

Гормональная терапия во время беременности и ее влияние на потомство

И.В.Кузнецова¹, Н.А.Геппе², А.Н.Григорян²

¹Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

В комплексной терапии невынашивания беременности широко используются лекарственные средства, синтетические аналоги стероидных гормонов и глюкокортикоиды. Однако данных по влиянию медикаментозной терапии на физическое и половое развитие потомства мало, а те, которые есть, разноречивы. Основным показанием к длительным антенатальным курсам глюкокортикоидной терапии является предупреждение вирилизации плодов женского пола. Было показано, что применение натурального микронизированного прогестерона во время беременности приводит к увеличению риска врожденного порока – гипоспадии. Половое и физическое развитие девочек, матери которых получали дидрогестерон во время беременности, проходит в пределах возрастных норм. В ходе ретроспективного исследования была установлена связь между патологией полового развития, включая органические и функциональные нарушения, у юношей и девушек с приемом их матерями во время беременности стероидных препаратов и синтетических гестагенов. Были зарегистрированы мужской и женский гермафродитизм, аномалия полового поведения по типу транссексуализма и гомосексуализма. Учитывая разноречивые данные, изучение физического и полового развития детей, рожденных от матерей, принимавших во время беременности гормональную терапию, является актуальным.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, невынашивание беременности, пороки развития, потомство, половое развитие, прогестогены

Hormonal therapy during pregnancy and its effect on offspring

I.V.Kuznetsova¹, N.A.Geppe², A.N.Grigoryan²

¹Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

A complex therapy for miscarriage widely uses medications, synthetic analogues of steroid hormones and glucocorticoids. However, there is little evidence of the influence of drug therapy on the physical and sexual development of offspring, and the available evidence are contradictory. The main indication to long-term antenatal courses of glucocorticoid therapy is prevention of virilization of female fetuses. As was shown, the use of natural micronized progesterone during pregnancy leads to an increased risk for a congenital defect – hypospadias. Physical and sexual development of girls, whose mothers received didrogesterone during pregnancy goes on within age-related norms. A retrospective study established a relation between pathologies of sexual development, including organic and functional disorders, in boys and girls and their mothers' intake of steroid drugs and synthetic gestagens during pregnancy. Male and female hermafroditism, anomalies of sexual behaviour in the form of transsexualism and homosexuality were recorded. Considering controversial evidence, study of physical and sexual development of children born by mothers who received hormonal therapy during pregnancy is topical.

Key words: glucocorticosteroids, miscarriage, developmental defects, offspring, sexual development, progestogens

Невынашивание беременности является одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии и имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Привычное невынашивание – полиэтиологичное осложнение беременности, результат вероятных генетических, эндокринных, иммунных, инфекционных и анатомических причин [1].

Для корреспонденции:

Геппе Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
Адрес: 119992, Москва, ул. Большая Пироговская, 19
Телефон: (499) 248-4422

Статья поступила 14.03.2012 г., принята к печати 28.05.2012 г.

Эндокринные причины обуславливают от 8 до 20% привычного невынашивания беременности. К ним относят недостаточность лютеиновой фазы, гиперандрогению, гипозестрогению, неполноценное развитие или перезревание яйцеклетки, неполноценную секреторную трансформацию эндометрия, гиперпролактинемия, дисфункцию щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет [1, 2].

Угроза прерывания беременности на ранних сроках, недостаточность функции желтого тела (гиполютеинизм) становятся часто основанием для назначения лекарственных средств – синтетических аналогов стероидных гормонов. Первые работы о возможности проведения сохраняющей терапии с помощью прогестагенов появились в печати в 1953 г. С тех пор накоплен огромный опыт проспективных и

ретроспективных исследований, доказывающих эффективность производных прогестерона в лечении невынашивания беременности.

Наличие иммунных нарушений и гиперандрогения у женщины в ряде случаев рассматриваются как показание к назначению глюкокортикоидов, хотя эффективность этих препаратов с позиций сохранения беременности является предметом дискуссий. По мнению I.Hughes (2006), D.Dewailly (2002), основным показанием к длительным антенатальным курсам глюкокортикоидной терапии при гиперандрогении является предупреждение вирилизации плодов женского пола [3, 4].

В литературе накоплено немало свидетельств негативно-го влияния глюкокортикоидов на плод. Преждевременная инволюция коры надпочечников плода и развитие острой надпочечниковой недостаточности у новорожденного наблюдаются при болезни Иценко-Кушинга у матерей. Прием экзогенных глюкокортикоидов во время беременности может привести к врожденной гиперплазии надпочечников плода [5, 6]. В исследованиях M.Dodic (2003) было выявлено, что на сроке 28–32 нед под действием синтетических глюкокортикоидов β -клетки поджелудочной железы плода подвергаются апоптозу и замещаются β -клетками, характерными для взрослого организма [7].

Возможный риск долговременных отрицательных последствий приема экзогенных глюкокортикоидов включает аутоиммунные и ревматические заболевания в постнатальном периоде жизни [5, 6].

Некоторые авторы сообщают, что применение глюкокортикоидов на ранних сроках беременности влияет на развитие мозга плода, а именно: приводит к изменению структур головного мозга (гиппокамп, ствол, гипоталамус, неокортекс) и нарушает содержание и обмен нейротрансмиттеров (норадреналина, серотонина, дофамина). Все эти изменения приводят к изменению поведения детей (эмоциональная лабильность, замкнутость, необщительность) и задержке темпов психомоторного развития. Постоянное влияние повышенного уровня глюкокортикоидов приводит к уменьшению объемов гиппокампа и, как следствие, к дефициту памяти [8–12].

По данным А.В.Мироновой (2008), прием глюкокортикоидов во время беременности приводит к увеличению частоты гипотрофии новорожденных, гипохромной анемии на первом году жизни [13]. Также наблюдаются более высокая заболеваемость респираторными инфекциями у беременных, принимавших глюкокортикоидные препараты, и более высокая частота инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, что связано с иммуносупрессивным действием глюкокортикоидов.

По данным И.В.Амельхиной (2007), на фоне приема глюкокортикоидов у 63% беременных женщин отмечаются инфекционные заболевания, у 52% – доношенные новорожденные рождаются с признаками морфофункциональной незрелости, у 37% детей к двухлетнему возрасту диагностируется минимальная мозговая дисфункция при гипоксически-ишемических энцефалопатиях легкой степени (37%) [14].

По мнению J.R.Seckl et al. (2004), синтетические глюкокортикоиды, используемые для коррекции аутоиммунных и эндокринных нарушений во время беременности, становят-

ся фармакологическим сигналом стресса, посылаемого плоду в течение всего периода гестации [15]. Синтетические глюкокортикоиды, свободно проникая через плаценту, активируют гиппокамп-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему плода, вызывают торможение синтеза белков и нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и, следовательно, – торможение роста и деления его клеток. Данная гипотеза во многом объясняет рождение маловесных детей с признаками морфофункциональной незрелости в доношенном сроке при длительном приеме глюкокортикоидов во время беременности.

По результатам исследований М.А.Репиной и соавт. (2002), эффективность назначения дидрогестерона при угрожающем выкидыше была достоверно выше, чем при лечении прогестероном [16]. D.A.Viniker et al. (1996) изучали безопасность применения дидрогестерона для матери и плода при длительном лечении в течении 20 нед беременности [17]. В ходе этого исследования было установлено, что дидрогестерон не вызывал вирилизацию у матери и мускулинизацию плодов женского пола, а также не обладал феминизирующим действием на плод мужского пола.

K.Dalton (1981) изучал отдаленные последствия антенатального воздействия прогестерона на детей [18]. Было показано, что при длительном применении этого препарата в течение 8 нед и более в ранние сроки беременности у детей отмечается некоторое повышение интеллектуального развития.

В ходе ретроспективного исследования была установлена связь между патологией полового развития, включая органические и функциональные нарушения, у юношей и девушек и приемом их матерями во время беременности стероидных препаратов и синтетических гестагенов [19]. В числе отклонений, частота которых превышала таковую в нормальных популяциях, были зарегистрированы мужской и женский гермафродитизм, синдром поликистозных яичников, аномалии полового поведения по типу транссексуализма и гомосексуализма.

Н.В.Башмакова и соавт. (2004) проводили анализ состояния здоровья новорожденных, родившихся от матерей с угрозой прерывания беременности [20]. Новорожденные от матерей, получавших дидрогестерон в комплексной терапии угрозы прерывания беременности, имели достоверно большую массу тела при рождении, чем новорожденные от матерей, беременность которых осложнялась угрозой прерывания, но не потребовала применения прогестерона. Процесс адаптации новорожденных от матерей, принимавших дидрогестерон, протекал удовлетворительно в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения. Частота рождения здоровых детей от матерей, принимавших прогестерон, была на треть выше, чем в группе сравнения. Напротив, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы с достоверно большей частотой наблюдалось у новорожденных от матерей, не принимавших дидрогестерон во время беременности – 28,9 против 19,1% у новорожденных от матерей, принимавших дидрогестерон.

По данным А.В.Мироновой (2008), при приеме прогестерона в 1-м и 2-м триместрах беременности в 2 раза уменьшается частота развития фетоплацентарной недостаточности и гестоза [13].

По результатам исследований было установлено, что у детей, рожденных от матерей, принимавших во время беременности прогестины, на первом году жизни в 1,5 раза снижено развитие неврологических патологий. Однако у них наблюдалась более высокая частота инфекционно-воспалительных заболеваний и гипохромная анемия [21].

В ряде исследований было показано, что использование микронизированного натурального прогестерона во время беременности приводит к увеличению риска врожденного порока – гипоспадии (открытие отверстия уретры на ventральной стороне полового члена) в 2–3,7 раза [22–24]. По данным S.L.Carmichael et al. (2005), прием прогестинов в качестве контрацепции не приводит к повышению риска гипоспадии [24].

Результаты исследования Н.Х.Латыповой (1982) показывают, что у девочек, рожденных от матерей, принимавших половые стероидные гормоны во время беременности, наиболее часто наблюдались нарушения репродуктивной системы (вторичная аменорея, гипоменструальный синдром, ювенильные кровотечения, дизэнцефальный синдром с нарушением менструальной функции, пубертатная дисфункция коры надпочечников) по сравнению с девочками, рожденными от матерей, не использующих стероидные половые гормоны во время беременности [25]. Наиболее часто нарушения репродуктивной системы встречались в группе девочек, подвергшихся воздействию прогестерона, и гораздо реже – в группе девушек, подвергшихся сочетанному воздействию прогестерона и эстрогенов.

Однако по данным И.В.Кузнецовой и соавт. (2008), половое и физическое развитие девочек, матери которых получали дидрогестерон во время беременности, проходит в пределах возрастных норм [26].

Хотя частоту врожденных пороков нельзя определить, основываясь на сообщениях о клинических случаях, незначительное количество описанных случаев врожденных дефектов, в сопоставлении с количеством матерей, получавших препарат на ранних сроках беременности, указывает на то, что тератогенный эффект прогестагенов маловероятен. Это подтверждают также результаты проспективных исследований и данные мета-анализов [25, 27–29]. Диапазон вариабельности дефектов и отсутствие закономерностей в возникновении врожденных пороков развития также свидетельствуют против эмбриотоксических взаимосвязей с прогестагенами.

Оценка индивидуальных сообщений о клинических случаях применения дидрогестерона не позволила выявить каких-либо закономерностей в возникновении пороков развития. Типы наблюдавшихся нарушений были весьма разнообразными; наиболее распространенными являлись пороки развития костно-мышечной системы и множественные пороки развития; реже встречались маскулинизация, урогенитальные дефекты, дефекты нервной трубки и дефект органа зрения [22–24]. По данным современной литературы, не получено доказательств в пользу наличия причинной взаимосвязи между применением дидрогестерона и возникновением каких-либо из описанных дефектов. Кроме того, среди описанных типов врожденных дефектов некоторые являются относительно распространенными, и какой-либо связи с внутриутробной экспозицией прогестагенов не обна-

руживается. Например, приблизительно у трети новорожденных девочек имеются кисты яичников, в то время как наиболее распространенной солидной опухолью у новорожденных является нейробластома. Случай личностного расстройств, которое проявилось через четыре года после того, как мать впервые приняла дидрогестерон, был описан 30-ю годами позднее и мог быть вызван множеством причин на этапах постнатального развития. Следует отметить также, что многие клинические ситуации, при которых применялся дидрогестерон, сами по себе могли быть основой для аномалий развития плода.

Таким образом, клинический опыт применения дидрогестерона не выявил доказательств наличия причинной взаимосвязи между применением дидрогестерона матерью во время беременности и возникновением врожденных дефектов.

Дофаминамитетики применяются для подготовки к беременности у женщин с гиперпролактинемией. Женщины, забеременевшие после лечения дофаминамитетиками, относятся к группе риска по невынашиванию, дородовому излитию околоплодных вод, слабости родовой деятельности [30].

По данным P.Krupp (1987), прием синтетического производного алкалоида спорыньи эргокриптина не приводит к повышению риска спонтанных аборт, многоплодной беременности или врожденных пороков развития у потомства [31].

Результаты исследования Т.И.Романцовой (2005) показывают, что в дошкольном периоде у девочек, матери которых применяли синтетический производный алкалоид спорыньи эргокриптин, отмечено снижение содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по сравнению с контролем. В младшем школьном возрасте отмечается умеренное повышение тиреотропного гормона (в пределах референсных значений) как у девочек, так и у мальчиков, а также более высокие показатели лютеинизирующего гормона (ЛГ) [32]. Однако по данным Е.Ю.Рашидовой (2007), уровни гормонов (ЛГ, ФСГ, свободного тироксина, пролактина, тестостерона, ДГЭА-с, инсулина), а также глюкозы, индекса инсулинорезистентности НОМА не различаются статистически значимо у девочек, рожденных от индуцированной синтетическим производным алкалоидом спорыньи эргокриптином беременности, и у девочек в группе контроля [33].

Для девочек, рожденных от индуцированной синтетическим производным алкалоидом спорыньи эргокриптином беременности, характерно более раннее начало менархе, чем у девочек в группе контроля (12 лет – в основной группе, 13 лет – в контрольной) [33]. Размеры матки, объем яичников, частота встречаемости различной гинекологической патологии и заболеваний молочных желез не различались статистически значимо между группами. Физическое развитие и соматическая заболеваемость девушек от индуцированной синтетическим производным алкалоида спорыньи эргокриптином беременности не отличались статистически значимо от соответствующих показателей контрольной группы [33].

Таким образом, невынашивание беременности является одной из актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, которая имеет не только социальное, но и медицинское значение. В комплексной терапии невынашивания беремен-

ности широко используются лекарственные средства, синтетические аналоги стероидных гормонов, а также глюкокортикоиды. Однако данных в литературе по влиянию медикаментозной терапии на физическое и половое развитие мало, а те, которые есть, разноречивы.

Поэтому, учитывая высокую частоту данной патологии, является актуальным изучение отдаленных результатов лечения невынашивания беременности, а именно влияние в последующем на физическое и половое развитие детей.

Литература

1. Сидельникова ВМ, Сухих ГТ. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2010.
2. Серов ВН, Сидельникова ВМ, Жаров ЕВ. Привычное невынашивание беременности: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении. Журнал РОАГ. В помощь практическому врачу. 2008;3:28-41.
3. Hughes I. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: do we have enough evidence? *Treat Endocrinol.* 2006;5(1):1-6.
4. Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med.* 2002;20(3):243-8.
5. Ritzen ME. Prenatal dexametasone treatment of fetuses at risk for congenital adrenal hyperplasia: benefits and concerns. *Semin. Neonatol.* 2001;6:357-62.
6. Regan DO, Welberg LLAM, Holmes MC, Seckl JR. Glucocorticoid programming of pituitary-adrenal Function: mechanisms and physiological consequences. *Semin Neonatol.* 2001;6:319-29.
7. Dodic M, Tersteeg M, Jefferies A, Wintour EM, Moritz K. Prolonged low-dose dexamethasone treatment, in early gestation, does not alter blood pressure or renal function in adult sheep. *J Endocrinol.* 2003;179(2):275.
8. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr. Res.* 2000;47(3):291-300.
9. Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, Chiara A, Maria Cerbo R, Fazzi E. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):217-24.
10. Witelaw A. Sistematic review of therapy after hypoxic-ishaemic brain injury in the prenatal period. *Semin. Neonatol.* 2000;5(1):33-40.
11. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and the developing brain: mechanisms and action. *Semin Neonatol.* 2001;6:309-17.
12. O'Shea TM, Doyle LW. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. *Semin Neonatol.* 2001;6:293-307.
13. Миронова АВ. Отдаленные прогнозы лечения невынашивания беременности в первом триместре. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008.
14. Амелихина ИВ. Длительная угроза прерывания беременности. Ближайшие и отдаленные результаты развития детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
15. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(3):49-62.
16. Репина МА, Лебедева НЕ, Жданюк ЛП, Иванова АВ. Агонист прогестерона дидрогестерон (дюфастон) как препарат для лечения угрожающего аборта. Журнал акушерства и женских болезней. 2000; вып.1:36-8.
17. Viniker DA. Mechanism action of Duphaston. *Human Reprod.* 1996;11(7):1435-77.
18. Dalton K. The effect of progesterone and progestagens on the fetus. *Neurofarmacology.* 1981;20(1213):1267-9.
19. Резников АГ. Прогестагены, беременность и здоровье плода. Гинекология. 2003;6:260-2.
20. Башмакова НВ, Мелкозерова ОА, Винокурова ЕА, Пепеляева НА. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с угрозой прерывания беременности. Журнал проблемы репродукции. 2004;2:59-61.
21. Радзинский ВЕ, Галина ТВ, Девятова ЕА, Старцева НМ, Златовратская ТВ, Заякина ЛБ и др. Зависимость перинатальных исходов от акушерской тактики при преждевременных родах и ЗРП. Вестник РУДН. 2007;5:11-21.
22. Lynch A, McDuffie R, Murphy J, Faber K, Leff M, Orleans M. Assisted reproductive interventions and multiple birth. *Obstet Gynecol.* 2001;97:195-200.
23. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK. Progestogen for preventing miscarriage (Cochrane Review). Chichester, UK: Wiley & Sons Ltd; 2004.
24. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, Olney RS, Lammer EJ. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(10):957-62.
25. Латыпова НХ. Физическое и половое развитие девочек, матери которых с целью сохранения беременности получали стероидные гормоны. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1982.
26. Кузнецова И.В., Кузнецов Д.И. Особенности физического и полового развития девочек, рожденных женщинами, принимавшими дидрогестерон. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008;6:61-71.
27. Кулаков ВИ, Орджаникидзе НВ, Тютюнник ВЛ. Плацентарная недостаточность и инфекция. М., 2004.
28. Кулаков ВИ, Сидельникова ВМ, Агаджанова АА. Профилактика, диагностика и лечение невынашивания беременности. Информационное письмо № 2510/3796-03-32 МЗ РФ от 11 апреля 2003.
29. Ледина АВ. Энтеровирусная инфекция и их роль в этиологии невынашивания беременности. Гинекология. 2000;2(4):118-21.
30. Rossi AM, Viiska S, Heionen PK. Outcome of pregnancies in women with treated and untreated hyperprolactinemia. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol.* 1995;63(3):143-6.
31. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr.* 1987;65(17):823-7.
32. Романцова ТИ. Беременность и роды у женщин с гиперпролактинемией. Трудный пациент. 2005;3(9):17-21.
33. Рашидова ЕЮ. Репродуктивное здоровье девушек, рожденных от индуцированной бромокриптином беременности. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.

References

1. Sidelnikova VM, Sukhikh GT. Nevynashivaniye beremennosti: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey. M.: OOO «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo»; 2010. Russian.
2. Serov VN, Sidelnikova VM, Zharov YeV. Zhurnal ROAG. V pomoshch prakticheskomu vrachu. 2008;3:28-41. Russian.
3. Hughes I. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: do we have enough evidence? *Treat Endocrinol.* 2006;5(1):1-6.
4. Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med.* 2002;20(3):243-8.
5. Ritzen ME. Prenatal dexametasone treatment of fetuses at risk for congenital adrenal hyperplasia: benefits and concerns. *Semin. Neonatol.* 2001;6:357-62.
6. Regan DO, Welberg LLAM, Holmes MC, Seckl JR. Glucocorticoid programming of pituitary-adrenal Function: mechanisms and physiological consequences. *Semin Neonatol.* 2001;6:319-29.
7. Dodic M, Tersteeg M, Jefferies A, Wintour EM, Moritz K. Prolonged low-dose dexamethasone treatment, in early gestation, does not alter blood pressure or renal function in adult sheep. *J Endocrinol.* 2003;179(2):275.
8. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr. Res.* 2000;47(3):291-300.
9. Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, Chiara A, Maria Cerbo R, Fazzi E. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):217-24.
10. Witelaw A. Sistematic review of therapy after hypoxic-ishaemic brain injury in the prenatal period. *Semin. Neonatol.* 2000;5(1):33-40.

11. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and the developing brain: mechanisms and action. *Semin Neonatol.* 2001;6:309-17.
12. O'Shea TM, Doyle LW. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. *Semin Neonatol.* 2001;6:293-307.
13. Mironova AV. Otdalennyye prognozy lecheniya nevnashivaniya beremennosti v pervom trimestre. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2008. Russian.
14. Amelkhina IV. Dlitelnaya ugroza preryvaniya beremennosti. Blizhayshiye i otdalennyye rezultaty razvitiya detey. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2007. Russian.
15. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(3):49-62.
16. Repina MA, Lebedeva NE, Zhdanyuk LP, Ivanova AV. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2000; vyp.1:36-8. Russian.
17. Viniker DA. Mechanism action of Duphaston. *Human Reprod.* 1996;11(7):1435-77.
18. Dalton K. The effect of progesterone and progestagens on the fetus. *Neurofarmacology.* 1981;20(1213):1267-9.
19. Reznikov AG. *Ginekologiya.* 2003;6:260-2. Russian.
20. Bashmakova NV, Melkozerova OA, Vinokurova YeA, Pepelyayeva NA. Zhurnal problemy reproduktivnoy. 2004;2:59-61. Russian.
21. Radzinskiy VE, Galina TV, Devyatova YeA, Startseva NM, Zlatovratskaya TV, Zayakina LB, et al. *Vestnik RUDN.* 2007;5:11-21. Russian.
22. Lynch A, McDuffie R, Murphy J, Faber K, Leff M, Orleans M. Assisted reproductive interventions and multiple birth. *Obstet Gynecol.* 2001;97:195-200.
23. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK. Progestogen for preventing miscarriage (Cochrane Review). Chichester, UK: Wiley & Sons Ltd; 2004.
24. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, Olney RS, Lammer EJ. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(10):957-62.
25. Latypova NKh. Fizicheskoye i polovoye razvitiye devochek, materi kotorykh s tselyu sokhraneniya beremennosti poluchali steroidnyye gormony. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 1982. Russian.
26. Kuznetsova I.V., Kuznetsov D.I. Reproaktivnoye zdorovye detey i podrostkov. 2008;6:61-71. Russian.
27. Kulakov VI, Ordzhaniqidze NV, Tyutyunnik VL. Platsentarnaya nedostatochnost i infektsiya. M., 2004. Russian.
28. Kulakov VI, Sidelnikova VM, Agadzhanova AA. Profilaktika, diagnostika i lecheniye nevnashivaniya beremennosti. *Informatsionnoye pismo № 2510/3796-03-32 MZ RF ot 11 aprelya 2003.* Russian.
29. Ledina AV. *Ginekologiya.* 2000;2(4):118-21. Russian.
30. Rossi AM, Vilksa S, Heionen PK. Outcome of pregnancies in women with treated and untreated hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;63(3):143-6.
31. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr.* 1987;65(17):823-7.
32. Romantsova TI. *Trudnyy patsiyent.* 2005;3(9):17-21. Russian.
33. Rashidova YeYu. Reproaktivnoye zdorovye devushek, rozhdennykh ot indutsirovannoy bromokriptinom beremennosti. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2007. Russian.

Информация о соавторах:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования
 Адрес: 121552, Москва, ул. Академика Павлова, 22
 Телефон: (499) 149-2502

Григорян Алла Нагапетовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
 Адрес: 119435, Москва, ул. Еланского, 2/1
 Телефон: (499) 248-7990

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Профилактика аллергии у детей остается широко обсуждаемой проблемой. Гиперчувствительность к пище часто возникает в раннем возрасте и служит первым признаком развития атопических заболеваний в дальнейшем. Таким образом, мероприятия, направленные на предупреждение пищевой аллергии и формирования атопического фенотипа, наиболее эффективны в раннем детском возрасте. Результаты исследований, посвященных протективному действию грудного вскармливания в отношении пищевой аллергии, остаются неоднозначными. Различные компоненты грудного молока могут как провоцировать, так и предупреждать пищевую аллергию. Использование частично гидролизированных заменителей грудного молока с пребиотиками и пробиотиками с целью профилактики развития пищевой аллергии требует дальнейшего изучения. Ряд диетологических рекомендаций для детей раннего возраста, в том числе пролонгирование грудного вскармливания, гипоаллергенная диета матери во время беременности и лактации, использование гипоаллергенных смесей для искусственного вскармливания, направлены на модулирование баланса Th1/Th2 у младенцев и имеют различную эффективность в этом отношении. Ряд исследований был посвящен изучению возможности профилактики атопии путем контроля употребления продуктов с высоким аллергическим потенциалом, как путем непосредственного употребления в пищу, так и при непрямом употреблении через молоко матери, принимающей в пищу эти продукты. Показано, что у детей из группы высокого риска по развитию атопии при невозможности грудного вскармливания протективным эффектом по отношению к пищевой аллергии обладает пролонгированное кормление гидролизированными смесями. В нескольких исследованиях было показано, что соблюдение гипоаллергенной диеты матерью не способствует профилактике аллергических заболеваний и отрицательно сказывается на пищевом статусе как матери, так и ребенка.

*Dietary interventions for primary allergy prevention in infants.
 Mavroudi A, Xinias I.
 Hippokratia. 2011 Jul;15(3):216-22.*