады. АҚ-ны уақтылы диагностикалаудың және тиісті емдеудің болмауы инфекциялық асқынулардың түріне сәйкес келетін ауыр зардаптарға әкеледі және нәтижесінде септикалық асқынуларға әкеледі.

Зерттеудің мақсаты - жүктілік кезіндегі атопиялық дерматитті емдеудің отандық және шетелдік тәжірибесін зерттеу.

Материалдар мен әдістері: әдебиеттерге шолу Elsevier, PubMed, Web of Science, Google Scholar ғылыми электрондық дерекқорларынан алынған шетелдік ғылыми жарияланымдарды, сондай-ақ соңғы 10 жылдағы отандық басылымдарда ұсынылған зерттеу нәтижелерін талдауды қамтиды.

Нәтижелері: мақалада қан қысымының патогенезі, жүктіліктің процесс динамикасына әсері, сондай-ақ халықаралық қауымдастықта қабылданған қан қысымын емдеу бойынша ұсыныстар қарастырылады. Бүгінгі таңда атопиялық дерматит жүкті әйелдердің негізгі аллергиялық ауруларының бірі болып табылады, оның клиникалық көріністері жүктілік кезеңін едәуір нашарлатады. Осы клиникалық тәжірибеде қан қысымымен күресуге арналған препараттар жүкті әйелдердің денесіне, ұрықтың органогенезіне және лактация кезеңіне қауіпсіз әсер ету саласында аз зерттелген. Бұл салада зерттеулердің шектеулі саны бар. Этикалық шектеулер жүкті әйелдерге арналған препараттарды клиникалық сынау мүмкіндігін төмендетеді, бұл жүктілік пен лактация кезеңіне әсерін толық бағалауға мүмкіндік бермейді.

Қорытынды: емделмеген, терапияға жауап бермейтін қан қысымы гестациядан тыс немесе жүктілік кезінде атопияның өршуі ана мен баланың денсаулығына қауіпті. Қан қысымын емдеу тактикасын таңдағанда, репродуктивті жастағы әйелдерді емдеуші дәрігер тағайындалған терапияның жүктілік пен құнарлылыққа ықтимал әсері туралы хабардар етуі керек. Қан қысымы терапиясы экстрагенитальды ерекшеліктері мен тарихын ескере отырып, әр жүкті әйелге жеке тағайындалуы керек.

Түйінді сөздер: атопиялық дерматит (ақ), жүктілік, патогенез, емдеу, эволюттер.

FEATURES OF MODERN TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN GRAVIDAS: A LITERATURE REVIEW

N.V. Bespalova¹, A.V. Gorkovets¹, D.V. Zubkov¹, M.R. Izmailovich¹, Zh.T. Amirbekova¹, O.Y. Dedova¹,
A.A. Knaus¹, G.S. Turdunova¹.

¹“Medical University of Karaganda” NJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: Currently, there is an increase in the incidence of atopic dermatitis (AD), not only in the general population of the Republic of Kazakhstan but also among pregnant women. The course of blood pressure during pregnancy has several features and is also accompanied by negative consequences for both the pregnant woman and the fetus. Clinical manifestations of blood pressure adversely affect the entire gestation period, and the presence of itching increases the emotional lability of the pregnant woman. The lack of timely diagnosis and adequate management of blood pressure issues result in serious consequences that progress as infectious complications, eventually leading to septic complications.

The study aimed to review domestic and foreign experiences in treating atopic dermatitis during pregnancy.

Materials and methods: The literature review includes an analysis of foreign scientific publications from the scientific electronic databases Elsevier, PubMed, Web of Science, and Google Scholar, as well as research results presented in domestic publications over the past decade.

Results: The article discusses the issues of the pathogenesis of blood pressure, the influence of pregnancy on the dynamics of the process, and recommendations adopted in the international community for the treatment of blood pressure. Today, atopic dermatitis is one of the main allergic diseases of pregnant women, the clinical manifestations of which significantly worsen the course of the gestational period. The drugs used in this clinical practice to combat blood pressure have been little studied in the field of safe effects on the body of pregnant women, fetal organogenesis, and lactation period. There is a limited amount of research in this area. Ethical restrictions reduce the possibility of clinical trials of drugs on pregnant women, which does not fully assess the impact on the course of pregnancy and lactation.

Conclusion: Untreated, unresponsive to the therapy of blood pressure outside of gestation, or exacerbations of atopy during pregnancy are dangerous for the health of both mother and baby. When choosing a treatment strategy for AD, the attending physician should inform women of reproductive age about the potential impact of the prescribed therapy on pregnancy and fertility. BP therapy should be prescribed individually for each pregnant woman, taking into account extragenital features and anamnesis.

Keywords: atopic dermatitis (AD), pregnancy, pathogenesis, treatment, emollients.

Данные авторов:

Беспалова Наталия Викторовна – резидент 1-го года обучения, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, тел. 8-707-867-22-33, e-mail: Bespalova@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0001-5126-9999

Горковец Анастасия Владимировна – резидент 1-го года обучения, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, тел. 8-707-867-22-33, e-mail: anastasya-gorko@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8245-5482

Зубков Дмитрий Владимирович (корреспондирующий автор) – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, тел. 8-707-302-11-31, e-mail: Zubkov@qmu.kz, Gipokrat999@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6298-7096

Измайлович Марина Рашидовна – ассистент-профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, тел. 8-708-977-38-86, e-mail: izmailovich.m@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-8128-4356

Амирбекова Жанна Туйменбаевна – заведующая кафедрой акушерства гинекологии и перинатологии, ассоциированный профессор, доктор PhD, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, тел. 8-701-772-43-34, email: amirbekovaz@kgmu.kz. ORCID ID: 0000-0002-8125-6643

Дедова Ольга Юрьевна – ассистент кафедры внутренних болезней, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, тел. 8-701-512-99-75, e-mail: Dedova@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-5041-969X

Кнаус Анна Александровна – канд. мед. наук, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, тел. 8-701-627-63-95, e-mail: Knaus@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-5289-7126

Турдунова Гульмира Сынысбаевна – ассистент профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии. НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, тел. 8-702-630-13-47, email: turdunova@qmu.kz ORCID ID: 0000-0003-1264-8587



Адрес для корреспонденции: Зубков Д.В., НАО «Медицинский университет Караганды», ул. Гоголя 40, Караганды 100000, Республика Казахстан

Вклады авторов: Вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – Н.В. Беспалова, А.В. Горковец, Д.В. Зубков, М.Р. Измайлович, Ж.Т. Амирбекова, О.Ю. Дедова, А.А. Кнаус, Г.С. Турдунова.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.