

Е. С. Полушкина, Р. Г. Шмаков

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

В последнее время отмечается тенденция роста онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. В статье представлены литературные данные о течении беременности у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями, относящимися к группе хронических лейкозов. В связи с незначительным числом таких наблюдений многие проблемы, касающиеся тактики ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями, а также состояния их новорожденных, остаются пока нерешенными.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, идиопатический миелофиброз, беременность, интерферон α .

Сокращения

АСК — ацетилсалициловая кислота.

ИМ — идиопатический миелофиброз.

ИП — истинная полицитемия.

ИФН — интерферон.

ЗВУР — задержка внутриутробного развития плода.

МПЗ — миелопролиферативное заболевание.

НМГ — низкомолекулярный гепарин.

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

ХМПЗ — хроническое миелопролиферативное заболевание.

ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

Онкологические заболевания во время беременности встречаются относительно редко (примерно 1 случай на 1000 беременностей). Однако в настоящее время отмечается тенденция роста этого показателя, что, возможно, связано с формированием семьи и планированием беременности в более старшем возрасте, а также с более ранней диагностикой онкологических заболеваний. Из онкологических заболеваний во время беременности чаще всего встречаются лимфомы (1 на 1000—6000 беременностей). Лейкозы наблюдаются реже (1 на 75 000—100 000 беременностей).

В группе хронических лейкозов выделяют ХМПЗ, характеризующиеся трансформацией клетки — предшественницы миелопоэза. С 2001 г. в соответствии с последней классификацией гемобластозов ВОЗ среди ХМПЗ выделены Ph-негативные МПЗ. К ним относятся ЭТ, ИП, ИМ, хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз (или гиперэозинофильный синдром) и неклассифицируемое МПЗ [2; 8]. Сочетание трех

последних заболеваний с беременностью является казуистикой.

ЭТ, ИП и ИМ характеризуются сходными патогенетическими и клиническими особенностями: повреждение стволовой кроветворной клетки, пролиферация трансформированного клона гемопоэтических клеток с гиперплазией одного или нескольких ростков кроветворения, независимость гемопоэза от регуляторных механизмов, гиперплазия и дисплазия мегакариоцитов, гиперклеточность костного мозга, цитогенетические дефекты, касающиеся преимущественно 1, 8, 9, 13 и 20-й хромосом.

Из клинко-морфологических особенностей выделяют бессимптомное начало и медленно прогрессирующее течение, развитие тромбгеморрагических осложнений, спленомегалии и плевроты, появление внекостномозгового кроветворения. В терминальной стадии развивается фиброз костного мозга или в результате дополнительных мутаций — бластный криз [4; 7; 8; 34].

В связи с тем что средний возраст пациентов с ХМПЗ 50—60 лет, сочетание этих заболеваний с беременностью встречается редко. Однако в последнее время наблюдается тенденция к увеличению частоты ХМПЗ у женщин репродуктивного возраста, вследствие этого растет число беременных с данными заболеваниями. Это требует коррекции лечения ХМПЗ, а также разработки специального подхода к ведению беременности, родов и послеродового периода. Внедрение в клиническую практику автоматических анализаторов клеток крови в последние годы позволило своевременно выявлять пациенток с повышенным числом тромбоцитов, у которых впоследствии выявляются характерные признаки МПЗ. Кроме того, появились новые возможности дифференциальной диагностики ХМПЗ. Это в первую очередь молекулярно-генетические и иммунологические методы, позволяющие чаще выделять опухолевые и реактивные нарушения кроветворения [10].

В прошлом в большинстве случаев при сочетании ХМПЗ и беременности выполняли ее прерывание. В настоящее время применение новых подходов к лечению МПЗ и его отдельных проявлений (тромбо- и эритроцитоза, вторичного миелофиброза), а также профилактика тромбгеморрагических осложнений и нарушений микроциркуляции увеличили длительность жизни больных, улучшили ее качество и прогноз и позволяют сохранять беременность [10]. 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 лечения этих заболеваний во время беременности, ведения беременности, родов и послеродового периода.

В 1895 г. R. Cabot впервые описал случай транзиторных ишемических атак и спонтанных гематом у 46-летней пациентки с истинной полицитемией. Во время экстракции зуба у женщины развилось продолжительное массивное кровотечение, потребовавшее вмешательства для его остановки. С этого времени тромбгеморрагические осложнения считаются главными причинами, ухудшающими течение заболевания и приводящими к смерти пациентов с ХМПЗ [32]. Подчеркнем, что уникальной особенностью этих заболеваний является так называемый тромбоцитемический парадокс. При умеренном тромбоцитозе, не превышающем $1000\text{—}1200 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, в клинической картине заболевания преобладают тромбозы, преимущественно артерий. В то же время для гипертромбоцитоза, составляющего $1200\text{—}3000 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, характерна выраженная кровоточивость, а тромбозы практически не возникают [3; 36].

Тромбообразование при ХМПЗ обусловлено нарушением первичного клеточного гемостаза — повышением числа клеток крови (эритроцитозом, тромбоцитозом и лейкоцитозом). При истинной полицитемии увеличение массы циркулирующих эритроцитов приводит к реологическим нарушениям, повышает вязкость крови, замедляет капиллярный кровоток, способствует развитию стазов в микроциркуляторном русле, усиливает контакт клеток друг с другом и с эндотелием. У пациентов с ХМПЗ часто отмечают склонность к спонтанной агрегации тромбоцитов, являющейся основой для микротромбообразования. Это связано с тем, что тромбоциты активированы, о чем косвенно свидетельствует увеличение содержания в плазме факторов агрегации (β -тромбоглобулина, тромбоцитарного фактора 4 и тромбосана A_2), обусловленное «болезнью пула хранения». Лейкоциты при ХМПЗ также принимают активное участие в гемостазе. Они обладают способностью взаимодействовать с тромбоцитами, чем объясняется феномен адгезии тромбоцитов к нейтрофильным гранулоцитам.

Клинически тромбозы проявляются эпизодами периферической сосудистой ишемии, нестабильной стено-

кардии, нарушений зрения (скотомы и др.), признаками ишемии головного мозга вплоть до развития тромботических инсультов и др.

В то же время при ХМПЗ повышен риск кровотечений. Их патогенез обусловлен как структурными, так и функциональными дефектами тромбоцитов, препятствующими их агрегации. При ХМПЗ выявлены многочисленные морфологические дефекты тромбоцитов, которые обнаруживают как при световой (анизотоз), так и при электронной (малое количество гранул и микротубул, дефекты гранул, беспорядочное расположение микротубул, признаки незрелости клеточных структур) микроскопии. Обнаруживают также другие структурные и функциональные дефекты тромбоцитов: уменьшение числа рецепторов к простагландину D_2 , дефицит адреналиновых рецепторов, снижение индуцированной адреналином агрегации тромбоцитов, дефицит α - и δ -гранул, нарушение метаболизма арахидоновой кислоты. Все это, скорее всего, объясняется происхождением тромбоцитов от неопластического клона мегакариоцитов.

Не менее важной, причиной развития кровотечения при ХМПЗ является дефицит фактора фон Виллебранда — белка, синтезируемого в эндотелии, и важнейшего плазменного кофактора адгезии тромбоцитов. При гипертромбоцитозе в крови происходит выраженный протеолиз, в частности резко снижается содержание активных мультимеров фактора фон Виллебранда. Адсорбция фактора фон Виллебранда на мембранах тромбоцитов приводит к его удалению из кровотока с последующим разрушением [3; 5; 24; 31; 32].

Еще одной причиной развития кровотечений при высоком тромбоцитозе являются изменения свертывания крови, фибринолиза и ретракции кровяного сгустка: нарушение образования нерастворимого фибрина вследствие механического воздействия большого числа тромбоцитов или подавление полимеризации фибрина тромбоцитарным гликопротеидом Ib [3; 23]. Описанные нарушения свертывания крови особенно выражены при гематокрите более 75%. Повышенный риск кровотечений характерен для гипертромбоцитоза (более $1000\text{—}1500 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$) [3; 34].

До появления новых препаратов и разработки современных подходов к лечению ХМПЗ неблагоприятные исходы беременностей наблюдались в 50—60% случаев. Наиболее частыми осложнениями беременности, в основе которых лежит тромбоз сосудов плаценты, являются самопроизвольные аборт, ЗВУР, внутриутробная гибель плода, преждевременные роды, отслойка плаценты, преэклампсия. Применение новых препаратов, не проникающих через плаценту и не обладающих тератогенным действием, позволило снизить риск указанных осложнений беременности у большинства женщин и сохранить ее. Остановимся на течении беременности при различных ХМПЗ.

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

ЭТ (первичная, или геморрагическая, идиопатическая тромбоцитемия, первичный, или идиопатический, тромбоцитоз) — ХМПЗ, характеризующееся преимущественной пролиферацией мегакариоцитов и повышенным образованием тромбоцитов (более $400 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$). Согласно классификации хронических гемобластозов, разработанной А. И. Воробьевым и М. Д. Бриллиант, это заболевание называется хроническим мегакариоцитарным лейкозом [3; 7; 8]. В мазке крови обращают на себя внимание анизоцитоз и крупные размеры тромбоцитов. Одновременно с тромбоцитозом иногда отмечается незначительное увеличение числа лейкоцитов при нормальных числе эритроцитов и уровне гемоглобина [4].

ЭТ является самым распространенным ХМПЗ у женщин репродуктивного возраста. При сочетании ЭТ с беременностью отмечают повышение частоты осложнений последней. Достоверно чаще по сравнению с нормальной популяцией встречаются самопроизвольные аборт в I триместре (26—36 по сравнению с 15—20%) и на поздних сроках (5—9,6 по сравнению с 0,5%) беременности. Кроме того, в 4,0—5,1% беременностей отмечают ЗВУР, в 5,6—8,0% — преждевременные роды, в 2,8% — отслойку плаценты [21].

Многие авторы описывают разнообразные осложнения у матери. Важно отметить, что тромбозы сосудов и транзиторные ишемические атаки в основном отмечаются 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 трех случаях массивных кровотечений при сочетании ЭТ с приобретенным синдромом фон Виллебранда [21].

В исследовании, проведенном M. Griesshammer и соавт. (2003), отмечается высокая частота благоприятных исходов беременностей у пациенток, получавших АСК (некоторые из них получали АСК в сочетании с другими препаратами): 46 (68,0%) из 68 беременностей закончились рождением живых детей. Без лечения живые дети родились в исходе 31 (47,6%) из 65 беременностей, в остальных 34 случаях отмечены потери беременностей.

Наибольшее число беременностей у женщин с ЭТ описали T. Barbui и соавт. (2004). В 204 (44%) из 461 беременности отмечен неблагоприятный исход, что почти в 3 раза чаще, чем в общей популяции женщин. Инфаркты плаценты описаны в 18 случаях, в 11 из которых отмечена ЗВУР. Отслойка плаценты наблюдалась 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) [14].

В отечественной литературе сообщается лишь о нескольких случаях рождения здоровых детей у женщин с ЭТ [5; 11—13].

ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

ИП (эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия, болезнь Вакеза—Ослера) — клоновое МПЗ, возникающее в результате поражения стволовой кроветворной клетки с пролиферацией преимущественно эритропоэтического ростка кроветворения и повышенным образованием эритроцитов. Продукция лейкоцитов и тромбоцитов также увеличена, хотя и в меньшей степени. Увеличение массы циркулирующих эритроцитов приводит к повышению вязкости крови, замедлению кровотока, микрососудистым осложнениям, тромбозам разной локализации, в том числе крупных сосудов, значительному повышению риска нарушений мозгового кровообращения [3; 4].

Это болезнь преимущественно пожилых мужчин. Средний возраст пациентов составляет 60 лет. Однако в 15% случаев заболевание диагностируют у больных до 40 лет. Заболеваемость женщин растет 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 доступной литературе обнаружено 13 сообщений о 49 беременностях у женщин с ИП (табл. 1). Живыми родились 29 (59%) детей. из живых новорожденных 5 умерли в раннем неонатальном периоде. Таким образом, неонатальная выживаемость составила 49% (24 из 49 детей). Как и при ЭТ, наиболее частыми осложнениями беременности при ИП явились самопроизвольные аборт в I триместре беременности (9 случаев, 18,4%) и ЗВУР (8 случаев, 16,3%). Преждевременные роды наблюдались у 9 (18,4%) женщин [21, 28]. Самое большое исследование провели S. Robinson и соавт. (2005), описавшие 18 наблюдений [28].

Из 49 наблюдений, описанных в доступной литературе, при 10 беременностях отмечены тяжелые осложнения (табл. 1). Так, J. P. Crowley и соавт. (1987) описали 1 случай смерти. После планового родоразрешения у больной развились ДВС-синдром, тромбоз бедренной вены, ТЭЛА и тромбоз сагиттального синуса [17]. После родов у 2 женщин наблюдалась ТЭЛА [30; 35], у 1 — гематома широкой связки матки [9], еще у 1 — массивное послеродовое кровотечение [20]. У 4 женщин беременность осложнилась преэклампсией разной степени тяжести [21; 28].

В отечественной литературе первый случай успешного родоразрешения пациентки с ИП описан в 1957 г. В. С. Смирновой. Ребенок родился в асфиксии средней тяжести. Послеродовый период у матери осложнился гематомой левой широкой связки матки [9].

По мнению S. Robinson и соавт. (2005), активное ведение беременности при ИП в соответствии с разработанным ими протоколом значительно повысило вероятность

Таблица 1
Беременности у больных с истинной полицитемией

Авторы	Число больных	Число беременностей	Предшествующие тромбозы и кровотечения	Лечение до беременности	Лечение во время беременности	Материнские исходы	Общее число живых детей	Потери беременности	РПБ	НБ	ЗВУР	ПР	Живорождения при ДБ
Смирнова В. С. (1955) [9]	1	5	Нет	Венесекция, оксигенотерапия, уретан	Оксигенотерапия, введение глюкозы, витамины В и С	Жива, гематома ши-рокой связки матки	5	0	0	0	0	1 (29 нед), 2 (32 нед)	2
Hochman A. и соавт. (1961) [22]	1	4	Тромбоз сосудов головного мозга	Венесекция	Нет	Жива, ПЭ	2	2	0	2 (20 и 28 нед), ПЭ	0	1 (28 нед, ПЭ), 1 (32 нед)	0
Ruch W. A. и соавт. (1964) [29]	1	2	Поверхностный тромбофлебит	Венесекция, лечение иПР	Нет	Жива, ПЭ	1	1	0	1 (35 нед), ПЭ	1	0	1
Centrone A. L. и соавт. (1967) [15]	1	3	Нет	Нет	Нет	Жива	1	2	2	0	0	0	1
Harris R. E. и соавт. (1967) [20]	2	2	Нет	Нет	Нет	Живы, КрПП	2	0	0	0	0	0	2
Некрасова Л. М. и соавт. (1970) [6]	1	3	Нет	Нет	Венесекция, оксигенотерапия, введение СЖП	Умерла, ПЭ	0	3	0	0	0	1 (32—33 нед, ННС)	0
Ferguson J. E. и соавт. (1983) [19]	1	2	Нет	Венесекция	Нет	Жива, ПЭ	2	0	0	0	0	0	2
Crowley J. P. и соавт. (1987) [17]	1	1	Нет	АСК, дипиридамола	АСК, дипиридамола	Умерла	0	1	1, МП	0	0	0	0
Subtil D. и соавт. (2001) [35]	1	3	Нет	Венесекция	АСК, гепарин, вене-секция	Жива, ТЭЛА в после-родовом периоде	1	2	0	2 (24 и 28 нед)	2	1 (32 нед)	0
Ruggeri M. и соавт. (2001) [30]	1	2	Нет	Венесекция, АСК	Гепарин в послеопера-ционном периоде	Жива, ТЭЛА в после-родовом периоде	1	1	1	0	0	0	1
Pata O. и соавт. (2004) [26]	1	1	Нет	Гидроксимочевина	Гидроксимочевина до 9 нед	Жива	1	0	0	0	0	0	1
Robinson S. и соавт. (2004) [28]	8 (1 двой-ня)	18	1 случай тромбоза	Венесекция, АСК, ИФН, Гидроксимочевина	Венесекция, АСК, ИФН, НМГ, витамины С и Е	Живы, 1 случай ПЭ	11	7	4	2	4	1 (34 нед, ЗВУР), 1 (36 нед), 1 (26 нед, ННС)	9
Шмаков Р. Г. и соавт. (2006) [13]	2	3	Нет	ИФН (1 большая), гид-роксимо чевина + вене секция (1 большая)	ИФН (1 большая), АСК (1 большая)	Живы	2	1	1 МП	0	0	0	2
Всего	22	49	1 случай тромбоза сосудов головного мозга, 1 случай тромбофлебита	—	—	2 летальных исхода, 4 случая ПЭ, 2 слу-чая ТЭЛА, 1 случай КрПП, 1 случай гематомы широкой связки матки	29, из них 5 слу-чаев ННС	20	9	7	6	10	21

ДБ — доношенная беременность; КрПП — кровотечение в послеродовом периоде; МП — по медицинским показаниям; НБ — неразвивающаяся беременность; ННС — неонатальная смертность; ПР — преждевременные роды; ПЭ — презеклампсия; РПБ — ранняя потеря беременности; СЖП — свежемороженая плазма.

рождения живого ребенка (11 из 18 беременностей). В исследовании этих авторов при необходимости циторедуктивной терапии во время беременности назначали ИФН α . При изменениях в системе гемостаза применяли АСК и НМГ, при нарушении маточно-плацентарного кровотока (по данным доплерометрии) увеличивали дозу НМГ и назначали антиоксидантную терапию витаминами С и Е. После родов всем женщинам проводили профилактику тромботических осложнений — АСК в дозе 75 мг/сут и НМГ в профилактических дозах в течение 6 нед [28].

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ МИЕЛОФИБРОЗ

ИМ (хронический, или первичный, миелофиброз, миелосклероз, или миелофиброз, с миелоидной метаплазией, агногенная миелоидная метаплазия, сублейкемический, или алейкемический, миелоз и др.) является неопластическим ХМПЗ с ранним и выраженным развитием фиброза костного мозга реактивного характера. Для ИМ характерны пролиферация гранулоцитов и мегакариоцитов с образованием очагов экстрамедуллярного гемопоэза, прогрессирующая спленомегалия, обусловленная миелоидной метаплазией, и лейкоэритроblastическая картина периферической крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, единичные метамиелоциты и миелоциты, эритрокарициты, каплевидные пойкилоциты [2—4; 8].

Впервые ИМ описал в 1879 г. А. Нюеск [37]. Предложено множество теорий патогенеза фиброза костного мозга, однако точные причины изменений, лежащих в основе этого заболевания, до сих пор не известны. ИМ чаще развивается после 60 лет. У женщин репродуктивного возраста ИМ встречается реже других ХМПЗ. Это наряду с неблагоприятным прогнозом заболевания объясняет крайне малое число наблюдений ИМ во время беременности. В мировой литературе описаны всего 3 случая сочетания беременности с ИМ и последующего успешного родоразрешения (табл. 2). Безусловно, сложно интерпретировать столь немногочисленные данные, но осложнения и исходы беременностей, а также патогенез клинических проявлений ИМ сходны с таковыми при ЭТ и ИП [21].

В связи с тем что все ХМПЗ имеют общие клинико-морфологические характеристики, принципы ведения беременности у больных ими во многом сходны. Всем женщинам с ХМПЗ во время беременности необходимо тщательное динамическое наблюдение как акушера, так и гематолога с целью раннего выявления осложнений со стороны как матери, так и плода. Помимо стандартного акушерского исследования требуется доплеровское исследование фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока и кровотока в средней мозговой артерии плода. Его проводят дважды за беременность. Начиная со срока 34 нед ежемесячно выполняют кардиотокографию [21].

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

Тактика ведения беременности, родов и послеродового периода зависит от течения заболевания, исходов предшествующих беременностей и гематологического статуса женщины. 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 ХМПЗ (3 самопроизвольных аборта и более в I триместре или по крайней мере 1 самопроизвольный аборт во II или в III триместре беременности); внутриутробную гибель плода или неразвивающуюся беременность; массивное кровотечение до или после родов; тяжелую преэклампсию; уровень тромбоцитов более $1500 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ [21].

Основные методы лечения ХМПЗ во время беременности включают средства, направленные на снижение числа тромбоцитов, антиагреганты, антикоагулянты, тромбоцитаферез. С учетом патогенеза ХМПЗ, а также изменений системы гемостаза во время беременности необходимость применения АСК не вызывает сомнений у целого ряда исследователей [3; 12; 14; 21; 28].

Ацетилсалициловая кислота

Безопасность назначения низких доз АСК во время беременности доказана в 1994 г. в исследовании CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy — Объединенное исследование применения аспирина в низких дозах во время беременности) [21]. Кроме того, по мнению многих исследователей, АСК является препаратом выбора для профилактики и лечения микрососудистых тромбофилических осложнений во время беременности в отсутствие ХМПЗ [34; 38].

Однако следует учитывать, что АСК может спровоцировать геморрагические осложнения у беременных с ХМПЗ, особенно при высоком тромбоцитозе или дефиците фактора фон Виллебранда. Применение АСК противопоказано также пациенткам с массивными кровотечениями в анамнезе, высоким тромбоцитозом или доказанным дефицитом фактора фон Виллебранда [3; 21; 32; 38].

Однако среди исследователей отсутствует единое мнение об эффективности АСК. По данным ряда авторов, обследовавших 59 беременных с ЭТ, АСК не оказала положительного действия на течение беременности. В то же время исследования Итальянского общества гематологов свидетельствуют об обратном: благополучные исходы беременностей в группе получавших АСК отмечен в 74% случаев, а в группе не получавших АСК — только в 55% ($p < 0,01$) [14].

По данным С. Harrison (2005), прием АСК в дозе 75 мг/сут показан всем пациенткам с ХМПЗ как во время беременности, так и в течение по крайней мере 6 нед

Таблица 2

Беременности у больных с идиопатическим миелофиброзом

Авторы	Число больных	Число беременностей	Предшествующие тромбозы и кровотечения	Лечение до беременности	Лечение во время беременности	Материнские исходы	Общее число живых детей	РПБ	НБ	ЗВУР	ПР
Taylor U. и соавт. (1992) [37]	1	1	Нет	Поддерживающая терапия	Поддерживающая терапия	Жива	1	0	0	0	Плановое родоразрешение в 36 нед
Gotic M. и соавт. (2001) [28]	1	3	2 случая инфаркта плаценты	ИФН	ИФН	Жива	1	0	2 случая инфаркта плаценты (30 и 27 нед)	0	1 плановое родоразрешение в 34 нед в связи с ПН
Шмаков Р. Г. и соавт. (2006) [13]	1	5	Синдром Бадда—Киари, тромбоз селезеночной вены	Сулодексид, АСК, плаквенил	ИФН, АСК, низкомолекулярный гепарин	Жива	2 (двойня)	4	0	1	Плановое родоразрешение в 36 нед
Всего	3	9	—	—	—	Живы	4	4	2	1	3

НБ — неразвивающаяся беременность; Н — плацентарная недостаточность; ПР — преждевременные роды; РПБ — ранняя потеря беременности.

после родов, если отсутствуют противопоказания к такому лечению [21].

Гидроксимочевина

До недавнего времени препаратом выбора при необходимости снижения числа тромбоцитов была гидроксимочевина. Этот препарат относится к антиметаболитам и обладает многочисленными фармакологическими свойствами, основным из которых является ингибирование рибонуклеотидредуктазы. Молекула гидроксимочевины имеет небольшие размеры, поэтому может проникать через плаценту. Хотя гидроксимочевина обладает меньшим мутагенным потенциалом, чем алкилирующие средства, ее эмбриотоксичность и тератогенность продемонстрированы в многочисленных исследованиях на животных, в том числе на кроликах, крысах и обезьянах. Среди врожденных аномалий у кроликов описаны частично оссифицированные кости черепа, гидроцефалия, отсутствие глазниц и поясничных позвонков. У обезьян помимо перечисленных выше аномалий отмечены ЗВУР и повышение частоты самопроизвольных аборт. Описанные пороки развития возникают при применении гидроксимочевины в высоких дозах, превышающих применяемые у человека в 10—100 раз [21].

В мировой литературе описано более 50 беременностей, протекавших на фоне приема гидроксимочевины. В подавляющем большинстве случаев они осложнялись ЗВУР, антенатальной гибелью плода, преждевременными родами. Однако эти осложнения столь же часто развива-

ются у беременных с ХМПЗ, не получающих гидроксимочевину. В литературе описан случай множественных аномалий развития (гипоплазия гениталий, 11 пар ребер, вторичный сколиоз) и ЗВУР у женщины с ЭТ, получавшей гидроксимочевину и АСК в период зачатия и рекомбинантный ИФН α после 16-й недели беременности. Перечисленные пороки развития сходны с патологией новорожденных у животных, получавших гидроксимочевину [21].

Интерферон α

В настоящее время большинство исследователей относят ИФН α к препаратам выбора для циторедуктивной терапии при всех ХМПЗ во время беременности. ИФН — белки, защищающие от вирусов и бактерий и обладающие антипролиферативными (в том числе по отношению к опухолевым клеткам), дифференцирующими и иммуномодулирующими свойствами. В клинической практике используют рекомбинантные ИФН, в частности ИФН α , с успехом применяемый при ХМПЗ [1; 3; 12; 21; 38].

ИФН α подавляет пролиферацию гемопоэтических клеток-предшественников, обладает прямым ингибирующим действием на предшественников фибробластов костного мозга и является антагонистом тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста β и других цитокинов, участвующих в развитии миелофиброза. ИФН α подавляет избыточную продукцию тромбоцитов, лейкоцитов и в меньшей степени эритроцитов,

патологическую миелопролиферацию, не обладает лейкогенным действием и устраняет признаки активации тромбоцитов, что снижает риск сосудистых осложнений [1; 4; 34].

М. А. Elliott и соавт. (2003) проанализировали исходы 19 беременностей у 16 женщин с ЭТ, получавших Elliott. Семь пациенток принимали ИФН α с периода зачатия в течение всей беременности. У 2 женщин препарат был отменен при подтверждении факта беременности на сроке 8 и 9 нед. У 1 женщины, получавшей ИФН α , произошел самопроизвольный аборт в I триместре. Две последующие беременности на фоне приема ИФН α у этой женщины завершились родами в срок. Шестнадцать из 17 беременностей закончились рождением живых детей. Среди них отмечено 6 преждевременных родов и 1 случай ЗВУР в связи с инфарктом плаценты [18].

В отечественной литературе имеются единичные сообщения о применении ИФН α для лечения ЭТ во время беременности. По данным А. Л. Меликян и соавт. (2001), Н. В. Цветаевой и соавт. (2004, 2006), ИФН α в разных дозах во время беременности получали всего 7 больных с ЭТ. Во всех случаях отмечено рождение в срок здоровых доношенных детей [5; 11; 12].

Данные о тератогенности стандартных доз ИФН α в экспериментах на животных отсутствуют. Лишь превышение дозы в 20—50 раз приводит к увеличению частоты аборт у обезьян. По данным некоторых авторов, ИФН α не проникает через плаценту и не оказывает влияния на плод. Ряд авторов показали, что ИФН α экскретируется с молоком, поэтому грудное вскармливание женщинам с ХМПЗ, получающим ИФН α , противопоказано [21].

Анагредид

В 1997 г. группа американских исследователей изучала эффективность анагредид при ХМПЗ. По результатам проведенного исследования этот препарат рекомендован для снижения тромбоцитоза у молодых больных с любыми ХМПЗ. Однако прием препарата во время беременности не рекомендован, т. к. он проникает через плаценту и может вызывать тромбоцитопению у плода. Несмотря на это, в литературе описано по одному случаю нормального течения беременности и самопроизвольного аборта в I триместре беременности при применении анагредид на ранних сроках гестации [21; 34].

Тромбоцитаферез

Тромбоцитаферез также является эффективным и относительно безопасным методом быстрого снижения числа тромбоцитов без какого-либо отрицательного воздействия на плод [21]. Его с успехом применяли при необходимости быстрого устранения очень высокого тромбоцитоза, осложненного тромбозом или кровотечением. Однако тромбоцитаферез является лишь симптоматическим лечением и слишком сложен технически для применения во время беременности. Он требует досту-

па к подключичной вене и частого повторения в связи с отсутствием стабильного снижения числа тромбоцитов, что небезопасно для здоровья матери [3; 21].

Низкомолекулярные гепарины

НМГ широко и с успехом используют во время беременности с высоким риском тромботических осложнений. Они безопаснее нефракционированного гепарина, т. к. характеризуются меньшим риском гепарин-индуцированной тромбоцитопении и остеопороза. Хотя данные препараты клинически одинаково эффективны, данные *in vitro* подтверждают, что НМГ оказывают меньшее стимулирующее действие на дифференцировку и подвижность трофобласта [12; 21].

Целесообразность и эффективность применения НМГ во время беременности у женщин с ХМПЗ до конца не изучена в связи с малым количеством исследований. Ряд исследователей провели сравнительный анализ эффективности АСК и комбинации АСК с НМГ во II триместре беременности у женщин с ЭТ. Авторы отмечают благоприятные исходы беременностей при комбинированной терапии (7 живых детей в исходе 7 беременностей) по сравнению с монотерапией АСК (2 живых детей в исходе 8 беременностей). S. Robinson и соавт. (2005) успешно использовали НМГ у пациенток с ИП, тем самым подтверждая возможность благоприятных исходов беременностей у них [28].

Многочисленные исследования подтверждают то, 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 ее 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 ИП. Авторы высказывают предположение, что антиоксиданты, связывающие свободные радикалы, продуцируемые плацентой и активирующие эндотелий материнских сосудов, способствуют снижению риска осложнений беременности со стороны матери [21; 28].

В исследовании С. Harrison (2005) приводятся рекомендации по профилактике осложнений проводимого лечения перед родоразрешением. Для профилактики тромбоэмболических осложнений во время родов автор предлагает следующее: 1) использовать медицинские компрессионные чулки; 2) закончить прием АСК за 2 нед до родоразрешения в связи с высоким риском эпидуральных гематом; 3) проводить регионарную анестезию не ранее чем через 12 ч после последней профилактической дозы НМГ и не ранее чем через 24 ч после последней лечебной дозы НМГ; 4) прекратить введение НМГ в профилактических дозах за 24 ч до планового кесарева сечения и возобновить через 3 ч после его

окончания (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера) [21].

По данным литературы, при ХМПЗ наиболее опасным по развитию тромбоэмболических осложнений является послеродовой период. Характерные для беременности изменения гемостаза сохраняются в течение 6 нед после родов. В связи с этим многие исследователи считают, что профилактика тромботических осложнений с помощью АСК, НМГ или непрямых антикоагулянтов (варфарина) необходима на протяжении всего этого периода [14; 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя приведенные данные, следует подчеркнуть в первую очередь, что у женщин с ХМПЗ возможны нормальные беременность и роды. Однако течение беременности и родоразрешение у этих пациенток характеризуются высокой частотой осложнений со стороны как плода, так и матери. Необходим также контроль болезни матери. В связи с этим показано тщательное совместное наблюдение беременной акушером и гематологом. Родоразрешение беременных с ХМПЗ должны проводить высококвалифицированные специалисты в специализированных учреждениях. Лечение гематологического заболевания и достижение устойчивой ремиссии до беременности способствуют благоприятным исходам беременностей и родов для матери и ребенка. В связи с тем что сочетание ХМПЗ с беременностью наблюдается редко, необходимо тесное сотрудничество исследователей в этой области для проведения кооперированных рандомизированных клинических исследований.

На данном этапе остается много нерешенных вопросов, касающихся тактики ведения беременности у женщин с ХМПЗ. Отсутствуют данные об исследованиях системы гемостаза и ее изменениях при ХМПЗ во время беременности. Вследствие этого нет четких показаний к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Не прослежены развитие детей, рожденных женщинами с ХМПЗ, а также отдаленные результаты их течения после родов.

ЛИТЕРАТУРА

- Волкова М. А. Интерфероны и их применение в онкогематологии // Рос. биотер. журн. — 2002. — Т. 1, №1. — С. 25—33.
- Глузман Д. Ф., Скляренко Л. М., Нагорная В. А. и др. Новая классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной ткани // Онкология. — 2000. — Т. 2, №4. — С. 282—284.
- Клиническая онкогематология / Под ред. Волковой М. А. — М.: Медицина, 2001. — С. 263—299.
- Клиническая онкология / Под ред. Давыдова М. И. — М.: РЛС, 2004. — С. 660—665.
- Меликян А. Л., Ковалева Л. Г., Семенова Е. А. Благополучное течение беременности, родов и послеродового периода у больной с ремиссией хронического мегакариоцитарного лейкоза на фоне терапии интроном А // Гематол. и трансфузиол. — 2001. — Т. 46, №6. — С. 42—44.
- Некрасова Л. М., Чикорина Н. К., Альченко В. А. и др. Случай врожденного порока сердца с эритремией у беременной // Матер. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию кафедры патол. анат. Ташкентского ин-та усовершенствования врачей. — Ташкент, 1970. — С. 99—101.
- Рукавицын О. А., Поп В. П. Хронические лейкозы. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2004. — 240 с.
- Руководство по гематологии / Под ред. Воробьева А. И. — М.: Ньюдиамед, 2003. — Т. 2. — 280 с.
- Смирнова В. С. Беременность и роды при болезни Вакеза // Акуш. и гин. — 1957. — №6. — С. 78—80.
- 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.
- Цветаева Н. В., Соколова М. А., Семенова Е. А. и др. Благополучное разрешение беременности при эссенциальной тромбоцитемии, леченной α -интерфероном (Инtron А) // Пробл. гематол. — 2004. — №4. — С. 49.
- Цветаева Н. В., Хорошко Н. Д., Соколова М. А. и др. Хронические миелопролиферативные заболевания и беременность // Тер. арх. — 2006. — №10. — С. 68—73.
- Шмаков Р. Г., Цветаева Н. В., Соколова М. А. Тактика ведения беременности при хронических миелопролиферативных заболеваниях // Тез. докл. XIII Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство», г. Москва, 3—7 апреля 2006 г. — С. 339.
- 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—232.
- Cetrone A. L., Freda R. N., McGowan L. Polycythemia rubra vera in pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1967. — Vol. 30. — P. 657—659.
- Cinkotai K., Wood P., Donnai P. et al. Pregnancy after treatment with hydroxyurea in a patient with primary thrombocythaemia and a history of recurrent abortion // J. Clin. Pathol. — 1994. — Vol. 47. — P. 769—770.
- Crowley J. P., Barcohana Y., Sturmer W. Q. Disseminated intravascular coagulation following first trimester abortion in polycythemia vera. Increased platelet count apparently contributed to fatal outcome // Rhode Isl. Med. J. — 1987. — Vol. 70. — P. 109—112.
- Elliott M. A., Tefferi A. Thrombocythaemia and pregnancy // Best Pract. & Res. Clin. Haematol. — 2003. — Vol. 16, N 2. — P. 227—242.
- Ferguson J. E., Ueland K., Aronson W. J. Polycythemia rubra vera and pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1983. — Vol. 62. — P. 16—20.
- Harris R. E., Conrad F. G. Polycythemia vera in the childbearing age // Arch. Int. Med. — 1967. — Vol. 120. — P. 697—700.
- Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases // Brit. J. Haematol. — 2005. — Vol. 129. — P. 293—306.
- Hochman A., Stein J. A. Polycythemia and pregnancy. Report of case // Obstet. Gynecol. — 1961. — Vol. 18. — P. 230—235.
- Landolfi R., Marchioli R., Patrono C. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders // Tromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78, N 1. — P. 617—621.
- Leoni P., Rupoli S., Lai G. et al. Platelet abnormalities in idiopathic myelofibrosis: functional, biochemical and immunomorphological correlations // Haematologica. — 1994. — Vol. 79. — P. 29—39.
- Mercer B., Drouin J., Jolly E. et al. Primary thrombocythemia in pregnancy: a report of two cases // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1988. — Vol. 159, N 1. — P. 127—128.
- Pata O., Tok C. E., Yazici G. et al. Polycythemia vera and pregnancy: a case report with the use of hydroxyurea in the first trimester // Am. J. Perinatol. — 2004. — Vol. 21. — P. 135—137.
- Radaelli F., Colombi M., Maiolo A. Essential thrombocythemia in pregnancy: report of four cases // Haematologica. — 1994. — Vol. 79. — P. 360—363.
- 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.
- Ruch W. A., Klein R. L. Polycythemia vera and pregnancy: Report of a case // Obstet. Gynecol. — 1964. — Vol. 23. — P. 107—111.
- Ruggery M., Tosetto A., Castaman G. et al. Pulmonary embolism after pregnancy in a patient with polycythemia vera // Am. J. Hematol. — 2001. — Vol. 67. — P. 216—217.
- Sanchez-Luceros A., Meschengieser S., Woods A. Acquired von Willebrand factor abnormalities in myeloproliferative disorders and other hematologic diseases: a retrospective analysis by a single institution // Haematologica. — 2002. — Vol. 87, N 3. — P. 264—270.

32. Schafer A. I. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders // Blood. — 1984. — Vol. 64, N 1. — P. 1—12.

33. Snethlage W., Ten Cate J. Thrombocythaemia and recurrent late abortions: normal outcome of pregnancies after antiaggregatory treatment. Case report // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1986. — Vol. 93. — P. 386—388.

34. Spivak J. L., Barosi G., Tognoni G. et al. Chronic myeloproliferative disorders // Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program). — 2003. — P. 200—224.

35. Subtil D., Deruelle P., Trillot N. Preclinical phase of polycythemia vera in pregnancy // Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 98. — P. 945—947.

36. Tarach J. S., Nowicka-Tarach B. M., Matuszek B. et al. Erythromelalgia — a thrombotic complication in chronic myeloproliferative disorders // Med. Sci. Monit. — 2000. — Vol. 6, N 1. — P. 2004—2008.

37. 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.

38. 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.

Поступила 06.10.2006

E. S. Polushkina, R. G. Shmakov

TODAY KNOWLEDGE OF THE COURSE OF PREGNANCY IN WOMEN WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center RAMS, Moscow

Over the recent years there was an increasing trend in cancer incidence in women of childbearing age. The paper overviews the literature on the course of pregnancy in women with chronic myeloproliferative diseases from the group of chronic leukemia. Because such cases are very rare, there are many problems of monitoring pregnancy, delivery and postnatal course in women with chronic myeloproliferative diseases as well as status of their newborns to be solved.

Key words: chronic myeloproliferative diseases, essential thrombocythemia, polycythemia vera, idiopathic myelofibrosis, pregnancy, interferon- α .