

## Тактика ведения беременности у женщин с онкогематологическими заболеваниями (Часть II — миелопролиферативные заболевания)

Е. С. Полушкина [1], Р. Г. Шмаков [1], Н. Д. Хорошко [2], М. А. Соколова [2],  
Н. В. Цветаева [2]

### РЕФЕРАТ

#### Pregnancy management in women with oncohematological diseases (Part II: Myeloproliferative diseases)

E. S. Polushkina [1], R. G. Shmakov [1], N. D. Horoshko [2],  
M. A. Sokolova [2], N. V. Tsvetaeva [2]

#### SUMMARY

Nowadays the occurrence of chronic myeloproliferative diseases has increased. That is why there is a need to improve the treatment and to develop a special protocol of pregnancy, labour and postpartum period management. 58 pregnancies in 30 women with different chronic myeloproliferative diseases were analysed. The protocol of pregnancy management was based on estimated pregnancy complications and the results of contemporary foreign investigations. The main treatment strategies included the cytoreductive therapy and drugs for the correction of hemostasis.

The rate of miscarriage was 73.3% in women with no treatment and 13.04% — with the use of a protocol. The same tendency was in the rate of pregnancy complications: 26.7% of complications were during the treatment management and 57.1% — in patients without treatment. 30 neonates were born, there was no significant difference in physical development between them and newborns of healthy mothers.

#### Keywords:

chronic myeloproliferative diseases, essential thrombocythemia, polycythemia vera, idiopathic myelofibrosis, chronic myeloid leukemia, pregnancy, Interferon alpha.

[1] Federal State Enterprise Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, V. I. Kulakov, Moscow

[2] Hematology Research Centre RAMS, Moscow

Контакты: [epolushkina@mail.ru](mailto:epolushkina@mail.ru)

Принято в печать: 29 июля 2009 г.

В связи с тем, что в последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты выявления хронических миелопролиферативных заболеваний у женщин во время беременности, требуется совершенствование терапевтической тактики и разработка особого подхода к ведению беременности, родов и послеродового периода.

В статье проанализировано течение 58 беременностей у 30 женщин с различными хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Проведена ретроспективная оценка осложнений беременности в группе женщин, не получавших лечения, на основании которой, а также с учетом накопленного мирового опыта разработан алгоритм динамического наблюдения и терапии хронических миелопролиферативных заболеваний у пациенток во время беременности. Основные методы лечения включали лекарственные препараты, направленные на снижение числа тромбоцитов, а также на коррекцию показателей гемостаза при наличии дополнительных факторов тромбофилии.

Неблагоприятные исходы беременности отмечены у 73,3% женщин, не получивших адекватной терапии. При создании алгоритма ведения беременных, медикаментозной коррекции гемостазиологических параметров частота репродуктивных потерь снизилась до 13,04%. Осложнения беременности отмечены в 26,7% случаев при использовании разработанного алгоритма и в 57,1% — при отсутствии лечения.

Родилось 30 живых детей, при оценке показателей физического развития не выявлено существенных различий по сравнению с детьми в общей популяции.

#### Ключевые слова

хронические миелопролиферативные заболевания, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, идиопатический миелофиброз, хронический миелолейкоз, беременность, рекомбинантный интерферон альфа.

#### ВВЕДЕНИЕ

Сочетание хронических миелопролиферативных заболеваний (хМПЗ) с беременностью встречается достаточно редко, т.к. в большинстве случаев миелопролиферативные заболевания наблюдаются у лиц пожилого возраста. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты выявления этих заболеваний у женщин во

время беременности в связи с возросшей частотой наступления беременности в возрасте старше 30–35 лет, а также с совершенствованием диагностики хМПЗ. При данных заболеваниях требуется особый подход к ведению беременности, родов и послеродового периода, а также коррекция разных схем лечения хМПЗ применительно к особенностям беременности. Одной из причин совершенствования диагности-

[1] ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова Росмедтехнологий», Москва

[2] Гематологический научный центр РАМН, Москва

ки хМПЗ является внедрение в последние годы в клиническую практику автоматических анализаторов клеток крови, в т.ч. и при рутинном обследовании во время беременности, что позволяет своевременно выявлять пациенток с повышенным числом тромбоцитов и/или эритроцитов на начальных стадиях заболевания. Кроме того, появились новые возможности дифференциальной диагностики хМПЗ. Это в первую очередь молекулярно-генетические методы, позволяющие чаще выделять опухолевые нарушения кроветворения и дифференцировать их с реактивными состояниями.<sup>1</sup> Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин с хМПЗ — достаточно сложная задача. Если в прошлом в большинстве случаев беременность у женщин с хМПЗ прерывали, то в настоящее время применение новых подходов к лечению хМПЗ и их отдельных проявлений (тромбо- и эритроцитоз, вторичный миелофиброз), а также профилактика тромбогеморрагических осложнений и нарушений микроциркуляции позволили в большинстве случаев сохранять беременность.<sup>1-3</sup> В отечественной и зарубежной литературе опубликовано незначительное число исследований анализа течения и ведения беременностей у женщин с хМПЗ, поэтому до сих пор отсутствует единая тактика лечения этих заболеваний во время беременности, ведения беременности, родов и послеродового периода.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Прослежено течение 58 беременностей (в 31 случае без лечения во время беременности и в 27 — с лечением) у 30 женщин в возрасте от 21 до 44 лет (средний возраст 36,5 года) с хМПЗ, включающими эссенциальную тромбоцитемию, истинную полицитемию, идиопатический миелофиброз и хронический миелолейкоз.

У всех женщин диагноз хМПЗ был установлен на основании общепринятых критериев с изучением пунктата и трепанобиоптата костного мозга, с помощью морфологического, цитогенетического и молекулярно-генетического методов. У 7 (23,3 %) из 30 беременных хМПЗ было впервые выявлено во время беременности. У остальных женщин время от момента диагностики заболевания до наступления беременности было различным — от 1 до 10 лет.

Всем пациенткам проводили исследование показателей периферической крови с подсчетом числа тромбоцитов, коагулограммы с определением агрегации тромбоцитов, маркеров внутрисосудистого свертывания крови, физиологических антикоагулянтов, маркеров антифосфолипидного синдрома — АФС (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела), мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией (мутации генов метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), фактора V Лейден и протромбина), уровня гомоцистеина, биохимического анализа крови, а также УЗИ плода, доплерометрию с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотоков, кардиотокографию. У 8 пациенток определены мутации гена *Jak2V617F*.

**Дизайн исследования** состоял из двух основных направлений:

1) оценка осложнений беременности в группе женщин, не получавших лечения по поводу хМПЗ (ретроспективное исследование);

2) разработка алгоритма динамического наблюдения и терапии хМПЗ у пациенток во время беременности на основании полученных данных и патогенеза заболевания, а также накопленного мирового опыта (проспективное исследование).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура миелопролиферативных заболеваний представлена в табл. 1. В исследовании отмечена наибольшая встречаемость эссенциальной тромбоцитемии — у 11 (36,7 %) из 30 беременных.

**Таблица 1.** Структура распределения хронических миелопролиферативных заболеваний у беременных ( $n = 30$ )

Нозологическая форма	Число пациенток
Хронический миелолейкоз	8
Идиопатический миелофиброз	6
Эссенциальная тромбоцитемия	11
Истинная полицитемия	5

Во время беременности у 14 женщин по данным УЗИ определялось незначительное увеличение селезенки по сравнению с нормативными показателями (50 см<sup>2</sup>). Выявленная спленомегалия (+15 см ниже реберной дуги, по данным УЗИ — 160 см<sup>2</sup>) отмечена только у одной пациентки в период развития тромбоза печеночных вен (синдром Бада—Киари). Увеличение печени диагностировано у 4 женщин. Необходимо отметить, что у 12 (40 %) женщин во время беременности определялся тромбоцитоз. Клинико-лабораторные показатели хМПЗ во время беременности представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Клинико-лабораторные показатели у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями во время беременности ( $n = 30$ )

Параметр	Показатель	Число пациенток
Спленомегалия	Селезенка выступает на 4–15 см из-под реберной дуги	14
Гепатомегалия	Печень выступает на 2–10 см	4
Тромбоцитоз	460–2500 × 10 <sup>9</sup> /л	12
Эритроцитоз	5–8 × 10 <sup>12</sup> /л	3
Лейкоцитоз	18–325 × 10 <sup>9</sup> /л	2

Одно из частых проявлений хМПЗ — гипертромбоцитоз, ведущий к развитию тромбозов и кровотечений. В связи с высоким риском тромбогеморрагических осложнений во время беременности проводился тщательный контроль параметров системы гемостаза, представленных в табл. 3.

**Таблица 3.** Параметры системы гемостаза во время беременности у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями на фоне адекватной терапии ( $n = 20$ )

Параметр	I триместр ( $n = 20$ )	II триместр ( $n = 19$ )	III триместр ( $n = 17$ )
	<b>Количество тромбоцитов, л</b>		
Норма	12	14	10
Тромбоцитоз (460–2500 × 10 <sup>9</sup> /л)	8	5	7
Тромбоцитопения	—	—	—
<b>Агрегационная активность тромбоцитов, л</b>			
Повышенная (78–85 %)	2	1	—
Норма	12	12	9
Сниженная (20–45 %)	6	6	8
<b>Плазменное звено гемостаза, л</b>			
Изокоагуляция (АЧТВ 20–40 с, ПТИ 80–120 %)	12	11	5
Гипокоагуляция (АЧТВ более 40 с, ПТИ < 80 %)	2	1	1
Гиперкоагуляция (АЧТВ менее 20 с, ПТИ > 120 %)	6	7	11
<b>Маркеры внутрисосудистого свертывания, л</b>			
Растворимые комплексы мономеров фибрина (положительные)	3	7	1
Увеличено количество продуктов деградации фибриногена/фибрина (10–90 мг/л)	2	2	4

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс.

У 12 женщин с хМПЗ проводилось исследование на наличие дополнительных факторов тромбофилии. У каж-

дой второй пациентки наряду с миелопролиферативным заболеванием определялся тот или иной фактор тромбофилии (гомо- или гетерозиготная мутация генов МТГФР, фактора V, ингибитора активатора плазминогена, гетерозиготные мутации генов фибриногена, интегрин  $2\alpha$ , а также гипергомоцистеинемия, наличие волчаночного антикоагулянта и/или антикардиолипиновых антител). Волчаночный антикоагулянт и гетерозиготная аномалия гена МТГФР выявлены у 41,7 % женщин, гипергомоцистеинемия — у 33,3 %. АФС диагностирован у 4 из 12 беременных с хМПЗ (табл. 4).

**Таблица 4.** Дополнительные факторы тромбофилии у беременных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями ( $n = 12$ )

Фактор тромбофилии	Число пациенток
Волчаночный антикоагулянт	5
Антикардиолипиновые антитела	3
Мутация гена МТГФР C677T	5
Мутация гена фактора V (Лейден)	1
Гипергомоцистеинемия	4
Мутация гена фибриногена	4
Мутация гена интегрин $2\alpha$	2
Повышение уровня фактора Виллебранда	3
Мутация гена ингибитора активатора плазминогена (4G/5G)	5

В связи с тем, что все Rh-негативные хМПЗ имеют много общих клинико-морфологических характеристик, принципы ведения беременности и лечебная тактика у данной группы пациенток во многом сходны. На основании анализа данных разработан **алгоритм обследования женщин с хМПЗ во время беременности**, включающий:

- исследование показателей периферической крови и гемостаза, включающее количество тромбоцитов, их функциональную активность, состояние плазменного звена гемостаза, а также исследование содержания маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2 нед.;
- диагностику АФС (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела), а также исследование мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией, уровня гомотеина, в случае если эти исследования не были проведены до беременности;
- УЗИ плода дважды в каждом триместре;
- доплерометрию с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока и кровотока в средней мозговой артерии плода (наиболее информативного показателя для определения гипоксии плода) начиная с 22 нед. каждые 4 нед.;
- кардиотокографию плода с 33 нед. беременности (на 33, 36 и 38-й неделях).

**Основные методы лечения хМПЗ во время беременности** включали лекарственные препараты, направленные на снижение числа тромбоцитов, рекомбинантный интерферон альфа (ИФН- $\alpha$ ) — препарат, безопасный во время беременности (циторедуктивная терапия), а также на коррекцию показателей гемостаза при наличии дополнительных факторов тромбофилии (антиагреганты, антикоагулянты, плазмаферез). Для циторедуктивной терапии использовали ИФН- $\alpha$ , алгоритм назначения которого состоял в следующем:

- при тромбоцитозе более  $600 \times 10^9/\text{л}$  ИФН- $\alpha$  вводили в дозе 3 000 000 МЕ в день (или через день), позволяющей поддерживать число тромбоцитов на уровне  $200\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$ ;
- при тромбоцитозе более  $400 \times 10^9/\text{л}$  введение ИФН- $\alpha$  продолжали, если это лечение проводилось еще до беременности и/или существовал высокий тромбогенный риск.

Согласно разработанному протоколу, представленному на рис. 1, все женщины с хМПЗ во время беременности получали ацетилсалициловую кислоту (тромбо АСС) в дозе 50–100 мг в сутки. Показаниями для проведения антикоагулянтной терапии (в сочетании с циторедуктивной и антиагрегантной терапией) в исследовании служили гиперкоагуляция, не характерная для определенного срока беременности, признаки активации внутрисосудистого свертывания крови, а также наличие дополнительных факторов тромбофилии. При наличии дополнительных показаний (АФС, выраженная гиперкоагуляция, не поддающаяся медикаментозной коррекции) применяли экстракорпоральные методы воздействия, в частности плазмаферез, проводившийся в объеме 15–20 % объема циркулирующей плазмы с интервалом 1–2 дня, всего от 2 до 7 сеансов. Две пациентки из 8 с Rh-положительным хроническим миелолейкозом принимали препарат из группы ингибиторов тирозинкиназы (иматиниба мезилат) до 9 нед. беременности. Одной из них выполнено искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям (в связи с отсутствием цитогенетической ремиссии и невозможностью смены препарата с возможным тератогенным действием (иматиниб) на иной; у другой женщины беременность была пролонгирована. При нарушении маточно-плацентарного кровотока (по данным доплерометрии) вместе с проводимой специфической терапией и лечением плацентарной недостаточности (метаболическая терапия, включающая депротеинизированный гемодериват и комбинированный препарат, содержащий гексобендин, этамиван, этофиллин) назначалась антиоксидантная терапия витаминами С и Е.

Четырем беременным с хроническим миелолейкозом проводилось лечение во время беременности (ИФН- $\alpha$  — в 2 случаях, гидроксимочевина — в 2) в связи с впервые выявленным во время беременности заболеванием в 3 случаях, с нарастающим лейкоцитозом — в одном. Двум женщинам с хроническим миелолейкозом лечение во время беременности не проводилось, на протяжении всей беременности показатели периферической крови у этих пациенток оставались в пределах нормы. Для оценки эффективности разработанного алгоритма лечения у женщин с хМПЗ был проведен анализ исходов беременностей (табл. 5).

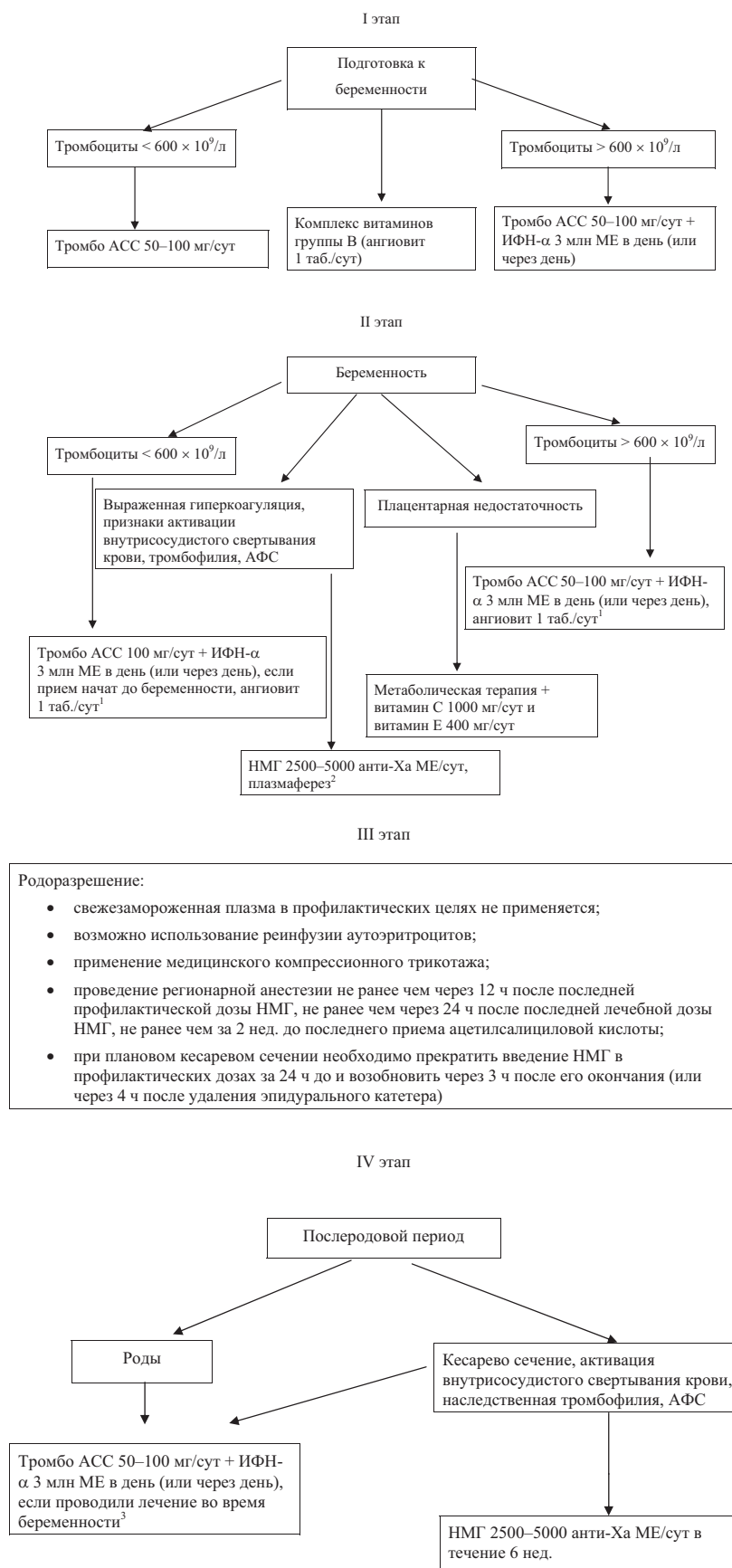
**Таблица 5.** Исходы беременностей у 30 женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями ( $n = 58$ )

Исход беременности	Число беременностей	
	Лечение ( $n = 27$ )	Без лечения ( $n = 31$ )
Искусственный аборт	4	1
Самопроизвольный выкидыш	3	16
Неразвивающаяся беременность	—	2
Аntenатальная гибель плода	—	4
Своевременные роды	17	4
Преждевременные роды	3	4

Из 58 беременностей 5 (8,6 %) закончились искусственным прерыванием. В 3 случаях искусственный аборт был выполнен по медицинским показаниям: у 2 женщин — в связи с приемом иматиниба и впервые выявленным заболеванием в 12–13 нед. беременности, проявляющимся глубокой анемией, у третьей — в связи с панцитопеническим синдромом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Следует отметить, что неблагоприятные исходы беременности (выкидыши, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода) отмечены у 22 (73,3 %) из 30 женщин, не получавших адекватной терапии. При создании алгоритма ведения беременных с хМПЗ, медикаментозной коррекции гемостазиологических параметров

## Беременность и роды при гемобластазах



<sup>1</sup> Дополнительно к поливитаминам для беременных.

<sup>2</sup> Проводится в объеме 300–400 мл с интервалом 1–2 дня, всего от 2 до 7 сеансов.

<sup>3</sup> При возобновлении терапии препаратами ИФН-α осуществляется подавление лактации.

**Рис. 1.** Лечебная тактика при подготовке и ведении беременности, родов, послеродового периода у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями

НМГ — низкомолекулярный гепарин.



частота репродуктивных потерь снизилась до 13,04 % (у 3 из 23 женщин) ( $p < 0,001$ ).

Осложнения беременности отмечены в 26,7 % случаев при использовании разработанного алгоритма и в 57,1 % — при отсутствии лечения ( $p < 0,001$ ). Из осложнений беременности наиболее часто наблюдалась угроза прерывания беременности — 8 женщин. В большинстве случаев угроза прерывания выявлялась только в одном из триместров, но у 5 женщин эти симптомы сохранялись в двух или трех триместрах. При многоплодной беременности у одной женщины наблюдались плацентарная недостаточность и синдром задержки внутриутробного развития одного из плодов. У одной пациентки беременность осложнилась развитием преэклампсии тяжелой степени и плацентарной недостаточностью с выраженными нарушениями состояния плода.

#### **Перед родоразрешением всем беременным проводилась профилактика тромбогеморрагических осложнений:**

1) применение медицинских компрессионных чулок во время родоразрешения;

2) прием ацетилсалициловой кислоты прекращали за 2 нед. до родоразрешения в связи с высоким риском гематом эпидурального пространства;

3) регионарную аналгезию (в родах по желанию женщины) или анестезию (во время кесарева сечения) проводили не ранее чем через 12 ч после последней профилактической дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) и не ранее чем через 24 ч после последней лечебной дозы НМГ;

4) при плановом кесаревом сечении введение НМГ в профилактических дозах прекращали за 24 ч до и возобновляли через 3 ч после его окончания (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера).

Из 23 наблюдений с применением разработанного алгоритма лечения беременность закончилась родами в 20 случаях, тогда как без лечения — лишь в 8 из 30. Преждевременные роды отмечены в 3 (15 %) случаях при проводимой терапии и в 4 (50 %) — при отсутствии лечения (см. табл. 5). Частота самопроизвольных родов и оперативного родоразрешения у женщин с хМПЗ не отличалась от таковой в общей популяции и составила 74,07 и 25,93 % соответственно. Среди причин оперативного родоразрешения преобладали акушерские показания. Кровопотеря после родов и кесарева сечения была физиологической.

#### **Тактика ведения послеродового периода заключалась в следующем:**

1) все пациентки с хМПЗ с нормальным и повышенным уровнем тромбоцитов получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 50–100 мг/сут;

2) введение ИФН- $\alpha$  продолжали, если это лечение проводилось во время беременности и/или существовал высокий тромбогенный риск;

3) при наличии дополнительных факторов тромбофилии и/или высоком тромбогенном риске назначали НМГ в профилактических дозах в течение 6 нед. послеродового периода;

4) терапию иматинибом возобновляли у пациенток с хроническим миелолейкозом, если это лечение проводилось до беременности и при диагностике заболевания во время беременности.

Всем пациенткам проводилось исследование параметров гемостаза в 1, 3, 7 и 14-е сутки после родов. Осложнения послеродового периода отмечены только у одной пациентки с идиопатическим миелофиброзом, у которой развилось

раннее послеродовое кровотечение (1000 мл). Кровотечение было купировано консервативными методами (наружновнутренний массаж послеродовой матки, переливание свежезамороженной плазмы).

Родилось 30 живых детей (две двойни). При оценке показателей физического развития детей выявлено, что новорожденные у женщин с хМПЗ чаще имели меньшую массу тела и рост по сравнению с этими показателями в общей популяции. Средняя масса тела детей составила  $2976,5 \pm 558,2$  г, рост —  $48,9 \pm 3,4$  см. Из 30 детей 6 (20 %) были маловесные (менее 2500 г). С признаками асфиксии легкой степени родилось 5 (16,7 %) детей, с асфиксией средней степени тяжести — 2 (6,7 %), тяжелой — 1 ребенок на сроке беременности 29 нед. у матери с истинной полицитемией, не получавшей лечения во время беременности, что, возможно, послужило причиной преждевременных родов. У остальных детей признаков асфиксии не было, оценка по шкале Апгар составила 8–9 баллов. Своевременные роды были в 21 случае, в 7 — преждевременные роды: у одной пациентки с идиопатическим миелофиброзом и двойней; у другой — в связи развитием тяжелой преэклампсии и плацентарной недостаточностью с выраженными нарушениями состояния плода; в 4 случаях — у матерей с истинной полицитемией, не получавших лечения; в 1 случае — в связи с преждевременным излитием околоплодных вод.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В 1978 г. Н. С. Hoagland и М. N. 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 с эссенциальной тромбоцитемией и о 49 беременностях у женщин с истинной полицитемией, однако они в основном являются ретроспективными и описывают разные подходы к лечению.<sup>4</sup> Идиопатический миелофиброз, отличающийся наихудшим прогнозом, встречается очень редко у женщин репродуктивного возраста. Так, в базе данных Pubmed описано всего 4 случая беременности у женщин с идиопатическим миелофиброзом; в исследовании U. Taylor и соавт. приведено наблюдение 19 беременностей у 6 женщин с этим диагнозом.<sup>5</sup>

В данной работе наряду с анализом ретроспективных данных проведена проспективная оценка течения беременностей с использованием разработанного алгоритма терапии. По данным литературы, у женщин с хМПЗ достоверно чаще по сравнению с общей популяцией встречаются самопроизвольные выкидыши в I триместре (26–36 % по сравнению с 15–20 % в общей популяции) и антенатальная гибель плода на поздних сроках беременности (5–9,6 vs 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.<sup>3,4,6-8</sup> Наиболее частым следствием тромбоза сосудов плаценты является самопроизвольное прерывание беременности. В ретроспективной части данного исследования прерывание беременности в разные сроки отмечено в 22 (73,3 %) случаях, осложнения беременности — в 57,1 %, что было связано с отсутствием адекватной терапии. Так, у одной женщины наблюдалось 7 самопроизвольных выкидышей, у другой пациентки первая беременность была прервана искусственным абортom, завершившимся профузным маточным кровотечением, что послужило причиной дополнительного обследования и установления диагноза эссенциальной тромбоцитемии.

Предложены различные схемы лечения хМПЗ во время беременности, включавшие циторедуктивную, антиагрегантную, антикоагулянтную терапию и экстракорпоральные методы. Однако четких показаний к применению того или иного вида лечения при этих заболеваниях во время беременности пока нет. Так, ряд авторов ограничиваются использованием антиагрегантной терапии, а циторедуктивную терапию ИФН- $\alpha$  применяют при тромбоцитозе только более  $1000 \times 10^9/\text{л}$  и/или при наличии предшествующих тромбгеморрагических осложнений вне или во время беременности. Антикоагулянтную терапию рекомендуют использовать при высоком риске развития тромбгеморрагических осложнений (наличие тромбгеморрагических осложнений вне и во время предыдущих беременностей, тромбоцитоз более  $1000 \times 10^9/\text{л}$ ) и в послеродовом периоде всем женщинам.<sup>2-8</sup> В данном исследовании для циторедуктивной терапии применяли ИФН- $\alpha$ . В настоящее время ИФН- $\alpha$  является препаратом выбора для циторедуктивной терапии при всех хМПЗ во время беременности. ИФН- $\alpha$  имеет ряд преимуществ: он эффективно контролирует тромбоцитоз и редуцирует миелофиброз, обладает антипролиферативным свойством, не обладает лейкемогенным свойством и не оказывает токсического действия на плод, поскольку не проникает через плацентарный барьер.<sup>2,9</sup>

С учетом патогенеза хМПЗ, а также изменений системы гемостаза во время беременности необходимость применения ацетилсалициловой кислоты также не вызывает сомнений. Кроме того, по мнению многих исследователей, ацетилсалициловая кислота является препаратом выбора для профилактики и лечения микрососудистых тромбофилических осложнений во время беременности и при отсутствии миелолиферативного заболевания.<sup>3,7,8,10</sup> Назначение антиагрегантов патогенетически обосновано еще и тем, что при хМПЗ сосуществуют различные формы дисфункции тромбоцитов в виде нарушений, обусловленных внутрисосудистой агрегацией, тромбообразованием, воздействием мини-доз агрегирующих агентов и метаболитов, образующихся в зонах гипоксии. После применения антиагрегантов функция тромбоцитов у этих больных значительно улучшается.<sup>11</sup> Частым симптомом хМПЗ является гипертромбоцитоз, способствующий развитию как тромбоза, так и кровотечения. Следует отметить, что сочетание гипертромбоцитоза и беременности само по себе служит фактором риска развития тромботических осложнений. Однако этот риск еще более возрастает при наличии дополнительных факторов — наследственной и приобретенной тромбофилии, особенно во время беременности, при которой наблюдается повышение коагуляции. Так, у женщин с хМПЗ и АФС на протяжении всей беременности отмечается гиперактивность плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Всем пациенткам с гиперкоагуляцией, не характерной для определенного срока беременности, признаками активации внутрисосудистого свертывания крови с наличием дополнительных факторов тромбофилии проводилась антикоагулянтная терапия при контроле гемостазиологических параметров (количество тромбоцитов, концентрация растворимых комплексов мономеров фибрина). Поэтому при ведении беременности врач постоянно находится «на лезвии бритвы», т. к. любое нарушение баланса гемостаза приводит к изменениям, проявляющимся тромбозом либо кровотечением.

В связи с описанными выше особенностями системы гемостаза при хМПЗ во время беременности и высоким риском развития тромбоза сосудов плаценты часто развивается плацентарная недостаточность и синдром внутриутробной задержки развития плода. Поэтому функ-

циональные методы исследования для мониторинга за фетоплацентарным и маточно-плацентарным кровотоками и развитием плода должны быть особенно тщательными и регулярными.

В данном исследовании был разработан алгоритм ведения пациенток с хМПЗ во время беременности, родов и послеродового периода (см. рис. 1). При применении этого алгоритма отмечено достоверное уменьшение частоты репродуктивных потерь до 13,04 % ( $p < 0,001$ ) и осложнений беременности до 26,7 % ( $p < 0,001$ ). При анализе неудач беременности при проводимой терапии были определены основные причины: несвоевременное начало лечения, в основном при впервые выявленном заболевании во время беременности, наличие сопутствующей акушерской патологии.

В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению молекулярного маркера — соматической точечной мутации гена *Jak2*-киназы, локализованного на коротком плече хромосомы 9, — *Jak2V617F*. Данная мутация была впервые обнаружена у 90–95 % пациентов с истинной полицитемией, у 50–70 % — с эссенциальной тромбоцитемией и у 40–50 % — с идиопатическим миелофиброзом. Отсутствие данной мутации не исключает наличия хМПЗ. Опубликованы единичные исследования о взаимосвязи мутации *Jak2V617F* с развитием тромботических осложнений. В исследовании F. Passamonti и соавт. 49 % женщин с эссенциальной тромбоцитемией были носителями мутации *Jak2V617F*, уровень гемоглобина у них был значительно выше, чем у *Jak2V617F*-негативных пациенток. Показано, что выявление этого молекулярного маркера служит независимым фактором риска развития осложнений беременности, однако влияние мутации недостаточно изучено и требует дальнейшего исследования.<sup>12</sup> В данном исследовании мутация *Jak2V617F* была обнаружена у 3 (37,5 %) из 8 женщин, в т. ч. у пациентки с антенатальной гибелью плода и привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Тактика ведения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с хМПЗ зависит от течения заболевания, исходов предшествующих беременностей и гематологического статуса женщины. С. Haggison (2005) указывает на факторы риска осложнений у беременных с хМПЗ, среди которых выделяет венозные или артериальные тромбозы и кровотечения в анамнезе (вне или во время беременности), осложнения предыдущих беременностей, обусловленные миелолиферативным заболеванием (3 самопроизвольных выкидыша и более в I триместре, или 1 — во II триместре, или преждевременные роды), неразвивающуюся беременность или антенатальную гибель плода, массивное кровотечение до или после родов, тяжелую преэклампсию, уровень тромбоцитов более  $1500 \times 10^9/\text{л}$ .<sup>3</sup>

Важным вопросом является необходимость применения трансфузионной терапии препаратами свежезамороженной плазмы во время родоразрешения. Перед родами имеется физиологическая гиперкоагуляция, необходимая для надежной остановки кровотечения из плацентарной площадки. Вторым механизмом, обеспечивающим надежный гемостаз как в родах, так и во время кесарева сечения, является выброс большого количества тромбопластина при отделении плаценты. Поэтому женщинам с миелолиферативными заболеваниями при нормальном количестве тромбоцитов, с физиологической гиперкоагуляцией перед родами проведение трансфузий свежезамороженной плазмы во время родов или кесарева сечения считаем нецелесообразным.

Наиболее опасным по развитию тромбоэмболических осложнений является послеродовой период. При проведе-

нии соответствующей терапии осложнений в послеродовом периоде отмечено не было. Тактика ведения послеродового периода представлена на рис. 1. При необходимости продолжения лечения препаратами ИФН- $\alpha$  и ингибиторами тирозинкиназ у женщин с миелопролиферативными заболеваниями грудное вскармливание противопоказано, поскольку эти препараты экскретируются с молоком.<sup>4,13</sup> Так, при терапии препаратами ИФН- $\alpha$  во время грудного вскармливания у новорожденных развивалась тромбоцитопения.

Особый интерес представляют случаи беременности у женщин с хроническим миелолейкозом. В данном исследовании у пациенток с хроническим миелолейкозом репродуктивных потерь не было, что, по-видимому, связано с отсутствием значимых изменений в системе гемостаза. Тромбогеморрагические осложнения у беременных с хроническим миелолейкозом встречаются редко. Самым дискуссионным и сложным вопросом ведения беременности при хроническом миелолейкозе 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.<sup>14</sup> В данной работе беременные с хроническим миелолейкозом получали ИФН- $\alpha$  при необходимости проведения лечения во время беременности, т.к. иматиниба мезилат обладает тератогенным свойством.

При отсутствии показаний для терапии в случае наличия полного цитогенетического и большого молекулярного ответов лечение во время беременности не проводилось.

В литературе, касающейся течения беременности у женщин с хМПЗ, данных о состоянии здоровья новорожденных немного. В проведенном исследовании анализ частоты врожденной и приобретенной патологии новорожденных от матерей с хМПЗ не показал достоверного их отличия от аналогичных показателей у новорожденных в общей по-

пуляции. Основная патология новорожденных от матерей с хМПЗ была обусловлена, по всей видимости, особенностями кровотока в системе «мать—плацента—плод» вследствие нарушений параметров системы гемостаза и развитием хронической плацентарной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с хроническими лейкозами миелоидного происхождения возможны нормальная беременность и роды только при проведении адекватной терапии. Без специального лечения беременность у женщин с миелопролиферативными заболеваниями характеризуется следующими особенностями:

- высокая частота репродуктивных потерь (73,3 % случаев в данном наблюдении);
- высокая частота осложнений беременности, проявляющихся угрозой прерывания беременности, развитием плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода, преэклампсии (57,1 % случаев в данном наблюдении);
- высокий риск тромбогеморрагических осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

Разработанный алгоритм ведения беременности и терапии хМПЗ во время беременности позволили снизить частоту репродуктивных потерь до 13,04 % ( $p < 0,001$ ), частоту осложнений беременности до 26,7 % ( $p < 0,001$ ) и избежать тромбогеморрагических осложнений. Все женщины с хМПЗ нуждаются в тщательном совместном наблюдении акушером и гематологом. Родоразрешение беременных с хМПЗ должно проводиться в специализированных учреждениях. Новорожденные от матерей с хМПЗ не отличаются от детей в общей популяции по частоте врожденной и приобретенной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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; 46(3): 35–8.
2. Цветаева Н.В., Хорошко Н.Д., Соколова М.А. и др. Хронические миелопролиферативные заболевания и беременность. Тер. арх. 2006; 10: 68–73.
3. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. Br. J. Haematol. 2005; 129: 293–306.
4. Griesshammer M., Struve S., Harrison C. Essential thrombocythemia/Polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe. Leuc. Net.: 1–19.

5. 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; 167(1): 8–9.
6. Elliott M.A., Tefferi A. Thrombocythaemia and pregnancy. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2003; 16(2): 227–42.
7. Robinson S., Bewley S., Hunt B. et al. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. Haematologica 2005; 90(11): 1477–83.
8. 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; 107(3): 158–69.
9. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007; 1120 с.

10. 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; 89(2): 215–32.
11. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2000; 224 с.
12. 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; 110(2): 485–9.
13. 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; 27: 241–3.
14. Shapira T., Pereg D., Lisher M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. Bl. Rew. 2008: 1–13.