



**В.Г. Вахарловский,
Н.Г. Кошелева,
Э.К. Айламазян, В.С. Баранов**

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ

■ Обзор собственных наблюдений и литературных данных, касающихся особенностей катамнеза женщин, применявших во время беременности препараты. Критический анализ свидетельствует о необходимости строго индивидуального подхода. При этом индивидуальные рекомендации врача-генетика основываются не только на сведениях о природе и механизме действия препарата, но зависят от срока беременности, дозы, длительности применения, состояния здоровья женщины, а также имеющихся сведений об опасности его применения при беременности. Подчеркивается необоснованность назначения инвазивной пренатальной диагностики в целях кариотипирования плода в случае применения препаратов при беременности, а также важность динамического ультразвукового обследования. Наличие коммерческих программ оценки тератогенного риска не исключает необходимость медико-генетического консультирования, а также при наличии объективных показаний, не связанных с приемом лекарств, проведение инвазивной пренатальной диагностики.

■ **Ключевые слова:** беременность, препараты, тератогенное действие, плод

Примерно в 7% случаев [2] поводом для обращения в медико-генетический кабинет акушерско-гинекологической клиники является выяснение возможности отрицательного воздействия (тератогенного) на плод того или иного препарата, который женщина применяла во время беременности или подвергалась рентгеновскому диагностическому обследованию и т. д. Причем чаще всего и применение препаратов, и проведение различных нерекондированных во время беременности обследований проводились на первых неделях этого периода, когда женщина еще не знала о начавшейся беременности.

В инструкциях, прилагаемых к препаратам, нередко указывается, что их применение нерекондировано при беременности, т. е. потенциально они могут представлять опасность для плода и здоровья будущего ребенка. Подобные рекомендации, как правило, основываются на прямых экспериментальных данных, полученных на животных, указывающих на тератогенное действие той или иной лекарственной формы. Либо, что значительно реже, заключения о тератогенности препарата выводятся на теоретических представлениях, основанных на фармакологических и биохимических характеристиках аналогичных или близкородственных данному препарату химических соединений [24].

В настоящее время в мировой фармакологической практике каждое лекарственное вещество тестируется на тератогенное действие. Без учета результатов этих исследований ни один из них не допускается для клинического применения. Вместе с тем известно, что применяемые схемы тератологического тестирования на лабораторных животных [4, 26] не являются абсолютно надежными. Это связано с видовыми различиями реакции организма животных и человека на тератогены, различиями в фармакодинамике, метаболизме, в продолжительности беременности, в особенностях внутриутробного развития и прочее. Более того, применяемые в клинике дозировки препаратов порой во много раз (в пересчете на массу тела) меньше таковых в тератологических экспериментах. Все эти обстоятельства и реалии повседневной жизни ставят перед врачами серьезные проблемы критической оценки и прогнозирования возможного повреждающего действия на плод тех или иных лекарств, применяемых для лечения беременных, в частности, при внутриутробных инфекциях и использования физических методов исследования, связанных с облучением и т.д.

В табл. 1 мы представили, как нам кажется, наиболее частые экзогенные факторы, которые могут оказать тератогенное действие на развитие плода.

Таблица 1

Распространенные экзогенные факторы, относящиеся к тератогенным для плода человека

<p>I. Химические вещества: алкоголь, андрогенные гормоны, антиковальсанты (дифенин и др.), антиметаболиты (меркаптопурин, метотрексат и др.), аминокгликозиды (амикацин, гентамицин, стрептомицин и др.), варфарин, витамина А избыток, диэтилстильбэстрол, мерказолил, наркотики, полибифенилы, противоопухолевые препараты (циклофосфамид и др.), тетрациклины, эритинат, эпилепсия</p>
<p>II. Инфекции: герпес, краснуха, парвовирус В-19, цитомегаловирус, сифилис, токсоплазмоз</p>
<p>III. Заболевания беременной: аутоиммунные заболевания, вирулизирующие опухоли, гипо- и гипертиреоз, сахарный диабет, фенилкетонурия</p>

Цель этой работы — на основании собственного опыта и данных литературы рассмотреть особенности акушерско-гинекологического и медико-генетического консультирования беременных, подвергшихся различным воздействиям в том числе лекарственными препаратами. В статье мы обсуждаем случаи наиболее часто встречавшиеся в нашей практике.

Контингент беременных, озабоченных отрицательным действием на плод лекарственными веществами или проведением диагностических процедур, можно разделить на три группы [7]. Первая группа состоит из женщин, которые не планировали, но забеременели на фоне применения каких-либо фармакологических препаратов во 2-ю фазу цикла, не подозревая о наличии беременности. Чаще всего это было лечение по поводу острых респираторных вирусных инфекций, бесплодия и/или хронических заболеваний половых органов, эндометриоза, миомы и т. д. К этой же группе относятся и женщины, которым во второй фазе менструального цикла производились те или иные диагностические и лечебные процедуры (биопсия эндометрия, ультразвуковое сканирование, гистеросальпингография и прочее). Ко второй группе относятся женщины, которые знали о беременности, но вынуждены были принимать различные лекарства по поводу острых (чаще воспалительных) заболеваний из-за тяжести состояния. В третью группу попадают беременные с наследственными, системными и хроническими заболеваниями эндокринной (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз и т. д.), нервной системы (эпилепсия, гепатолентикулярная дегенерация и т. д.). Отмена препарата у этой группы беременных может ухудшить их состояние в связи с прогрессированием симптомов основного заболевания.

Нередко женщины обращаются с тревогой о будущем состоянии плода в связи с проведенными флюорографическим обследованием или гистеросальпингографией, которые выполнялись, когда пациентка не подозревала о наличии беременности. Средняя доза облучения в этих слу-

чаях не превышает 1 р. Еще в 1978 году А.П. Кирющенко [18] писал, что доза радиации в любой критический период развития зародыша не должна превышать 1 р. При этом автор дополняет: «С большой осторожностью следует относиться при беременности к таким диагностическим мероприятиям, как внутривенная пиелография, цистография и рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, особенно нижнего отрезка кишечника». Через 10 лет Ариас [1] указал, что наиболее важно при консультации беременных, проходивших рентгеновское обследование, убедить их в его безопасности, так как доза радиации любого современного подобного метода в высшей степени незначительная. Вместе с тем мы глубоко убеждены, что при этом и сегодня к применению рентгеновских диагностических назначений беременным нужно прибегать в самых исключительнейших случаях.

В отличие от рентгеновских лучей применение ультразвукового исследования (УЗИ) при беременности не является опасным. В этом убеждают не только данные экспериментов, но более чем 20-летний мировой опыт работы по УЗИ плодов человека на любом сроке беременности. Уже родились и имеют детей миллионы женщин и мужчин, подвергшихся УЗИ во внутриутробном периоде развития. Никаких сколько-нибудь убедительных данных о повреждающем действии ультразвука на развивающийся зародыш человека пока не получено. В обзоре Б.И. Зыкина [15] опубликовано мнение ученых разных стран по этому вопросу. «По-видимому, каждый готов согласиться с тем, что в настоящее время не существует никаких доказательств неблагоприятных воздействий ультразвука» — утверждает Азим Курьяк. «До настоящего времени нет никаких наблюдений о каких-либо отрицательных эффектах доплеровских исследований у человека, причем как у плода, так и у матери» — вторит первому исследователю Карел Маршал (Швеция). Бранко Брежел (Хорватия): «В литературе я не встретил никаких доказательств того, что импуль-

сний доплер, который на сегодня широко используется в медицине, производит неблагоприятные биологические эффекты». В то же время при использовании этого метода в акушерстве и гинекологии все авторы призывают придерживаться принципа ALARA («As Low As Reasonably Achievable», то есть — так мало, как благоразумно достижимо. В настоящее время согласно Приказу МЗ РФ 2002 года № 427 всем беременным рекомендуется 3-кратное УЗИ на 10–14, 18–22 и 32–34 неделях беременности.

В первых двух группах беременных основное место занимают антибактериальные препараты и прежде всего антибиотики. Чаще их применяют со второго триместра беременности, после завершения плацентации и органогенеза. Однако иногда (при остром процессе) показано назначение антибиотиков в первом триместре. В этих случаях рекомендуются препараты пенициллинового ряда и цефалоспорины, которые не оказывают отрицательного действия на плод [30]. Проанализированы данные катамнеза 38151 женщин, которые во время беременности получали ампициллин, и 22 865, не получавших этот антибиотик. В первой группе детей с врожденными пороками наблюдалось в 6,9% случаев и во второй — 7,2%. Авторы [27] убедительно показали отсутствие тератогенного влияния ампициллина на плод. В связи с широким распространением генитальных инфекций, особенно хламидиоза, нередко применяются препараты тетрациклинового ряда: тетрациклин, метациклин, доксициклин. Препараты этой группы легко проникают через плацентарный барьер и в отдельных случаях могут оказывать тератогенное действие на плод [23]. Тетрациклины образуют комплексы с кальцием и откладываются в зачатках костей и зубов, нарушая в них синтез белка, изменяется функциональная способность печени. Концентрация тетрациклинов в пуповинной крови может быть 10–15% от уровня процентного содержания антибиотика в крови матери [13]. В то же время нельзя не принять во внимание следующее. При изучении состояния 64 детей в возрасте от 1 до 6 лет родившихся от матерей, леченных местно в период беременности тетрациклином в малых дозах, не было выявлено никаких врожденных дефектов [14]. Анализ здоровья детей (17 человек) в возрасте 3–4 лет, матери которых в первом триместре беременности получали курсы лечения метронидазолом (17 детей) по поводу воспалительных заболеваний мочеполовой системы, не выявил какой-либо патологии, указывающей на отрицательное действие этого лекарства. Ostensen M. и Ostensen H. [33] сообщили о 45 беременных,

страдавших ревматизмом и принимавших нестероидные противовоспалительные препараты. Ни у одной из них не было отмечено у их детей каких-либо тератогенных последствий.

Антибактериальная терапия при урогенитальной инфекции у беременных проводится с учетом характера возбудителя, его чувствительности к препарату и т. д. При беременности противопоказаны препараты пролонгированного действия и длительные курсы лечения. Курсы лечения обычно составляют 5–10 дней [21]. Врач должен постоянно помнить о максимальном сокращении периода болезни у беременной. В то же время необходимо иметь в виду, что тяжелая, продолжительная болезнь будущей матери, особенно совпадающая с критическим периодом развития плода, резко повышает вероятность неблагоприятного исхода беременности [20].

Согласно мнению академика Г.И. Лазюка, достоверные данные о тератогенном действии на эмбрион человека антибиотиков и антибактериальных средств, принимаемых в терапевтических дозах, отсутствуют [22].

Принято считать, что первые две недели беременности не опасны в плане формирования пороков: зародыш (эмбрион) либо погибает до или вскоре после имплантации, либо развивается нормально [31]. Опасность для плода человека на этих стадиях могут представлять противоопухолевые препараты (циклофосфан и др.), в том числе антибиотики (актиномицин и др.), применяемые для лечения больных с онкологическими заболеваниями [17].

В практике медико-генетического кабинета немало обращений беременных по поводу применения кортикостероидных препаратов, которые показаны больным с недостаточностью коры надпочечников, коллагенозами (системной красной волчанкой и т. п.), преднизолонзависимой бронхиальной астмой и прочее. Отмена лечения чревата заметным ухудшением состояния беременной, может приводить к «синдрому отмены». Имеются указания [3] на то, что кортикостероидные препараты в больших дозах вызывают у плода расщепление твердого неба, недостаточность коры надпочечников, гипогликемию, отставание умственного развития; внутриутробную гибель плода.

У плодов экспериментальных животных при введении кортикостероидных препаратов отмечались расщелина твердого неба, катаракта, аномалия надпочечников и конечностей [25]. Вместе с тем большой клинический опыт свидетельствует о том, что во время беременности применение этой группы препаратов не противопоказано [17, 19]. Их назначение зависит от

показаний и эффективности и проводится под контролем содержания стероидов в крови и в моче. Безопасными для беременных являются следующие дозы кортикостероидов: от 50 до 100 мг кортизона ацетата, 5–20 мг преднизолона или эквивалентного количества равного по механизму другого препарата [25]. Широко применяется дексаметазон.

Большую тревогу о здоровье будущего ребенка испытывают беременные, страдающие эпилептической болезнью. Согласно мнению таких специалистов, как В.А. Карлов и П.В. Власов [16], беременность не противопоказана больным эпилепсией в случаях стойкой ремиссии заболевания и при субкомпенсации с редкими эпилептическими припадками. Противопоказанием к беременности является устойчивая к лечению эпилепсия с частыми припадками. Терапия проводится с использованием минимальных эффективных доз противосудорожного препарата и, по возможности, монотерапии. Препаратом выбора в этих случаях является финлепсин (синонимы: карбамазепин, тегретол). Применять последний в качестве психотропного и противосудорожного средства при беременности рекомендуют и другие исследователи [32].

Некоторые препараты из этой группы обладают явным тератогенным действием. Omtzigt [32] исследовал частоту *spina bifida*, осложненную спинно-мозговой грыжей, у 261 ребенка, матери которых длительное время получали противосудорожный препарат депакин (синонимы: вальпроевая кислота, конвулекс). В данной выборке названный порок составил 8,3%. При применении других противоэпилептических препаратов — 6,9%. Raymond и соавт. [35] отмечали, что у детей, матери которых больны эпилепсией и принимали препараты вальпроевой кислоты, пороки развития встречались в 2–3 раза чаще, чем у беременных, получавших другие противосудорожные средства. В литературе имеются указания [1] на то, что применение во время беременности дифенилгидантоина (синонимы: дилантин, дифенин, гидантоин) приводит к 2–5-кратному увеличению частоты врожденных пороков развития. Развивается так называемый гидантоиновый синдром, при котором наблюдается отставание психического развития, задержка роста, расщелина твердого неба и верхней губы, спинномозговые грыжи, гипоплазия ногтевых фаланг и ногтей пальцев; вдавление переносицы и скошенные вверх брови. Американское общество акушеров-гинекологов рекомендует, по возможности, воздерживаться во время беременности от использования препаратов фенобарбиталового ряда в виду их воз-

можного тератогенного действия на плод [1].

Известно, что у женщин, длительное время получавших противосудорожные препараты, в 3–4 раза снижается в крови содержание фолиевой кислоты [22], поэтому им непременно во время беременности рекомендуется применение этого витамина.

Наша многолетняя практика показывает, что фолиевая кислота является хорошим протектором от ряда патологических состояний у плода [20]. Ее рекомендуется принимать за 2–3 месяца до планирования семьи (зачатия) по 400 мкг/день и продолжать до 10 недель беременности. Это позволяет существенно снизить частоту аномалий, связанных с дефектами зарощения нервной трубки (ДЗНТ): анэнцефалия, спинно-мозговые грыжи и т. д. и уменьшает вероятность хромосомных болезней у плода. Такая профилактика особенно показана для женщин, которые являются носителями мутации гена, ответственного за синтез метилентетрагидрофолатредуктазы [28]. Частота такой мутации у населения России находится в пределах 5–10%. Выявление женщин с мутантным вариантом этого гена еще в пре-концепсионном периоде и назначение им профилактического приема больших доз фолиевой кислоты имеет важное значение для предупреждения врожденных пороков развития и хромосомных болезней у плода. По рекомендации Комитета США по Контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (Food and Drug Administration — FDA) с 1995 г. в хлеб и некоторые другие мучные продукты добавляется фолиевая кислота [29]. В результате в 2001 г. по сравнению с 1990 г. в стране уменьшилось на 19% рождение детей с ДЗНТ. Отмечено и уменьшение частоты болезни Дауна у плода [34].

Мы полагаем, что для повышения вероятности зачатия и рождения здорового ребенка в целях оптимизации антиоксидантных и энергетических процессов в клетках отцовского организма, включая герминтативные органы, будущему отцу рекомендуется принимать витамин Е ацетат по 100 мг/день, рибоксин по 0,4 г/день в сочетании с комплексом поливитаминов и минералов.

Каждая женщина, в том числе и страдающая тяжелым хроническим заболеванием, хочет стать мамой. Мы наблюдали больных со склеродермией и наследственной патологией — гепатолентикулярной дегенерацией (болезнь Вильсона–Коновалова), которые несмотря на предупреждения врачей о невозможности благоприятного течения беременности и родов, благополучно беременели и рожали здорового ребенка [8, 10]. Известно, что для таких больных препаратом выбора является пеницилламин [5, 6, 12]. Одним из его по-

бочных действий может быть формирование у плода (новорожденного) псевдосиндрома Элерса–Данлоса, что происходит вследствие подавления синтеза коллагена. Но отмена препарата вызывает во многих случаях ухудшение состояния. Наш опыт [9, 12] показывает, что на фоне небольших доз пенициллина (300–400 мг/день) поддерживалась стабильная картина основного заболевания, беременность протекала без особенностей. Дети от матерей с болезнью Вильсона–Коновалова уже достигли 25-летнего возраста и развиваются нормально. Вполне здоровым выглядит и 8-летний ребенок больной со склеродермией [10]. Таким образом, мы не наблюдали побочных действий пенициллина.

Довольно редко, но в противоопухолевых препаратах нуждаются беременные, страдавшие или страдающие онкологическими заболеваниями, но категорически настроенные завершить беременность естественным путем. К сожалению, практически все препараты цитостатического действия являются тератогенами [22]. В частности, метотрексат — антиметаболит, действие которого связано с ингибированием активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, превращающего фолиевую кислоту в ее активную форму — тетрагидрофолиевую кислоту. Последняя участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот и ее дефицит способствует не только тератогенному, но и мутагенному эффекту [11]. У женщины, получавшей метотрексат даже до беременности, не исключено рождение ребенка с хромосомной патологией. При действии метотрексата в первом триместре беременности возможно формирование дефектов центральной нервной системы, кроветворного аппарата, костной и мочевыделительной системы. Имеются данные [11, 22] о тератогенном действии и других противоопухолевых препаратов.

Таким образом, применение метотрексата и других противоопухолевых препаратов в первые недели беременности следует рассматривать как веское основание для прерывания беременности. При настоятельном желании женщины сохранить беременность необходимо УЗИ в динамике, дополненное биохимическим анализом эмбриональных маркерных белков в сыворотке крови в целях выявления пороков развития у плода. Пренатальное кариотипирование плода оправдано только в случае применения женщиной или ее супругом противоопухолевых препаратов до зачатия. Если цитостатическое лечение проводилось уже во время беременности, кариотипирование плода не оправдано, так как не несет дополнительной информации о состоянии плода и о прогнозе исхода беременности.

Не вызывает сомнения, что если лечение заболевания матери представляет определенный риск для плода, то врач, прежде чем начать терапию, должен разъяснить пациентке все положительные и отрицательные стороны такого вмешательства [17].

Таким образом, анализ данных литературы и наш собственный опыт, основанный на многочисленных клинических наблюдениях, показывают, что проведение ряда диагностических процедур и применение во время беременности некоторых лекарственных препаратов далеко не всегда завершается рождением ребенка с аномалиями развития или другими проявлениями тератогенного действия. Правда, как указывалось выше, во всех подобных случаях трудно судить о возможных отдаленных последствиях такой «внутриутробной» терапии. Мы вполне осознаем известную ограниченность в применении к человеку данных тестирования тератогенной активности лекарств на лабораторных животных. Однако было бы по меньшей мере неразумно, учитывая печальный мировой опыт с талидомидом («талидомидная» трагедия 60-х годов прошлого столетия), приведшим к рождению десятков тысяч детей с тяжелыми врожденными пороками развития, игнорировать существующие ограничения по приему лекарств при беременности.

Реальная практика показала, что каждая женщина во время беременности принимает в среднем 4-5 лекарственных формы, в том числе и нередко нерекомендованных к употреблению в этот период. Естественно, что такие случаи нуждаются в самой тщательной и детальной проработке в отношении тактики ведения беременности, необходимости инвазивной пренатальной диагностики, исходов родов и долгосрочного прогнозирования.

Определенную помощь в принятии решения могут дать соответствующие справочные руководства [17, 36] по клинической и экспериментальной тератологии, суммирующие данные мировой литературы по тератогенной активности лекарственных препаратов в эксперименте и в клинической практике. Существуют и уже используются специальные компьютерные программы, облегчающие поиск такой информации. Однако ее оценка и адекватная интерпретация могут быть сделаны только врачами-генетиками специалистами по пренатальной диагностике в сотрудничестве с акушерами-гинекологами. Рекомендации по прерыванию беременности или, наоборот, возможности ее сохранения должны быть четко продуманы и взвешены с учетом того клинического опыта, который накоплен по данной проблеме. Подход к каждому такому слу-

чаю должен быть строго индивидуальным. Задача медико-генетического консультирования в условиях акушерско-гинекологической клиники сводится только к расчету эмпирического риска врожденной и наследственной патологии у плода. Решение о судьбе беременности принимает сама женщина, получившая максимально объективную информацию.

Литература

1. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска / Пер. с англ. — М., 1989.
2. Белоюз О.Л., Карева И.В., Овсянникова М.А., Вахарловский В.Г. Структура обращаемости беременных в медико-генетический кабинет акушерско-гинекологической клиники // Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней. — 1997. — С. 91–92.
3. Бенедиктов И.И., Шадрин С.А., Бенедиктов Д.И. Акушерская фармакотерапия. — Свердловск.: Изд. Уральского университета. — 1988.
4. Бичева Н.К., Чеботарь Н.А., Клементьев Н.С., Сапронов Н.С. и др. Модуляция апоптоза в тератогенезе с помощью антифенолов разнопланового действия на синтезе РНК // Труды Военно-медицинской академии. — СПб., 1998. — Т. 246. — С. 130–142.
5. Вахарловский В.Г. Наблюдение за большими гепатолентикулярной дегенерацией более 20 лет // Человек и лекарство. — М., 1996. — С. 89.
6. Вахарловский В.Г., Баранов В.С. Наследственные болезни и дородовая диагностика. — СПб.: Знание, ИВЭСЭП, 2003.
7. Вахарловский В.Г., Кошелева Н.Г., Гусева М.Е., Баранов В.С. О некоторых спорных вопросах медико-генетического консультирования, связанных с приемом лекарственных препаратов во время беременности (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 1999. — № 3. — С. 17–21.
8. Вахарловский В.Г., Лагуева Ф.К., Кусова С.О. и др. Беременность и роды у больных гепатолентикулярной дегенерацией // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — Вып. 4 — С. 68–71.
9. Вахарловский В.Г., Мартыниши М.Я., Алипов В.И. Особенности течения гепатолентикулярной дегенерации у женщин // Вопросы охраны материнства и детства. — 1982. — № 3. — С. 62–66.
10. Вахарловский В.Г., Монахова А.П., Сергеенко М.М., Кошелева Н.Г. Успешное применение пенициллина во время беременности у больной склеродермией // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. — СПб., 1996–1997. — С. 37–39.
11. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. — М., 1982.
12. Гусева Н.Г. Современная терапия склеродермии // Человек и лекарство. — М., 1996. — С. 105.
13. Гусель В.А., Марков И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. — Л., 1989.
14. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. — СПб.: Специальная литература. — 1996.
15. Зыкин Б.И. Проблемы безопасности ультразвуковых исследований в акушерстве на современном этапе // Ультразвуковая диагностика. — 1998. — № 1. — С. 13–20.
16. Карлов В.А., Власов П.Н. Современная терапевтическая тактика ведения беременных, больных эпилепсией женщин // Человек и лекарство. — М., 1996. — С. 131.
17. Карлов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарств при беременности и лактации. — СПб.: БХВ-Санкт-Петербург, 1998.
18. Кирющенко А.П. Влияние вредных факторов на плод. — М.: 1978.
19. Кирющенко А.П. Основы фармакотерапии при беременности // Акушерство и гинекология. — 1988. — № 1. — С. 68–75.
20. Кошелева Н.Г. Профилактика перинатальной заболеваемости и смертности. — М., 1979.
21. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. и др. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. — СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002.
22. Лазюк Г.И. Этиология и патогенез врожденных пороков развития // Тератология человека Ред. Г.И.Лазюк. — М., 1991. — С. 18–46.
23. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: 2003.
24. Принципы оценки риска для потомства в связи с воздействием химических веществ в период беременности. Доклады ВОЗ. Женева. — 1988.
25. Хэдден Д.Р. Эндокринные заболевания и болезни обмена / Дородовое консультирование / Пер. с англ. — М.: 1985.
26. Чеботарь Н.А., Колуписцева Л.А., Игнатьева Т.В., Голинский Г.Ф., Пучков В.Ф., Дыбан А.П. Роль генотипа матери в реализации эмбриотоксической активности тератогенов // Цитология и генетика. — 1994. — Т. 28, № 5. — С. 77–80.
27. Czeizel A.E., Rockenbauer M. et al. A population-based case teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — 185(1). — P. 140–147.
28. Eskes H. Foliates and the fetus // Eurocan J. of Obst. Gynecol. and Reprod. Biol. — 1997. — 71(2). — P. 105–111.
29. Evans M.I., Liurba E., Landsberger E.J. et al. Impact of folic Acid fortification in the United States: markedly diminished high maternal serum alpha-fetoprotein values // J. Obstet. Gynecol. — 2004. — 103(3). — P. 474–479.
30. Korreniowski O. Antibacterial agents in pregnancy // Infect. Dis. Clin. North. Am. — 1995. — 3(9). — P. 639–651.
31. Mc Ardle H.J., Ashworth C.J. Micronutrients in fetal growth and development // Brit. Med. Bull. — 1999. — 55(3). — P. 499–510.
32. Omtzigt J.G.C., Lindhond D. Valproate use during pregnancy and spina bifida aperta // Hum. and Exp. Toxicol. — 1993. — 12(1). — P. 70–71.
33. Ostensen M., Ostensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant patients with rheumatic disease // J. of Rheumatology // 1996. — 26(6). — P. 1045–1049.
34. Rampersaud G.C., Kauwell G.P., Bailey L.B. Folate: a key to optimizing health and reducing disease risk the elderly // J. Am. Coll. Nutr. — 2003. — 22(1). — P. 1–8.
35. Raymond G., Harley E.A., Holmes L.B. Valproate teratogenicity: Data from the maternal epilepsy study // Teratology. — 1993. — 47(5). — P. 383.
36. Shepard Th.H. Catalog of teratogenic agents. The Yons Hopkins University press Baltimore and London, 1998. Fibrocystic breast disease: diagnostic approaches.

PHARMACOLOGICAL ANOTHER PROBLEMS OF MEDICAL GENETIC CONSULTING DURING PREGNANCY

■ **Summary:** The review of original and literature data dealing with case-reports of women, who used pharmacological reagents during pregnancies. Critical analysis of these data proves the necessity of strictly individual approach for each woman. Personal recommendation of genetical councillor should be consider the biochemical mechanisms of the drug action, date of pregnancy doses and duration of consumption. The inefficiency and general useless of invasive prenatal karyotyping of the fetus subjected to teratogenic agents are stressed. While repeated (dynamic) ultrasound examinations remains as a single feasible mean to estimate adverse effect of the drug during pregnancy. Commercially available computersid programmes of teratogenic agents do not exclude routine medical-genetic counselling with subsequent invasive prenatal diagnosis because of the reasons not concerned with drug consumption.

■ **Key words:** pregnancy, pharmacological agents, teratogenic action, fetus, genetic counselling.