

Е.У. Куандыков, Р.Т. Джумашева, С.К. Альмухамбетова, М.Ж. Жумагул
 Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
 Кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики, г. Алматы

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛЕКАРСТВА

В статье приводится обзор современной научной литературы о влиянии различных лекарственных препаратов на нарушение внутриутробного развития плода и возникновение врожденных пороков развития, современная классификация лекарственных средств по степени их тератогенного воздействия на организм эмбриона и плода. Статья содержит сведения о наиболее распространенных лекарственных препаратах, употребляемых беременными женщинами, которые обладают тератогенным действием, а также о заболеваниях беременных, приводящих к возникновению врожденных пороков развития. Обзор литературы содержит сведения о механизмах тератогенного действия различных лекарственных средств.

Ключевые слова: беременность, талидомид, противосудорожные препараты, производные витамины А, фолиевая кислота, антикоагулянты, противоопухолевые, противовоспалительные, антипсихотические препараты, гормоны.

Беременность - уникальное физиологическое состояние, при котором прием лекарственных препаратов имеет важное клиническое значение.

В ряде стран 80% беременных женщин принимают во время беременности по крайней мере 1 лекарственный препарат [1]. Установлено что в течении беременности внутриутробный плод подвергается воздействию 4-х лекарственных средств, рекомендованных врачом, и еще 5-ти препаратов, принимаемых беременными самостоятельно [2]. Вместе с тем, хотя употребление лекарств в течение беременности является широко распространенным явлением, для более чем 90% из них тератогенный риск не установлен [3].

Беременные женщины принимают лекарственные препараты (по рекомендации врачей или самостоятельно) по ряду причин. Основными из них являются: а) наличие у них серьезных хронических болезней сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочеполовой систем, нервно-эндокринных расстройств, сахарного диабета, психических нарушений и др. Наступление беременности приводит к их обострению, более тяжелому течению; б) развитие острых заболеваний инфекционного или паразитарного происхождения в период беременности, особенно в ранние сроки беременности; в) развитие осложнений беременности: угроза ее прерывания, кровотечение и др.; г) незапланированная беременность, сопровождающаяся попытками женщины прервать ее медикаментозными или иными способами; д) изменение психоэмоционального состояния беременных, приводящее к приему определенных лекарственных средств (антидепрессанты), влияющих на развитие внутриутробного плода.

В Англии из 650000 ежегодных беременностей до 50% являются незапланированными [4,5]. В последние годы в США и Англии отмечена тенденция к повышению приема беременными антидепрессантов [6,7,8,9]. Известно, что лекарственные препараты оказывают на беременных как положительное (терапевтическое), так и отрицательное (неблагоприятное) влияние [10,11]. Отрицательное действие лекарственных средств приводит к возникновению аллергических реакций, токсическому воздействию на организм беременных женщин и внутриутробного плода. Наиболее часто употребляемыми беременными женщинами лекарствами являются анальгетики, антибиотики, антимиетики с тенденцией роста числа беременных, употребляющих их самостоятельно [9]. О возможном негативном действии лекарственных средств на внутриутробный плод знают немногие беременные женщины. К тому же беременные женщины исключены из премаркетинговых исследований по оценке безопасности для человека вновь синтезированных и рекомендованных к практическому применению лекарственных средств. Хотя большинство современных лекарственных препаратов гарантирует их безопасность для человека, тем не менее 1-4% беременных женщин принимают противопоказанные им лекарства [12].

Причинами неблагоприятного, в т. ч. токсического (тератогенного) действия лекарств на беременных женщин являются многие факторы. Одним из основных из них является нарушение метаболизма лекарств в организме беременных женщин, хотя и другие факторы, в т. ч. прием высоких доз лекарств, не исключаются. Исследования показали существенные различия метаболизма лекарств в организме беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами и мужчинами [13,14,15]. Некоторые лекарства влияют на процессы формирования и функционирования плаценты, нарушая нормальное функционирование системы мать-плацента-плод путем повышения проницаемости в организм плода токсических продуктов [16].

Эти различия могут приводить к токсическому (тератогенному) действию некоторых лекарств [17,18].

В связи с этим в США (US Food and Drug Administration) были введены строгие правила, регламентирующие маркировку и применение лекарственных средств беременными женщинами, требующими гарантий безопасности и эффективности всех лекарств до их коммерческого применения [2].

Таблица 1 - Классификация лекарств по их безопасности для беременных

Категория лекарств	Тератогенный риск
А	Контролируемые исследования не выявили риски для плода лекарств (мультивитамины и витамины), принимаемых в пренатальном периоде
В	Данная категория лекарств характеризуется: а) исследованиями об отсутствии риска их влияния на плод у животных; б) отсутствием контролируемых исследований у человека во время беременности; в) данными о вредном влиянии лекарств у животных, неподтвержденных в контролируемых исследованиях у беременных. К их числу относится пенициллин.
С	Категория лекарств характеризуется: а) недостаточными данными у человека; б) вредным влиянием, установленным у животных; в) отсутствием контролируемых исследований у беременных женщин Потенциальное действие лекарств должно быть более полезным по сравнению с их риском для плода.
Д	Доказано тератогенное действие, однако их потенциальное положительное действие должно перевешивать риски.

Талидомид – лекарственный препарат, который начали применять в начале 60-х годов XX-го века. Самый известный из тератогенных факторов в истории медицины. Период высокой чувствительности внутриутробного плода приходится на 23-28 дни после зачатия. Вероятность тератогенного риска – возникновения пороков развития оценивается в 20% [29,30]. Прием даже самых малых доз талидомида приводит к тяжелым порокам конечностей, характеризующихся резким укорочением и/или отсутствием конечностей (амелия, фокомелия), и пороками ушной раковины – микротия, аотия, потерей слуха [19]. Талидомид обладает способностью индуцировать синтез молекул реактивного кислорода и оксидативный стресс, нарушающих регуляцию активности морфогенетических белков костей посредством изменения активности ядерного фактора-кВ. Эти изменения приводят к блокированию фактора роста фибробластов (Fgf8/Fgf10), протеинкиназы В и сигнальных белков, необходимых для выживания и деления клеток [19,20]. В патогенезе пороков конечностей играет роль нарушение склеротомной организации нервного гребешка. [21,22,23]. Талидомид обладает также способностью подавления процессов ангиогенеза органов, что ведет к задержке развития трубчатых костей, клеточной смертности, снижению активности факторов роста фибробластов, останке сигнальных путей действия факторов роста, утрате мезенхимальных клеток, порокам конечностей [24]. Свободные радикалы приводят к оксидативному повреждению эмбриональных клеточных механизмов и тератогенному действию талидомида [20].

В последние годы описан талидомид-связанный белок – цереблон. Талидомид связывается с цереблоном, снижает его активность и проявляет тератогенное действие [19,25].

Противосудорожные препараты (антиконвульсанты).

К ним относятся фенитоин (гидантоин, дилантин), фенобарбитал, карбамазепин, ламотрин, триметадон, параметадон и др. Прием противосудорожных препаратов беременными женщинами, страдающими эпилепсией, повышает риск рождения детей с пороками развития в 2-3 раза по сравнению с популяционным риском (2%) [31]. Предполагается, что пороки развития возникают не из-за болезни беременных, а в связи с приемом противосудорожных препаратов [19,25,32,33,34,35]. Наибольшую тератогенную опасность представляет вальпроат натрия и фенитоин. Тератогенное действие противосудорожных препаратов повышается в случае одновременного приема нескольких лекарственных средств [36]. Другие средства, карбамазепин, фенобарбитал, ламотрин обладают умеренным тератогенным действием. Фенитоин также часто употребляется для лечения невралгии тройничного нерва. Прием фенитоина (гидантоина) беременными женщинами приводит к рождению детей с гидантоиновым синдромом – множественных пороков развития, включающих пороки лица, ушей, расщелины губы и/или неба, микроцефалию, гипоплазию дистальных фаланг конечностей, короткую и искривленную шею, умственную и физическую отсталость. Риск возникновения пороков развития варьирует от 1 до 11% и зависит от дозы и длительности воздействия препаратов на плод. Для некоторых пороков развития риск увеличивается до 30%. Тератогенное действие вальпроата натрия проявляется в возникновении дефектов невралгии трубки (анэнцефалия, спинномозговая грыжа), расщелин лица, пороков конечностей. Прием беременными триметадона, параметадона может приводить к самопроизвольным абортам, порокам развития лица, задержке внутриутробного развития плода, после рождения детей – к умственной отсталости, нарушению речи [19]. Патогенетические механизмы тератогенного действия препаратов остаются неизвестными. Предполагается, что они несут мультифакториальный характер, обусловленный повышенной чувствительностью генотипа плода к действию лекарств и неспособностью лимфоцитов плода обезвреживать их [40]. В тератогенезе может играть роль дефицит эпоксид-гидроксилазы, повышающий чувствительность плода к действию лекарств. Некоторые препараты, например вальпроин, карбамазепин повышают риск возникновения фолат-чувствительных пороков: дефектов невралгии трубки, расщелин губы и/или неба, пороков конечностей. В последние годы для лечения эпилепсии применяется новый противосудорожный препарат – ламотрин (маликтал). Ламотрин является ингибитором дегидрофолатредуктазы. В экспериментальных условиях он снижал уровень фолатов в крови беременных животных. Сведения о тератогенном действии ламотрина носят ограниченный характер. Тем не менее, в литературе имеются сообщения о рождении детей с пороками развития у женщин, принимавших ламотрин в первом триместре беременности.

Производные витамина А - изотретионин, ретин-А, аккутан, ретиноевая кислота. Изотретионин – синтетический ретиноид, применяемый в качестве препарата для лечения тяжелых форм угрей лица (акне), резистентных к действию других противоугревых препаратов. Относится к группе опасных лекарств, обладающих тератогенным действием. Критическими периодами высокой чувствительности плодов к действию изотретионина являются 4-10 недели беременности. Характеризуется высоким риском самопроизвольных абортов и возникновением пороков развития (25%). Наиболее часто наблюдается рождение срощенных близнецов. Кроме того, у детей выявляются такие множественные пороки развития лица, рта, ушей, расщелины неба, микро- и гидроцефалия, пороки сердца, конечностей, спинномозговая грыжа и другие пороки. Высокие дозы витамина А (>25000 МЕ) обладают тератогенным действием. Этретинат натрия, применяемый для лечения псориаза, также обладает тератогенным действием. Препарат ретин А тератогенным действием не обладает.

Фолиевая кислота: дефицит и антагонисты.

Фолаты – генетическое название водорастворимых форм витамина В. Синтетическая форма – фолиевая кислота (моноглутаминовая кислота) используется для обогащения продуктов питания и приготовления витаминов. Ряд лекарственных препаратов нарушает метаболизм фолатов, в частности подавляет цикл метилирования фолатов и приводит к возникновению пороков развития. Риск развития пороков при приеме их беременными женщинами, в частности дефектов невралгии трубки оценивается в 70% [27]. Две группы лекарств являются антагонистами фолатов. Первая группа препаратов действует в качестве конкурентов ингибиторов дигидрофолатдегидрогеназы. К ним относятся метотрексат, сульфазалин, триамтерен, триментоприн, которые блокируют процесс превращения фолатов в тетрагидрофолат путем необратимого связывания с ферментом [26]. Вторая группа лекарств обладает антиантагонистическим действием на ферменты фолатного метаболизма посредством задержки абсорбции фолатов или повышения скорости распада фолатов. К ним относятся противосудорожные препараты. Первое сообщение о тератогенном действии антагонистов фолатов было опубликовано в 1952 году [27] о случае рождения ребенка с пороками развития у женщины, принимавшей во время беременности аминоптерин для искусственного прерывания беременности. Служба здравоохранения США (USPublicHealthService) рекомендовала всем женщинам детородного возраста в целях профилактики развития пороков ежедневно принимать 0.4 мг фолиевой кислоты. Исследования показали, что периконцепционный прием фолиевой кислоты снижает риск возникновения дефектов невралгии трубки на 60% [28].

Противосвертывающие препараты (антикоагулянты).

Противосвертывающие препараты назначаются врачами для лечения беременных, страдающих тромбоэмболической болезнью (повышенной свертываемостью крови). Одним из них является варфарин (дикумарол), производное дикумарина. Варфарин – сильный природный кумарин, действующий как родентицид. В экспериментальных условиях вызывает у крыс и мышей внутреннее кровоизлияние. Наличие у беременных тромбоэмболической болезни предполагает длительный прием лекарств с ранних сроков беременности. Риск развития пороков при приеме беременными в 8-14 недель беременности оценивается в 25% [49]. Варфарин подавляет синтез карбоксиглутамина из остатков глутамина, что снижает способность белков связываться с кальцием. Нарушение связывания белков с кальцием в критические периоды ossификации приводит к возникновению пороков носа (гипоплазия), скелета. Прием беременными варфарина приводит к кровоизлиянию в нейрональной ткани вследствие низкого содержания в крови витамина К, витамин К – зависимых прокоагулянтных факторов с последующим нарушением

развития центральной нервной системы, неврологических расстройствами. Беременности могут заканчиваться спонтанными абортами, мертворождением, рождением детей с пороками центральной нервной системы, лица, глаз, нижней челюсти, мочевыводящих путей, умственной отсталостью. Специфическими пороками является стеноз хоан носа, брахидактилия, гипоплазия ногтей рук и ног, атрофия зрительных нервов, микрофтальмия, слепота, микроцефалия, припадки, гипотония. В литературе описаны случаи рождения детей с хондродисплазией [20,21]. Прерывание приема варфарина с 6 недели до конца I триместра беременности снижает риск возникновения варфариновой эмбриопатии.

Противоопухолевые препараты.

Метотрексат – синтетический аналог дигидрофолата, действующего в качестве конкурента ингибитора дигидрофолатредуктазы (ДГФР). Снижение активности фермента ДГФР блокирует превращения ДГФР в тетрагидрофолат (ТГФ). Тетрагидрофолат (ТГФ) является существенным кофактором биосинтеза пуринов, тимидилатов и некоторых аминокислот. Снижение концентрации тетрафолата останавливает синтез ДНК и деление клеток, что приводит к их гибели [36]. Тераогенный эффект метотрексата обусловлен нарушением метаболизма фолатов, а именно подавлением цикла метилирования фолатов. Вероятно, внутриклеточное накопление гомоцистеина приводит к повышению уровня S-аденозилгомоцистеина, являющегося конкурентом ингибиторов многих метилтрансфераз. Причиной этих изменений может быть нарушение экспрессии генов, регулирующих эти процессы, функций белков, липидов и метаболизма нейротрансмиттеров. Снижение уровня метилирования гомоцистеина, превращающего его в метионин, ведет к снижению уровня S-аденозилметионина. S-аденозил метионин играет важную роль в качестве донора метиловых групп в цикле метилирования. Вышеуказанные изменения метаболизма фолатов приводят к нарушению процесса нейруляции внутриутробного плода, обусловленного недостаточным уровнем метилирования генов и аминокислот. Процесс метилирования играет важную роль в метаболизме липидов и нейротрансмиттеров, детоксикации экзогенных структур. Метаболизм фолатов играет ключевую роль в этих процессах. В конечном итоге, вышеуказанные метаболические изменения ведут к нарушению развития внутриутробного плода и возникновению пороков скелета и других органов.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

К ним относится каптоприл. Он обладает способностью проникать в организм внутриутробного плода через плаценту. Прием лекарств, подавляющих активность ангиотензин-превращающего фермента, нарушает функционирование ангиотензин-альдостероновой и брадикинин-простагландинной системы [11].

Фетотоксические эффекты ИАПФ характеризуются спонтанными абортами, снижением активности плода, внутриутробной и неонатальной смертью, задержкой внутриутробного развития плода, пороками развития- дефекты невральнй трубки, пороки сердца, конечностей, тубулярная дисплазия почек, олигогидромнион, повышение перинатальной и младенческой смертности [24,25,16].

Неблагоприятные исходы беременностей при приеме этих лекарств могут быть связаны с системным снижением артериального давления, в т.ч. в сосудах матки, обусловленных дефицитом ангиотензина II, деградацией брадикинина и простагландина.

Кислые нестероидные противовоспалительные лекарства.

Диклофенак- нестероидное противовоспалительное средство, широко используемое женщинами репродуктивного возраста для лечения различных болезней. Диклофенак легко проникает через плаценту и аккумулируется в тканях плода. Лекарственные препараты этого класса, например, аспирин, могут вызвать постимплантационные потери плодов, задержку внутриутробного развития плода, пороки сердца, скелета. В патогенезе их развития играет роль подавление синтеза вазодилаторных простагландинов (циклогенез), приводящих к транзиторной вазоконстрикции с последующим нарушением кровоснабжения (питания) плодов.

Статины- лекарственные препараты, применяемые для снижения уровня холестерина в крови у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями или риском их развития.

Статины подавляют активность редуктазы- фермента, катализирующего процесс возникновения предшественников холестерина. Холестерол входит в состав клеточных мембран и играет важную роль в развитии внутриутробного плода. Холестерол является предшественником стероидных гормонов. Он активирует сигнальные пути, необходимые для нормального развития внутриутробного плода, в т.ч. для формирования центральной нервной системы. По классификации лекарств холестерол относится к категории X (опасной для человека по тератогенности).

Контролируемые исследования не выявили тератогенного действия статинов. Однако отдельные сообщения о случаях рождения детей с пороками развития у беременных, употреблявших препараты этой группы, дают основание полагать об их тератогенном действии.

Антипсихотические средства.

Лекарственные препараты, назначаемые врачами для лечения психических расстройств, возникших до или во время беременности. К ним относятся галоперидол, хлорпромазин, тириодазин, флюфеназин.

Токсическое действие препаратов характеризуется задержкой внутриутробного развития плода, низкой массой тела при рождении, задержкой психофизического развития детей после рождения, повышением риска развития перинатальной патологии.

Антидепрессанты - фенобарбитал, бензодиазепин.

Принимаются беременными для нормализации психоэмоционального состояния. Сведения о тератогенном действии носят противоречивый характер. Имеются сообщения о тератогенном действии высоких доз фенобарбитала, бензодиазепина, принимаемых в ранние сроки беременности. Риск рождения детей с пороками развития повышается при одновременном приеме антидепрессантов и бензодиазепина. В патогенезе возникновения пороков развития играет роль нарушение процессов реабсорбции и ассимиляции серотонина [17].

Гормоны- андрогенные гормоны, эстроген.

У животных воздействие андрогенов при беременности приводит к маскулинизации гениталий женского пола. У людей уровень андрогенов существенно выше у плодов мужского пола по сравнению с плодами женского пола. Повышенный уровень андрогенных гормонов у беременных женщин, а также прием ими 17- альфаметилтестостерона приводит к маскулинизации плодов женского пола, псевдогермафродитизму и порокам влагалища. Тестикулярный тестостерон, продуцируемый в критические периоды внутриутробного развития, вероятно маскулинизирует и дефеминизирует головной мозг эмбрионов женского пола, изменяет врожденную программу феминизации и приводит к типичному поведению лиц женского пола по мужскому типу во взрослом периоде [3]. Гормон стильбэстрол, широко применявшийся ранее беременными для профилактики самопроизвольных аборт, приводил к дисплазии влагалища, повышению риска развития карциномы у подростков и девушек. Прогестерон приводит к риску спонтанных абортх и преждевременных родов [29].

Лекарственные препараты- производные пуринов.

К ним относятся аллопуринол, мофетил. Тераогенный эффект лекарственных препаратов характеризуется возникновением множественных пороков развития ушей- односторонняя микроглия, отсутствие наружного слухового канала; глаз- микрофтальмия, гипоплазия зрительного нерва; лица- расщелины губы и/или неба, микрогнатия; головного мозга- гипоплазия мозолистого тела, диафрагмальной грыжей, пороками почек, легких и др.

Пеницилламин -диметилцистеин, препарат, способствующий выведению некоторых токсических металлов, особенно меди, из организма больных.

Пеницилламин участвует в метаболизме металлов (меди), повышает скорость выведения из организма с мочой. Чем выше доза лекарства, тем ниже концентрация меди в организме. У беременных женщин прием пеницилламина приводит к повышению концентрации меди в крови, нарушению нормального развития плода - внутриутробной гибели и /или порокам развития.

Пеницилламин обладает трансплацентарной проницаемостью и приводит к тяжелым дефектам соединительной ткани[3].
Эрготамин -естественный алкалоид эргота, сокращает гладкую мускулатуру[22]. Прием эрготамина беременными приводит к задержке внутриутробного развития плода, дефектам нервной трубки, атрезии желчевыводящих протоков.

Метронизадол -антибиотик и антипротозойное средство. Широко применяется в гинекологии для лечения инфекций мочеполовой системы.

Большинство исследований не выявило тератогенного действия метронизадола. Имеются единичные сообщения о рождении детей с пороками развития у беременных, принимавших данный препарат в ранние сроки беременности. Большинство сообщений не выявило связи между приемом метронизадола и патологией плода.

Флаваноиды -гидроксиэтилрутозид, производное флаваноидов, применяется для лечения заболеваний сердца. Описаны случаи рождения детей с множественными пороками развития, в т.ч. глаз у беременных, принимавших данный препарат[24].

Хлороквин (араген)- лекарственный препарат, назначаемый для профилактики малярии. Прием хлороквина в ранние сроки беременности приводит к возникновению пороков лица,брахидактилии, нарушению слуха, зрения, неврологическим расстройствам после рождения ребенка[28].

Тиреоидные и анти тиреоидные препараты - пропилтиоурацил, метиназол. Препараты используются для лечения гипертиреоза при болезни Граве. Механизм действия лекарств заключается в подавлении синтеза йодидов с последующим частичным блокированием биосинтеза тиреоидных гормонов и снижением их уровня в крови беременных. Препараты обладают трансплацентарной проницаемостью. Токсическое действие лекарств может привести к развитию зоба, дефектам скелета у плода. Доказательства тератогенного действия препаратов отсутствуют.

Аспирин-ацетоминофен (тайленол, датрил). Аспирин подавляет синтез простагландинов. Прием беременными аспирина может влиять на начало и длительность родовой деятельности.

Нестероидные противовоспалительные средства - ибупрофен, мотрин, адвил, нотроксен. Сведения о тератогенном действии носят противоречивый характер.

Антибиотики и противoinфекционные препараты.

Пенициллин,цефалоспорины,сульфаниламиды,тетрациклины,эритромицин и др. Достоверные данные о тератогенном действии при приеме беременными отсутствуют. Антибиотики аминогликозидовой группы (стрептомицин, канамицин) приводят к рождению детей с врожденной глухотой при приеме беременными в I триместре. Сведения о тератогенном действии других лекарственных препаратов,антиастматических,стимуляторов овуляции, половых стероидов, контрацептивов носят противоречивый характер с отсутствием серьезных доказательств об их опасности для внутриутробного плода.

Биологические факторы.

Тератогенным действием обладают вирусы и простейшие. Наибольшее значение имеют вирусные инфекции. Летальный или тератогенный эффект инфекций обусловлен их прямым цитотоксическим действием, нарушением процессов кровоснабжения плода, деление клеток [12].

Вирус коревой краснухи. Вирус коревой краснухи обладает трансплацентарной проницаемостью.

Тератогенное действие вируса коревой краснухи проявляется в ранние сроки беременности и 1 триместре. Токсическое действие вируса коревой краснухи приводит к самопроизвольным абортam, внутриутробной смерти плода и возникновению пороков развития. Тератогенное действие вируса характеризуется возникновением множественных пороков развития, известных в литературе под названием рубеолярной эмбриофетопатии, включающей в себя пороки развития центральной нервной системы (головного мозга), глаз (катаракта), сердца, крупных сосудов, эндокринной, пищеварительной, костно-мышечной, мочеполовой систем. После рождения у детей развивается умственная отсталость. Воздействие вируса в более поздние сроки беременности приводит к стенозу периферических легочных артерий (24 неделя беременности), глухоте (28неделя), задержке внутриутробного развития плода (3 триместр беременности). Основным механизмом тератогенного действия вируса является повреждение клеток и внутриклеточных структур, нарушение процесса деления клеток.

Цитомегаловирус.

Инфекционные болезни беременных женщин, вызванные действием цитомегаловируса и ему подобными вирусами, приводят к серьезным нарушениям внутриутробного развития плода, и неврологическим расстройствам у детей после рождения, в т.ч. умственной отсталости, церебральному параличу, нейросенсорной глухоте[14].

Заражение матери приводит к проникновению вируса в организм плода, повреждению его хромосом, нарушению структуры и функций генов, участвующих в регуляции процессов внутриутробного развития плода. Цитомегаловирус нарушает процессы деления и дифференциации клеток, органогенеза, апоптоза и антиапоптоза, формирования и функционирования эндovasкулярной системы плода. Наряду с этим цитомегаловирус обладает способностью прямого цитотоксического действия на кровоснабжение плода.

Вирус гриппа.

Грипп является одним из самых частых инфекционных болезней человека, в т.ч. беременных женщин. Токсическое , в т.ч. тератогенное действие вируса гриппа обусловлено его прямым повреждающим действием на клетки и организм внутриутробного плода, действием возникающей гипертермии беременной женщины, токсических продуктов метаболизма, лекарственных препаратов (антивирусных и антипиретических). Заболевание гриппом беременных в 1 триместре существенно повышает риск возникновения пороков развития: дефектов нервной трубки, гидроцефалии, пороков сердца, желудочно-кишечного тракта, расщелин губы, редукционных пороков конечностей[26].

Сахарный диабет .

Инфекционные болезни, вызванные действием вирусов Коксаки, ветряной оспы, паротита, гепатита, полиовирусов, приводят к внутриутробной гибели плода, спонтанным абортam, нарушению внутриутробного развития плода, мертворождению, нарушению процессов гистогенеза органов. В патогенезе токсического действия вирусной инфекции лежит прямое цитотоксическое действие вируса на плод, нарушение процессов деления клеток, кровоснабжения и питания плода.

Заболевания беременных.

Сахарный диабет -широко распространенное хроническое заболевание. Беременные, страдающие инсулин-зависимым диабетом, имеют повышенный риск рождения детей с диабетической эмбриофетопатией. Патогенез диабетической эмбриофетопатии сложен.

Ключевую роль в нарушении развития плода играет гипергликемия[31].

Гипергликемия ведет к остановке синтеза молтонситола, участвующего в процессе гастрюляции нейруляции.

Дефицит молтонситола вызывает нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, простагландина, что приводит к задержке внутриутробного развития плода и возникновению пороков развития головного мозга.

Ожирение, возникающее при многих метаболических нарушениях, в т.ч. нарушении метаболизма глюкозы, может быть причиной внутриутробной гибели плода, макросомии.

Результаты экспериментальных исследований у животных (крыс) с сахарным диабетом, выявили изменения активности генов, участвующих в регуляции морфогенетических процессов.

Морфогенез органов зависит от гликолиза. Нарушение гликолиза сахара в крови беременных крыс с сахарным диабетом приводило к возникновению пороков развития.

В патогенезе диабетической эмбриопатии важную роль играет повышение уровня свободных радикалов кислорода и гемоглобина А1с. Повышение уровня гемоглобина А1с в крови беременных с сахарным диабетом свыше 11.5% ведет к возникновению пороков развития центральной нервной системы, сердца, крупных сосудов, почек, скелета у 66 % детей.

В редких случаях наблюдается рождение детей с синдромом каудальной регрессии – агенезией почек, небных и жаберных дуг [25].

Артериальная гипертензия диагностируется примерно у 15 % беременных женщин. Большая часть из них принимает гипотензивные средства. Воздействие повышенного давления крови и лекарств приводит к повышению риска самопроизвольного прерывания беременности, задержке внутриутробного развития плода, недоношенности и мертворождению.

Токсоплазмоз - паразитарное заболевание, обусловленное действием простейших паразитарных организмов - токсоплазм.

Первичное заражение токсоплазмозом наблюдается у 1 из 1000 беременных в США. Клиническое значение имеет острое заражение в ранние сроки беременности. Случаев рождения детей с пороками развития у беременных, заболевших острым токсоплазмозом, не выявлено. Однако описаны случаи развития гидроцефалии, микроцефалии у детей после рождения. Причиной этих патологий являлся хронический деструктивный менингоэнцефолит внутриутробного плода, кальцификация головного мозга, лимфоаденопатия, гепатит и др.

Фенилкетонурия - моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, ведущее к умственной отсталости детей при отсутствии ранней (доклинической) диагностики и лечения. Неонатальный скрининг фенилкетонурии, проводимый в некоторых развитых странах мира, ранее лечение больных детей привело к тому, что дети, будучи больными (гомозиготами по мужскому гену), фенотипически (клинически) являются вполне здоровыми. Беременность у таких женщин приводит к существенному повышению фенилаланина и его токсических метаболитов в крови матери и внутриутробного плода. Фенилаланин и токсические продукты его метаболизма (фенилмолочная, фенилпировиноградная и фенилуксусная кислоты) проникают через плаценту в организм плода, что приводит к нарушению его внутриутробного развития [34]. После рождения у детей могут развиваться задержка психофизического развития и умственная отсталость. Чем выше концентрация фенилаланина в крови беременной (>20 мг/мл), тем выше риск развития патологии внутриутробного плода [4].

Миотоническая дистрофия - моногенное заболевание, обусловленное динамической мутацией (увеличением количества триплекотидных повторов в молекуле ДНК). Беременность у женщин, больных миотонической дистрофией, протекает с нарушением дыхания, генерализованной слабостью, нарушением дыхания, питания, возникновением пороков развития лица (птоз), конечностей (косопалость).

Заключение. Беременность у определенной части женщин наступает на фоне имеющихся у них серьезных хронических заболеваний и ее осложнений, приводящих к приему лекарственных препаратов. В этой связи врачом, консультирующим беременных, генетиком, акушером-гинекологом, эндокринологом, терапевтом и др., необходимо знать и информировать беременных о заболеваниях и лекарствах, обладающих доказанным тератогенным действием на внутриутробный организм. Беременных женщин следует также информировать о том, что абсолютное большинство пороков развития возникает в первые 8-10 недель беременности. В случаях принятия коллегиального решения о прерывании беременности необходимо документальное подтверждение о наличии у плода патологии, явившейся причиной прерывания беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Irvine L, Flynn RW, Libby G, Crombie IK, Evans JM. Drugs dispensed in primary care during pregnancy: a record-linkage analysis in Tayside, Scotland // *Drug Saf.* – 2010. - №33(7). – P. 593-604.
- 2 Sachdeva P, Patel B G., Patel B K. // *Drug use in pregnancy; a point to ponder* // *Indian J Pharm. Sci.* – 2009. - №71(1). – P. 1-7.
- 3 Marleen M.H.J. van Gelder 4, Iris A.L.M. van Rooij, Richard K. Miller, Gerhard A. Zielhuis, Lolkje T.W. de Jong-van den Berg, and NelRoelleveld NHS Information Centre // *NHS Maternity Statistics England.* – 2009. - №10. – P. 51-56.
- 4 Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Draife J, Garrod D et al. Saving mothers' lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom // *BJOG.* – 2011. - №118(SuHHL. 1). – P. 201-203.
- 5 Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK. Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome // *Lancet.* – 1993. - №341. – P. 1414-1418.
- 6 Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S, The National Birth Defects Prevention Study Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008 // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. - №205(1). – P. 51-59.
- 7 Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors // *Pediatrics.* – 2004. - №113(4). – P. 957-968.
- 8 Sato T, Matsumoto Kawano H, Watanabe T, Uematsu Y, Sekine K, et al. Brain masculinization requires androgen receptor function // *Proc Natl Sci USA.* – 2004. - №101. – P. 1673-1678.
- 9 Daw JR, Hanlay GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2011. - №20(9). – P. 895-902.
- 10 Malek A, Laser A. Influence of the magnesium aspartate hydrochloride administration to the maternal circuit on the aspartate concentration of the fetal circuit under in vitro perfusion of human placenta // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2009. - №142(1). – P. 12-17.
- 11 Kane SV, Asquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy // *Am J Gastroenterol.* – 2009. - №104(1). – P. 228-233.
- 12 Mattison DR. Environmental exposures and development // *Curr Opin Pediatr.* – 2010. - №22(22). – P. 208-218.
- 13 Abellar RG, Greco D, Gundogan F, Kostadinov S, Schwartz J, et al., Effects of chemotherapy during pregnancy on the placenta // *Pediatr Dev Pathol.* – 2009. - №12(1). – P. 35-41.
- 14 Ito T, Ando H, Handa H. Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms // *Cell Mol Life Sci.* – 2011. - №68. – P. 1569-1579.
- 15 Patil CR, Bhise SB. Re-emergence of thalidomide // *Indian J Pharmacol.* – 2003. - №35. – P. 204-212.
- 16 McCredie J. Embryonic neuropathy: a hypothesis of neural crest injury as the pathogenesis of congenital malformations // *Med J Aust.* – 1974. - №1. – P. 159-163.
- 17 Harden CL. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risks for congenital malformations and adverse cognitive outcomes? // *Int Rev Neurobiol.* – 2008. - №83. – P. 205-213.

- 18 Tomson T, Battino D. Teratogenic effectson antiepileptic drugs // Seizure. – 2008. - №17(2). – P. 166-171.
- 19 Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts // Epilepsy Res. – 2008. - №81(1). – P. 1-13.
- 20 Henkel L, Willert HE. Dysmelia: a classification and pattern of malformation in a group of congenital defects of the limbs // J Bone Joint Surg. – 1969. - №51. – P. 399-405.
- 21 Malvasi A, Tinelli A, Buia A, De Luca GF. Possible long erm teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy // Eur Rev Med Pharmacol Sci. - 2009. - №13(5). – P. 393-396.
- 22 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Fowler RJ. Rang and dale`s pharmacology. 6thed. Edinburgh. - UK: Churchill Livingstone, 2007. – 46 p.
- 23 Gilbert-Barness E. Teratogenic causes of malformations // Ann Clin Lab Sci. – 2010. - №40. – P. 99-114.
- 24 Bertollini R, Pagano M, Mastroiacovo P. What is human teratogen: clinical and epidemiological criteria // Ann 1st Super Sanita. – 1993. – P. 97-104.
- 25 Briggs GG. Woman`s Health II: drugs in pregnancy In: Briggs GG, author. Pharmacotherapy self-assessment program 6th edition. 6thed. - Washington, DC: American college of clinical pharmacy publication, 2001. – 174 p.
- 26 Alwan S, Bleyl SB, Brent RL, Chambers CD, Daston GP, Faustman EM, et al. Teratology primer. 2nded. - Philadelphia: Thomas Jefferson University, 2010. – 567 p.
- 27 Obican S, Scialli AR. Teratogenic exposures // Am J Med Genet C Semin Med Genet. – 2011. - №157. – C. 150-169.
- 28 Meadow R. Anticonvulsants in pregnancy // Arch Dis Child. – 1991. - №66. – P. 62-65.
- 29 Posfai E, Banhid F, Czeizel AE. Teratogenic effect of hydroxyethylrutozide, a flavonoid derivate drug – a population-based case-control study // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2013. - №1. – P. 52-57.
- 30 Irvine L, Flynn RW, Libby G, Crombie IK, Evans JM. Drugs dispensed in primary care during pregnancy: a record-linkage analysis in Tayside, Scotland // Drug Saf. – 2010. - №33(7). – P. 593-604.
- 31 Sachdeva P, Patel B G, Patel B K. Drug usa in pregnancy; a point to ponder // Indian J Pharm. Sci. – 2009. - №71(1). – P. 1-7.
- 32 Marleen M.H.J. van Gelder 4, Iris A.L.M. van Rooij, Richard K. Miller, Gerhard A. Zielhuis, Lolkje T.W. de Jong-van den Berg, and NelRoelleveld NHS Information Centre // NHS Maternity Statistics, England. – 2009. - №10. – P. 126-137.
- 33 Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Draife J, Garrod D et al. Saving mothers` lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom // BJOG. – 2011. - №118, SuHHL. 1. – P. 191-203.
- 34 Trussell J. The cost of unintended pregnancy in the United States. Contraception 2007; 75:168-170. Trussell J // The cost of unintended pregnancy in the United States. Contraception. – 2007. - №75. – P. 168-170.
- 35 Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S, The National Birth Defects Prevention Study Medication usa during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008 // Am J Obstet Gynecol. – 2011. - №205(1). – P.51-58.
- 36 Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician`s role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors // Pediatrics. – 2004. - №113(4). – P. 957-968.
- 37 Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK. Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome // Lancet. – 1993. - №341. – P. 1414-1419.
- 38 Daw JR, Hanlay GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug usa during pregnancy in developed countries: a systematic review. // Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 2011. - №20(9). – P. 895-902.
- 39 Kane SV, Asquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy // Am J Gastroenterol. – 2009. - №104(1). – P. 228-233.
- 40 Aarnoudse AL, Dieleman JP, Stricker BH. Age- and gender-specific incidence of hospitalization for digoxin intoxication // Drug Saf. – 2007. - №30(5). – P. 431-433

E.U. Kuandykov, R.T. Jumasheva, S.K. Almuhambetova, M.Zh. Zhumagul
Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Department of molecular biology and medical genetics

PREGNANCY AND MEDICINES

Resume: In the article of the bypass scientific literature on the impact of various means on malicious crime and the onset of congenital malformations, the modern classification of means by the degree of their teratogenic effects on the embryo and fetus organism. The article contains information on the most common drugs consumed by pregnant women who have teratogenic effects, as well as on diseases of pregnant women, leading to congenital malformations. The literature review contains information on the mechanisms of teratogenic action of fixed assets.

Keywords: pregnancy, thalidomide, anticonvulsants, derivatives of vitamins A, folic acid, anticoagulants, antineoplastic, anti-inflammatory, antipsychotic drugs, hormones

Е.У. Куандыков, Р.Т. Джумашева, С.К. Альмухамбетова, М.Ж. Жумагул
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті
Молекулалық биология және медициналық генетика кафедрасы

ЖҮКТІЛІК ЖӘНЕ ДӘРІЛЕР

Түйін: Мақалада әртүрлі препараттардың ұрықтың дамуына және туа біткен кемістіктердің пайда болуына әсері туралы ағымдық ғылыми әдебиеттер туралы, олардың эмбрионға және ұрыққа тератогенді әсер ету деңгейіне қарай есірткінің қазіргі жіктелуіне шолу жасалады. Мақалада тератогенді әсерлері бар жүкті әйелдердің, сондай-ақ жүкті әйелдердің ауруларына қатысты туа біткен ақауларға әкелетін ең көп тараған дәрілік заттар туралы ақпарат берілген. Әдебиеттер шолуда әртүрлі препараттардың тератогенді әсер ету механизмдері туралы ақпарат бар.

Түйінді сөздер: жүктілік, талидомид, талмаға қарсы препараттар, А дәрумені өнімдері, фоль қышқылы, антикоагулянттар, ісікке қарсы, қабынуға қарсы, антипсихотикалық препараттар, гормондар