

Тактика ведения беременности у женщин с онкогематологическими заболеваниями (часть II - миелопролиферативные заболевания)

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

В связи с тем, что в последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты выявления хронических миелопролиферативных заболеваний у женщин во время беременности, требуются 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 лечение, на основании которой, а также 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 беременностей 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.

**Pregnancy management in women with oncohematological diseases
(Myeloproliferative diseases, part II)**

E.S. Polushkina¹, R.G. Shmakov¹, N.D. Horoshko², M.A. Sokolova, N.V. Tsvetaeva²

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

²State Enterprise Hematology Research Centre RAMS, Moscow

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 protocole of pregnancy, labour and postpartum period management. 58 pregnancies in 30 women with different chronic myeloproliferative diseases were analysed. The protocole 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 protocole. 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.

Key words: chronic myeloproliferative diseases, essential thrombocythemia, polycythemia vera, idiopathic myelofibrosis, chronic myeloid leukemia, pregnancy, Interferon alpha

e-mail epolushkina@mail.ru

Сочетание хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) с беременностью встречается достаточно редко, так как в большинстве случаев заболевают лица пожилого возраста. В последние годы наблюдается 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 этих заболеваний. При данных заболеваниях требуется особый подход к ведению беременности, родов и послеродового периода, а также оптимизация разных схем лечения ХМПЗ именно во время беременности. Одной из причин совершенствования диагностики ХМПЗ является внедрение в последние годы в клиническую практику автоматических анализаторов клеток крови в том числе и при рутинном обследовании во время беременности, что позволяет своевременно выявлять пациенток с повышенным числом тромбоцитов 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 [1]. Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин с ХМПЗ является достаточно сложной задачей. 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 эритроцитоза, вторичного миелофиброза), а также профилактика тромбогеморрагических осложнений и нарушений микроциркуляции позволили в большинстве

случаев сохранять беременность [1, 2, 3]. 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 года до 44 лет (средний возраст – 36,5 лет) 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 трепанобиоптата костного мозга, с помощью морфологического и цитогенетического методов и исследованием наличия Ph'-хромосомы при подозрении на хронический миелолейкоз. 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 года 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 (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела), мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией (мутации генов метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), V фактора - Лейдена и протромбина), уровня гомоцистеина, биохимического анализа крови, а также ультразвуковое исследование плода, доплерометрию с исследованием фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотоков, кардиотокографию. У 8 пациенток было проведено определение мутации гена Jak2-V617F.

Дизайн исследования состоял из двух основных направлений:

1. оценка осложнений беременности в группе женщин, не получавших лечение по поводу ХМПЗ (ретроспективное исследование);
2. разработка алгоритма динамического наблюдения и терапии ХМПЗ у пациенток во время беременности на основании полученных данных и патогенетических механизмов заболевания, а также накопленного мирового опыта (проспективное исследование).

Результаты исследования. 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 отмечено незначительное увеличение размеров селезенки по сравнению с нормативными показателями (50 см²). Выраженная спленомегалия (+15 см ниже реберной дуги, по данным УЗИ – 160 см²) была отмечена только у одной пациентки в период развития тромбоза печеночных вен (синдром Бадда-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)

Параметры	Показатели	Число пациенток
Спленомегалия	селезенка выступает на 4-15 см из-под реберной дуги	14
Гепатомегалия	печень выступает на 2-10 см	4
Тромбоцитоз	$460-2500 \times 10^9/\text{л}$	12
Эритроцитоз	$5-8 \times 10^{12}/\text{л}$	3
Лейкоцитоз	$18-325 \times 10^9/\text{л}$	2

Одно из основных 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)

Параметры	I триместр (n=20)	II триместр (n=19)	III триместр (n=17)
Количество тромбоцитов:			
норма	12	14	10
тромбоцитоз ($460-2500 \times 10^9/\text{л}$)	8	5	7
тромбоцитопения	—	—	—
Агрегационная активность тромбоцитов:			
повышенная (78-85%)	2	1	—
норма	12	12	9
сниженная (20-45%)	6	6	8
Плазменное звено гемостаза:			
изокоагуляция (АЧТВ 20-40 сек., ПТИ 80-120%)	12	11	5
гипокоагуляция (АЧТВ более 40 сек., ПТИ менее 80%)	2	1	1
гиперкоагуляция (АЧТВ менее 20 сек., ПТИ более 120%)	6	7	11
Маркеры внутрисосудистого свертывания:			
растворимые	3	7	1

комплексы мономер-фибрина (положит.)			
повышены продукты деградации фибриногена/фибрина (10-90 мг/л)	2	2	4

У 12 женщин с ХМПЗ проводилось исследование на наличие дополнительных факторов тромбофилии. У каждой второй пациентки наряду с миелопролиферативным заболеванием определялся тот или иной фактор тромбофилии (гомо- или гетерозиготная мутация генов МТГФР, V фактора, ингибитора активатора плазминогена, гетерозиготные мутации генов фибриногена, интегрин 2 α , а также гипергомоцистеинемия, наличие волчаночного антикоагулянта и/или антикардиолипидных антител). Волчаночный антикоагулянт и гетерозиготная аномалия гена МТГФР выявлены у 41,7% женщин, гипергомоцистеинемия — у 33,3% женщин. Антифосфолипидный синдром диагностирован у 4 из 12 беременных с ХМПЗ (табл. 4).

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

Факторы тромбофилии	Число пациенток
Волчаночный антикоагулянт	5
Антикардиолипидные АТ	3
Мутация гена <i>C677T</i> метилентетрагидрофолатредуктазы	5
Мутация гена V фактора (Лейдена)	1
Гипергомоцистеинемия	4
Мутация гена фибриногена	4
Мутация гена интегрин 2- α	2
Повышение уровня фактора Виллебранда %	3
Мутация гена ингибитора активатора плазминогена (<i>4G/5G</i>)	5

В связи с тем, что все Ph'- 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 был разработан алгоритм обследования женщин с ХМПЗ во время беременности, включающий:

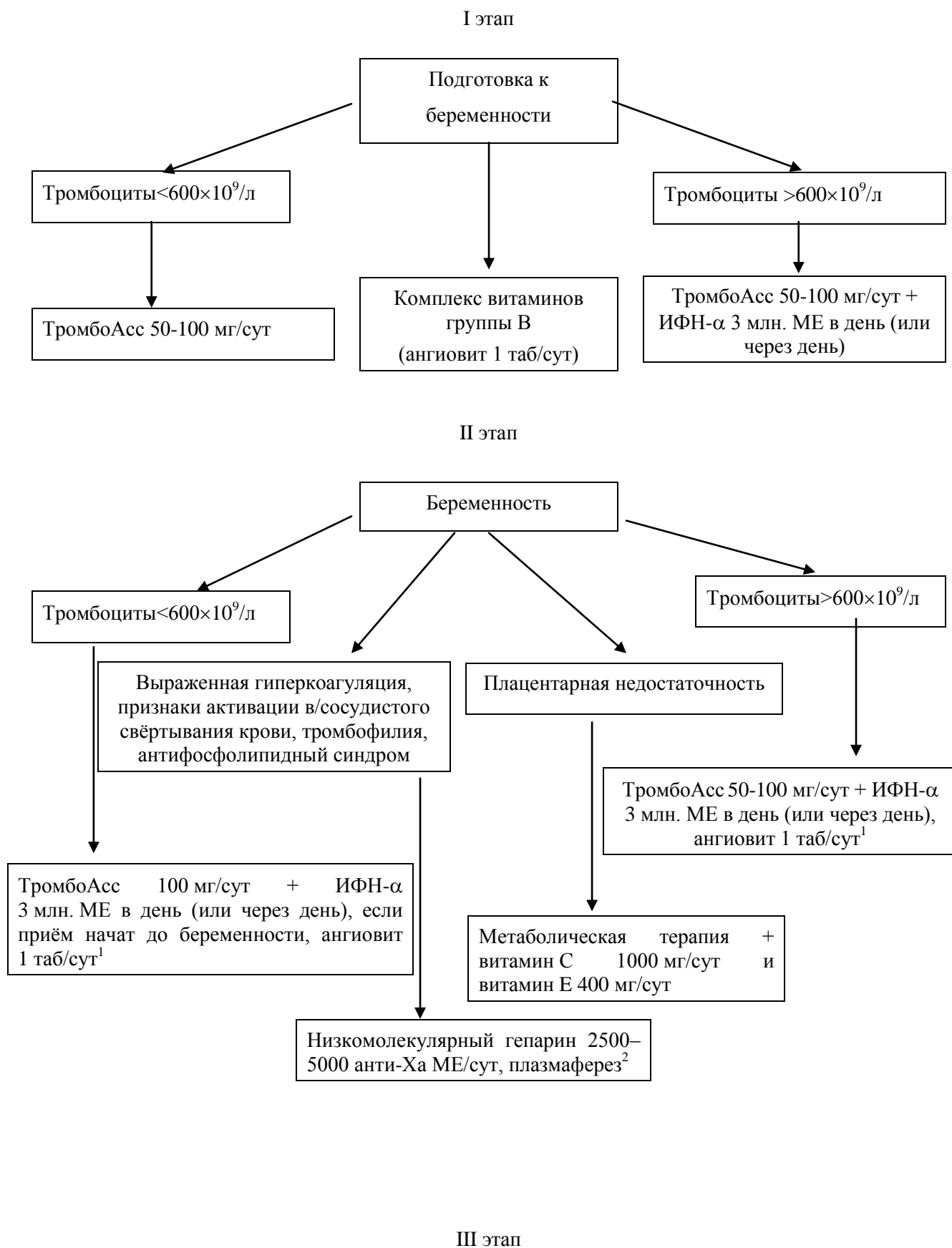
- исследование показателей периферической крови и гемостаза, включающее количество тромбоцитов, их функциональную активность, состояние плазменного звена гемостаза, а также исследование содержания маркеров внутрисосудистого свертывания каждые 2 недели;
- диагностику антифосфолипидного синдрома (волчаночный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

Основные методы лечения ХМПЗ во время беременности включали лекарственные препараты, направленные на снижение числа тромбоцитов, рекомбинантный интерферон альфа (ИФН α) – 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 α , алгоритм назначения которого состоял в следующем:

- при тромбоцитозе более $600 \times 10^9/\text{л}$ ИФН α вводили в дозе 3 млн 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 α продолжали, если это лечение проводилось еще до беременности и/или существует высокий тромбогенный риск.

Согласно разработанному протоколу, представленному на рисунке 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 явились: 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 от 2 до 7 сеансов. Две пациентки из 8 с Ph'-позитивным хроническим миелолейкозом принимали препарат из группы ингибиторов тирозинкиназы иматиниба мезилат до 9 недели беременности. Одной из них было произведено искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям (в связи с отсутствием цитогенетической ремиссии и невозможностью смены препарата с возможным тератогенным действием (гливек) на другой, безопасный во время беременности), у другой беременность была пролонгирована. При нарушении маточно-плацентарного кровотока (по данным доплерометрии) вместе с проводимой специфической терапией и терапией плацентарной недостаточности (метаболическая терапия, включающая депротенинизированный гемодериват и комбинированный препарат, содержащий гексобендин, этамиван, этофиллин) проводилась антиоксидантная терапия витаминами С и Е.

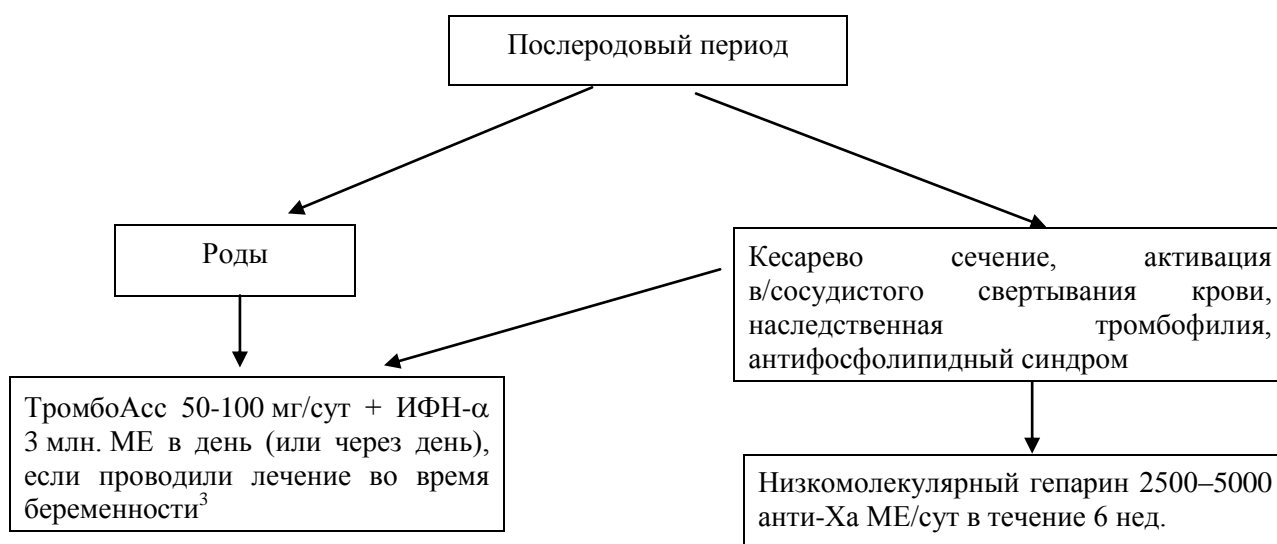
Рис. 1 Лечебная тактика при подготовке и ведении беременности, родов, послеродового периода у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями



Родоразрешение:

- ✓ свежезамороженная плазма в профилактических целях не применяется;
- ✓ возможно использование реинфузии аутоэритроцитов;
- ✓ применение медицинского компрессионного трикотажа;
- ✓ проведение регионарной анестезии не ранее чем через 12 ч после последней профилактической дозы НМГ, не ранее чем через 24 ч после последней лечебной дозы НМГ, не ранее чем за 2 недели до последнего приёма ацетилсалициловой кислоты;
- ✓ при плановом кесаревом сечении необходимо прекратить введение НМГ в профилактических дозах за 24 ч до и возобновить через 3 ч после его окончания (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера)

IV этап



¹ Дополнительно к поливитаминам для беременных.

² Проводится в объёме 300–400 мл через 1–2 дня от 2 до 7 сеансов.

³ При возобновлении терапии препаратами ИФН-α проводится подавление лактации.

Четырем беременным с хроническим миелолейкозом проводилось лечение во время беременности (ИФН α – в 2 случаях, гидроксимочевиной – в 2) в связи с впервые выявленным во время беременности заболеванием в трех случаях и в связи 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 нормативных значений. 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)

Исходы 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 произведен по медицинским показаниям: у двух женщин - в связи с приемом гливека и в связи с впервые выявленным заболеванием в 12-13 недель беременности, проявляющимся глубокой анемией, панцитопеническим синдромом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево у третьей.

Следует отметить, что неблагоприятные исходы беременностей (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 частота репродуктивных потерь снизилась до 13,04% (у 3-х женщин из 23) ($p < 0,001$).

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 - у 8 женщин. В большинстве случаев угроза прерывания выявлялась только в одном из триместров, у 5 женщин эти

симптомы сохранялись в двух или трех триместрах. При многоплодной беременности у одной женщины наблюдалась плацентарная недостаточность и синдром задержки внутриутробного развития (ЗВУР) одного из плодов. У одной женщины беременность осложнилась развитием преэклампсии тяжелой степени и плацентарной недостаточностью с выраженными нарушениями состояния плода.

Перед родоразрешением всем беременным проводилась профилактика тромбогеморрагических осложнений, включающая:

1) применение медицинских компрессионных чулок во время родоразрешения;

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

3) регионарную анальгезию (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%) случаев при проводимой терапии и в 4 (50%) – при отсутствии лечения (табл. 5). Частота самопроизвольных родов и оперативного родоразрешения у женщин с ХМПЗ не отличалась от их частоты в общей популяции и составила 74,07% и 25,93% соответственно. В структуре 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 α 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 недель 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 на 1-е, 3-и, 7-е 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 (наружно-внутренний массаж послеродовой матки, переливание свежзамороженной плазмы).

Родилось 30 живых детей (две двойни). При оценке показателей физического развития детей выявлено, что новорождённые у женщин с ХМПЗ чаще имели меньшую массу и длину по сравнению с этими показателями в общей популяции. Средняя масса детей составила $2976,5 \pm 558,2$ гр., длина – $48,9 \pm 3,4$ см. Из 30 детей – 6 (20%) были маловесные (менее 2500 г). В асфиксии легкой степени родилось 5 (16,7%) детей, в асфиксии средней степени тяжести – 2 (6,7%), в тяжелой - 1 ребенок на сроке беременности 29 недель у матери с истинной полицитемией, не получающей лечение 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, а в 7 - преждевременные роды: у пациентки с идиопатическим миелофиброзом и двойней, в другом – в связи развитием тяжёлой

преэклампсии и плацентарной недостаточностью с выраженными нарушениями состояния плода, в четырех случаях у матери с истинной полицитемией, не получавшей лечение, в одном – в связи с преждевременным излитием околоплодных вод.

Обсуждение. В 1978 г. Н.С. Hoagland и M.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 эссенциальной тромбоцитемией и о 49 беременностях у женщин с истинной полицитемией, однако они в основном являются ретроспективными и описывают разные подходы к лечению [4]. 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 данном же исследовании проведено наблюдение 19 беременностей у 6 женщин с этим диагнозом [5].

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% по сравнению с 0,5% в общей популяции). 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 [3, 4, 6, 7, 8]. Наиболее частым следствием тромбоза сосудов плаценты является самопроизвольное прерывание беременности. В данном исследовании прерывание беременности на разных сроках 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, включающие 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 α 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 [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. В данном исследовании для циторедуктивной терапии применяли ИФН α . В настоящее время ИФН α является препаратом выбора для циторедуктивной терапии при всех ХМПЗ во время беременности. ИФН α имеет ряд преимуществ: он эффективно контролирует тромбоцитоз и редуцирует миелофиброз, обладает антипролиферативным действием, не обладает лейкемогенным действием и не оказывает токсического действия на плод, поскольку не проникает через плацентарный барьер [2, 9].

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 миелопролиферативного

заболевания [3, 7, 8, 10]. 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. После применения антиагрегантов функция тромбоцитов у этих больных значительно улучшается [11]. Основным проявлением ХМПЗ является гипертромбоцитоз, способствующий развитию как тромбоза так и кровотечения. Следует отметить, что сочетание гипертромбоцитоза и беременности само по себе является 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 коагуляционного потенциала. 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, концентрации РКМФ). Поэтому при ведении беременности врач постоянно находится «на лезвии бритвы», так как любое нарушение баланса гемостаза приводит к изменениям, проявляющимся тромбозом либо кровотечением.

В связи с вышеописанными 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 (ВЗРП). Поэтому функциональные методы исследования для мониторинга за фето-плацентарным 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 (рис. 1). При применении разработанного 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 выявлены основные причины: несвоевременное начало лечения, в основном при впервые выявленном заболевании во время беременности, наличие сопутствующей акушерской патологии, а также возможно носительство соматической точечной мутации гена *Jak2V617F*. Однако небольшое количество наблюдений не позволяет на данном этапе утверждать последнее.

В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению молекулярного маркера — вышеописанной 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 F. 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. [12]. В данном исследовании мутация гена *Jak2V617F* была обнаружена у 3 (37,5%) из 8 женщин, в том числе у пациентки с

антенатальной гибелью плода и привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

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

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 миелопролиферативными заболеваниями при нормальном количестве тромбоцитов, 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 проведении соответствующей терапии осложнений с послеродовом периоде не было отмечено. Тактика ведения послеродового периода представлена на рисунке 1. При необходимости продолжения лечения препаратами ИФН α и ингибиторами тирозинкиназ у женщин с миелопролиферативными заболеваниями грудное вскармливание

противопоказано, поскольку эти препараты экскретируются с молоком [4, 13]. Так, при лечении препаратами ИФН α во время грудного вскармливания у новорожденных развилась тромбоцитопения.

Особый интерес представляют случаи беременности у женщин с хроническим миелолейкозом. В данном исследовании у женщин с хроническим миелолейкозом репродуктивных потерь не было, что, по-видимому, связано с отсутствием значимых изменений в системе гемостаза. Тромбгеморрагические 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 [14]. В данной работе беременные с хроническим миелолейкозом получали ИФН α при необходимости проведения лечения во время беременности, так как иматиниба мезилат обладает тератогенным действием.

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

В литературе, касающейся течения беременностей у женщин ХМПЗ, данных о состоянии здоровья новорожденных немного. В проведенном исследовании анализ частоты врожденной и приобретенной патологии новорожденных у матерей с ХМПЗ не показал достоверного их отличия от аналогичных показателей у новорожденных в общей популяции. Основная патология новорожденных у матерей с ХМПЗ была обусловлена вероятнее всего 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 терапии беременность у женщин с миелопролиферативными заболеваниями характеризуется следующими особенностями:

- высокой частотой репродуктивных потерь – в 73,3% случаев;
- высокой частотой осложнений беременности, проявляющихся угрозой прерывания беременности, развитием плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода, преэклампсии – в 57,1%;
- высоким риском тромбгеморрагических осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

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

Список литературы к статье Е.С. Полушкина, Р.Г. Шмаков, Н.Д. Хорошко, М.А. Соколова, Н.В. Цветаева «Тактика ведения беременности у женщин с онкогематологическими заболеваниями (часть II - миелопролиферативные заболевания)»

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. — Т. 46, №3. — С. 35—38.
2. Цветаева Н. В., Хорошко Н. Д., Соколова М. А. и др. Хронические миелопролиферативные заболевания и беременность // Тер. арх. — 2006. — №10. — С. 68—73.
3. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases // Brit. J. Haematol. — 2005. — Vol. 129. — P. 293—306.
4. Griesshammer M., Struve S., Harrison C. Essential thrombocythemia/Polycythemia vera and pregnancy: the need for a observational study in Europe// LeucNet. — P. 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. — Vol. 167, N 1. — P. 8—9.
6. Elliott M. A., Tefferi A. Thrombocythaemia and pregnancy // Best Pract. & Res. Clin. Haematol. — 2003. — Vol. 16, N 2. — P. 227—242.
7. 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.
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. — Vol. 107, N 3. — P. 158—169.
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. — Vol. 89, N 2. — P. 215—232.

11. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Основы диагностики нарушений гемостаза / — М.: Издательство «Ньюдиамед-АО», 2000. — 224с.

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. — Vol.110, N.2. — P. 485-489.

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. — Vol.27. — P. 241-243.

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

¹ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова Росмедтехнологий», Москва

²Гематологический научный центр РАМН, Москва