

Лейкозы и беременность

Е.С. Полушкина¹, Р.Г. Шмаков¹, Н.Д. Хорошко², М.А. Соколова², Н.В. Цветаева²
¹ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика
В.И.Кулакова Росмедтехнологий», Москва
²Гематологический научный центр РАМН, Москва

В настоящее время в связи с «омоложением» онкогематологических заболеваний, в частности острых и хронических лейкозов, перед акушерами-гинекологами все чаще встаёт задача сохранения и восстановления репродуктивной функции у таких пациенток.

В настоящее время отмечается тенденция роста числа онкологических заболеваний во время беременности, что, возможно, связано с формированием семьи и планированием беременности в более старшем возрасте, а также с более ранней диагностикой онкологических заболеваний. Из онкогематологических заболеваний во время беременности чаще всего встречаются лимфомы (1 на 1000—6000 беременностей), лейкозы наблюдаются реже (1 на 75 000—100 000 беременностей). Произошедшие перемены во взглядах на патогенез и принципиально новый лечебный подход в онкогематологии, появление новых классов препаратов позволили добиться хороших результатов в терапии всех гемобластозов. Пятилетняя выживаемость возросла до 40–90% в зависимости от формы и стадии гемобластоза [19]. Поскольку многие онкогематологические заболевания, не встречающиеся ранее у женщин репродуктивного возраста, имеют тенденцию к росту и «омоложению», перед акушерами-гинекологами все чаще встаёт задача сохранения и восстановления репродуктивной функции.

Острые лейкозы и беременность

К острым лейкозам (ОЛ) относится разнородная группа клонально обусловленных опухолевых заболеваний системы крови. Они характеризуются первичным поражением костного мозга незрелыми кроветворными (бластными) клетками и инфильтрацией органов и тканей. ОЛ встречаются с частотой 4–5 случаев на 100 000 человек, их частота в структуре злокачественных опухолевых заболеваний составляет всего лишь 3 %, но они являются самыми распространёнными среди гемобластозов [2].

Во время беременности 2/3 всех острых лейкозов составляет острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), диагностика которого обычно приходится на II или III триместры. Наиболее грозные осложнения ОЛ во время беременности — тяжёлые геморрагические синдромы, связанные чаще всего с тромбоцитопенией, обусловленной как лейкозным процессом, так и депрессией кроветворения при полихимиотерапии. При отсутствии лечения ОЛ приводит к смерти в течение нескольких месяцев. Поэтому во время беременности отложить лечение можно в случае диагностики заболевания незадолго до родов. В отличие от лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, тактика ведения беременности при ОЛ должна быть более направлена на прерывание беременности в I и начале II триместров и на преждевременное родоразрешение в III триместре. Терапевтическая тактика при ОЛ определяется необходимостью в срочном начале лечения после оценки гематологического статуса, прогнозом заболевания, риском химиотерапии для плода, риском прерывания беременности или её сохранения. К основным методам лечения ОЛ во время беременности относятся полихимиотерапия, поддерживающее лечение при развитии побочных эффектов (антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия), заместительная трансфузионная терапия, а также экстракорпоральные методы, например, лейкоцитаферез, который проводится при высоком лейкоцитозе. Беременность не влияет на течение ОЛ, однако при выявлении заболевания во время беременности отсрочка лечения до

послеродового периода связана с высокой частотой материнской смертности. Поэтому при впервые выявленном ОЛ во время беременности проводится по возможности раннее начало лечения с подбором схемы полихимиотерапии, разрешенной во время беременности [10, 12].

В случае начала полихимиотерапии в I триместре беременности показано её прерывание. Например, антрациклин, применяемый для лечения ОПЛ в I триместре, обладает тератогенным действием (до 85% случаев) с развитием аномалий нервной и сердечно-сосудистой систем, в то время как при назначении его во II и III триместрах отмечены нормальное течение беременности и рождение здоровых детей. Следует отметить, что у любой здоровой женщины существует риск развития врождённых аномалий у плода, обусловленных спорадически возникшими мутациями, поэтому крайне сложно дифференцировать причину таких аномалий плода у беременных с ОЛ и их связь с химиотерапией. Некоторые схемы полихимиотерапии (например, цитарабин, доксорубин, этопозид) не обладают тератогенным действием даже при применении в I триместре. Во II и III триместрах возможно проведение схем лечения с цитарабином и доксорубином под строгим контролем за состоянием плода и наблюдением за развитием конечностей. В исследовании французских авторов ни у одного из новорождённых, матерям которых проводили химиотерапию во II и III триместрах, не были обнаружены врождённые аномалии. В зависимости от интенсивности полихимиотерапии и применяемых химиопрепаратов 25% беременностей заканчиваются неразвивающейся беременностью в I триместре, и в 13% происходит антенатальная гибель плода во II и III триместрах. Синдром внутриутробной задержки развития плода и преждевременные роды происходят чаще всего - в 40–50% случаев. Для индукции ремиссии у беременных женщин с ОЛ применяют комбинации препаратов, способствующие восстановлению функции костного мозга с минимальным числом побочных эффектов и относительно мягкой миелосупрессией, что позволяет пролонгировать беременность до срока родоразрешения. При отсутствии эффекта от терапии, направленной на индукцию ремиссии, лечение продолжают во время беременности до исчезновения бластных клеток и восстановления костного мозга [12, 18].

Самыми распространенными осложнениями полихимиотерапии являются инфекционные процессы различной локализации, тошнота, рвота, панцитопения, поэтому всем беременным проводится поддерживающая терапия. Нейтропения, например, проявляется высоким риском развития бактериальной и грибковой инфекций, требующих применения антибиотиков широкого спектра действия. Анемия и тромбоцитопения диктуют необходимость проведения трансфузионной терапии компонентами крови для профилактики кровотечения; при некоторых состояниях, в частности при нейтропеническом энтероколите, проводится парентеральное питание [18, 19].

Оперативное родоразрешение (кесарево сечение) производится только после достижения гематологической ремиссии, то есть восстановления показателей крови, при отсутствии инфекционных осложнений и после восстановления костного мозга после проведённого лечения. У этих пациенток родоразрешение необходимо проводить перед следующим курсом полихимиотерапии для избежания миелосупрессии у новорождённого. В случае диагностики заболевания в поздние сроки беременности перед врачом стоит сложный выбор между экстренным родоразрешением у женщины с развернутой клинической картиной ОЛ и началом лечения во время беременности. Однако применение полихимиотерапии с целью достижения ремиссии заболевания ограничено сроками родоразрешения, так как она не проводится непосредственно перед родами и должна быть закончена за несколько недель до них. Вне беременности после достижения ремиссии проводится курс консолидации, включающий трансплантацию аллогенных стволовых клеток или высокодозную химиотерапию с введением аутологичных стволовых клеток, полученных во время восстановления после индукции ремиссии или интенсивной химиотерапии. Однако все перечисленные методы лечения противопоказаны для

использования во время беременности, поэтому консолидация ремиссии должна быть отложена до послеродового периода [6, 10].

Особую значимость во время беременности имеет острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) в связи с высокой частотой развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Для лечения ОПЛ вне беременности применяют химиотерапию (антрациклин), а также ретиноиды - полный транс-изомер ретиноевой кислоты — АТРА. Индукция ремиссии ОПЛ с помощью АТРА значительно уменьшает риск кровотечения, вызванного коагулопатией, характерной для этого вида лейкоза. Однако известно, что ретиноиды обладают тератогенным эффектом (ретиноидная эмбриопатия), поэтому применение их в I триместре беременности противопоказано. В литературе имеются немногочисленные противоречивые данные о назначении АТРА во время беременности. Есть сообщение о лечении АТРА в I триместре беременности и отсутствии врождённых аномалий развития у новорождённого, в других наблюдениях сообщается о многочисленных побочных эффектах препарата— от плодовой аритмии до преждевременных родов. В другом исследовании при сравнении содержания АТРА в пуповинной крови и сыворотке новорождённых было выявлено, что в сыворотке детей препарат отсутствовал. Единого мнения о применении АТРА во время беременности нет, однако все исследователи рекомендуют начинать лечение и химиотерапию со II или III триместра. Если заболевание выявлено в поздние сроки беременности и планируется оперативное родоразрешение до начала лечения, необходимо уделить особое внимание исследованию параметров системы гемостаза. Это связано с тем, что для ОПЛ характерно раннее развитие геморрагического синдрома в результате диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, часто приводящего к летальным исходам. Именно поэтому проведение хирургического вмешательства у женщин ОПЛ без лечения представляет собой очень высокий риск развития тяжёлого коагулопатического кровотечения [12, 18].

Около 75% женщин достигают полной ремиссии острого миело- или лимфобластного лейкоза во время беременности, но общая выживаемость при этом не увеличивается. Исход и прогноз ОМЛ во многом зависит от возраста больной. Молодые пациентки, в том числе беременные, имеют благоприятный прогноз, для 40–50% пациентов до 40 лет характерна длительная безрецидивная выживаемость, однако около 10–15% пациентов с ОМЛ полностью рефрактерны к лечению и имеют неблагоприятный прогноз. Прогноз ОПЛ хороший, 5-летняя выживаемость составляет 75% и более. Прогноз ОЛЛ у взрослых хуже, чем у детей, у которых в большинстве случаев удаётся добиться излечения [2, 18, 19].

Хронические лейкозы и беременность

К хроническим лейкозам относится большая группа хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ), а также лимфопролиферативные лейкозы — хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). По классификации ВОЗ среди хронических миелопролиферативных заболеваний выделены хронический миелолейкоз (ХМЛ) с Филадельфийской хромосомой (Ph-хромосома) и Ph-негативные миелопролиферативные заболевания. К Ph-негативным миелопролиферативным заболеваниям относят эссенциальную тромбоцитемию, истинную полицитемию, идиопатический миелофиброз, хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз (или гиперэозинофильный синдром), мастоцитоз и неклассифицируемые миелопролиферативные заболевания [2]. Беременность при четырёх последних заболеваниях описана в единичных случаях.

Хронические миелопролиферативные лейкозы и беременность

Средний возраст пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями составляет 50–60 лет, поэтому сочетание этих заболеваний с беременностью встречается достаточно редко. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты этих заболеваний у женщин репродуктивного возраста, вследствие чего растёт число беременных с ХМПЗ. Последнее потребовало разработки новых схем лечения, а также

специального подхода к ведению беременности, родов и послеродового периода [3, 4].

Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин с ХМПЗ — непростая задача. В прошлом в большинстве случаев при их сочетании с беременностью проводили её прерывание. В настоящее время применение новых подходов к лечению ХМПЗ и их отдельных проявлений, а также профилактика тромбогеморрагических осложнений и нарушений микроциркуляции увеличили длительность жизни больных, улучшили её качество и прогноз заболевания, что позволяет сохранять беременность. В отечественной и зарубежной литературе опубликовано незначительное число исследований по анализу течения и ведения беременностей у женщин с ХМПЗ, поэтому до сих пор отсутствует единая тактика терапии этих заболеваний у беременных, ведения самой беременности, родов и послеродового периода.

Во время беременности диагноз ХМПЗ устанавливают согласно общепринятым критериям с изучением трепанобиоптата костного мозга с помощью морфологического, иммунофенотипического и цитогенетического методов, обнаружением в клетках костного мозга Ph-хромосомы при подозрении на хронический миелолейкоз (ХМЛ) [3].

Эссенциальная тромбоцитемия — самое распространённое заболевание из ХМПЗ у женщин репродуктивного возраста. Наибольшее количество случаев беременности при эссенциальной тромбоцитемии описано Т. Barbu и соавт. В отечественной литературе имеется лишь несколько описаний отдельных случаев беременностей у женщин с эссенциальной тромбоцитемией [5]. Истинную полицитемию диагностируют у больных до 40 лет лишь в 15% случаев. Заболеваемость женщин растёт в течение репродуктивного периода: с 0,04 на 100 000 в 20–34 года до 0,25 на 100 000 в 35–39 лет. В литературе имеется 13 сообщений о 49 беременностях у женщин с истинной полицитемией [16]. У женщин репродуктивного возраста идиопатический миелофиброз встречают реже других миелопролиферативных заболеваний. Это, наряду с неблагоприятным прогнозом, объясняет крайне малое число наблюдений данного заболевания во время беременности. В базе данных PubMed описано всего 4 случая беременности у женщин с идиопатическим миелофиброзом [20].

В 1978 г. Hoagland и Silverstein впервые описали случай неосложненного течения беременности у двух женщин с эссенциальной тромбоцитемией. В настоящее время в литературе приведены данные приблизительно о 300 беременностях у больных эссенциальной тромбоцитемией, однако они в основном являются ретроспективными и описывают разные подходы к лечению. По данным литературы успешное завершение беременности отмечено в 60% случаев, в остальных 40% были потери беременности. Достоверно чаще по сравнению с нормальной популяцией встречаются самопроизвольные аборт в I триместре (26–36% по сравнению с 15–20%) и антенатальная гибель плода на поздних сроках беременности (5–9,6% по сравнению с 0,5%). Кроме того, в 4,0–5,1% беременностей отмечают синдром задержки внутриутробного развития плода, в 5,6–8,0% — преждевременные роды, в 2,8% — отслойку нормально расположенной плаценты [8, 9, 11].

Многие авторы описывают разнообразные осложнения у матери. Важно отметить, что тромбозы сосудов и транзиторные ишемические атаки в основном отмечают в послеродовом периоде, что указывает на необходимость длительной послеродовой профилактики данных осложнений. Кровотечения, в основном незначительные, встречаются в 4–5% случаев, хотя имеются сообщения о трёх случаях массивных кровотечений при сочетании эссенциальной тромбоцитемии с приобретённым синдромом фон Виллебранда [9, 16].

В исследовании Т. Barbu и соавт. в 204 (44%) случаях из 461 беременности у женщин с эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией отмечен неблагоприятный исход, что почти в 3 раза чаще, чем в общей популяции. Инфаркты плаценты описаны в 18 случаях, в 11 из которых отмечен синдром задержки внутриутробного развития плода. Отслойку плаценты наблюдали у 9 беременных (3,6%), в то время как в общей популяции

она встречается в 1% случаев. Частота преэклампсии сходна с таковой в популяции (1,9 и 1,7% соответственно). Кровотечения и тромботические осложнения во время беременности и после родов встречались с одинаковой частотой — у 13 (5,2%) женщин [5, 8, 9].

По данным литературы из 49 случаев беременностей у женщин с истинной полицитемией живыми родились 29 (59%) детей. Из живых новорождённых 5 умерли в раннем неонатальном периоде. Как и при эссенциальной тромбоцитемии, наиболее частые осложнения беременности при истинной полицитемии: самопроизвольные выкидыши в I триместре беременности — 9 случаев (18,4%), поздние выкидыши и задержка внутриутробного развития плода — 8 случаев (16,3%). Преждевременные роды наблюдали у 9 (18,4%) женщин. Во время беременности у 10 женщин отмечены тяжёлые осложнения. Так, по данным J. P. Crowley и др. (1987), после планового родоразрешения у больной развился ДВС-синдром, тромбоз глубокой вены бедра, тромбоэмболия лёгочной артерии и тромбоз сагитального синуса, что привело к смерти пациентки [16].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению нового молекулярного маркера — соматической точечной мутации гена *Jak2V617F*, локализованной на коротком плече 9 хромосомы. Данная мутация была впервые обнаружена у 90–95% пациентов с истинной полицитемией, у 50–70% больных с эссенциальной тромбоцитемией и у 40–50% — с идиопатическим миелофиброзом. Отсутствие же данной мутации не исключает наличие ХМПЗ. Опубликованы единичные исследования о взаимосвязи *Jak2V617F* с развитием тромботических осложнений. В исследовании Passamonti et al. 49% женщин с эссенциальной тромбоцитемией были носителями *Jak2V617F* мутации, где уровень гемоглобина был значительно выше по сравнению с *Jak2V617F*-негативными пациентами. Было показано, что выявление этого молекулярного маркера является независимым фактором риска развития осложнений беременности, однако влияние мутации недостаточно изучено и требует дальнейшего исследования [15].

Для течения беременности важен ряд физиологических адаптационных изменений в организме женщины, которые необходимы для нормального функционирования фетоплацентарной системы, а также для подготовки организма матери к предстоящим родам, которые, несомненно, являются стрессом как для организма матери, так и ребёнка. При миелопролиферативном заболевании имеется неполноценность стенок кровеносных сосудов и эндотелия. Эндотелий обладает высокой чувствительностью к лейкоцитарным протеазам, что ведёт к развитию так называемого синдрома лейкостаза, который усугубляется стазом крови и гипоксией. Одно из основных проявлений ХМПЗ — гипертромбоцитоз, способствующий развитию как тромбоза, так и кровотечений. Именно поэтому при ведении беременности необходимо помнить, что любое нарушение баланса гемостаза может привести к развитию тромбгеморрагических осложнений [1, 14].

Следует отметить, что сочетание гипертромбоцитоза и беременности само по себе — фактор риска развития тромботических осложнений. Однако этот риск ещё более возрастает при наследственной или приобретённой тромбофилии. Антифосфолипидный синдром — ведущая причина тромбозов во время беременности, а при сочетании его с ХМПЗ тромбогенный риск значительно возрастает. У пациенток с ХМПЗ и антифосфолипидным синдромом на протяжении всей беременности отмечается гиперактивность плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза [3, 4].

К основным патогенетическим особенностям ХМПЗ относятся: гипертромбоцитоз; гиперактивность тромбоцитарного гемостаза (связанная с повышенным количеством тромбоцитов); дополнительные факторы тромбофилии (волчаночный антикоагулянт, гипергомоцистеинемия, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы, аномалия фактора V Лейдена или протромбина); гиперкоагуляция, обусловленная как гипертромбоцитозом, так и дополнительными факторами тромбофилии. При ХМПЗ, в первую очередь при эритремии, важную роль в нарушении микроциркуляции крови имеют полиглобулия и сгущение крови, характеризующиеся повышением гематокрита,

гемоглобина и эритроцитов в крови, снижением СОЭ [1, 4].

В связи с тем, что все ХМПЗ имеют общие клинико-морфологические характеристики, принципы ведения беременности, родов и послеродового периода у данной группы пациенток во многом сходны. В зависимости от риска сосудистых осложнений у матери и патологии при беременности существуют различные возможности лечения — от назначения антиагрегантной терапии, низкомолекулярного гепарина до циторедуктивной терапии (ИФН- α).

Тактика ведения беременности, родов и послеродового периода зависит от течения заболевания, исходов предшествующих беременностей и гематологического статуса женщины и включает оценку риска развития тромбгеморрагических осложнений. С. Harrison (2005) указывает на факторы риска осложнений у беременных с ХМПЗ. Среди них он выделяет венозные или артериальные тромбозы и кровотечения (вне или во время беременности) в анамнезе; осложнения предыдущих беременностей, обусловленные миелопролиферативным заболеванием (более трёх ранних самопроизвольных выкидышей в I триместре, один поздний самопроизвольный выкидыш во II триместре или преждевременные роды); неразвивающуюся беременность или антенатальную гибель плода; массивное кровотечение до или после родов; тяжёлую преэклампсию; уровень тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$ [9].

При ведении беременности у женщин с ХМПЗ наибольшие сложности связаны с подбором терапии для коррекции гемостазиологических параметров. При необходимости проведения циторедукции, направленной на снижение числа тромбоцитов, самым безопасным препаратом выбора служит рекомбинантный ИФН- α . Многочисленные исследования подтверждают отсутствие эмбриотоксического и тератогенного воздействия ИФН- α . Данные о тератогенности стандартных доз ИФН- α в экспериментах на животных отсутствуют. Лишь превышение дозы в 20–50 раз приводит к увеличению частоты абортс и обезьян. ИФН- α не проникает через плаценту и не оказывает вредного влияния на плод, однако было показано, что он экскретируется с молоком, поэтому грудное вскармливание противопоказано. До появления иматиниба ИФН- α был также препаратом выбора для лечения ХМЛ. В литературе опубликовано несколько сообщений о применении ИФН- α у беременных с ХМЛ. Все беременности закончились рождением здоровых детей, осложнений со стороны матери также не было отмечено. В связи с вышеизложенным многие исследователи считают, что ИФН- α — препарат выбора и у женщин с ХМЛ во время беременности [8, 9, 11, 16].

До недавнего времени препаратом выбора для циторедуктивной терапии была гидроксимочевина, молекула которой имеет небольшие размеры, поэтому может проникать через плаценту. Хотя препарат обладает меньшим мутагенным потенциалом, чем алкилирующие средства, его эмбриотоксичность и тератогенность продемонстрированы в многочисленных исследованиях на животных, в том числе на кроликах, крысах и обезьянах. Среди врождённых аномалий у кроликов описаны частично оссифицированные кости черепа, гидроцефалия, отсутствие глазниц и поясничных позвонков. У обезьян помимо перечисленных выше аномалий отмечены задержка внутриутробного развития и увеличение частоты самопроизвольных выкидышей. Описанные пороки развития возникают при применении гидроксимочевины в высоких дозах, превышающих применяемые у человека в 10–100 раз [11].

В литературе описано более 50 беременностей, протекавших на фоне приёма гидроксимочевины. В подавляющем большинстве случаев они осложнялись задержкой внутриутробного развития, антенатальной гибелью плода, преждевременными родами. Однако эти осложнения столь же часто развиваются у беременных с ХМПЗ, не получающих гидроксимочевину. М. Perez-Encinas и др. (1994) описали случай множественных аномалий развития (гипоплазия гениталий, 11 пар рёбер, вторичный сколиоз) и задержку

внутриутробного развития плода у женщины с эссенциальной тромбоцитемией, получавшей гидроксимочевину и ацетилсалициловую кислоту на ранних сроках беременности и рекомбинантный ИФН- α после 16-й недели беременности. Перечисленные пороки развития сходны с патологией новорождённых у животных, получавших гидроксимочевину [9].

С учётом патогенеза ХМПЗ, а также изменений системы гемостаза во время беременности существует необходимость применения ацетилсалициловой кислоты. Безопасность назначения низких доз ацетилсалициловой кислоты во время беременности доказана в 1994 г. в исследовании CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy — Объединённое исследование применения аспирина[▲] в низких дозах во время беременности). Кроме того, по мнению многих исследователей, ацетилсалициловая кислота — препарат выбора для профилактики и лечения сосудистых осложнений во время беременности и при отсутствии миелопролиферативного заболевания. Назначение антиагрегантов патогенетически обосновано еще и тем, что при ХМПЗ сосуществуют различные формы дисфункции тромбоцитов в виде нарушений, обусловленных внутрисосудистой агрегацией, тромбообразованием, воздействием минидоз агрегирующих агентов и метаболитов, образующихся в зонах гипоксии и т.д. Поэтому после применения антиагрегантов функция тромбоцитов у этих больных значительно улучшается. Оптимальная доза ацетилсалициловой кислоты — предмет обсуждений, так как в литературе есть данные о её применении в дозах от 50 до 300 мг/сут. Учитывая, что эффективность препарата отмечена при использовании дозы менее 100 мг/сут, а при её увеличении возрастает риск развития побочных эффектов, рекомендуемая дозировка может быть снижена до 50 мг/сут. Следует учитывать, что ацетилсалициловая кислота может спровоцировать геморрагические осложнения у беременных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями, особенно при высоком тромбоцитозе или дефиците фактора фон Виллебранда [9, 11, 16,21].

Целесообразность и эффективность применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) во время беременности у женщин с ХМПЗ до конца не изучены в связи с малым количеством исследований. В работе Pagliaro и др. (1996) проведён сравнительный анализ использования ацетилсалициловой кислоты и комбинации ее с НМГ во II триместре беременности у женщин с эссенциальной тромбоцитемией. Авторы отмечают благоприятный исход беременностей при комбинированной терапии (7 живых детей в исходе 7 беременностей) по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (2 живых детей в исходе 8 беременностей). S. Robinson и др. (2005) успешно использовали НМГ у пациенток с истинной полицитемией, тем самым подтверждая возможность благоприятного исхода беременности при данном заболевании. НМГ назначают в случае развития гиперкоагуляции, не характерной для определённого срока беременности, при признаках активации внутрисосудистого свертывания крови, а также при наличии дополнительных факторов тромбофилии [16].

При отсутствии достаточного эффекта от проводимой терапии нарушений в плазменном звене гемостаза в особых случаях применяются экстракорпоральные методы лечения - плазмаферез. Показаниями к проведению плазмафереза у женщин с ХМПЗ во время беременности являются антифосфолипидный синдром, выраженная гиперкоагуляция при наличии дополнительных факторов тромбофилии, не поддающаяся коррекции медикаментозными препаратами. В зарубежной литературе имеется несколько сообщений о применении тромбоцитафереза во время беременности у женщин с ХМПЗ. Это эффективный и относительно безопасный метод для быстрого снижения числа тромбоцитов без какого-либо отрицательного воздействия на плод. Тромбоцитаферез с успехом применялся при необходимости быстрого удаления большого количества тромбоцитов при гипертромбоцитозе, осложненном тромбозом или кровотечением, и при неэффективности циторедуктивной терапии. Однако эффект от применения тромбоцитафереза временный, он

является лишь симптоматическим лечением и слишком сложен технически для применения во время беременности. Он требует доступа к подключичной вене и частого повторения в связи с отсутствием стабильного снижения числа тромбоцитов, что небезопасно для здоровья матери [8,11, 21].

В исследованиях, проведённых на животных, была доказана тератогенность гливека, поэтому в рекомендации по использованию этого препарата у женщин входит обязательное предохранение от беременности. В литературе описано 23 случая беременностей у женщин, леченных гливексом. У всех пациенток была диагностирована хроническая фаза заболевания за исключением одной беременной в фазе акселерации. Среди исходов беременностей были отмечены: 4 самопроизвольных выкидыша в I триместре, 1 искусственное прерывание беременности, 18 родов, завершившихся рождением 19 здоровых детей без значимых генетических аномалий (гипоспадия у 1 новорождённого). В 13 случаях гливек был отменён в сроке 4–9 недель, из них 11 пациенткам было продолжено лечение другими препаратами (ИФН- α , гидроксимочевина, лейкоцитаферез) либо возобновлено лечение гливексом во 2-й половине беременности. У 5 пациенток, леченных гливексом на протяжении всей беременности, был сохранён полный цитогенетический ответ [13, 18]. Russel и соавт. (2007) провели исследование концентрации гливека и его активного метаболита в материнской и пуповинной крови, а также в грудном молоке. Было показано, что концентрация препарата и его метаболита в пуповине очень низкая или не определяется, и они плохо проникают через сформированную плаценту. Таким образом, применять гливек целесообразно со II триместра беременности. В связи с тем, что иматиниб экскретируется с грудным молоком, естественное вскармливание при лечении этим препаратом противопоказано [17].

Многочисленные исследования подтверждают, что использование антиоксидантов у беременных с высоким риском преэклампсии патогенетически обосновано. Применение витамина С (в дозе 1000 мг/сут) и витамина Е (в дозе 400 мг/сут) у пациенток с высоким риском преэклампсии позволяет снизить её частоту на 50%. Достоверные данные об эффективности антиоксидантов у беременных с ХМПЗ отсутствуют. В исследовании S. Robinson и соавт. (2005) такую терапию получала 1 пациентка с истинной полицитемией. Авторы высказывают предположение, что антиоксиданты, связывающие свободные радикалы, продуцируемые плацентой и активирующие эндотелий материнских сосудов, способствуют снижению риска осложнений беременности со стороны матери [16].

Профилактика тромбоэмболических осложнений перед родоразрешением включает: медицинский компрессионный трикотаж во время родоразрешения; отмену ацетилсалициловой кислоты за 2 недели до родоразрешения в связи с высоким риском гематом эпидурального пространства; отмену низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе за 12 ч до регионарной анестезии, а лечебной дозы - за 24 ч. При плановом кесаревом сечении возобновление антикоагулянтного лечения возможно через 3 ч после его окончания или через 4 ч после удаления эпидурального катетера [9].

Наиболее опасен по развитию тромбоэмболических осложнений послеродовой период. Характерные для беременности изменения гемостаза сохраняются в течение 6 недель после родов. Поэтому в послеродовом периоде продолжают терапию, проводимую во время беременности [8, 9, 21].

При необходимости продолжения лечения препаратами ИФН- α и ингибиторами тирозинкиназ у женщин с миелопролиферативными заболеваниями грудное вскармливание противопоказано, поскольку эти препараты экскретируются с молоком. Например, при лечении препаратами ИФН- α во время грудного вскармливания у новорождённых развивается тромбоцитопения.

Особый интерес представляют случаи беременности у женщин с ХМЛ. В литературе систематизированные исследования беременности при хроническом миелолейкозе отсутствуют, имеются лишь отдельные клинические описания, поэтому не разработаны единые показания для планирования беременности, тактика ее ведения, терапевтические

подходы. У женщин с ХМЛ репродуктивные потери и тромбогеморрагические осложнения встречаются редко, что, по-видимому, связано с отсутствием значимых изменений в системе гемостаза. Самым дискуссионным и сложным вопросом ведения беременности при ХМЛ является терапевтическая тактика: с одной стороны, это возможность прогрессирования заболевания в случае отмены лечения во время беременности, а с другой – возможное тератогенное действие лекарственных средств [13, 19].

Резюмируя приведённые данные, следует подчеркнуть в первую очередь, что у женщин с ХМПЗ возможны нормальная беременность и роды. Беременность не влияет на течение заболевания. Без адекватной терапии беременность у женщин с миелопролиферативными заболеваниями характеризуется высокой частотой репродуктивных потерь и осложнений беременности, высоким риском тромбогеморрагических осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

Хронический лимфолейкоз и беременность

Хронический лимфолейкоз — наиболее редкая форма гемобластозов во время беременности. В базе данных Medline описано всего несколько таких случаев, первый случай ХЛЛ во время беременности описали только в 1996 г. Crisomalis L. и соавт.

У беременных с ХЛЛ помимо лимфоцитоза, инфильтрации костного мозга, лимфатических узлов и печени часто встречаются аутоиммунную патологию и рецидивирующие инфекции, например дыхательных или мочеполовых путей, а также анемию, что требует назначения антибактериальной и противоанемической терапии. Число лейкоцитов может достигать $60 \times 10^9/\text{л}$. В плаценте представлено большое количество лимфоцитов в межворсинчатом пространстве [2].

Ведение беременности при ХЛЛ — сложная задача в связи с возможным действием как заболевания, так и препаратов на мать и плод. Большинство цитостатических препаратов потенциально тератогенны, особенно при использовании в I триместре во время органогенеза. Наиболее тератогенны бусульфан, хлорамбуцил, фторурацил, циклофосфамид, метотрексат и тиогуанин. При использовании химиотерапии в I триместре в 25% случаев наблюдают неразвивающиеся беременности, во II и III триместрах в 13% — поздние выкидыши и антенатальную гибель плода. При использовании антагонистов фолатов и алкилирующих агентов в I триместре риск аномалий у плода превышает 25%. По сравнению с острыми лейкозами, требующими немедленного начала лечения, при ХЛЛ лечение может быть отложено в связи с медленным развитием заболевания, требующим лечения от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако существует риск лейкостаза и плацентарной недостаточности с задержкой внутриутробного развития и высокой смертности при отсутствии лечения во время беременности [18, 19].

Терапевтический цитаферез был с успехом применен при лечении острых и хронических лейкозов для быстрого снижения числа лейкоцитов у пациентов с высоким риском окклюзии сосудов. Лейкоцитаферез редко используется для лечения ХЛЛ, так как постоянная механическая циторедукция не способствует продлению жизни пациентов, является дорогой и требующей длительного времени процедурой. Однако это лечение обладает преимуществами в ситуациях, когда необходима кратковременная отсрочка химиотерапии у беременных. Именно поэтому при сочетании беременности с ХЛЛ терапевтический цитаферез может быть с успехом использован, начиная в ранних сроках и до её завершения. В связи с отсутствием тератогенного эффекта цитаферез — оптимальное симптоматическое лечение у беременных с ХЛЛ [6, 18].

В литературе, касающейся течения беременностей у женщин с лейкозами, данные о состоянии здоровья новорожденных крайне немногочисленны. Следует отметить, что физическое здоровье детей, рождённых пациентками с острыми и хроническими лейкозами, не отличается от здоровья детей в общей популяции. У новорождённых следует проводить гематологическое обследование в связи с проникновением через плаценту химиопрепаратов

и возможным развитием панцитопении.

Таким образом, все женщины с лейкозами нуждаются в тщательном совместном наблюдении акушером и гематологом. Родоразрешение беременных должно проводиться в специализированных учреждениях. Лечение гематологического заболевания и достижение устойчивой ремиссии до беременности способствует благоприятному исходу беременности и родов для матери и ребёнка. В связи с тем, что сочетание лейкозов с беременностью встречается редко, необходимо тесное сотрудничество исследователей в этой области для проведения совместных рандомизированных клинических исследований.

Список литературы к статье Е.С. Полушкина, Р.Г. Шмаков, Н.Д. Хорошко, М.А. Соколова, Н.В. Цветаева «Лейкозы и беременность»

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза / – М.: Издательство «Ньюдиамед-АО», 2000. – 224с.
2. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — 1120 с.
3. Хорошко Н. Д., Цветаева Н. В., Туркина А. Г. и др. Новые тенденции в лечении хронических миелопролиферативных заболеваний, протекающих с экстремальным тромбоцитозом // Гематол. и трансфузиол. — 2001. — Т. 46, №3. — С. 35—38.
4. Цветаева Н. В., Хорошко Н. Д., Соколова М. А. и др. Хронические миелопролиферативные заболевания и беременность // Тер. арх. — 2006. — №10. — С. 68—73.
5. Barbui T., Barosi G., Grossi A. et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation // Haematologica. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 215—2
6. Brell J. Leukemia in pregnancy // Semin. Oncol. — 2000. — Vol.27. — N6. — P.667—677.
7. Dilek I., Topcu N., Demir C. et al. Hematological malignancy and pregnancy : a single-institution experience of 21 cases. // Clin. Lab. Haem. — 2006. — Vol. 28. — P. 170-176.
8. Elliott M. A., Tefferi A. Thrombocythaemia and pregnancy // Best Pract. & Res. Clin. Haematol. — 2003. — Vol. 16, N 2. — P. 227—242.
9. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases // Brit. J. Haematol. — 2005. — Vol. 129. — P. 293—306.
10. Greenlund L.J., Letendre L., Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases // Leuk. Lymphoma. — 2001. — Vol.41. — N5-6. — P.571—577.
11. Griesshammer M., Struve S., Harrison C. Essential thrombocythemia/Polycythemia vera and pregnancy: the need for a observational study in Europe// LeucNet. — P. 1-19.
12. Kawamura S., Tsushima K., Sakata Y. Pregnancy outcome in long-term survivors with adult acute leukemia, malignant lymphoma and breast cancer // Gan. To Kagaku. Ryoho. — 1996. — Bd. 23. — N7. —P.821—826.
13. Koh L., Kanagalingam D. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia in the era of imatinib // Int. J. Hematol. — 2006. — Vol. 84. — P.459-462.
14. Landolfi R., Marchioli R., Patrono C. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders // Tromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78, N 1. — P. 617—621.
15. Passamonti F., Randi M.L., Rumi E. et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the Jak2 (V617F) mutation// Blood. — 2007. — Vol.110, N.2. — P. 485-489.
16. Robinson S., Bewley S., Hunt B. et al. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera // Haematologica. — 2005. — Vol. 90, N 11. — P. 1477—1483.

17. *Russell M.A., Carpenter M.W., Akhtar M.S. et al.* Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk // *J. Perinat.* – 2007. – Vol.27. – P. 241-243.

18. *Shapira T., Pereg D., Lisher M.* How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy // *Bl. Rew.* – 2008. – P. 1-13.

19. *Surbone A. Peccatori F., Pavlidis N. et al.* Cancer and pregnancy // Springer - Verlag Heidelberg, 2008. – P. 254.

20. *Taylor U., Bardequez A., Iglesias N. et al.* Idiopathic myelofibrosis in pregnancy: a case report and review of the literature // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 167, N 1. — P. 8—9.

21. *Vantroyen B., Vanstraelen D.* Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2a and no treatment. A comparative analysis of the literature // *Acta Haematol.* — 2002. — Vol. 107, N 3. — P. 158—169.