

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Под редакцией
Е.Н. Паровичниковой,
В.В. Троицкой,
Е.Ю. Чельшевой



**БЕРЕМЕННОСТЬ
И ЗАБОЛЕВАНИЯ
СИСТЕМЫ КРОВИ.
ПРАКТИЧЕСКОЕ
РУКОВОДСТВО**



БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ. ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Под редакцией
Е. Н. Паровичниковой,
В. В. Троицкой,
Е. Ю. Челышевой



ББК 57.16:54.11
УДК 616.15+618.2
Б48

Научные редакторы:

доктор медицинских наук Е. Н. Паровичникова, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России;
доктор медицинских наук В. В. Троицкая, первый заместитель генерального директора, главный врач ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России в Центральном федеральном округе;
доктор медицинских наук Е. Ю. Чельшева, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Беременность и заболевания системы крови. Практическое руководство. Под ред. Е. Н. Паровичниковой, В. В. Троицкой, Е. Ю. Чельшевой. — М.: Практика, 2024. — 320 с.

Б48

Спасение двух жизней. Эта фраза — определенный код, девиз и напутствие для врачей-гематологов, которым когда-либо приходилось решать задачи ведения беременных с гематологическими заболеваниями. Возможно ли вообще обсуждать вопросы планирования семьи и деторождения у женщин с гемобластозами? Как справиться с опухолью и при этом дать шанс родиться здоровому ребенку? Как не навредить и как помочь? В какой период оптимально планировать беременность?

Определение подходов диагностики и терапии заболеваний системы крови у беременных женщин является одним из важных аспектов работы ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Разработка тактики ведения беременных с различными гематологическими заболеваниями, как опухолевыми, так и неопухолевыми, имеет многолетнюю историю и неразрывно связана с именем академика В. Г. Савченко, который всегда поддерживал развитие этой тематики и имел особый интерес к этому научному направлению.

В книге представлены актуальные протоколы и практические рекомендации по ведению беременных с онкогематологическими заболеваниями и неопухолевыми заболеваниями системы крови, разработанные ведущими специалистами Центра на основании собственного опыта и общемировых данных.

© ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 2024 (текст)

© Издательский дом «Практика», 2024 (оформление)

ISBN 978-5-89816-200-9

Книга посвящается академику В. Г. Савченко

Коллектив авторов



«Пессимистическая общеонологическая доктрина (прерывание беременности на любых сроках при диагностике опухолевого заболевания) неприемлема при острых лейкозах, как, впрочем, и при других гемобластозах».

В. Г. Савченко. «Острые лейкозы и беременность — некоторые постулаты».

Терапевтический архив 2009; 81(7):5—7

«Как развивается мой ребенок? Так же, как и другие дети. Только лучше!»

Пациентка с хроническим миелоидным лейкозом



Содержание

Авторы	8
Сокращения и единицы измерения	13
Введение	17
Часть I. Общие вопросы ведения беременных с заболеваниями системы крови	19
<i>В. В. Троицкая, Е. Ю. Чельшева, Я. К. Мангасарова</i> Глава 1. Общие принципы проведения диагностики гематологических заболеваний во время беременности	21
<i>Г. М. Галстян, В. А. Новиков</i> Глава 2. Ультразвуковая диагностика поражений легких и плевры у беременных	27
<i>В. В. Троицкая, Е. Ю. Чельшева, Я. К. Мангасарова</i> Глава 3. Общие принципы терапии гемобластозов во время беременности	43
<i>О. А. Латышкевич, С. А. Махиня, Г. Г. Ходжаев, В. В. Троицкая</i> Глава 4. Особенности ведения беременных с заболеваниями системы крови	67
<i>Г. М. Галстян</i> Глава 5. Анестезиологическое обеспечение родов у пациенток с острыми лейкозами	73
Часть II. Опухолевые заболевания системы крови	81
<i>Е. Н. Паровичникова, В. В. Троицкая, Г. М. Галстян, О. А. Латышкевич, С. А. Махиня</i> Глава 6. Острые лейкозы и беременность	83
<i>Е. Ю. Чельшева, А. Г. Туркина</i> Глава 7. Хронический миелолейкоз и беременность	119
<i>М. А. Соколова, А. В. Кохно</i> Глава 8. Ph-негативные миелопролиферативные новообразования и беременность	139
<i>А. В. Кохно</i> Глава 9. Миелодиспластический синдром и беременность	161
<i>Е. А. Гилязитдинова, И. Н. Суборцева, Г. М. Галстян, А. Л. Меликян</i> Глава 10. Системный мастоцитоз и беременность	171

<i>Я. К. Мангасарова, Т. Н. Моисеева, Л. С. Аль-Ради, Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков</i>	
Глава 11. Лимфопролиферативные заболевания и беременность	177
Часть III. Неопухолевые заболевания системы крови	195
<i>Р. В. Пономарев, Е. А. Лукина</i>	
Глава 12. Железодефицитная анемия у беременных	197
<i>Н. В. Цветаева, О. Ф. Никулина, В. Д. Латышев, В. Н. Двирнык, Р. В. Пономарев</i>	
Глава 13. Аутоиммунная гемолитическая анемия и беременность	207
<i>Е. А. Михайлова, З. Т. Фидарова, А. В. Абрамова, А. В. Лучкин, В. В. Троицкая</i>	
Глава 14. Апластическая анемия и беременность	219
<i>А. Л. Меликян, Е. И. Пустовая</i>	
Глава 15. Первичная иммунная тромбоцитопения и беременность	226
<i>Г. М. Галстян, Е. Е. Клебанова</i>	
Глава 16. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и беременность	239
<i>Н. И. Зозуля, Е. В. Яковлева, О. С. Дмитриева</i>	
Глава 17. Наследственные коагулопатии и беременность	251
<i>Н. И. Зозуля, С. А. Васильев, О. В. Марголин</i>	
Глава 18. Тромбофилия и беременность	279
<i>Е. П. Сысоева, Р. В. Пономарев, Е. А. Лукина</i>	
Глава 19. Болезнь Гоше и беременность	290
Приложения. Информация о рисках применения препаратов для основной и сопроводительной терапии у беременных с гемобластозами	299
Приложение 1. Возможные риски для плода при применении основных противоопухолевых препаратов во время беременности	301
Приложение 2. Особенности применения антимикробных препаратов у беременных женщин	311
Приложение 3. Симптоматическая лекарственная терапия системного мастоцитоза во время беременности	317

Авторы

Абрамова Анастасия Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, врач-онколог дневного стационара онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Аль-Ради Любовь Саттаровна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог клиничко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Васильев Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, врач-гематолог клиничко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Галстян Геннадий Мартинович — доктор медицинских наук, заведующий отделением — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Гилязитдинова Елена Александровна — врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Горенкова Лилия Гамилевна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Двирнык Валентина Николаевна — кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клиничко-диагностической лабораторией — врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Димитриева Оксана Сергеевна — врач-гематолог клиничко-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Звонков Евгений Евгеньевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением — врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических

стволовых клеток, заведующий отделом лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Зозуля Надежда Ивановна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, заведующая отделением — врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Клебанова Елизавета Евгеньевна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, врач-гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кохно Алина Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая отделом диагностики и лечения гематологических заболеваний, заведующая отделением — врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и миелоидных неоплазий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Латышев Виталий Дмитриевич — заведующий отделением — врач-гематолог дневного стационара гематологии для больных с наследственными метаболическими заболеваниями ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Латышкевич Олег Александрович — кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Департамента здравоохранения г. Москвы, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г. М. Савельевой ДЗМ», доцент кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г. М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

Лукина Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом орфанных заболеваний, заведующая отделением — врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Лучкин Антон Владимирович — врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Мангасарова Яна Константиновна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением — врач-гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемо-

поэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Марголин Олег Викторович — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Махиня Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Меликян Анаит Левоновна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, заведующая отделением — врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Михайлова Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Моисеева Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением — врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Никулина Ольга Федоровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Новиков Вячеслав Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с кабинетом общего обезболивания, врач функциональной диагностики кабинета ультразвуковой диагностики и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Паровичникова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Пономарев Родион Викторович — кандидат медицинских наук, руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Пустовая Елена Игоревна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Соколова Манана Александровна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и миелоидных неоплазий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Суборцева Ирина Николаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, врач-онколог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Сысоева Елена Павловна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Троицкая Вера Витальевна — доктор медицинских наук, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, главный врач ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Туркина Анна Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, заведующая отделением — врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Фидарова Залина Таймуразовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, заведующая отделением — врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Ходжаев Геннадий Геннадьевич — врач акушер-гинеколог хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Цветаева Нина Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Чельшева Екатерина Юрьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических

заболеваний, врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Яковлева Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Сокращения и единицы измерения

АА	— апластическая анемия
АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АИГА	— аутоиммунная гемолитическая анемия
алло-ТГСК	— трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АСТ	— аспаратаминотрансфераза
АТ III	— антитромбин III
АТГ	— антитимочитарный глобулин
ауто-ТГСК	— трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
АФС	— антифосфолипидный синдром
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ	— бронхоальвеолярный лаваж
БВ	— болезнь Виллебранда
БГЛ	— большие гранулярные лимфоциты
БК	— бластный криз
БМО	— большой молекулярный ответ
БРВ	— безрецидивная выживаемость
ВА	— волчаночный антикоагулянт
в/в	— внутривенно (-ный)
ВВИГ	— внутривенный иммуноглобулин
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВКЛ	— волосатоклеточный лейкоз
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВТЭО	— венозные тромбоэмболические осложнения
г	— грамм
г., гг.	— год, годы
ГГТ	— гамма-глутамилтрансфераза
Г-КСФ	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГПБ	— гематоплацентарный барьер
ГСК	— гемопоэтические стволовые клетки
ГУС	— гемолитико-уремический синдром
ДВККЛ	— диффузная В-крупноклеточная лимфома
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДМЖП	— дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	— дефект межпредсердной перегородки
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДС	— дифференцировочный синдром

ед	— единица
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗФТ	— заместительная ферментная терапия
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИМТ	— индекс массы тела
ИП	— истинная полицитемия
ИСТ	— иммуносупрессивная терапия
ИТК	— ингибиторы тирозинкиназы
ИТП	— иммунная тромбоцитопения
ИФН	— интерферон
кг	— килограмм
кДа	— килодальтон
КПК	— концентрат протромбинового комплекса
КТ	— компьютерная томография
КТГ	— кардиотокография
л	— литр
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛПЗ	— лимфопролиферативное заболевание
ЛХ	— лимфома Ходжкина
м	— метр
мг	— миллиграмм
МДС	— миелодиспластический синдром
МЕ	— международная единица
Ме	— медиана
мин	— минута
мкг	— микрограмм
мл	— миллилитр
млн	— миллион
мм	— миллиметр
мм рт. ст.	— миллиметр ртутного столба
МНО	— международное нормализованное отношение
МО	— молекулярный ответ
МОБ	— минимальная остаточная болезнь
МПН	— миелопролиферативные новообразования
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НМГ	— низкомолекулярные гепарины
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НТЖ	— насыщение трансферрина железом
НФГ	— нефракционированный гепарин
НХЛ	— неходжкинские лимфомы
ОАК	— общий анализ крови
ОАС	— общий артериальный ствол
ОВ	— общая выживаемость

ОЖСС	— общая железосвязывающая способность сыворотки
ОЛЛ	— острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	— острый миелоидный лейкоз
ОПЛ	— острый промиелоцитарный лейкоз
ПВ	— протромбиновое время
ПГО	— полный гематологический ответ
ПМВКЛ	— первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
ПМФ	— первичный миелофиброз
ПНГ	— пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПР	— полная ремиссия
ПТИ	— протромбиновый индекс
ПЦО	— полный цитогенетический ответ
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
СГЯ	— синдром гиперстимуляции яичников
СЗП	— свежезамороженная плазма
СКВ	— системная красная волчанка
СМ	— системный мастоцитоз
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
СРТ	— субстратредуцирующая терапия
сут	— сутки
ТГВ	— тромбоз глубоких вен
ТГСК	— трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТК	— тучные клетки
ТКМ	— трансплантация костного мозга
ТМА	— тромботическая микроангиопатия
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТТП	— тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТЭГ	— тромбоэластография
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФА	— фаза акселерации
ФЛ	— фолликулярная лимфома
ФЭГДС	— фиброэзофагогастродуоденоскопия
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ХЛЛ	— хронический лимфолейкоз
ХМЛ	— хронический миелолейкоз
ХТ	— химиотерапия
ХФ	— хроническая фаза
ЦНС	— центральная нервная система
ч	— час
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЩФ	— щелочная фосфатаза

ЭКГ	— электрокардиография (электрокардиограмма)
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭТ	— эссенциальная тромбоцитемия
ADAMTS13	— протеаза, расщепляющая фактор Виллебранда (A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin type 1 repeats, member 13)
ag-vWF	— антиген фактора фон Виллебранда
ATO	— триоксид мышьяка
ATRA	— полностью транс-ретиноевая кислота
CD	— кластер дифференцировки
EGIL	— Европейская группа по иммунологическому описанию лейкозов (European Group of Immunological Classification of Leukemias)
ELN	— Европейская сеть по изучению лейкозов (European Leukemia Net)
ELTS	— прогноз долгосрочной выживаемости больных ХМЛ
FDA	— Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration)
FI—XIII	— факторы свертывания I—XIII
FISH	— флюоресцентная гибридизация in situ
Hb	— гемоглобин
HELLP	— гемолиз (hemolysis), повышение активности печеночных ферментов (elevated liver function tests), тромбоцитопения (low platelets)
Ig	— иммуноглобулины
MCH	— среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	— средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MCV	— средний эритроцитарный объем
NCCN	— Национальная онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network)
Ph	— филадельфийская хромосома
PLLR	— правила маркировки лекарственных средств, применяемых при беременности и лактации (pregnancy and lactation labeling rule)
SpO ₂	— насыщение кислородом гемоглобина
T-reg	— T-регуляторные клетки
T3	— трийодтиронин
T4	— тироксин
T-БГЛЛ	— лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов
vWF	— фактор фон Виллебранда

Введение

Ведение беременных с заболеваниями системы крови является ярким примером медицины «критических решений», междисциплинарного взаимодействия и реализацией гуманистических идеалов врачебной деятельности.

Разработка рекомендаций для беременных с гемобластозами имеет особые сложности в связи с тем, что беременность в сочетании с онкогематологическим заболеванием — довольно редкое событие и накопление данных происходит в течение многих лет. Кроме того, из-за этических ограничений беременные пациентки не включаются в проспективные рандомизированные исследования. В связи с этим тактика ведения беременных при многих гемобластозах не разработана или базируется на результатах наблюдательных исследований, описании серий клинических случаев и опыте отдельных экспертов или клиник. В последние годы отмечается некоторая тенденция к увеличению частоты сочетания случаев беременности и лейкозов или лимфом. Это может быть связано как с увеличением возраста беременных женщин, так и с улучшением прогноза на фоне применения эффективных схем терапии.

При гематологических заболеваниях опухолевой природы на первый план выходит непростой выбор по сохранению или прерыванию беременности, при котором терапевтические решения и выполнение рекомендаций врача невозможны без понимания пациенткой имеющихся рисков в конкретной клинической ситуации. Эффективность современной терапии многих гемобластозов (включая острые и хронические лейкозы, лимфомы) достаточно высока, что позволяет прогнозировать достижение ремиссии заболевания у значительного числа больных. Однако чаще всего беременных женщин волнует не только возможность прогрессии болезни и сохранение собственной жизни, но и влияние химиотерапевтического лечения на плод в случае проведения лечения в период беременности и риски рождения ребенка с пороками развития.

Общие принципы выбора диагностических мероприятий, терапевтических и хирургических вмешательств во время беременности при гемобластозах имеют свои особенности, с учетом минимизации рисков для плода. Оптимальной является стратегия сохранения двух жизней — концепция, сформулированная академиком В. Г. Савченко, которая лежит в основе протоколов, представленных в этой книге. Накопленный за последние десятилетия опыт позволяет с уверенностью говорить о том, что проведение химиотерапии в II—III триместре беременности при острых лейкозах и агрессивных лимфомах является

безопасным подходом, при котором отмечается рождение здоровых детей, а процент врожденных аномалий не отличается от общепопуляционных данных. Более того, в таких случаях прерывание беременности не только нецелесообразно, но и может быть опасно для матери и привести к развитию осложнений, которые помешают терапии и могут быть жизнеугрожающими. Для гемобластозов с относительно медленным развитием (например, индолентные лимфомы) либо в случае беременности в период ремиссии заболевания (лимфогранулематоз, хронический миелолейкоз) противоопухолевая терапия может не потребоваться — безусловно, при условии тщательного мониторинга и при достаточном контроле состояния опухоли. Понимание баланса необходимости проведения специфической терапии и возможности наблюдения без лечения в этих случаях особенно важно.

Для неопухолевых гематологических заболеваний определяющими в тактике ведения беременных являются особенности патофизиологических изменений и возможность осуществления терапевтических воздействий при каждой конкретной нозологии. Заболевания системы крови неопухолевой природы довольно часто могут быть жизнеугрожающими. В книге представлены рекомендации по ведению беременных с тромбофилиями, наследственными коагулопатиями, идиопатической тромбоцитопенией, тромботической тромбоцитопенической пурпурой, а также с апластической анемией и другими анемиями различного генеза. Беременность при этих заболеваниях, в обязательном порядке, необходимо вести совместно с гематологами. Отдельный интерес представляют рекомендации по ведению беременных при редко встречающихся в практике гематолога генетически обусловленных заболеваниях — таких как болезнь Гоше.

Разработка подходов терапии как опухолевых, так и неопухолевых заболеваний системы крови у беременных учитывает многие аспекты, которые касаются не только клинических проявлений основного заболевания, но и значительного спектра возможных осложнений и симптомов. Кроме того, важно принимать во внимание не только медицинские, но и социальные и этические аспекты. В связи с этим ведение беременных с заболеваниями системы крови должно осуществляться мультидисциплинарной командой, включающей акушеров-гинекологов, хирургов, анестезиологов-реаниматологов, неонатологов, генетиков, психологов. Помимо возможности эффективного контроля заболевания, получения длительных ремиссий и полного излечения у значительной доли пациентов, улучшение качества жизни пациентов и возможность вести полноценный образ жизни, иметь семью и здоровых детей являются актуальными целями современной терапии гематологических заболеваний.

Часть I

**Общие вопросы ведения
беременных с заболеваниями
системы крови**

Глава 1.

Общие принципы проведения диагностики гематологических заболеваний во время беременности

Физиологические изменения в общем анализе крови во время беременности

Беременность вызывает глубокую перестройку материнской физиологии. Недооценка ряда симптомов у матери и неправильная интерпретация результатов лабораторных исследований могут привести к неверной и запоздалой диагностике заболеваний системы крови.

Ранняя диагностика острых лейкозов при беременности может быть довольно сложной задачей с учетом того, что у здоровых беременных могут наблюдаться такие симптомы, как одышка, недомогание, при этом в гемограмме может определяться анемия, а в ряде случаев — тромбоцитопения, лейкоцитоз.

Анемия является одним из характерных лабораторных изменений во время беременности. За счет увеличения объема плазмы примерно на 50% к III триместру возникает гиперволемия, которая может приводить как к перегрузке сердечно-сосудистой системы, так и, с учетом менее интенсивной продукции эритроцитов, чем увеличение объема жидкости, к физиологической анемии разведения [1].

Кроме того, во время беременности и родов происходит увеличение выработки лейкоцитов; при этом в формуле крови может отмечаться

сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и метамиелоцитов [2, 3]. Стандартов диапазона нормальных значений лейкоцитов у беременных нет. В ретроспективном исследовании, включавшем 1000 беременных женщин, описан диапазон количества лейкоцитов $5\text{--}13 \times 10^9/\text{л}$ с дальнейшим увеличением до $5,3\text{--}25,3 \times 10^9/\text{л}$ [3]. Подобная «лейкемоидная реакция» может стать поводом для направления беременных к гематологу с целью исключения миелопролиферативного заболевания. В некоторых случаях, по нашему собственному опыту, сочетание умеренно выраженного лейкоцитоза и повышение уровня тромбоцитов были первыми признаками, которые позволили заподозрить хронический миелолейкоз, и этот диагноз был подтвержден при дальнейшем обследовании. Безусловно, обнаружение бластных клеток в анализе периферической крови всегда должно являться поводом для дообследования и исключения гемобластоза.

Количество тромбоцитов во время беременности несколько снижается из-за гемодилуции, повышенного клиренса тромбоцитов и их секвестрации в плаценте, однако все же находится в пределах нормальных значений ($150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$). Гестационная тромбоцитопения (количество тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$) встречается в $5\text{--}11\%$ случаев беременности в III триместре, обычно не сопровождается тяжелым геморрагическим синдромом и самостоятельно купируется после родов [4, 5]. Снижение количества тромбоцитов во время беременности менее $80\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ должно явиться поводом для дифференциальной диагностики причины тромбоцитопении.

Особенности выполнения клинико-диагностических методов исследования во время беременности

В целом объем и правила обследования пациенток с гемобластозами, диагностированными во время беременности, не должны отличаться от таковых в общей популяции пациентов с этими заболеваниями [6].

Диагностика гемобластозов требует выполнения аспирации костного мозга для проведения ряда исследований (морфологического, цитогенетического, молекулярно-генетического, цитохимического, иммунофенотипирования). Биопсия костного мозга является безопасной процедурой, которую можно проводить во время беременности, не нанося вреда плоду [7, 8]. При выполнении пункции костного мозга и других диагностических процедур используют местную анестезию.

Для диагностики лимфом во время беременности проводится биопсия лимфатических узлов. Гетерогенность лимфом требует включения

в диагностическую панель различных методов исследования: гистологического, иммуногистохимического, цитогенетического и молекулярного. Точная верификация варианта лимфомы принципиально важна, так как от этого зависит стратегия ведения беременной и выбор лечения. В связи с этим биопсия периферического лимфоузла должна быть эксцизионной. Игольная биопсия при наличии периферической лимфоаденопатии **не используется**. Процедуру выполняют под местной или общей анестезией. Выбор анестезиологического пособия определяется локализацией опухоли индивидуально в каждом конкретном случае.

При необходимости во время беременности возможно выполнение спленэктомии с диагностической и, нередко, с лечебной целью в II триместре беременности. Для выполнения биопсии опухоли или лимфоузла с локализацией в средостении, брюшной полости, забрюшинном пространстве используют общую анестезию.

Беременность также не является противопоказанием к проведению трепанобиопсии, но есть технические нюансы проведения манипуляции, которые связаны с физиологическими изменениями в организме и невозможностью находиться на животе. В период беременности трепанобиопсию проводят в области задневерхней ости правой или левой подвздошных костей. Пациентку устраивают лежа на боку на высокой кушетке, ноги согнуты в коленях и приведены к груди, спина несколько согнута. Также манипуляцию можно выполнять в положении лежа на спине; в этом случае трепанобиопсию выполняют из передневерхней ости подвздошной кости.

Противопоказаний и технических особенностей выполнения люмбальной пункции у беременной также нет. Спинномозговая пункция у беременной проводится в положении лежа на правом боку или сидя. При наличии показаний с целью профилактики или лечения нейролейкемии интратекально вводят только цитарабин, 30 мг, и дексаметазон, 4 мг. Метотрексат противопоказан.

Имеется ряд ограничений и особенностей при проведении инструментального обследования беременных женщин.

Используемые в рутинной клинической практике рентгенологические методы обследования при беременности приводят к облучению плода, что может оказать тератогенный и канцерогенный эффекты на плод [9]. Наибольший риск тератогенного эффекта отмечается при облучении на 8—15-й неделе гестации при дозах от 20 рад и выше. Такие дозы при рентгенологическом обследовании получить невозможно, так как тератогенный эффект проявляется только при очень больших дозах облучения (отмечен после атомной бомбардировки).

Однако канцерогенный эффект рентгенологического облучения возможен при значительно меньших дозах. При этом риск канцероген-

неза, вызванного облучением, значительно выше у детей, чем у взрослых. С помощью математической модели показано [10], что даже малые дозы облучения плода во время диагностических процедур повышают риск развития лейкоза у детей в 50 раз. Установлено, что облучение плода в дозах 1—2 рад повышает риск развития лейкоза у него в 1,5—2 раза и составляет 1 на 2000 детей, подвергшихся облучению в утробе матери. Такие дозы уже возможно получить при повторных рентгенологических обследованиях матери (табл. 1).

Таблица 1. Дозы облучения плода при радиологических исследованиях у матери

Процедура	Доза облучения
Рентгенография грудной клетки в 2 проекциях	20—70 мрад
Рентгенография брюшной полости	100 мрад
Экскреторная урография	≥ 1 рад
Рентгенография тазобедренного сустава	200 мрад
Маммография	7—20 мрад
Рентгенологическое исследование пассажа бария по тонкой кишке	2—4 рад
КТ головы	≤ 1 рад
КТ грудной клетки	≤ 1 рад
КТ органов брюшной полости или позвоночника	3,5 рад
КТ — компьютерная томография.	

Наименьшее лучевое воздействие на плод среди всех рентгенологических методов оказывает рентгенография грудной клетки. Однако, с учетом того, что в период нейтропении пневмония протекает без нейтрофильной инфильтрации легочной ткани, рентгенография не всегда позволяет диагностировать патологию легких. Чувствительность рентгенографии органов грудной клетки для выявления пневмонии различной этиологии составляет лишь 44% от компьютерной томографии (КТ) [8]. КТ является «золотым стандартом» для визуализации поражений легких у больных гемобластозами [11, 12]. Однако при повторных исследованиях доза облучения может представлять опасность для плода.

Беременность является абсолютным противопоказанием к применению позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ).

Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) не противопоказано во время беременности и лактации [13].

Также нет противопоказаний для использования ультразвуковых исследований (УЗИ), в том числе для диагностики легочных пораже-

ний. УЗИ легких позволяет диагностировать пневмонию, пневмоторакс, отек легких, фиброз, ателектаз, абсцессы, величину плеврального выпота, оценивать величину внесосудистой воды легких, подбирать параметры искусственной вентиляции легких [14, 15—17]. Чувствительность УЗИ легких для выявления альвеолярной консолидации, которая появляется в результате заполнения альвеол жидкостью, составляет 90%, а специфичность — 98% [18]. УЗИ легких также является более чувствительным и специфичным методом диагностики альвеолярно-интерстициального синдрома (при остром респираторном дистресс-синдроме, кардиогенном отеке легких, пневмонии, хронических интерстициальных заболеваниях), чем рентгенография легких [19—22]. С помощью УЗИ легких возможно безопасно выполнять исследование у беременных женщин в динамике с необходимой частотой.

Литература

1. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM et al. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(2):177—187.
2. Kuvin SF, Brecher G. Differential neutrophil counts in pregnancy. *N Engl J Med* 1962; 266:877—878.
3. Sivasankar R, Kumar RA, Baraz R, Collis RE. The white cell count in pregnancy and labour: a reference range. *J Matern Fetal Neonat Med* 2015; 28(7): 790—792.
4. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017; 130(21):2271—2277.
5. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR et al. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med* 2018; 379(1):32—43.
6. Schmidt CWP, Otoni KM (editors). *Chemotherapy and pharmacology for leukemia in pregnancy*. Cham: Springer International Publishing; 2021. 220 p.
7. Weisz B, Meirou D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(5):889—902.
8. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood* 2014; 123(7):974—984.
9. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104(3): 647—651.
10. Bross ID, Natarajan N. Genetic damage from diagnostic radiation. *JAMA* 1977; 237(22):2399—2401.
11. Готман Л. Н., Костина И. Э., Вишневская Е. С. Возможности компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике поражений легких после трансплантации костного мозга при заболеваниях системы крови. *Терапевтический архив* 2004; 76(4):45—50.

12. Gruson D, Hilbert G, Vargas F et al. Usefulness of computed tomography in early detection of pneumonia in leukopenic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27(2):444.
13. Little JT, Bookwalter CA. Magnetic resonance safety: pregnancy and lactation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2020; 28(4):509—516.
14. Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K et al. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med* 2011; 37(9):1488—1493.
15. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit Care* 2007; 11(1):205.
16. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(3):341—347.
17. Baldi G, Gargani L, Abramo A et al. Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: a pilot study. *Intensive Care Med* 2013; 39(1):74—84.
18. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: The BLUE protocol. *Chest* 2008; 134(1):117—125.
19. Галстян Г. М., Новиков В. А., Троицкая В. В. и др. Диагностика пневмонии с помощью ультразвукового исследования легких у беременных с опухолевыми заболеваниями системы крови. *Терапевтический архив* 2015; 87(1): 79—87.
20. Zieleskiewicz L, Lagier D, Contargyris C et al. Lung ultrasound-guided management of acute breathlessness during pregnancy. *Anaesthesia* 2013; 68(1):97—101.
21. Giannella L, Catania A, Provaroni A et al. The value of chest ultrasound along with inflammatory biomarkers in the management of pneumonia in a non-compliant pregnant woman. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(9):1830—1832.
22. Xirouchaki N, Georgopoulos D. The use of lung ultrasound: A brief review for critical care physicians and pneumonologists. *Pneumon* 2007; 20(2):134—141.

Глава 2.

Ультразвуковая диагностика поражений легких и плевры у беременных

Общие сведения

Применение ультразвука в медицинской диагностике связано с возможностью получения изображения внутренних органов и структур. Основой метода является взаимодействие ультразвука с тканями тела человека [1]. В отличие от электромагнитных волн для распространения звука необходима среда. Ультразвуковой диапазон начинается от 20 000 Гц. На способность получения изображения влияет множество параметров среды исследуемого объекта, таких как акустическое сопротивление, отражение и т. д. [1]. Воздух мешает проходить ультразвуку к тканям человека. Для улучшения проведения ультразвука в ткани используют соединительные среды — гель. Для получения ультразвука используют трансдьюсер, в котором установлен пьезоэлемент. Пьезоэлемент преобразует электрическую энергию в энергию ультразвука. При поступлении электрического тока пьезоэлемент начинает с высокой частотой сжиматься и расширяться, генерируя ультразвуковые волны. Возвращающиеся сигналы вызывают колебание пьезоэлемента и появление на его гранях электрического тока, который анализируется компьютером и преобразуется в изображение [1, 2].

Ультразвуковые методы диагностики широко применяются в различных областях медицины. Появление компактных, портативных,

легких в использовании ультразвуковых аппаратов ускорило их использование врачами разных специальностей [3]. На протяжении многих лет легкие были исключены из числа органов, подлежащих ультразвуковому исследованию (УЗИ), так как считалось [1], что воздушную легочную ткань практически невозможно визуализировать.

В 1961 г. американские исследователи [4], заполнив физиологическим раствором изолированные легкие собак, установили, что часть легких, которая оставалась воздушной, рассеивала ультразвуковые лучи, в то время как заполненные физиологическим раствором участки легких отражали ультразвуковые лучи. В 1986 г. ветеринар N. W. Rantanen, диагностировал пневмоторакс у лошади [5], а в 1987 г. K. Wernecke и соавт. [6] описали ультразвуковые признаки пневмоторакса у людей

При ателектазе, отеке легких, пневмонии, фиброзе в легочной ткани происходит утолщение межальвеолярных перегородок, возникает зона воспалительной инфильтрации, альвеолы заполняются экссудатом, что создает условия для отражения ультразвукового луча [3, 7, 8], что и было замечено в 90-х годах прошлого столетия группой французских врачей под руководством D. Lichtenstein [9], которые впервые диагностировали и описали отек легких с помощью ультразвука. С тех пор УЗИ стало применяться для диагностики поражения легких врачами разных специальностей [9—13].

«Золотым стандартом» диагностики поражений легких считается компьютерная томография (КТ) [14]. Однако применение КТ у беременных ограничено. Рентгенологические исследования приводят к облучению плода. Облучение оказывает на плод тератогенный и канцерогенный эффекты, вызывает мутации в эмбриональных клетках [15]. Наибольший риск тератогенного эффекта отмечается при облучении на 8—15-й неделе гестации при дозах от 20 рад и выше. Такие дозы невозможно получить при рентгенологическом обследовании. По мнению Американского общества акушеров и гинекологов, однократная диагностическая рентгенологическая процедура не приводит к тератогенному эффекту. Если в течение беременности планируются неоднократные рентгеновские исследования, то стоит рассмотреть альтернативные варианты исследования легких: УЗИ или МРТ легких [15].

УЗИ легких имеет ряд преимуществ перед КТ. УЗИ легких позволяет получать представление о состоянии легочной ткани в отличие от КТ не в виде статического изображения, а в реальном времени, когда видны скольжение листков плевры, динамичная бронхограмма, функция диафрагмы, участие отдельных зон легкого в акте дыхания [14]. Неинвазивность, быстрота выполнения, точность, доступность, мобильность, отсутствие необходимости в транспортировке больных позво-

ляют рассматривать УЗИ легких как прикроватный метод диагностики. Использование УЗИ для выяснения объема и характера поражения легких позволяет повысить скорость и эффективность диагностики пневмонии [16].

УЗИ легких у беременных имеет ряд особенностей. В зависимости от срока беременности изменяются анатомические ориентиры для сканирования. Купол диафрагмы при увеличении срока беременности поднимается и точки исследования базальных отделов находятся не в пятом и шестом, а во втором и в третьем межреберьях. Учитывая, что базальные отделы легких сдавлены снизу диафрагмой, при сканировании легких в базальных отделах можно увидеть динамичную бронхограмму и единичные В-линии.

Выбор датчика

Для получения оптимального изображения объектов на разной глубине в грудной полости лучше иметь два разных по форме датчика с различным набором частот и соответственно функциональным назначением: для получения общей картины патологических изменений и визуализации глубоко расположенных объектов (например, ателектаз, долевая пневмония) применяют датчик с частотой 3—5 МГц, а для изучения поверхностных структур (плевра, мягкие ткани грудной стенки) применяют датчик с частотой 7—10 МГц [16].

Техника проведения ультразвукового исследования

УЗИ легких выполняют в положении больного сидя, полулежа, лежа на спине, лежа на боку [16—18]. Грудная клетка мысленно делится на переднюю, латеральную и заднюю сканируемые области. Передняя область начинается от грудины и продолжается до передней аксиллярной линии. Латеральная область располагается между передней и задней аксиллярной линиями. Задняя область ограничивается задней аксиллярной линией и позвоночником (рис. 1). В рекомендациях по УЗИ легких предложено делить грудную клетку на 8 регионов — верхний и нижний регионы на передней поверхности грудной клетки и верхний и нижний регионы латеральной поверхности грудной клетки с каждой стороны. Рекомендовано сканировать 28 межреберных промежутков для полной количественной оценки патологического процесса, в экстренных ситуациях разрешается сканировать только по два региона на передней и боковой поверхности грудной клетки [16].

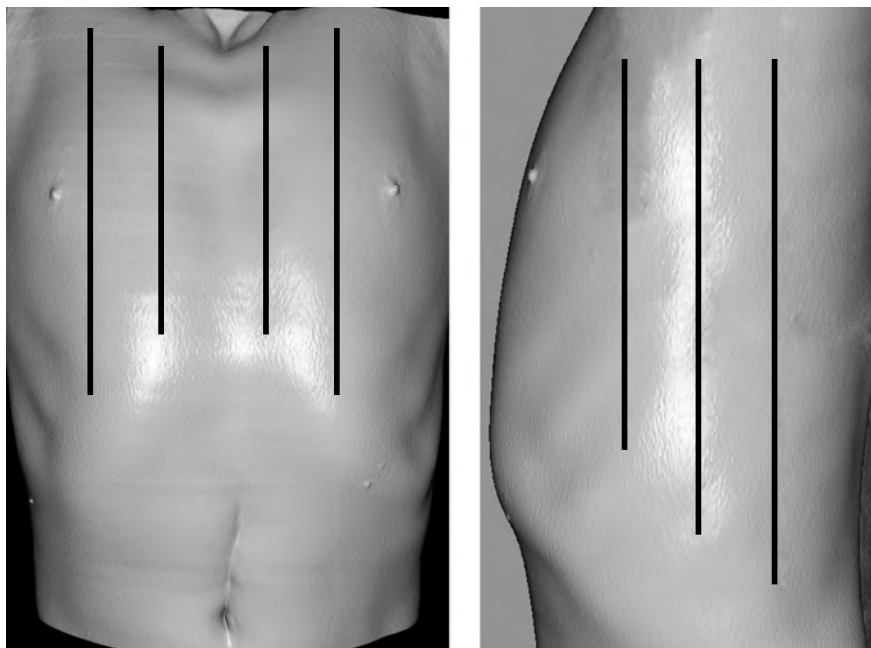


Рисунок 1. Места установки ультразвукового датчика (здесь и далее — все рисунки авторские).

Датчик устанавливают перпендикулярно грудной клетке в межреберном промежутке. Метка датчика располагается по направлению к голове.

Ультразвуковые признаки поражений легких

При сканировании здорового легкого визуализируются: кожа, мягкие ткани, ребра, париетальный и висцеральный листки плевры [17, 18]. При нормальной воздушности легких ультразвук быстро угасает, отражаясь от воздуха в альвеолах. На ультразвуковой картинке визуализируют А-линии (рис. 2, 3). А-линии могут быть как в норме, так и при патологии (пневмоторакс). А-линии представляют собой артефакт реверберации (множественные отражения сигнала от сред) от кожи и париетальной плевры. Выглядят как горизонтальные прямые гиперэхогенные линии. Учитывая, что ультразвук рассеивается в воздушной среде легких, на экране монитора за А-линиями никакого изображения нет [17, 18].

Выделяют признак «летучая мышь» (the bat sign) (рис. 3), который можно выявить, размещая датчик вертикально в межреберном про-

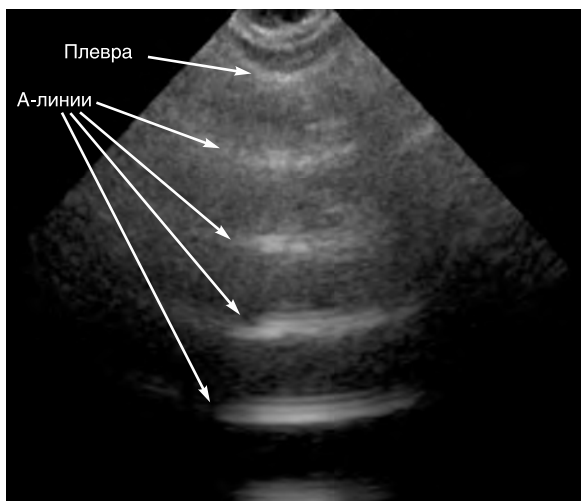


Рисунок 2. Изображение «нормального» воздушного легкого. А-линии указаны стрелками (сканирование датчиком 1–5 МГц).

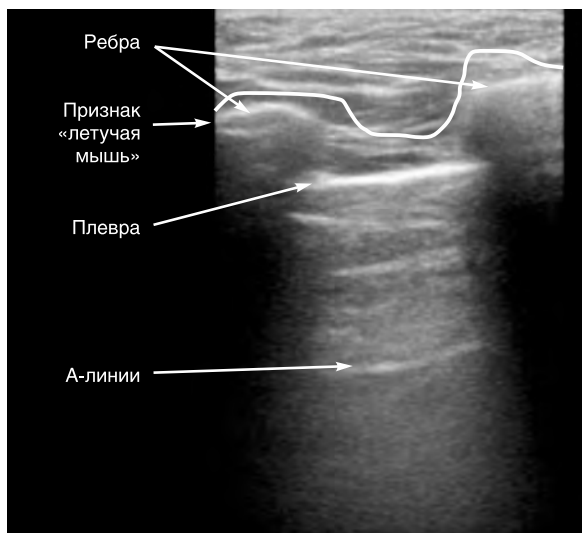


Рисунок 3. Признак «летучая мышь» и А-линии при УЗИ. Изображение формируется тенью от двух ребер, видны линия плевры и А-линия (сканирование датчиком 10–15 МГц).

странстве [17]. При этом видны верхние и нижние ребра, изогнутые как лук, соединяющая их плевральная линия, расположенная под ребрами. Этот знак отсутствует при пневмотораксе.

Скольжение легкого [16—18] (lung sliding) — это ритмичное, синхронное с дыханием движение висцеральной плевры. Присутствует в нормальных легких. Скольжение максимально в нижних легочных полях. При скольжении легкого в М-режиме наблюдается характерный признак «морской берег» (рис. 4). Скольжение легкого становится неопределенным при эмфиземе легких, исчезает при пневмотораксе, ателектазе, плевральном фиброзе и при апноэ.

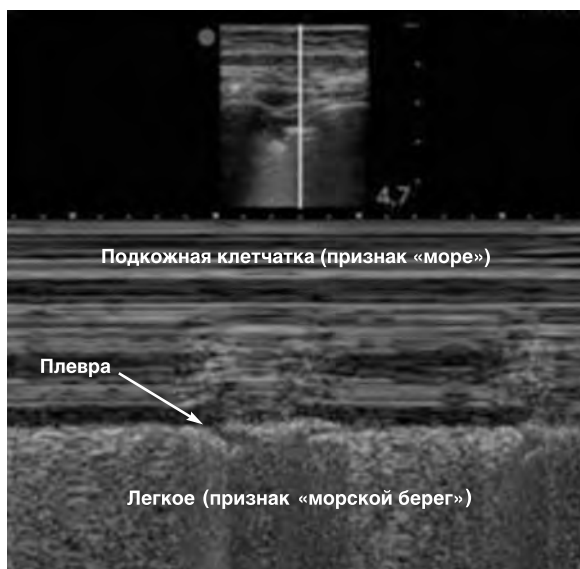


Рисунок 4. Ультразвуковая картина сканирования легких в норме: М-режим.

В норме можно увидеть единичные В-линии — гиперэхогенные линейные вертикальные артефакты (рис. 5) [16]. В-линии определяют как вертикальные гиперэхогенные артефакты реверберации, которые начинаются от плевры (ранее описаны как «хвосты кометы»), распространяются до нижней части экрана не исчезая и в реальном масштабе времени двигаются синхронно со «скольжением легкого», напоминающая лазерный луч. В норме их количество не превышает трех в одной точке исследования. Имеют вид тонкого луча. В-линии в норме не сливаются между собой и расстояние между ними у плевры более 7 мм [16, 17].

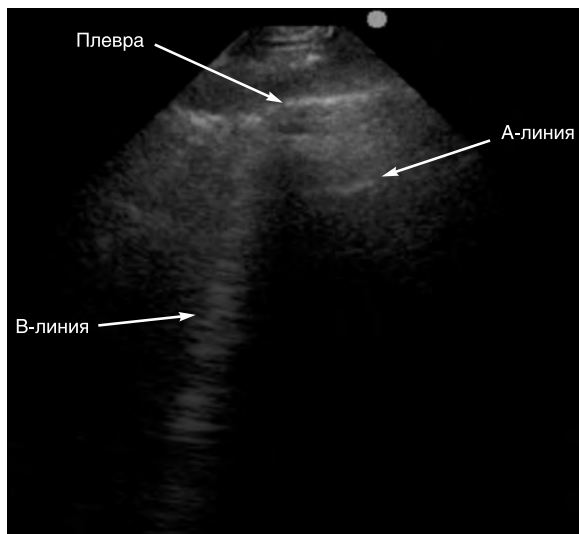


Рисунок 5. В-линия при УЗИ легких в норме (сканирование датчиком 1—5 МГц).

Консолидация

Когда воздушность легкого на фоне воспалительной консолидации, ателектаза или других причин полностью исчезает, то ультразвук в легких начинает отражаться от безвоздушной ткани, этот признак характеризуют как «консолидация» [16—18]. Консолидация (рис. 6) при УЗИ является собирательным понятием и может быть обусловлена пневмонией, тромбоэмболией легочной артерии, новообразованием с метастазами, ателектазом легкого, коллапсом легкого, контузией легкого. Альвеолярная консолидация появляется в результате заполнения жидкостью альвеол, от которых отражается ультразвуковой сигнал. При этом вместо обычного воздушного барьера наблюдаются эхоструктуры, напоминающие печеночную паренхиму (воздушная бронхограмма).

Область консолидации на УЗИ может быть различной по объему. Консолидировано может быть и все легкое (рис. 6, А). Небольшие зоны консолидации окружены неровной, рваной границей зоны консолидации. Вокруг зоны консолидации может быть и инфильтрированная ткань легкого с В-линиями, и нормальная воздушная ткань с А-линиями, плевральный выпот (рис. 6, Б). Внутри зоны консолидации определяется признак бронхограммы — белые гиперэхогенные

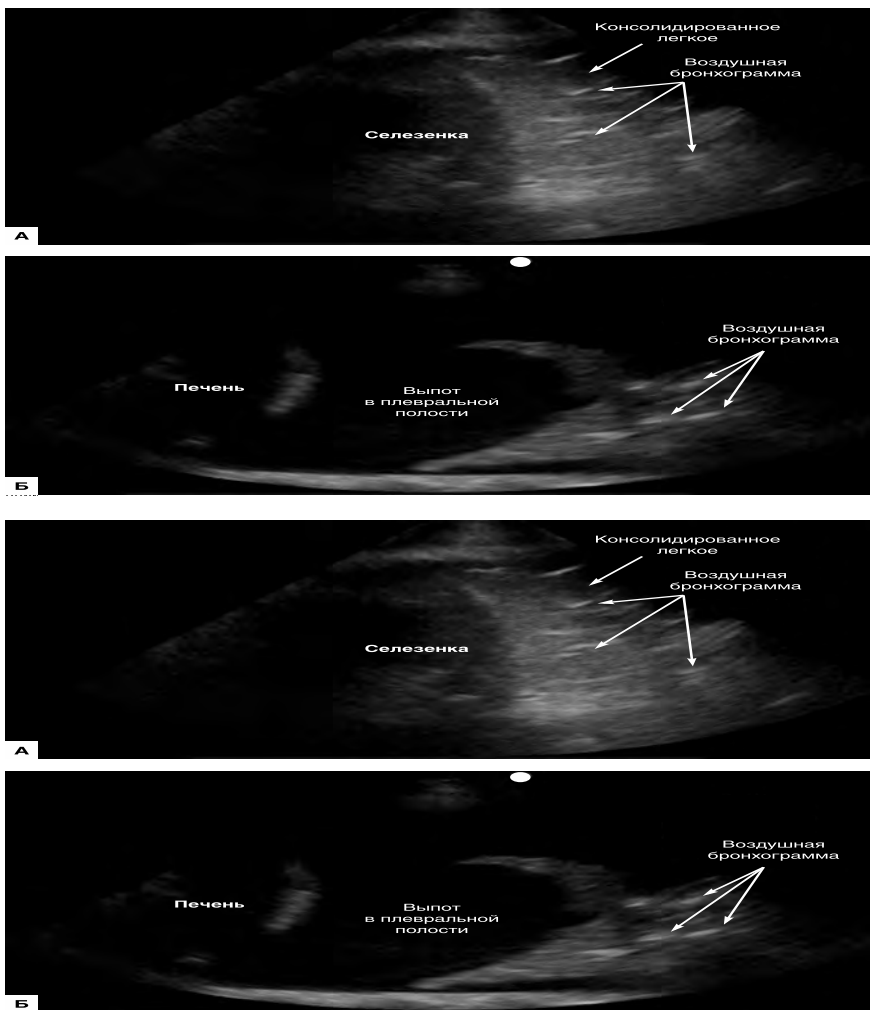


Рисунок 6. Ультразвуковой признак консолидации легких. Белые точки внутри консолидации (отмечены стрелками) — воздушная бронхограмма. А — пневмония с воздушной бронхограммой. Б — ателектаз легкого; воздушная бронхограмма (показано стрелочками).

пятна, которые возникают из-за наличия воздуха в бронхиолах. Бронхограмма может быть динамичной (во время вдоха пятна появляются, во время выдоха исчезают) или статичной (пятна не меняются при дыхании). Динамичная бронхограмма, является результатом движения

воздуха от крупных бронхов к периферическим во время вдоха, что проявляется исчезновением гиперэхогенных затемнений во время дыхания. Когда во время дыхания не происходит исчезновения гиперэхогенных затемнений, такая бронхограмма называется статичной. При статичной бронхограмме отсутствует движение воздуха в бронхах [16—18].

Для пневмонии характерна динамичная бронхограмма [17] (чувствительность 61%, специфичность 94%). При ателектазах обычно выявляется статичная бронхограмма [17].

Альвеолярно-интерстициальный синдром

Ультразвуковыми признаками альвеолярно-интерстициального синдрома, возникающими при остром респираторном дистресс-синдроме, кардиогенном отеке легких, пневмониях различной этиологии, хронических интерстициальных заболеваниях, являются В-линии (рис. 7), которые также называют «хвостом кометы», «ракетой легких» [16—18]. В присутствии двух параллельных поверхностей с высокой отражающей способностью (утолщенные интралобулярные септы, которые находятся на поверхности висцеральной плевры) эхосигнал, полученный от первичного пучка ультразвука, может быть многократно отражен перед его фиксацией датчиком, в результате на экране отображаются множественные эхосигналы — В-линии, то есть вертикальные гиперэхогенные артефакты, которые начинаются от плевры и продолжаются до конца экрана, двигаясь синхронно с вдохом и выдохом. Если имеются А-линии, то В-линии располагаются поверх них. В случае если выявляется несколько В-линий, то измеряется расстояние между ними у самого начала их отхождения от плевры. При альвеолярно-интерстициальном синдроме расстояние между В-линиями составляет 7 мм и менее. При расстоянии между В-линиями менее 3 мм их называют В+ линиями или «ракеты легкого» (lung rockets). Выделяют также сливные В-линии. Множественные В-линии соответствуют КТ-картине интерстициального отека и «матового стекла» Количество В-линий, обнаруживаемых в одной точке исследования, коррелирует со степенью инфильтрации интерстиция. Имеются корреляции между количеством В-линий и массой легких, содержанием внесосудистой воды легких.

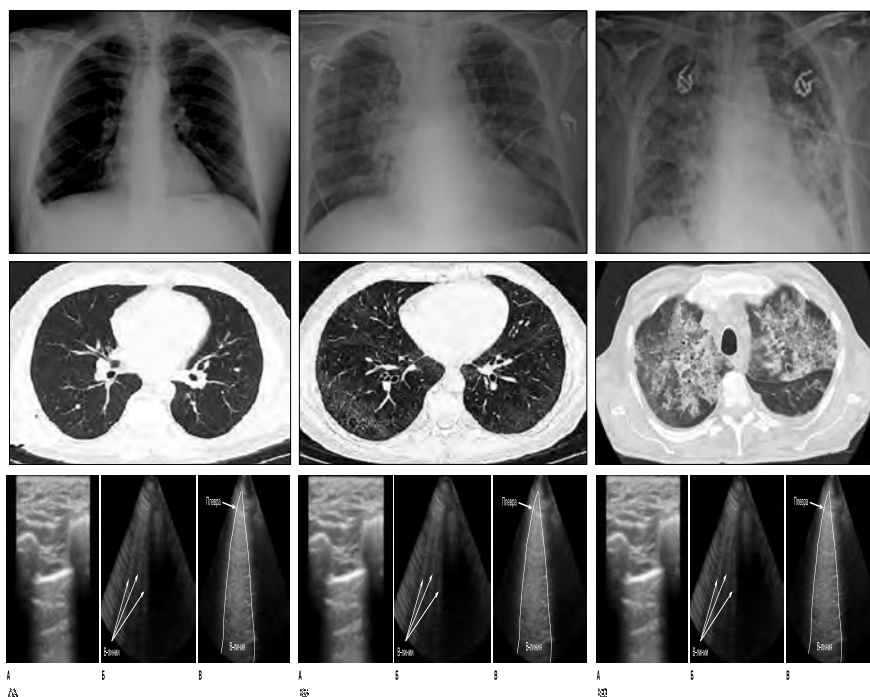


Рисунок 7. Степень инфильтрации, выявляемая при рентгенографии, КТ и УЗИ. А — «нормальное» легкое. Б — умеренно выраженная инфильтрация легких (расстояние между В-линиями у основания менее 7 мм). В — выраженная инфильтрация легких (сливные В-линии, на КТ изображается как «матовое стекло»).

Определение объема плеврального выпота

УЗИ позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять плевральный выпот, приближаясь по точности к КТ [16–18]. Ультразвуковая диагностика плеврального выпота значительно точнее рентгенологического исследования. Плевральный выпот визуализируется как анэхогенное пространство между париетальным и висцеральным листками плевры. Если выпот имеет анэхогенную структуру, то это в большинстве случаев трансудат, если эхогенность гомогенная или гетерогенная, то не исключается экссудат. В случае эмпиемы плевры или гемоторакса выпот имеет гетерогенную эхогенность. Когда клеточный состав оседает вниз, отмечается гипоэхогенный верхний слой и гиперэхогенный нижний слой. Можно также выявить септы в плевральной полости [18].

Объем плеврального выпота может быть определен с помощью одного из трех методов.

Первый метод [19] (рис. 8, А) — по паравертебральной линии отмечают две точки, ограничивающие выпот. Измеряется длина от верхней до нижней точки в сантиметрах (Lus). В конце выдоха посередине между этими точками в поперечном сечении в режиме стоп-кадра вручную проводится контур по границам плеврального выпота и измеряется выделенная площадь с помощью программного обеспечения ультразвукового аппарата (Aus). Полученное среднее число от трех последовательных измерений (Aus) умножается на длину от верхней до нижней точки:

$$\text{Объем плеврального выпота (мл)} = \text{Lus} \times \text{Aus}.$$

Второй метод [20] (рис. 8, Б) — объем плеврального выпота оценивается по величине сепарации листков плевры по заднеподмышечной линии в конце выдоха. Полученная величина в мм умножается на 20:

$$\text{Объем выпота (мл)} = 20 \times \text{расхождение листков плевры (мм)}.$$

Третий метод [21] (рис. 8, В) — исследование проводится в положении больного сидя. Измеряется расстояние от середины диафрагмы до висцеральной плевры в конце выдоха (D). Объем плеврального выпота рассчитывался по формуле:

$$\text{Объем (мл)} = 16 \times D \text{ (мм)}.$$

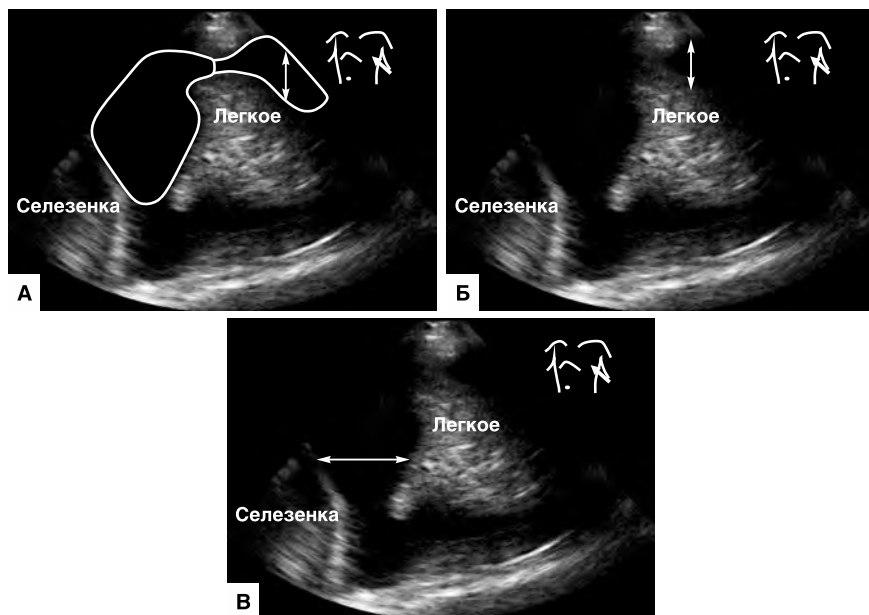


Рисунок 8. Определение объема плеврального выпота тремя способами. А — первый метод; Б — второй метод; В — третий метод (см. текст).

Ультразвуковая диагностика пневмоторакса

Для диагностики пневмоторакса применяют четыре признака: наличие «точки легкого», отсутствие «скольжения легкого», отсутствие В-линий, отсутствие пульсации легкого [16—18, 22].

Точка, в которой в В-режиме прекращается на экране «скольжение легкого», называется «точкой легкого» (lung point) и является границей между тканью легкого и пневмотораксом. В норме «точки легкого» не бывает. Отсутствие «скольжения легкого» не всегда характеризует пневмоторакс. Например, при обструкции дыхательных путей опухолью, инородным телом или при пневмонии, эмфиземе легких, при сращении листков плевры признак «скольжение легкого» может отсутствовать [16, 17].

При сканировании в М-режиме признаком пневмоторакса является появление вместо признака «морской берег» признака «штрихкод» (barcode sign) или признака «стратосфера» (рис. 9) [16—18].

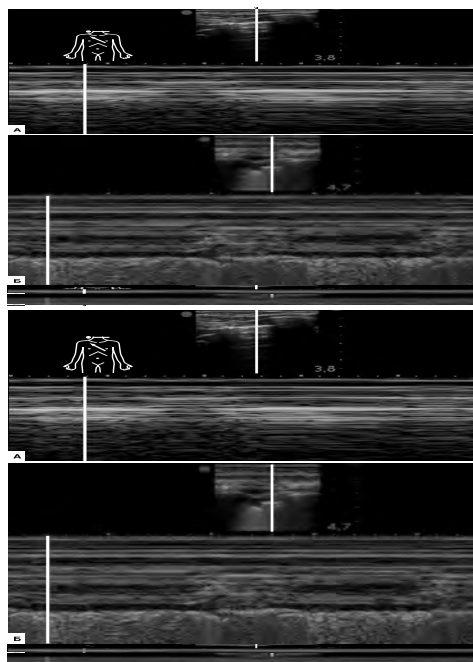


Рисунок 9. Ультразвуковая картина легких в М-режиме: А — у больного с пневмотораксом при сканировании выявляются признак «штрихкод» (barcode sign) или признак «стратосфера». Для сравнения: на рисунке Б у больного без пневмоторакса виден признак «морской берег».

В случае наличия А-линий и отсутствия скольжения легкого или отсутствия В-линий вероятность пневмоторакса возрастает. Наоборот, в случае комбинации А-линий со скольжением легких и/или В-линиями пневмоторакс исключен.

Ограничения ультразвукового исследования легких и плевры

Трудности возникают при обследовании тучных пациентов. Затрудняет исследование наличие повязок на грудной клетке, имплантов молочных желез (рис. 10). Сложно, а иногда и невозможно визуализировать легкие при подкожной эмфиземе (рис. 11), при эмфиземе легких, при проведении искусственной вентиляции легких с высоким положительным давлением в конце выдоха [16—18].

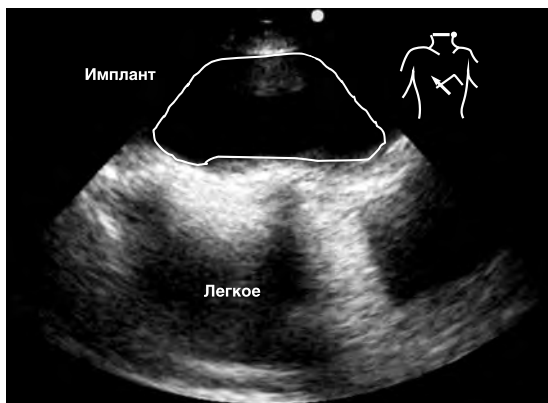


Рисунок 10. Имплант молочной железы, затрудняющий визуализацию легких у больной при УЗИ.

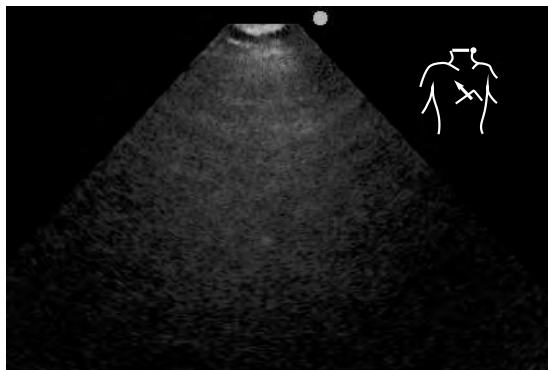


Рисунок 11. Отсутствие ультразвуковой визуализации легких у больной с подкожной эмфиземой.

Литература

1. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / под ред. В. В. Митькова. М.: Видар, 2003.
2. Хофер М. Ультразвуковая диагностика. Базовый курс. М.: Медицинская литература, 2006.
3. Bodenham AR. Ultrasound-guided vascular access. In.: Hopkins PM, Bodenham AR, Reeves ST (eds.). Practical ultrasound in anesthesia for critical care and pain management. New York: CRC Press; 2008. P. 51—71.
4. Dokn F, Fry WJ. Ultrasonic absorption and reflection by lung tissue. *Phys Med Biol* 1961; 5:401—410.
5. Rantanen NW. Diseases of the thorax. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1986; 2(1):49—66.
6. Wernecke K, Galanski M, Peters PE, Hansen J. Pneumothorax: evaluation by ultrasound — preliminary results. *J Thorac Imaging* 1987; 2(2):76—78.
7. Venkatakrishna R, Fletcher JJ, Lauryn RR, Jacobs TL. Realtime ultrasound-guided percutaneous dilatational tracheostomy: a feasibility study. *Crit Care* 2011; 15 (1):R67.
8. Lichtenstein DA, Mézière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. The BLUE Protocol. *Chest* 2008; 134(1):117—125.
9. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P et al. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (5):1640—1646.
10. Овсянникова О. Б., Ананьева Л. П., Конева О. А. и др. Ультразвуковое сканирование: возможности и перспективы для оценки поражения легких при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология* 2012; 50 (6):80—87.
11. Гришин А. М., Алехин М. Н., Сидоренко Б. А. Опыт использования ультразвукового исследования для выявления внесосудистой жидкости в легких у больных с сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив* 2010; 4:35—39.
12. Новиков В. А., Галстян Г. М., Гемджян Э. Г. и др. Ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей при острой дыхательной недостаточности, вызванной пневмонией, у онкогематологических больных. *Анестезиология и реаниматология* 2016; 61(3):183—189. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-183-189.
13. Gil-Rodríguez J, Pérez de Rojas J, Aranda-Laserna P et al. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review. *Eur J Radiol* 2022; 148:110156.
14. Галстян Г. М., Новиков В. А., Троицкая В. В. и др. Диагностика пневмонии с помощью ультразвукового исследования легких у беременных с опухолевыми заболеваниями системы крови. *Терапевтический архив* 2015; 87(1):79—87. DOI: 10.17116/terarkh2015871779-87.
15. ACOG Committee on Obstetric Practice. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104 (3):647—651.

16. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38(4): 577–591.
17. Lichtenstein D. *General ultrasound in the critically ill*. New York, NY: Springer, 2004.
18. Mayo PH, Doelken P. Pleural ultrasonography. *Clin Chest Med* 2006; 27(2): 215–227.
19. Remérand F, Dellamonica J, Mao Z et al. Multiplane ultrasound approach to quantify pleural effusion at the bedside. *Intensive Care Med* 2010; 36(4): 656–64.
20. Balik M, Plasil P, Waldauf P et al. Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2006; 32(2): 318–321.
21. Usta E, Mustafi M, Ziemer G. Ultrasound estimation of volume of postoperative pleural effusion in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10:204–207.
22. Lichtenstein DA, Mézière G, Lascols N et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit Care Med* 2005; 33(6):1231–1238.

Глава 3. Общие принципы терапии гемобластозов во время беременности

Риски для плода

Во время любой беременности существует риск формирования врожденных аномалий плода, обусловленных различными причинами, в том числе случайно возникающими мутациями. Статистические данные свидетельствуют о том, что примерно 6% новорожденных в мире имеют те или иные врожденные аномалии [1].

При применении различных химиотерапевтических средств в период беременности установлено, что сроки проведения терапии имеют решающее значение для воздействия на плод [2] (рис. 1).

На самых ранних стадиях развитие эмбриона осуществляется автономно. Этот период длится до 2 первых недель, соответствующих сроку 4—5 акушерских недель (отсчет акушерского срока беременности ведется от первого дня последней менструации). На этом этапе воздействие экзогенных тератогенных факторов не оказывает влияние на формирование плода и не может явиться причиной возникновения врожденных аномалий [2]. В случае токсического воздействия может произойти либо самопроизвольный выкидыш, либо последующее нормальное развитие эмбриона — по принципу «все или ничего». Например, по данным многих публикаций, зачатие на фоне приема ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) при условии их немедленной отмены сразу
















Период деления зиготы, имплантации и двухслойного эмбриона (недели)		Основной эмбриональный период (недели)						Внутриутробный период (недели)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	32	38	
	 Эмбриональный диск	 Морула										
	 Бластоциста	 Амнион	Дефекты нервной трубки		Умственная отсталость		ЦНС					
			ОАС, ДМЖП, ДМЖП		Сердце							
			Амелия, меромелия		Верхние конечности							
			Амелия, меромелия		Нижние конечности							
			Заячья губа		Верхняя губа							
			Низко посаженные деформированные уши и глухота		Уши							
			Микрофтальмия, катаракта, глаукома		Глаза							
			Гипоплазия и окрашивание эмали		Зубы							
			Волчья пасть		Небо							
			Маскулинизация женских гениталий		Наружные половые органы							
Смерть эмбриона и самопроизвольный аборт		Крупные врожденные аномалии						Функциональные дефекты и мелкие врожденные аномалии				

Рисунок 1. Этапы внутриутробного развития плода и потенциальные врожденные аномалии (адаптировано из Sag-Donick, Iacobucci [2]). Точки на изображении плода указывают на места потенциального воздействия тератогенных препаратов. Горизонтальные ячейки показывают развитие плода в высокочувствительный период (белые) и менее чувствительный период (серые). ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ОАС — общий артериальный ствол; ЦНС — центральная нервная система.

после подтверждения беременности на ранних сроках (4—5 акушерских недель) не оказывало неблагоприятного влияния на течение беременности [3—5]. Однако есть данные о том, что использование химиотерапии (ХТ) до 5-й недели может быть сопряжено с неразвивающейся беременностью и самопроизвольным прерыванием беременности [6].

Наиболее уязвимым является срок беременности от 5—6-й до 10-й недели (3—8-я недели развития эмбриона), который соответствует основному органогенезу — периоду закладки и формирования основных органов и тканей. Тератогенное воздействие различных препаратов на этом этапе является наиболее значимым [2]. Химиотерапевтические средства действуют на быстро пролиферирующие клетки и поэтому потенциально опасны для тканей плода. Соответственно, проведение ХТ в I триместре беременности увеличивает риск развития врожденных аномалий до 10—20% [7, 8], а также может вызвать гибель плода. Возможны тяжелые тератогенные эффекты в виде повреждения сердца, нервной трубки, органов слуха и зрения у плода [9]. После этапа основного органогенеза некоторые системы органов плода (глаза, гениталии, кроветворная система, ЦНС) могут оставаться уязвимыми для воздействия ХТ вплоть до 12-й недели беременности [2, 10]. Учитывая указанные риски, в I триместре беременности целесообразно прерывание беременности при необходимости проведения ХТ. Однако у женщин, которым проводилась ХТ на ранних сроках беременности, вероятность рождения здорового ребенка достигает 66%.

Вторая фаза беременности, фетальная, характеризуется ростом и развитием всех органов. Начиная с II триместра беременности, после завершения органогенеза, назначение потенциально тератогенного препарата уже не может стать причиной мальформации. Установлено, что при применении цитостатической ХТ после 12—14 недель беременности частота развития врожденных аномалий не превышала 3—5% [11, 12], что соответствует общепопуляционным рискам.

После формирования гематоплацентарного барьера (ГПБ), которое завершается к 13—15-й неделе беременности, плацента ограничивает проникновение препаратов и их воздействие на плод. На этом этапе токсическое воздействие химиопрепаратов может влиять на отклонения в размерах и функциональных параметрах органов и систем (например, снижение индекса массы тела при рождении), но не вызывает структурных аномалий [12]. Кроме того, проводимая во время беременности ХТ может вызвать миелосупрессию у плода, проявляющуюся обратимой панцитопенией примерно у трети новорожденных [13].

Долгосрочные наблюдения за детьми, подвергшимися внутриутробному воздействию противоопухолевых препаратов, показали, что ци-

тостатическая терапия у матери во время беременности не влияла на развитие, фертильность, наличие цитогенетических отклонений и вероятность возникновения онкологических заболеваний у ребенка. Развитие детей, матерям которых проводилась ХТ во время беременности, прослеженное на протяжении многих лет, было нормальным. Не было выявлено каких-либо физических, неврологических, психических отклонений, включая интеллектуальные способности и поведение [14—16].

В II и III триместрах беременности существуют риски задержки внутриутробного развития плода и низкой массы тела при рождении, связанные с нарушением поступления питательных веществ плоду за счет проявлений основного заболевания матери [2]. Отсрочка начала индукционного курса ХТ повышает риски внутриутробной гибели плода, что составляет особую этическую проблему. Кроме того, начиная с II триместра, риск прерывания беременности на фоне развернутой картины заболевания может превышать риск проведения ХТ в связи с повышением вероятности массивного кровотечения, тяжелых инфекций и прочих жизнеугрожающих состояний для матери.

Таким образом, в II и III триместре беременности, когда основные этапы органогенеза завершены и вероятность развития пороков у плода минимальна [17], с медицинской точки зрения нет необходимости прерывать беременность при проведении цитостатической терапии. После формирования основных органов плода и плаценты (после 13—15 недель беременности, в II триместре), когда между матерью и плодом возникает естественный биологический барьер для проникновения лекарственных веществ, проведение ХТ в полном объеме не только возможно, но и жизненно необходимо [18]. Вопрос о родоразрешении до начала ХТ возникает лишь на поздних сроках беременности (после 32—33 недель), чаще всего — в экстренном порядке, при угрозе гибели плода (отслойка плаценты, маточное кровотечение, признаки асфиксии плода, его внутриутробной гибели) [18].

Применение лекарственных средств для лечения гемобластозов во время беременности

Физиологические механизмы, влияющие на концентрацию препаратов у плода

Относительно высокая толерантность плода к воздействию ХТ, получаемой матерью, объясняется функционированием ГПБ и другими физиологическими механизмами. Тератогенное и мутагенное воздей-

ствии на плод зависит от свойств конкретного препарата, времени и длительности воздействия, способности средства проникать через ГПБ и индивидуальными особенностями плаценты.

Возможность проникновения веществ через ГПБ напрямую связана с их молекулярной массой. Вещества с молекулярной массой менее 500 Да способны легко проникать через плаценту; химические вещества с большей молекулярной массой проникают ограниченно [19—21]. Поскольку различные цитостатические препараты имеют молекулярную массу 250—400 Да, потенциально все они могут проникать через плацентарный барьер [19, 22]. Ряд ИТК имеет молекулярную массу, немногим превышающую 500 Да [23]; их проникновение через ГПБ ограничено и обусловлено физико-химическими свойствами отдельных препаратов (такими как липофильность, ионизация). С учетом этических аспектов, для многих лекарственных средств выполнялось моделирование пассивного проникновения через плаценту теоретическими методами [24]. Расчетные коэффициенты имели высокую корреляцию с результатами перфузионных экспериментов *ex vivo*, при которых изучался пассаж лекарственных веществ через ткани плаценты здоровых родильниц.

В фармакокинетических исследованиях установлено, что происходящие на фоне беременности нормальные физиологические изменения организма женщины, включая увеличение объема циркулирующей плазмы на 30—50% и уменьшение концентрации альбумина сыворотки, могут влиять на перераспределение лекарственных средств. Увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации влияют на клиренс выведения препаратов [2, 25—28] и могут приводить к снижению концентрации химиотерапевтических веществ в плазме крови [29, 30]. Ускорение процессов окисления в печени может снижать активную концентрацию лекарственных веществ в сравнении с небеременными женщинами [31]. Ожирение у матери вызывает селективную жирорастворимых препаратов [12].

При этом амниотическая жидкость может выполнять функцию физиологического «третьего пространства», увеличивая токсичность некоторых препаратов (например, метотрексата) за счет задержки их выведения [25], однако исследования количественных показателей концентрации препаратов в амниотической жидкости, пуповинной крови, плаценте и тканях плода немногочисленны и зачастую весьма противоречивы [32, 33].

В исследовании, посвященном изучению фармакокинетики химиотерапевтических препаратов во время беременности, было продемонстрировано снижение концентрации препаратов в крови матери, в связи с чем целесообразно избегать уменьшения дозировок при прове-

дении терапии и принимать во внимание фактическую массу тела пациентки с поправкой на прибавку в массе тела за время беременности [2, 34].

Оценка риска применения лекарственных средств во время беременности

В 1979 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) предложена условная градация для оценки возможности и безопасности применения лекарственных средств во время беременности [35]. Все лекарственные средства делятся на 5 категорий в зависимости от предполагаемого риска применения во время беременности: А, В, С, D и X, согласно следующим определениям:

- **Категория А** — «absence», отсутствие риска. Адекватные контролируемые исследования на людях не выявили риска для плода в первом триместре беременности, и нет данных о рисках неблагоприятного воздействия на поздних сроках беременности.
- **Категория В** — «best» (лучшие), нет доказательств риска. Исследования на животных не выявили риска для плода, однако контролируемых исследований у беременных женщин не было, либо в исследованиях на животных выявлен риск для плода при отсутствии рисков у беременных женщин в контролируемых исследованиях.
- **Категория С** — «caution» (с осторожностью), риск не исключен. Исследования на животных выявили отрицательное воздействие препарата на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза применения данного лекарственного средства у беременных может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск; либо исследования на животных и контролируемые исследования у беременных женщин не проводились.
- **Категория D** — «dangerous» (опасные). Имеются доказательства риска неблагоприятного действия на плод человека (по результатам исследований или клинического опыта), однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск (например, применение лекарственного средства в жизнеугрожающей ситуации или для лечения тяжелого заболевания, когда более безопасные препараты не могут быть использованы или неэффективны).
- **Категория X** — противопоказаны при беременности. В исследованиях на животных или на людях выявлены нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опы-

те применения лекарственного средства у людей. Риск применения превышает любую возможную пользу. Противопоказаны беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть.

С одной стороны, предложенная система позволяет взвесить возможные риски применения препаратов. Однако следует учесть, что риск тератогенного воздействия препаратов у людей обычно ниже, чем у животных, поскольку в доклинических экспериментах минимальная тератогенная доза выше, чем терапевтические дозы, применяемые у человека. С другой стороны, с учетом того, что, в связи с этическими аспектами, исследований препаратов на беременных женщинах не проводится и многие данные накапливаются в клинической практике по мере появления соответствующих клинических случаев, эти категории не в полной мере отражают реальную ситуацию.

Начиная с 2015 г. FDA рекомендовало производителям препаратов отказаться от указанной «буквенной» системы в пользу новой системы PLLR (pregnancy and lactation labeling rule — новые правила маркировки лекарственных средств, применяемых при беременности и лактации) и суммировать в инструкциях к препаратам данные, которые были получены в регистрах и наблюдательных исследованиях у беременных женщин [36—38]. В новой системе предложено в описательном стиле отражать информацию по следующей схеме:

- **Беременность (включая роды)**

1. Регистр беременных с применением данного препарата.
2. Резюме по рискам.
3. Клинические аспекты.
4. Данные.

- **Лактация**

1. Резюме по рискам.
2. Клинические аспекты.
3. Данные.

- **Женщины и мужчины репродуктивного возраста**

1. Тесты на беременность.
2. Контрацепция.
3. Бесплодие.

Несмотря на тот факт, что новая система PLLR является потенциально более информативной для суждения о возможности проведения терапии во время беременности, так как в большей степени предлагает клиническую оценку, она по-прежнему не дает однозначных ответов в отношении безопасности назначения препаратов. Внедрение новой системы происходит постепенно. Лекарственные средства, одобренные до 2001 г., и непатентованные препараты не подпадают под обязательное действие правила PLLR. Важно отметить, что сами требования

PLLR не обязывают производителей новых лекарственных средств выполнять какие-либо испытания на людях, а скорее рекомендуют суммировать существующую информацию о конкретном препарате. В результате, в связи с недостаточными данными, а также относительно узкими показаниями для применения (что особо актуально для таргетных препаратов), многие новые лекарственные средства в своих инструкциях имеют отметку «нет данных» по рекомендуемым к описанию PLLR пунктам [37].

Вне зависимости от системы оценки, которая представлена в инструкции, использование лекарственных средств во время беременности требует тщательного анализа риска и пользы, а клинические решения варьируют в каждом конкретном случае, учитывая потребности в терапии.

Особенности и риски применения противоопухолевых препаратов во время беременности

Фактически все цитостатические препараты, применяемые при лечении острых лейкозов, относятся к категории C и D по классификации FDA. В литературе приводятся противоречивые данные сравнения риска тератогенного воздействия во время беременности моно- и полихимиотерапии: есть данные как об отсутствии корреляции частоты развития врожденных аномалий с применением многокомпонентных схем терапии [25], так и о ее наличии [12, 39].

На сегодняшний день уже формируется перечень и практические алгоритмы использования химиопрепаратов во время беременности для терапии лейкозов и лимфом с учетом необходимости применения наиболее эффективных и безопасных режимов терапии.

Наибольший риск на ранних сроках беременности представляют **антиметаболиты и аналоги нуклеозидов** [40–45]. К антиметаболитам относятся структурные аналоги фолиевой кислоты (**метотрексат**), пуринов (**меркаптопурин, тиогуанин, флударабин** и др.) и пиримидинов (**цитарабин, фторурацил, гемцитабин** и др.). С применением алкилирующих средств, таких как **бусульфан, хлорамбуцил, циклофосфамид**, в I триместре беременности связывают увеличение частоты врожденных аномалий. Также доказана тератогенность **изотретиноина** [39]. **Леналидомид** и **талидомид** (иммуномодуляторы и антиангиогенные препараты) абсолютно противопоказаны во время беременности в связи с неоспоримыми тератогенными эффектами [46]. Также из схем терапии при беременности должны быть исключены такие препараты, как **мелфалан, прокарбазин, аминоптерин** и **триоксид мышьяка (ATO)** [47].

Токсичность **метотрексата** зависит от дозы и срока беременности [2]. Описан фетальный аминоптериновый синдром при использовании метотрексата в I триместре, разнообразные аномалии развития конечностей и самопроизвольные аборт [25]. С учетом потенциального тератогенного действия рекомендуется избегать использование метотрексата во время беременности, в том числе и при интратекальном его введении [2, 16, 48].

Напротив, применение алкалоидов барвинка сопряжено с низким риском осложнений. Доказано, что **винкристин**, **винбластин** и др. вызывают пороки развития у животных, но нет описаний тератогенного воздействия этих препаратов у беременных женщин, даже при использовании их в I триместре беременности [49, 50].

Описаны случаи благоприятного течения беременности и отсутствия влияния на плод применения препаратов платины, начиная с II триместра беременности [25].

Применение **L-аспарагиназы** во время беременности наряду с возможным тератогенным воздействием [51] может вызывать коагулогические нарушения [48, 52]. Безопасность остальных базисных препаратов, используемых в большинстве схем терапии острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ), неоднократно доказана, особенно при применении их на поздних сроках гестации [48].

Информация о значимых неблагоприятных последствиях применения **цитарабина** при беременности ограничена, однако он потенциально может иметь тератогенный эффект [16], явиться причиной задержки развития плода и антенатальной гибели плода, хотя вероятность этого крайне невелика. Закономерно риск развития врожденных аномалий выше при его применении на ранних сроках беременности [53]. Также воздействие цитарабина может вызывать транзиторную цитопению у плода и, как следствие, тяжелые инфекционные осложнения [54, 55]. При этом описаны также случаи успешного применения во время беременности цитарабина в высоких дозах (3 г/м²) [56].

Большинство пороков развития, возникающих вследствие терапии **антрациклиновыми антибиотиками**, формируются при использовании препаратов в I триместре беременности (особенно в период органогенеза). Предпочтительным во время беременности является применение **доксорубицина** и **даунорубицина**. В литературе описано их применение (включая отдельные случаи в I триместре) без каких-либо нежелательных последствий у новорожденных [57]. Показано, что регулярный ультразвуковой мониторинг плода играет важную роль в оценке и предупреждении кардиотоксических эффектов этой группы препаратов [58].

Идарубицин является более липофильным препаратом и потенциально может проникать через ГПБ и увеличивать вероятность кардиотоксичных эффектов у плода, включая транзиторную кардиомиопатию плода [2, 58].

Применение **третиноина (АТРА)**, как и других дериватов витамина А, в I триместре ассоциировано с очень высокой частотой (до 85,0%) тератогенных эффектов, включающих неврологические и кардиальные пороки развития. Описаны случаи развития аритмии у плода, а также описан высокий риск спонтанных аборт при сочетании препарата с ХТ [31, 59]. В то же время применение АТРА в II и III триместрах беременности, в том числе с цитостатическими препаратами, не сопровождалось нежелательным воздействием на плод, что подтверждается многочисленными наблюдениями [31, 59—66].

Аналоги пурина (кладрибин, флударабин): тератогенные свойства и токсичность для матери и плода изучены недостаточно (категория D по классификации FDA) [67]. В экспериментах на животных подтверждена тератогенность и высокий уровень внутриутробной смертности. Имеется одно сообщение об успешном применении кладрибина в III триместре беременности [68] и об успешной беременности у пациентки в ремиссии после курса лечения кладрибином [69].

Данных о влиянии **таргетных молекул** на плод и течение беременности еще очень мало. Внедрение этих новых лекарственных средств, включая моноклональные антитела, иммуномодулирующие препараты, ингибиторы иммунных контрольных точек и CAR-T, изменило парадигму лечения лимфом. В связи с этим возникает потребность в понимании возможности использования препаратов этих новых классов в период беременности [70, 71].

Ритуксимаб — моноклональное анти-CD20 антитело (класс C по FDA). В экспериментах показано, что ритуксимаб в терапевтической дозе не обладает тератогенными свойствами, однако у новорожденного отмечается истощение В-клеточного иммунитета, которое нормализуется к 6-месячному возрасту [72]. Описан повышенный риск выкидыша в I триместре: 20% по сравнению с 10—15% в общей популяции [73, 74]. При этом невозможно установить корреляцию между применением ритуксимаба и прерыванием беременности, поскольку в большинстве случаев проводилась комбинированная терапия. Проникновение ритуксимаба через плаценту обусловлено его небольшой молекулярной массой [75]. Использование ритуксимаба в II и III триместре беременности не было связано с увеличением риска врожденных аномалий, однако описана более высокая частота преждевременных родов.

Конъюгаты антитело-препарат представляют собой новый класс таргетных иммунных препаратов, которые используют в терапии лим-

фопролиферативных заболеваний. В настоящее время применяют **брентуксимаб ведотин** (конъюгат анти-CD30 антитела и лекарственного средства — монометилауристатина E) и **полатузумаб ведотин** (конъюгат анти-CD79b антитела и лекарственного средства — монометилауристатина E). Экспрессия CD30 децидуальными клетками эндометрия делает плацентарную ткань потенциальной мишенью для брентуксимаба ведотина [76, 77]. В исследованиях на животных введение брентуксимаба ведотина было связано с ранними абортами. Использование полатузумаба ведотина продемонстрировало также возможность возникновения аномалий развития [46]. В связи с этим данные препараты противопоказаны к применению в период беременности.

Вемурафениб — ингибитор протеинкиназ (серин-треониновых киназ, кодируемых геном *BRAF* с активирующими мутациями в кодоне 600) в настоящее время не рекомендован к применению в период беременности. Исследования не выявили тератогенности и показали крайне не малое проникновение препарата через плаценту (3—5%). Имеется одно описание применения вемурафениба при метастатической меланоме по жизненным показаниям у беременной в III триместре в течение 5 недель без последствий для плода [78]. При этом концентрация препарата в крови новорожденного и в пуповине была значительно выше описываемой в исследованиях на животных и составляла 50% от концентрации в материнской крови.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как **ибрутиниб** и **акалабрутиниб**, также противопоказаны во время беременности. Исследования на мышинных моделях продемонстрировали, что ибрутиниб вызывает пороки развития сердечно-сосудистой системы [79].

Таргетная терапия ингибиторами BCR::ABL1 тирозинкиназы (**ИТК**), которая произвела революцию в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ), проводится в течение многих лет. Понимание возможностей применения ИТК во время беременности за последнее десятилетие значительно расширилось [5]. По мере накопления клинического опыта стало очевидно, что применение **иматиниба** и **нилотиниба** в II—III триместре беременности не приводит к увеличению рисков развития врожденных аномалий плода, тогда как **дазатиниб** абсолютно противопоказан на любых сроках беременности в связи с его способностью вызывать тяжелые и жизнеугрожающие осложнения у плода (водянка плода). Клинических данных по применению других ИТК во время беременности крайне мало.

Венетоклак — мощный селективный ингибитор антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2). Исследования на животных показали, что воздействие венетоклакса во время беременности приводит к повышенному риску аборта и снижению массы тела плода [27, 80].

Терапия **ингибиторами иммунных контрольных точек** (категория D по классификации FDA), блокирующих PD-1 (белок программируемой клеточной гибели 1), снижает иммунную толерантность матери к антигенам плода, тем самым увеличивает риск прерывания беременности, мертворождения, преждевременных родов, низкого веса и смертности новорожденных. Имеются ограниченные клинические данные об использовании ингибиторов иммунных контрольных точек во время беременности с положительным исходом для матери и плода [81—88]. С другой стороны, есть сообщения о развитии аутоиммунного гипотиреоза у плода при использовании анти-PD-1 препаратов в I триместре беременности [84, 85].

Интерферон-α (ИФН) — нецитостатический препарат, широко применяемый у беременных. Препарат не проникает через плацентарный барьер из-за большой молекулярной массы (19 кДа) [86]. Доклинические исследования показали, что препарат не обладает тератогенными свойствами, однако при применении больших доз у животных часто возникали аборт [87]. По данным многочисленных публикаций, при различных онкогематологических и других заболеваниях применение ИФН во время беременности безопасно [88—91].

CAR-T — на сегодняшний день клинических данных об использовании CAR-T в период беременности нет.

Возможные риски использования во время беременности различных противоопухолевых препаратов, применяемых в онкогематологии, приведены в прил. 1.

Особенности сопроводительной терапии при лечении гемобластозов во время беременности

Проведение цитостатической терапии у беременной женщины требует соблюдения принципов сопроводительной терапии с учетом показателей гидратации, использования препаратов с наименьшим тератогенным воздействием, полноценной и достаточной заместительной гемоконпонентной терапии и использования, в случае необходимости, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [92].

Некоторые лекарственные средства, используемые для коррекции нежелательных реакций, возникающих при проведении ХТ, например препараты для селективной деконтаминации кишечника (хинолины и сульфаниламиды), отдельные антибиотики, некоторые анальгетики и ряд других препаратов, не рекомендованы для использования во время беременности [93].

Антимикробная и противогрибковая терапия

При проведении курсов ХТ у беременных развиваются инфекционные эпизоды в период нейтропении. Выбор **антимикробных препаратов** на первом эмпирическом этапе учитывает ряд факторов: спектр выявляемых микроорганизмов, оценку тяжести состояния по шкале MASSC (Multinational Association for Supportive Care of Cancer — Международная ассоциация специалистов поддерживающей терапии в онкологии) [94], оценку потенциального риска применения препарата в период беременности [93, 95], а также результаты оценки колонизации нестерильных локусов и ранее применявшихся антимикробных препаратов, локализацию инфекционного процесса, наличие сопутствующих заболеваний и органной дисфункции [93].

Среди антимикробных препаратов есть препараты, которые давно и успешно применяют во время беременности (например, пенициллины, цефалоспорины, эритромицин). Однако в отношении других препаратов (например, аминогликозидов) информация о возможности применения в I триместре беременности ограничена.

Использование сульфаниламидов, как и других антагонистов фолиевой кислоты, приводит к формированию дефектов нервной трубки и пороков сердца, в связи с чем данных препаратов следует избегать при лечении беременных женщин [96, 97]. Установлена более высокая частота выявления пороков развития сердечно-сосудистой системы после лечения триметопримом/сульфаметоксазолом на ранних сроках гестации, но в то же время его использование на более поздних сроках относительно безопасно.

При развитии жизнеугрожающих осложнений в первую очередь ориентируются на лечение матери. Терапия таких тяжелых инфекций, как пневмоцистная пневмония (материнская летальность до 50% по сравнению с 1—16% среди всех больных, высокие риски антенатальной гибели плода) или цитомегаловирусная инфекция, требует применения по жизненным показаниям препаратов, не рекомендованных к использованию у беременных [98]. При пневмоцистной пневмонии у беременных оправданно применение потенциально тератогенного триметоприма/сульфаметоксазола [98]. Результаты лечения пневмоцистной пневмонии у беременных женщин с острыми лейкозами демонстрируют безопасность данной тактики для плода [99].

Возможности проведения **противогрибковой терапии** у беременных крайне ограничены. В экспериментальных моделях на животных показан тератогенный эффект азолов [100], поэтому позаконазол, каспифунгин и итраконазол отнесены к категории С, а флуконазол — к категории D. Единственным противогрибковым препаратом, примене-

ние которого возможно во время беременности, является амфотерицин В (категория В по FDA), поскольку на животных моделях не подтверждена его тератогенность [101].

Особенности применения и категории при беременности антимикробных и противогрибковых препаратов в зависимости от риска их применения при беременности представлены в прил. 2.

Другая сопроводительная терапия

Аллопуринол является пуриновым аналогом и применяется в гематологии для профилактики и лечения гиперурикемии, обусловленной синдромом распада опухоли при проведении противоопухолевой терапии [102]. Тератогенность аллопуринола обусловлена специфической биотрансформацией в печени и степенью активности ксантиноксидазы, дефицит которой, оказывая влияние на биосинтез пуринов, приводит к аномальному синтезу ДНК и делению клеток. Учитывая установленные тератогенные эффекты (до 10% случаев) [103], применение аллопуринола не может быть безоговорочно рекомендовано при беременности. Для профилактики синдрома распада опухоли при гиперлейкоцитозе целесообразно использовать другие способы терапии гиперурикемии, в том числе инфузионную терапию, а также заместительную почечную терапию. Однако аллопуринол может применяться при терапии асфиксии новорожденных. Проникая через плаценту, препарат содержится в терапевтической концентрации в пуповинной крови, и в этих ситуациях его применение было признано безопасным для плода.

Антиэметическая терапия при ХТ-индуцированных тошноте и рвоте включает в себя различные препараты – блокаторы рецепторов серотонина, дофамина, нейрокина-1, витамин В₆ и метоклопрамид.

Ондансетрон, наиболее часто применяемый в онкологии противорвотный препарат, отнесен FDA к категории В и безопасен во время беременности [104, 105]. Другой препарат из этой группы — **гранисетрон** — также одобрен FDA для лечения рвоты у беременных даже на ранних сроках [106].

Эффективность **метоклопрамида** (блокатор дофаминовых рецепторов) для профилактики тошноты и рвоты у беременных при проведении ХТ ниже, чем у ондансетрона [107]. Отсутствуют данные о повышенном риске развития врожденных аномалий при использовании метоклопрамида во время беременности [108]. Однако препарат способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и может вызывать экстрапирамидные расстройства [109].

Антагонисты рецептора нейрокина-1 (**апрепитант**, **ролапитант**, **нетупитант**) представляют собой особый класс лекарственных средств

(категория В), которые в сочетании с дексаметазоном повышают эффективность блокаторов серотониновых 5-НТЗ-рецепторов [110]. Контролируемые исследования по оценке безопасности этой группы препаратов при беременности не проводились, однако имеются данные об отсутствии влияния на плод у животных.

Профилактика и терапия тромбгеморрагических осложнений

Помимо заместительной гемокомпонентной терапии для коррекции гемостаза при проведении ХТ используют ряд препаратов в составе сопроводительной терапии при лечении беременных.

Транексамовая кислота (категория В) — антифибринолитик, ее эффективность доказана при послеродовых кровотечениях [111], признана эффективным и безопасным препаратом для беременных [112].

Другим препаратом, который применяется для коррекции гемостаза у пациентов с острыми лейкозами, является **витамин К** — кофактор для активации факторов II, VII, IX, X и протеинов С и S [113]. Дефицит витамина К, проявляющийся уменьшением содержания в крови витамин-К-зависимых факторов, может стать причиной кровотечений как у матери, так и у новорожденного. Витамин К проникает через ГПБ и обнаруживается в грудном молоке [114], также выявлена связь приема витамина К с гипербилирубинемией у новорожденных [115].

Гепарин и низкомолекулярные гепарины являются необходимым компонентом профилактики и лечения тромботических осложнений. Гепарин, способствуя связыванию антитромбина с тромбином, обладает быстрым действием и коротким периодом полураспада [116]. Этот препарат относится к категории С, и его применение у беременных ограничено, несмотря на то что он не проникает через ГПБ и не выделяется с грудным молоком. Препаратами первой линии в лечении и профилактике тромботических осложнений у беременных являются низкомолекулярные гепарины. Эноксапарин, широко используемый при беременности [117], является также препаратом выбора в терапии тромботических осложнений. Многочисленные исследования показали отсутствие у него тератогенных эффектов [117, 118].

Ацетилсалициловая кислота имеет ограниченное применение у беременных. В доклинических исследованиях подтверждено, что салицилаты имеют тератогенный эффект (врожденные дефекты и врожденные салицилатные интоксикации). Однако этот препарат может назначаться беременным в дозе 40—75 мг в сутки, прежде всего пациенткам с системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом и другими заболеваниями. Терапию ацетилсалициловой кислотой в

разрешенной дозе можно назначать строго с II триместра беременности [119]. Применение высоких доз ацетилсалициловой кислоты (более 150 мг в сутки) во время беременности противопоказано.

Заместительная гемокомпонентная терапия и афферентные методы лечения

Целевые показатели гемограммы при оценке потребности в трансфузиях компонентов крови у беременных женщин с острыми лейкозами не отличаются принципиально от таковых у других больных [120, 121].

Опыт применения плазмаферезов и лейкоферезов при беременности крайне ограничен. В целом эти методы терапии хорошо переносятся и обладают минимальными рисками воздействия как на плод, так и на мать. Лейкаферез применяли преимущественно с целью циторедукции у беременных женщин с хроническими лейкозами [122—125].

Литература

1. Toobaie A, Yousef Y, Balvardi S et al. Incidence and prevalence of congenital anomalies in low- and middle-income countries: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2019; 54(5):1089—1093.
2. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5(5):283—291.
3. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger M et al. Pregnancy outcomes in patients treated with bosutinib. *Int J Hematol Oncol* 2020; 9(2):1—13.
4. Chelysheva E, Turkina A. Risks and challenges of CML management during pregnancy: looking for a balanced decision. *Eur J Haematol* 2019; 102(4):378—379.
5. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Ther Adv Hematol* 2020; 11:2040620720966120.
6. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, Greenspan J. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(5):658.e1—e8.
7. Weisz B, Meirou D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(5):889—902.
8. Brell J, Kalaycio M. Leukemia in pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27(6):667—677.
9. Walton JR, Prasad MR. Obstetric and neonatal outcomes of cancer treated during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(4):567—573.
10. Berveiller P, Vinot C, Mir O et al. Comparative transplacental transfer of taxanes using the human perfused cotyledon placental model. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(6):514.e1—e7.

11. Boere I, Lok C, Vandenbroucke T, Amant F. Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies. *Curr Opin Oncol* 2017; 29(5):328–334.
12. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16(5):337–346.
13. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA et al. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987; 5(7):1098–1106.
14. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991; 36(4):243–248.
15. Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: treat or no treat during first trimester. *Int J Cancer* 2012; 131(11):2678–2683.
16. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008; 22(5):247–259.
17. Song Y, Liu Y, Lin M et al. Efficacy of neoadjuvant platinum-based chemotherapy during the second and third trimester of pregnancy in women with cervical cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2018; 13:79–102.
18. Савченко В. Г. Острые лейкозы и беременность – некоторые постулаты. *Терапевтический архив* 2009; 81(7):5–7.
19. Myllynen P, Pasanen M, Vähäkangas K. The fate and effects of xenobiotics in human placenta. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3(3):331–346.
20. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28(3):235–269.
21. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(8):487–514.
22. Vähäkangas K, Myllynen P. Drug transporters in the human blood-placental barrier. *Br J Pharmacol* 2009; 158(3):665–678.
23. Di Gion P, Kanefendt F, Lindauer A et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(9):551–603.
24. Hewitt M, Madden JC, Rowe PH, Cronin MT. Structure-based modelling in reproductive toxicology: (Q)SARs for the placental barrier. *SAR QSAR Environ Res* 2007; 18(1–2):57–76.
25. Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(3):591–599.
26. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood* 2014; 123(7):974–984.
27. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(10):1338–1345.
28. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol* 2010; 119(3):594–600.

29. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2(3):173–177.
30. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107(6):1219–1226.
31. Giagounidis AA, Beckmann MW, Giagounidis AS et al. Acute promyelocytic leukemia and pregnancy. *Eur J Haematol* 2000; 64(4):267–271.
32. Hudson RE, Metz TD, Ward RM et al. Drug exposure during pregnancy: Current understanding and approaches to measure maternal-fetal drug exposure. *Front Pharmacol* 2023; 14:1111601.
33. Chelysheva E, Turkina A, Polushkina E et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(3):733–738.
34. van Hasselt JGC, van Calsteren K, Heyns L et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol* 2014; 25(10):2059–2065.
35. Food and Drug Administration. HHS. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Fed Regist* 2004; 69(152):48146–48148.
36. Jin J. Safety of medications used during pregnancy. *JAMA* 2022; 328(5):486.
37. Caritis SN, Venkataramanan R. Obstetrical, fetal, and lactation pharmacology — a crisis that can no longer be ignored. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(1):10–20.
38. Wesley BD, Sewell CA, Chang CY et al. Prescription medications for use in pregnancy—perspective from the US Food and Drug Administration. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(1):21–32.
39. Koren G, Lishner M. Pregnancy and commonly used drugs in hematology practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:160–165.
40. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993; 47(6):533–539.
41. Pizzuto J, Aviles A, Noriega L et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980; 64(4–5):679–683.
42. Schardein JL. Chemically induced birth defects. New York: Marcel Dekker; 1985. 904 p.
43. Schleuning M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. *N Engl J Med* 1987; 317(26):1666–1667.
44. Selig BP, Furr JR, Huey RW et al. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94(8):626–650.
45. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152(3):573–576.

46. Luttwak E, Gurevich-Shapiro A, Azem F et al. Novel agents for the treatment of lymphomas during pregnancy: a comprehensive literature review. *Blood Rev* 2021; 49:100831.
47. Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009; 84(12):830–841.
48. Zaidi A, Johnson LM, Church CL et al. Management of concurrent pregnancy and acute lymphoblastic malignancy in teenaged patients: two illustrative cases and review of the literature. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2014; 3(4):160–175.
49. Schapira DV, Chudley AE. Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy. *Cancer* 1984; 54(5):800–803.
50. Glantz JC. Reproductive toxicology of alkylating agents. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49(10):709–715.
51. Adamson RH, Fabro S. Embryotoxic effect of L-asparaginase. *Nature* 1968; 218(5147):1164–1165.
52. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2013; 27(3):553–559.
53. Caligiuri MA, Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989; 16(5):388–396.
54. Cantini E, Yanes B. Acute myelogenous leukemia in pregnancy. *South Med J* 1984; 77(8):1050–1052.
55. Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 2006; 17(2):286–288.
56. Parrott J, Holland M. Undetected severe fetal myelosuppression following administration of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia: is more frequent surveillance necessary? *Case Rep Obstet Gynecol* 2017; 2017:5175629.
57. Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988; 61(3):435–440.
58. Meyer-Wittkopf M, Barth H, Emons G, Schmidt S. Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1):62–66.
59. Niedermeier DM, Frei-Lahr DA, Hall PD. Treatment of acute myeloid leukemia during the second and third trimesters of pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005; 25(8):1134–1140.
60. Leong KW, Teh A, Bosco JJ. Tretinoin in pregnancy complicated with acute promyelocytic leukaemia. *Med J Malaysia* 2000; 55(2):277–279.
61. Carradice D, Austin N, Bayston K, Ganly PS. Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin Lab Haematol* 2002; 24(5):307–311.
62. Ganzitti L, Fachechi G, Driul L, Marchesoni D. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Fertil Steril* 2010; 94(6):2330.e5–e6.
63. Consoli U, Figuera A, Milone G et al. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: report of 3 cases. *Int J Hematol* 2004; 79(1):31–36.

64. Maeda M, Tyugu H, Okubo T et al. A neonate born to a mother with acute promyelocytic leukemia treated by all-trans retinoic acid. *Rinsho Ketsueki* 1997; 38(9):770—775.
65. Itoh M, Takao S, Yago K, Shimada H. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia in a pregnant patient with all-trans retinoic acid and chemotherapy resulting in a safe delivery. *Rinsho Ketsueki* 2003; 44(6):401—403.
66. Park TS, Lee ST, Kim JS et al. Acute promyelocytic leukemia in early pregnancy with translocation t(15;17) and variant PML/RARA fusion transcripts. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 188(1):48—51.
67. Lau C, Narotsky MG, Lui D et al. Exposure-disease continuum for 2-chloro-2'-deoxyadenosine (2-CdA), a prototype teratogen: induction of lumbar hernia in the rat and species comparison for the teratogenic responses. *Teratology* 2002; 66(1):6—18.
68. Daver N, Nazha A, Kantarjian HM et al. Treatment of hairy cell leukemia during pregnancy: are purine analogues and rituximab viable therapeutic options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(1):86—89.
69. Orłowski RZ. Successful pregnancy after cladribine therapy for hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:187—188.
70. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood* 2022; 139(18):2737—2746.
71. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 379(10):934—947.
72. Schröder C, Azimzadeh AM, Wu G et al. Anti-CD20 treatment depletes B-cells in blood and lymphatic tissue of cynomolgus monkeys. *Transpl Immunol* 2003; 12:19—28.
73. De Cock D, Birmingham L, Watson KD et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis ever treated with rituximab. *Rheumatology* 2017; 56:661—663.
74. Das G, Damotte V, Gelfand JM et al. Rituximab before and during pregnancy: a systematic review, and a case series in MS and NMO/MSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(3):e453.
75. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117(5):1499—1506.
76. Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, Avivi I. The management of Hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur J Haematol* 2017; 99(5):385—391.
77. Ito K, Watanabe T, Horie R et al. High expression of the CD30 molecule in human decidual cells. *Am J Pathol* 1994; 145:276—280.
78. Maleka A, Enblad G, Sjörs G et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *J Clin Oncol* 2013; 31(11):e192—e193.
79. Parmar S, Patel K, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib (imbruvica): a novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia. *P T* 2014; 39:483—519.
80. Kaufman MB. Pharmaceutical approval update. *P T* 2016; 41:476—478.
81. Burotto M, Gormaz JG, Samtani S et al. Viable pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. *Semin Oncol* 2018; 45(3):164—169.

82. Bucheit AD, Hardy JT, Szender JB et al. Conception and viable twin pregnancy in a patient with metastatic melanoma while treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint inhibition. *Melanoma Res* 2020; 30(4):423–425.
83. Menzer C, Beedgen B, Rom J et al. Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage IV melanoma patient during pregnancy. *Eur J Cancer* 2018; 104:239–242.
84. Xu W, Moor RJ, Walpole ET, Atkinson VG. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Melanoma Res* 2019; 29(3):333–337.
85. Flint TR, Jones JO, Ferrer M et al. A comparative analysis of immune privilege in pregnancy and cancer in the context of checkpoint blockade immunotherapy. *Semin Oncol* 2018; 45(3):170–175.
86. Roth MS, Foon KA. Alpha interferon in the treatment of hematologic malignancies. *Am J Med* 1986; 81(5):871–882.
87. Zhou L, You JH, Wu W et al. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor. *Leuk Res* 2013; 37(10):1216–1221.
88. Yazdani BP, Matok I, Garcia BF, Koren G. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod Toxicol* 2012; 33(3):265–268.
89. Al Bahar S, Pandita R, Nath SV. Pregnancy in chronic myeloid leukemia patients treated with alpha interferon. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85(3):281–282.
90. Mubarak AA, Kakil IR, Awidi A et al. Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha in 1st trimester: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002; 69(2):115–118.
91. Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, Sato I. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. *J Perinat Med* 2000; 28(5):372–376.
92. Al-Anazi KA. Update on leukemia in pregnancy. In: Guenova M, Balatzenko G (editors). *Leukemias — updates and new insights*. InTech; 2015. DOI: 10.5772/61290.
93. Schmidt CWP, Otoni KM (editors). *Chemotherapy and pharmacology for leukemia in pregnancy*. Cham: Springer International; 2021. 220 p.
94. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5):v111–v118.
95. Food and Drug Administration. HHS. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Fed Regist* 2014; 79(233):72063–72103.
96. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(4):302–312.
97. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 1):771–777.
98. Ahmad H, Mehta NJ, Manikal VM et al. Pneumocystis carinii pneumonia in pregnancy. *Chest* 2001; 120(2):666–671.

99. Галстян Г. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. и др. Интенсивная терапия угрожающих жизни осложнений у беременных с острыми лейкозами. *Анестезиология и реаниматология* 2017; 62(4):268—274.
100. Giavini E, Menegola E. Are azole fungicides a teratogenic risk for human conceptus? *Toxicol Lett* 2010; 198(2):106—111.
101. Ali S, Jones GL, Culligan DJ et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol* 2015; 170(4): 487—495.
102. Simsek M, Opperman RCM, Mulder CJJ et al. The teratogenicity of allopurinol: A comprehensive review of animal and human studies. *Reprod Toxicol* 2018; 81:180—187.
103. Kaandorp JJ, van Bel F, Veen S et al. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: follow-up of two randomised controlled trials. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97(3):F162—F166.
104. Lavecchia M, Chari R, Campbell S, Ross S. Ondansetron in pregnancy and the risk of congenital malformations: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40(7):910—918.
105. Siminerio LL, Bodnar LM, Venkataramanan R, Caritis SN. Ondansetron use in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 127(5):873—877.
106. Shapira M, Avrahami I, Mazaki-Tovi S et al. The safety of early pregnancy exposure to granisetron. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 245:35—38.
107. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M et al. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40(1):127—130.
108. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. *JAMA* 2016; 316(13): 1392—1401.
109. Singh P, Yoon SS, Kuo B. Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9(1):98—112.
110. Yokoe T, Hayashida T, Nagayama A et al. Effectiveness of antiemetic regimens for highly emetogenic chemotherapy induced nausea and vomiting: a systematic review and network meta analysis. *Oncologist* 2019; 24(6):e347—e357.
111. Sentilhes L, Winer N, Azria E et al. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after vaginal delivery. *N Engl J Med* 2018; 379(8):731—742.
112. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(4):503—516.
113. Marchili MR, Santoro E, Marchesi A et al. Vitamin K deficiency: a case report and review of current guidelines. *Ital J Pediatr* 2018; 44(1):36.
114. Shahrook S, Ota E, Hanada N et al. Vitamin K supplementation during pregnancy for improving outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8(1):11459.
115. Hill RM, Kennell JH, Barnes AC. Vitamin K administration and neonatal hyperbilirubinemia of unknown etiology. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82:320—324.
116. Schwartz RN. Management of venous thromboembolism for patients with hematologic malignancies. *J Adv Pract Oncol* 2017; 8(3):297—302.

117. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D et al. Safety and efficacy of enoxaparin in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2020; 37(1): 27–40.
118. Shlomo M, Gorodischer R, Daniel S et al. The fetal safety of enoxaparin use during pregnancy: a population-based retrospective cohort study. *Drug Saf* 2017; 40(11):1147–1155.
119. Karas H, Egarter C, Husslein P. Acetylsalicylic acid in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr* 1993; 105(24):697–703.
120. Green D. Management of bleeding complications of hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33(4):427–434.
121. Jansen AJ, van Rhenen DJ, Steegers EA, Duvekot JJ. Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60(10):663–671.
122. Ali R, Ozkalemkaş F, Ozkocaman V, Bülbül-Başkan E et al. Successful labor in the course of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and management of CLL during pregnancy with leukapheresis. *Ann Hematol* 2004; 83(1):61–63.
123. Bazarbashi MS, Smith MR, Karanes C et al. Successful management of Ph chromosome chronic myelogenous leukemia with leukapheresis during pregnancy. *Am J Hematol* 1991; 38(3):235–237.
124. Klaasen R, de Jong P, Wijermans PW. Successful management of chronic myeloid leukaemia with leucapheresis during a twin pregnancy. *Neth J Med* 2007; 65(4):147–149.
125. Strobl FJ, Voelkerding KV, Smith EP. Management of chronic myeloid leukemia during pregnancy with leukapheresis. *J Clin Apher* 1999; 14(1):42–44.

Глава 4. Особенности ведения беременных с заболеваниями системы крови

В целом ведение беременности у пациенток с заболеваниями системы крови должно включать в себя все процедуры и обследования, предусмотренные приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”» [1].

Однако существует ряд особенностей:

1. Наряду с ежедневными осмотрами гематолога, беременная женщина в ходе лечения должна находиться под активным наблюдением акушера-гинеколога.
2. В I триместре и II триместре до 22 недель беременности требуется особенно тщательное обследование на предмет исключения генетической патологии у плода. Для этого, помимо стандартного проведения биохимического и ультразвукового скрининга в 12—13 недель беременности, рекомендуется проведение неинвазивного теста (выделение фетальной ДНК из венозной крови матери и определение генотипа плода). При выявлении отклонений по результатам скрининга показано проведение инвазивной пренатальной диагностики (амниоцентез, кордоцентез), однако решение о проведении процедуры целесообразно принимать с учетом гематологической ситуации у матери и после консультации с врачом-генетиком. Также ре-

комендуется проводить ультразвуковую цервикометрию в сроке 18 недель беременности для оценки рисков прерывания беременности. При выявлении истмико-цервикальной недостаточности возможно проведение хирургической коррекции [2].

3. Особое внимание следует уделить ультразвуковому скринингу в II триместре беременности, который должен проводить специалист пренатальной диагностики в сроке 19—21 недель беременности. Далее, с целью раннего выявления фетоплацентарной недостаточности, рекомендуется проводить ультразвуковую фетометрию и доплерометрию на сроке гестации 26, 28 и 32 недель [2].
4. Оценку состояния плода при проведении химиотерапии осуществляют с помощью неинвазивных методов исследования плода и его функций, состояния маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, тонуса матки: ультразвуковой визуализации и фетометрии, кардиотокографии (КТГ), в также ультразвуковой доплерометрии скорости кровотока в сосудах плода, пуповины, плаценты и матки [2].
5. Допплерометрию плода выполняют не реже 1 раза в 2 недели начиная с 22—26-й недели беременности. При необходимости данные исследования можно проводить чаще [2].
6. Начиная с 28-й недели беременности желателен ежедневный КТГ-мониторинг плода [2].
7. Незначительное отставание в росте и массе плода (на 1—2 недели от срока беременности) при удовлетворительных остальных параметрах не является абсолютным показанием для экстренного родоразрешения [2].
8. При ухудшении состояния плода, скорректировать которые консервативно не представляется возможным, необходимо рассмотреть возможность выполнения преждевременного родоразрешения путем кесарева сечения с участием бригады реаниматологов-неонатологов [3].

Особенности терапии акушерских осложнений в ходе проведения терапии заболеваний системы крови

1. Терапия осложнений беременности, в том числе преэклампсии, повышенного тонуса матки, угрозы прерывания беременности и др., должна проводиться под наблюдением акушера-гинеколога и, при необходимости и возможности со стороны гематологической ситуации, в условиях акушерского стационара 3-го уровня [4].

2. При повышенном тоне гладкой мускулатуры матки и/или угрозе прерывания беременности или преждевременных родов назначают сохраняющую беременность терапию:
 - Спазмолитическая терапия:
 - ▲ дротаверин, 2 мл (40 мг), внутривенная инфузия в максимальной суточной дозе 240 мг в сутки, или ректальные свечи с папаверина гидрохлоридом, 20 мг, 3 раза в сутки.
 - Гормональная терапия:
 - ▲ прогестерон микронизированный (Утрожестан), 100 мг, по 1 капсуле 2 раза в сутки интравагинально.
 - Токолитическая терапия:
 - ▲ магнезия сульфат (250 мг/мл) + 100 мл 0,9% натрия хлорида, внутривенная круглосуточная инфузия в максимальной суточной дозе 7500 мг или 30 мл в сутки.

Длительность терапии определяется индивидуально акушером-гинекологом и гематологом под динамическим клинико-лабораторным контролем, контролем ультразвукового исследования (УЗИ), КТГ-контролем матки и плода [3, 4].

1. Диагностика истмико-цервикальной недостаточности (укорочение длины шейки матки менее 25 мм или дилатация цервикального канала более 10 мм) по данным трансвагинального УЗИ является показанием к введению акушерского разгружающего пессария (кольцо на шейку матки) или наложению серкляжных швов на шейку матки в области внутреннего зева [3, 4].
2. Терапию преэклампсии у пациенток с заболеваниями системы крови осуществляют в соответствии с клиническими рекомендациями [4]. При выявлении признаков преэклампсии (высокое артериальное давление, белок в моче, отеки) независимо от сроков беременности должен быть рассмотрен вопрос об экстренном родоразрешении [3, 5].
3. Терапия внутрипеченочного холестаза при беременности, направленная на купирование симптомов у матери и снижение частоты развития перинатальных осложнений для плода, осуществляется с применением препаратов урсодезоксихолевой кислоты, 250 мг, по 1 капсуле 3 раза в сутки внутрь, адеметионина, 400 мг в сутки в виде внутривенной инфузии, а также эфферентных методов терапии (экстракорпоральная детоксикация — плазмаферез). Длительность терапии определяется индивидуально акушером-гинекологом и гематологом под динамическим клинико-лабораторным контролем [8].

Ведение родоразрешения и послеродового периода у пациенток с заболеваниями системы крови

Метод родоразрешения зависит от состояния женщины, показателей гемограммы и акушерской ситуации. Несмотря на высокий риск инфекционных осложнений у пациенток во время проведения химиотерапии, к родоразрешению через естественные родовые пути нужно относиться с осторожностью даже при доношенном сроке беременности. Кроме традиционных акушерских показаний для оперативного родоразрешения служат: панцитопения вследствие отсутствия ремиссии основного заболевания и проведенной химиотерапии, необходимость немедленного начала противоопухолевой терапии при неподготовленных родовых путях, тяжелые инфекционные осложнения в послекурсовом периоде химиотерапии, прогрессирование основного заболевания (резистентность к терапии), а также любая ургентная угрожающая жизни ситуация как для матери, так и для плода. У подавляющего числа пациенток преждевременные роды выполняют методом кесарева сечения, что обусловлено как тяжестью состояния женщины, в случае родоразрешения до начала химиотерапии, так и вероятной потребностью в выполнении экстренного преждевременного родоразрешения при проведении химиотерапии или в период нейтропении после химиотерапии. При тяжелом состоянии беременной выполнение оперативного родоразрешения в условиях выраженной анемии, тромбоцитопении, инфекционных осложнений в условиях общей анестезии позволяет сделать ситуацию более контролируемой с точки зрения кровотечения, гемодинамических нарушений, наличия противопоказаний к нейроаксиальной блокаде.

Таким образом:

1. Родоразрешение пациенток с заболеваниями системы крови, преимущественно после достижения ремиссии и стабильных показателях гемограммы, может производиться в акушерском стационаре третьего уровня при участии гематолога либо в специализированном многопрофильном или гематологическом стационаре совместно с бригадой детской реанимации.
2. Срок родоразрешения в каждом случае должен определяться индивидуально, по принципу наибольшей безопасности для здоровья как матери, так и новорожденного, по решению мультидисциплинарной команды врачей.
3. Если течение заболевания позволяет, родоразрешение проводится через 2—3 недели после завершения курса химиотерапии, чтобы избежать цитопении у новорожденного.

4. При родоразрешении на сроке гестации до 30 недель для профилактики развития церебрального паралича и двигательных нарушений у новорожденного целесообразно выполнить нейропротективную терапию с использованием магния сульфата (250 мг/мл) + 100 мл 0,9% натрия хлорида, внутривенная круглосуточная инфузия в максимальной суточной дозе 7500 мг или 30 мл в сутки.
5. При родоразрешении (на сроке беременности 24—34 недели), с целью ускорения созревания легких плода и профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного, а также уменьшения риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний и неонатальной смерти недоношенных новорожденных, показано выполнение антенатальной глюкокортикоидной терапии у беременной женщины перед родоразрешением — дексаметазон, курсовая доза 24 мг: по 6 мг 4 раза в виде внутривенной инфузии с интервалом 12 часов [2, 3].
6. С целью профилактики маточных кровотечений, субинволюции матки, инфекции в послеродовом периоде показано проведение утеротонической терапии окситоцином по следующей схеме:
 - интраоперационно — окситоцин, 5 МЕ (1 мл) + 20 мл 0,9% натрия хлорида, внутривенное болюсное введение,
 - в послеоперационном периоде — в первые сутки окситоцин, 10 МЕ/сутки, круглосуточная инфузия, и далее 2—3 дня — по 5 МЕ (1 мл) + 20 мл 0,9% натрия хлорида, внутривенное болюсное введение 2 раза в день. Длительность терапии и дозировка препарата могут меняться в зависимости от клинической картины, результатов лабораторных исследований и УЗИ контроля органов малого таза [2, 3, 10].
7. При необходимости продолжения химиотерапии в послеродовом периоде показано подавление лактации каберголином в первый день после родов, по 1 таблетке (0,5 мг) 2 раза и далее 2 дня по 1 таблетке (0,5 мг) 1 раз в день [2, 3].
8. При выявлении клинических признаков сепсиса или ультразвуковых признаков эндометрита после самопроизвольных или оперативных родов всем пациенткам показано проведение гистероскопии. Информативность гистероскопии в диагностике послеродового и послеоперационного эндометритов является самой высокой из всех методов исследования.
9. При необходимости хирургического вмешательства, в том числе экстирпации матки как источника инфекционного процесса, целесообразно, по возможности, отложить выполнение оперативного вмешательства до восстановления показателей гемограммы (в случае развития инфекции в период агранулоцитоза). Вопрос об объеме

и доступе хирургического вмешательства решается врачебной комиссией и зависит от распространенности воспалительного процесса, наличия сопутствующих гинекологических и других заболеваний [7, 8].

10. Возобновление химиотерапии основного заболевания рекомендуется не ранее чем через 2—3 недели после родов — для сведения к минимуму риска инфекционных и геморрагических осложнений в послеродовом периоде (при разных заболеваниях эти сроки могут незначительно различаться).

Литература

1. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”».
2. Клинические рекомендации «Нормальная беременность». URL: cr.minzdrav.gov.ru/schema/288_1#doc_a1.
3. Клинические рекомендации «Преждевременные роды». URL: cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331_1.
4. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». URL: cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1.
5. Клинические рекомендации «Истмико-цервикальная недостаточность». URL: cr.minzdrav.gov.ru/recomend/671_1.
6. Клинические рекомендации «Внутрипеченочный холестаз при беременности». URL: cr.minzdrav.gov.ru/recomend/289_1.
7. Куликов А. В., Шифман Е. М., Проценко Д. Н. и др. Септический шок в акушерстве: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова 2023; 2:7—44. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-7-44.
8. Клинические рекомендации «Воспалительные болезни женских тазовых органов». URL: cr.minzdrav.gov.ru/recomend/643_1.
9. Клинические рекомендации «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения». URL: cr.minzdrav.gov.ru/recomend/639_1.
10. Клинические рекомендации «Послеродовое кровотечение». URL: cr.minzdrav.gov.ru/recomend/119_2.

Глава 5. Анестезиологическое обеспечение родов у пациенток с острыми лейкозами

Общие сведения

Острый лейкоз является значительным фактором риска материнской смертности, связанной с родоразрешением. Повышенная частота как срочных, так и плановых оперативных вмешательств, сопутствующих заболеваний и осложнений беременности может увеличивать этот риск. Среди беременных с острым промиелоцитарным лейкозом в период проведения индукции ремиссии инфекционные осложнения были зарегистрированы в 83,3% случаев [1]. Столь частому развитию инфекционных осложнений у этой категории больных способствуют несколько факторов: беременность, при которой изменяется клеточный иммунитет [2], проводимая циторедуктивная терапия, нейтропения, а также иммунокомпromетированное состояние, обусловленное лейкозом.

Наиболее частым инфекционным осложнением является пневмония. В целом пневмонию при беременности выявляют в 0,78—2,7 случая на 1000 родов [3, 4]. Присоединение пневмонии оказывает негативное влияние на течение беременности. При обследовании 1462 беременных с пневмонией это осложнение явилось фактором риска эклампсии/преэклампсии, рождения ребенка с малой массой тела, низкой балльной оценкой по шкале Апгар, необходимости

выполнения кесарева сечения [5, 6]. Относительный риск преждевременных родов у матери с пневмонией равен 1,86 [4, 6]. Пневмония у беременных осложняется рождением детей с низкой массой тела [3]. У беременных с пневмонией в 10—20% случаев требуется проведение ИВЛ, бактериемия регистрируется у 16%, эмпиема плевры — у 8% [3, 7]. Острая дыхательная недостаточность, возникшая вследствие пневмонии, — третья по частоте причина перевода на ИВЛ беременных после преэклампсии/эклампсии и преждевременных родов [8].

Среди беременных с острыми лейкозами причинами острой дыхательной недостаточности могут быть не только пневмония, но и такие осложнения, как дифференцировочный синдром при применении третиноина, трансфузионно обусловленное повреждение легких вследствие трансфузии компонентов крови, например концентратов тромбоцитов, инфильтрация легких опухолевыми клетками, прежде всего при гиперлейкоцитозных формах острых лейкозов, а также поражение легких при синдроме цитолиза при проведении циторедуктивной химиотерапии [9].

Обследование беременных с острыми лейкозами с поражениями легких имеет свои особенности. У них ограниченно можно использовать рентгенологические методы диагностики поражения легких, основным методом является ультразвуковое исследование легких. При подозрении на пневмонию показано выполнение фибробронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ) для верификации возбудителя. В 38% случаев при пневмониях у беременных с острым лейкозом в жидкости, полученной при БАЛ, обнаруживали *Pneumocystis jirovecii* [9]. Инфекционные осложнения перед родами выявляются у 29% беременных с острыми лейкозами, в том числе в 8% случаев — сепсис, в 3% — септический шок [9], а также мукозиты, нейтропенический энтероколит.

Обезболивание родов

Перед началом родов необходимо позаботиться об обезболивании родов [10], а также о вызове неонатологов, при необходимости с кувезом, предусмотреть перевод новорожденного в педиатрический стационар для новорожденных.

Если у беременных с достигнутой ремиссией острого лейкоза имеются нормальные показатели периферической крови, то анестезиологическое ведение родов не отличается от общепринятой тактики [11]. Нейроаксиальные методы обезболивания родов применяют при этом по общепринятым принципам [12]. Методом выбора обезболивания

родов является регионарная анальгезия. Данный метод наряду с эффективным обезболиванием позволяет снизить нагрузку на дыхательную и сердечно-сосудистую системы в течение родов.

Нейроаксиальная (спинальная/эпидуральная) анестезия противопоказана женщинам с геморрагическим синдромом, тромбоцитопенией (для эпидуральной анестезии $< 80 \times 10^9/\text{л}$, для спинальной анестезии $< 50 \times 10^9/\text{л}$), гипокоагуляцией (удлинение АЧТВ более чем в 1,5 раза, увеличение МНО более чем в 1,5 раза).

Катетеризацию эпидурального пространства оптимально проводить с началом родов, когда нет болевого синдрома и пациентке можно придать удобное положение. Средняя линия лучше идентифицируется в положении сидя, чем в положении на боку.

Спинальная и эпидуральная анестезия

Противопоказания

- Тромбоцитопения менее $80 \times 10^9/\text{л}$.
- Удлинение АЧТВ более чем в 1,5 раза, увеличение МНО более чем в 1,5 раза).
- Гнойное поражение места пункции или татуировка в месте пункции.
- Непереносимость местных анестетиков.
- Острая дыхательная недостаточность.
- Острая почечная или острая печеночная недостаточность.
- Синдром распада опухоли.
- Острое нарушение мозгового кровообращения.
- Демиелинизирующие заболевания и периферическая нейропатия.

Подготовка

- Прием пищи должен быть прекращен за 6 ч до операции, жидкости — за 2 ч.
- Премедикация — N_2 -блокаторы.
- В операционной должен быть подготовлен наркозный аппарат, ларингоскоп, комплект интубации трахеи в случае экстренной необходимости.
- Компрессионный трикотаж на ноги.
- Неинвазивный мониторинг: SpO_2 , АД, ЧСС, ЭКГ, катетеризация мочевого пузыря после выполнения спинальной/эпидуральной анестезии.
- Обеспечение сосудистого доступа.
- Внутривенная инфузия кристаллоидов: 1500—2000 мл.

Техника выполнения спинальной анестезии

Средняя линия лучше идентифицируется в положении сидя, чем в положении на боку. После асептической обработки между остистыми отростками поясничного отдела не выше уровня L1 вводится интродьюсер и по нему в сагиттальной плоскости проводится игла № 25—29G карандашной заточки. Доступы — прямой или боковой. Попадание в субарахноидальное пространство идентифицируется по появлению спинномозговой жидкости после удаления мандрена в прозрачной канюле иглы. При необходимости до введения анестетиков предусмотреть направление спинномозговой жидкости в лабораторию на исследование (цитоз, клеточный состав, иммунофенотип клеток, лактат, глюкоза, белок). К мандрену присоединяется шприц с местным анестетиком объемом не более 4 мл и медленно вводится в субарахноидальное пространство. Накладывается асептическая повязка, и пациентка укладывается на операционном столе: сагиттальная плоскость — наклон влево на 15°. Фронтальная плоскость — горизонтально. Голова поднята на 15—20°. Для спинальной анестезии оптимальным является использование бупивакаина, может быть использован и лидокаин. Дозы анестетика варьируют в зависимости от роста пациентки.

Таблица 1. Дозы анестетиков для спинальной анестезии

Рост, см	Бупивакаин гипербарический 0,5%	Бупивакаин изобарический 0,5%	Лидокаин 2%
150—160	7,5—8 мг	7,5—8 мг	80 мг
160—180	10 мг	10—12,5 мг	80—100 мг
> 180	12 мг	12,5—15 мг	80—100 мг
Начало эффекта	2—3 мин	3—5 мин	1—2 мин

Преимущества спинальной анестезии перед эпидуральной:

- Более простая в техническом исполнении.
- Более быстрое начало эффекта — латентный период укладывается во время, необходимое для укладки пациентки и обработки операционного поля.
- Менее болезненная при исполнении.
- Требуется более низкая доза местного анестетика, что исключает передозировку препаратов и токсический эффект местных анестетиков.
- Более полный сенсорный и моторный блок.

Техника выполнения эпидуральной анестезии

Положение лежа на боку с приведенными ногами либо сидя с согнутой спиной. После асептической обработки и местной анестезии между остистыми отростками L2—L3 вводится игла Туохи № 16—18G в сагиттальной плоскости. После ощущения провала удаляется мандрен и присоединяется шприц низкого сопротивления. Игла продвигается до потери сопротивления для жидкости в шприце (пузырек воздуха не деформируется). Доступы: прямой или боковой. Отсутствует вытекание спинномозговой жидкости из иглы. Через иглу продвигается катетер в краниальном направлении (продвижение катетера должно быть абсолютно свободным). Проводится аспирационная проба. Вводится «тест-доза» местного анестетика. Накладывается асептическая повязка, и пациентка укладывается на операционном столе: сагиттальная плоскость — наклон влево на 15°. Фронтальная плоскость — горизонтально. Голова поднята на 15—20°. При отсутствии признаков попадания в субарахноидальное пространство вводится полная доза местного анестетика. До полного развития анестезии латентный период может составлять 15—20 мин. При АД ниже 80 мм рт. ст. дозатором вводится вазопрессор (норадреналин, эфедрин). После окончания операции пациентка на каталке транспортируется в палату интенсивной терапии. Катетер из эпидурального пространства может быть удален непосредственно после операции или оставлен для послеоперационного обезболивания.

Техника выполнения спинально-эпидуральной анестезии

После асептической обработки и местной анестезии между остистыми отростками L2—L3 вводится игла Туохи № 16—18G в сагиттальной плоскости. После ощущения провала удаляется мандрен и присоединяется шприц низкого сопротивления. Игла продвигается до потери сопротивления для жидкости в шприце (пузырек воздуха не деформируется). Доступы: прямой или боковой. Отсутствует вытекание спинномозговой жидкости из иглы. Через иглу Туохи проводится игла для спинальной анестезии до попадания в субарахноидальное пространство (появление спинномозговой жидкости в прозрачной канюле иглы). Через спинальную иглу вводится местный анестетик. Игла удаляется, и через иглу Туохи продвигается катетер в краниальном направлении (продвижение катетера должно быть абсолютно свободным). Проводится аспирационная проба. В данном случае «тест-доза» неинформативна. Действие спинальной анестезии развивается сразу. Накладывается асептическая повязка, и пациентка укладывается на операционном столе: сагиттальная плос-

кость — наклон влево на 150. Фронтальная плоскость — горизонтально. Голова поднята на 15—20°. До полного развития клиники анестезии латентный период отсутствует. В эпидуральное пространство местный анестетик вводится по мере окончания эффекта спинальной анестезии. При АД ниже 80 мм рт. ст. дозатором вводится вазопрессор (норадреналин).

После окончания операции пациентка на каталке транспортируется в отделение реанимации. Катетер из эпидурального пространства может быть удален непосредственно после операции или оставлен для послеоперационного обезболивания.

Таблица 2. Дозы ропивакаина для эпидурального обезболивания

Режим введения	Концентрация, %	Объем раствора, мл	Доза, мг	Начало действия	Длительность, ч
Болюс	2,0	10—20	2—40	10—20 мин	1,5—2,5
Инфузия	2,0	6—10/ч	12—20/ч	—	
Послеоперационное обезболивание	2,0	6—14/ч	12—38/ч	—	

Таблица 3. Дозы бупивакаина для эпидуральной анестезии

Режим введения	Концентрация		Доза		Начало действия	Длительность	
	%	мг/л	мл	мг		без адреналина	с адреналином
Инfiltrация	0,25	2,5	до 60	до 150	1—3	3—4	+
	0,5	5	до 30	до 150		4—8	+
Эпидуральная анестезия	0,5	5	15—30	75—150	15—30	2—3	—
	0,25	2,5	6—15	15—37,5	2—5	1—2	—
Постоянная инфузия	0,25	2,5	5—7,5/ч	12,5—18,75/ч	—	—	—

Общая анестезия

При противопоказаниях к нейроаксиальной анестезии — при гиперлейкоцитозе, синдроме распада опухоли, выраженном геморрагическом синдроме вне зависимости от количества тромбоцитов, при развитии острой дыхательной недостаточности в результате пневмонии, при поражении легких в результате гиперлейкоцитоза или синдрома распада опухоли родоразрешение выполняют путем кесарева сечения

в условиях общей анестезии. При гипоксемии, гиперкапнии в премедикацию не следует включать препараты, вызывающие угнетение дыхания. Путь введения лекарственных препаратов — внутривенный.

Учитывая, что пациентки часто поступают с тромбоцитопенией, анемией, необходимо предусмотреть резерв подобранных и совмещенных эритроцитсодержащих компонентов крови, СЗП, концентратов тромбоцитов. Учитывая, что анемия носит хронический характер, обусловлена основным заболеванием, достаточная концентрация гемоглобина перед началом операции — 70 г/л. Количество тромбоцитов: достаточно 30×10^9 /л.

Поскольку у этой категории пациенток операцию кесарева сечения нередко выполняют по экстренным показаниям, то у них повышен риск аспирации, в премедикацию необходимо включать H_2 -блокаторы. В экстренной ситуации при полном желудке: опорожнение желудка, после чего зонд из желудка должен быть удален. Эластическая компрессия нижних конечностей. Проверка наркозного аппарата, работа ларингоскопа, фибробронхоскопа. Преоксигенация: в течение 3 мин ингаляция 100% кислорода через лицевую маску.

Вводная анестезия — кетамин, 1,0—1,5 мг/кг, Суксаметония хлорид, 1,5—2 мг/кг. Рокурония бромид, атракурия безилат, векурония бромид или их аналоги. Вентиляция маской должна быть минимальной. Интубация проводится оротрахеальной трубкой № 8, поскольку после операции, если имеется поражение легких, может понадобиться выполнение фибробронхоскопии с БАЛ. Выполняется прием Селлика. Анестезиологом дается команда для начала разреза сразу после введения кетамина и интубации трахеи. До извлечения плода и пережатия пуповины наркотические анальгетики не вводят.

После пережатия пуповины вводят наркотические анальгетики в расчетных дозах, начинают ингаляционную анестезию изофлураном, севофлураном, десфлураном до 1—1,2 минимальной альвеолярной концентрации. Миоплегия: недеполяризующие миорелаксанты рокурониум, атракуриум, векурониум или их аналоги.

После окончания операции, если имеется поражение легких, пациентке выполняется КТ, поскольку до операции КТ, учитывая беременность, обычно не выполняется. Пока интубирована трахея, может быть выполнен БАЛ. Лишь после этого пациентка может быть экстубирована и переведена в палату интенсивной терапии.

Литература

1. Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Соколов А. Н. и др. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза у беременных. *Терапевтический архив* 2013; 85(10):56—63.
2. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33(10 Suppl):S390—S397. DOI: 10.1097/01.ccm.0000182483.24836.66.
3. Munn MB, Groome LJ, Atterbury JL et al. Pneumonia as a complication of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1999; 8(4):151—154. DOI:10.1002/(SICI)1520-6661(199907/08)8:4<151::AID-MFM2>3.0.CO;2-H.
4. Berkowitz K, LaSala A. Risk factors associated with the increasing prevalence of pneumonia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(3):981—985.
5. Chen Y, Keller J, Wang I et al. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study 2012; 207(288):e1—e7.
6. Jin Y, Carriere KC, Marrie TJ et al. The effects of community-acquired pneumonia during pregnancy ending with a live birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(3): 800—806.
7. Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(3):657—662.
8. Jenkins TM, Troiano NH, Graves CR et al. Mechanical ventilation in an obstetric population: characteristics and delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(2):549—552.
9. Галстян Г. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. и др. Интенсивная терапия угрожающих жизни осложнений у беременных с острыми лейкозами. *Анестезиология и реаниматология* 2017; 62(4):268—274.
10. Серов В. Н., Адамян Л. В., Филиппов О. С. и др. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода». 2014. URL: mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf?ysclid=lq3fknkzqgw249497364.
11. Шмаков Р. Г., Мартиросян С. В., Михайлов А. В. и др. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. Клинические рекомендации. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/639_1?ysclid=lq3fswwhyd242566804.
12. Куликов А. В., Шифман Е. М., Сокологорский С. В. Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. 2014. URL: www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2014/06/2-Nejroaksialnie-metodi-obezbolivaniya-rodov.pdf.

Часть II

Опухолевые заболевания системы крови

Е. Н. Паровичникова, В. В. Троицкая, Г. М. Галстян,
О. А. Латышкевич, С. А. Махиня

Глава 6. Острые лейкозы и беременность

Введение

Острый лейкоз у беременной женщины — это драматическое событие, которое ставит сложные задачи как перед самой пациенткой, так и перед ее семьей и перед командой врачей. Острый лейкоз во время беременности является urgentной медицинской ситуацией, требующей особого пристального внимания, взвешенных ответственных решений и незамедлительных координированных действий мульти- и междисциплинарной команды специалистов, в которую помимо гематолога должны входить акушер-гинеколог, неонатолог, реаниматолог, клинический фармаколог и другие специалисты [1, 2]. Наряду с медицинскими возникает также ряд этических, религиозных и социальных проблем [3]. С учетом того, что это крайне редкое событие, составляющее 1 случай на 75 000—100 000 беременностей [2], в литературе, начиная с первого наблюдения, приведенного R. Virchow в 1856 г. в главе «Die leukämie», описано всего несколько сотен случаев сочетания острых лейкозов и беременности [4], и то лишь в виде небольших ретроспективных сообщений и клинических наблюдений [5, 6].

Терапевтическое ведение беременных женщин с острыми лейкозами — это всегда самый сложный баланс между стремлением к излечению

матери и минимальным воздействием на плод. Сформулированная еще в 1990-е годы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России В. Г. Савченко [7] концепция «спасения двух жизней» легла в основу разработанной и реализуемой Российской научно-исследовательской группой по лечению острых лейкозов стратегии терапии острых лейкозов во время беременности. Необходимость ее создания была очевидной, так как ранее общепринятой тактикой считалось прерывание беременности на любых сроках без каких-либо попыток лечения. Такой подход в большинстве случаев заканчивался гибелью и плода, и женщины.

До начала использования цитостатических препаратов вопрос о тактике терапии беременных с острыми лейкозами не возникал, так как смерть женщины наступала быстро вне зависимости от медицинского вмешательства, однако уже с 1950-х годов удавалось пролонгировать беременность до момента родоразрешения на фоне терапии глюкокортикостероидными гормонами и компонентами крови [8]. В отечественной литературе первые работы по терапии острых лейкозов у беременных были опубликованы в 1970-е годы. З. В. Горбуновой и Т. Н. Среневой были проанализированы 216 случаев сочетания острого лейкоза и беременности, описанных в литературе, и 17 собственных наблюдений. Лишь у небольшой части пациенток были предприняты попытки монотерапии препаратами из группы антиметаболитов и глюкокортикостероидными гормонами, что, как было отмечено авторами, позволило достичь ремиссии заболевания и сохранить жизнь ребенку. Однако проведение химиотерапии (ХТ), а также использование в схемах противоопухолевой терапии стандартных доз цитостатических препаратов оговаривались как противопоказание у беременных [9]. Л. Г. Ковалевой и соавт. в 1978 г. был описан собственный первый опыт по ведению 18 беременных женщин с острыми лейкозами [10].

С 1950—60-х годов применение меркаптопурина и преднизолона в лечении острых лейкозов, в том числе на фоне беременности, позволило достичь первых ремиссий и соответственно большего числа благоприятных исходов беременности [10—13]. Однако материнская смертность в отдаленном периоде по-прежнему составляла 100%, а перинатальная смертность достигала 34—36% [14]. Начиная с 1970-х гг. появились описания успешного пролонгирования беременности при проведении ХТ острых лейкозов [15—17]. В настоящее время общепринятым считается постулат, что ХТ острого лейкоза должна быть начата сразу после установления диагноза, причем показано, что выживаемость выше среди тех женщин, которым терапия острого лейкоза была начата во время беременности, а не после родоразрешения

[18—20], и что ХТ беременным женщинам должна проводиться в тех же дозах, что и небеременным [2].

По мере накопления опыта была показана неэффективность ХТ в редуцированных дозах, направленная на гипотетическое снижение ее эмбриотоксичности. С началом проведения полноценной ХТ во время беременности стало возможным достигать ремиссий у женщин и обеспечивать возможность рождения ребенка. Безопасность для плода применения базисных препаратов, используемых в большинстве схем терапии острых лейкозов, доказана различными авторами, особенно при использовании их на поздних сроках гестации [21, 22].

Уже в первой публикации этого периода в 1999 г. были сформулированы следующие, не изменившиеся и не потерявшие своей актуальности, выводы:

- 1) главный принцип лечения беременной женщины с острыми лейкозами — это «спасение двух жизней»;
- 2) выполнение программы ХТ, предусмотренной для пациентов с конкретным вариантом острого лейкоза, без снижения интенсивности дозовых режимов и в полном объеме;
- 3) необходимо стремиться к достижению полной ремиссии (ПР) после первого же индукционного курса, чтобы предусмотреть запас времени на послеродовой период — 3—4-недельный перерыв, поскольку начало ХТ сразу после родов сопровождается развитием тяжелых, порой фатальных осложнений вследствие послеродового иммунодефицита [23].

Диагностика острого лейкоза на фоне беременности

Основными принципами диагностики острых лейкозов во время беременности являются:

1. Диагностика острых лейкозов у беременных ничем не отличается от таковой у остальных больных и выполняется в полном объеме в соответствии с классификацией ВОЗ. Необходимо выполнить пункцию костного мозга, безопасность которой у беременных была неоднократно подтверждена, при необходимости — трепанобиопсию. Люмбальная пункция с исследованием спинномозговой жидкости для исключения лейкемического поражения центральной нервной системы (ЦНС) и профилактики нейрорлейкемии также в подавляющем большинстве случаев осуществима.
2. Во время беременности не рекомендуется выполнение стандартных рентгенологических методов обследования. С диагностической

целью при беременности целесообразно применение магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также ультразвукового исследования (УЗИ), в том числе легких.

Тактика ведения и терапии беременной женщины с острым лейкозом

Тактика ведения беременности при диагностике острых лейкозов, в первую очередь, определяется сроком гестации. Учитывая, что ожидаемая продолжительность жизни пациентов с острым лейкозом без лечения короче, чем продолжительность беременности, отложить начало ХТ до родоразрешения невозможно [24, 25]. Кроме того, поскольку успешное пролонгирование беременности на фоне острого лейкоза без лечения маловероятно [24], ХТ должна быть начата сразу после установления диагноза. Отсрочка начала ХТ до окончания беременности значительно увеличивает вероятность летальных исходов у пациенток по сравнению с теми, кому ХТ была начата и выполнялась во время беременности [26]. Также необходимо подчеркнуть, что ХТ, начатая во время беременности, не ухудшает исходы у плода [27].

Тактика ведения беременности у пациенток с острыми лейкозами не отличается от таковой при других злокачественных новообразованиях. В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 03.12.2007 № 736 (ред. от 27.12.2011) «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» и международными рекомендациями [24] и учитывая потенциальный тератогенный эффект противоопухолевых препаратов при диагностике острого лейкоза, в I триместре рекомендуется прерывание беременности, но если женщина желает сохранить беременность, то проведение ХТ на ранних сроках беременности также возможно с вероятностью рождения здорового ребенка, достигающей 62,5% [28]. Эти этические и медицинские проблемные вопросы должны быть обсуждены гематологами с пациенткой и ее семьей, а также с акушерами-гинекологами и неонатологами [24, 25].

После прохождения периода органогенеза и формирования плаценты, при проведении цитостатической терапии в II и III триместрах беременности, риск развития пороков плода (1,3—3%) не превышает таковой в популяции (3,1%) [29]. В связи с этим обоснованной необходимости прерывать беременность на более поздних сроках, начиная с II триместра, нет.

Вероятность выживания плода и, в дальнейшем, полноценного развития ребенка при рождении на сроке после 28 недель беременности в

большинстве крупных центров составляет $> 90,0\%$, но она еще выше ($> 95,0\%$), если ребенок рождается на сроке 32 недель беременности и более [24]. Поэтому родоразрешение до начала ХТ рекомендуется лишь на поздних сроках беременности (после 32-й недели) [24]. При этом, хотя показатели младенческой смертности и низкие на этих сроках беременности, существует линейная зависимость между снижением частоты незначительных нейрокогнитивных нарушений у ребенка и увеличением срока беременности до 36 недель [24]. Поэтому на всех сроках беременности до 36 недель у женщины должна быть возможность обсудить с врачом риск осложнений для нее и для ребенка, связанный с преждевременными родами. После 36 недель беременности не рекомендуется проведение ХТ на фоне пролонгирования беременности, поскольку вероятность самопроизвольных родов возрастает до восстановления миелопоэза после курса ХТ [2, 24].

Таким образом, общими принципами лечения острых лейкозов, диагностированных на фоне беременности, являются:

1. Диагностика острых лейкозов на фоне беременности осуществляется в полном объеме.
2. Беременность не является противопоказанием к включению в большинство протоколов терапии острых лейкозов, которые ведутся Российской группой по лечению острых лейкозов.
3. До начала терапии (при поступлении в клинику) с беременной женщиной и ее родственниками проводится подробная беседа с обсуждением всех доступных вариантов лечения, возможных осложнений как для самой женщины, так и для ребенка, после чего подписывается информированное согласие.
4. Не рекомендуется отсрочка начала лечения острого лейкоза при установлении диагноза во время беременности.
5. При диагностике острого лейкоза в течение I триместра беременности рекомендуется выполнить искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям. Однако если женщина и ее семья настаивают на пролонгировании беременности, лечение может быть начато и в I триместре беременности.
6. При диагностике острого лейкоза на сроке беременности 13—34 недели (после завершения I триместра беременности) рекомендуется начать проведение полихимиотерапии по программе, соответствующей варианту острого лейкоза на фоне беременности при условии адекватного мониторинга и акушерской помощи.
7. При диагностике острого лейкоза после 34—35-й недели беременности рекомендуется выполнить родоразрешение до начала ХТ.
8. Применение гидроксикарбамида при гиперлейкоцитозе на фоне беременности не рекомендуется. Поэтому при выявлении в дебюте

- острого лейкоза гиперлейкоцитоза следует рассмотреть возможность проведения лейкаферезов для предотвращения лейкостазов и уменьшения объема опухолевой массы перед началом цитостатического воздействия.
9. Использование аллопуринола во время беременности не рекомендуется.
 10. В выборе лекарственных средств во время беременности, в том числе цитостатических и антимикробных препаратов, необходимо руководствоваться соотношением риска и пользы для матери и плода.
 11. Цитостатические препараты в соответствии с выбранной программой лечения рассчитываются (без редукции доз) на площадь поверхности тела больной до беременности с корректировкой по весу во время лечения. Допустимы различные корректировки программ лечения на фоне беременности того или иного варианта острого лейкоза.
 12. Профилактика нейрорлейкемии с помощью интратекальных введений цитостатических препаратов, необходимая при терапии острого лейкоза на фоне беременности, возможна. Однако с учетом возможного тератогенного воздействия метотрексата за счет его липофильности и возможности проникновения через гемато-плацентарный барьер, рекомендуется не использовать метотрексат при выполнении интратекальных введений цитостатических препаратов на фоне беременности. В то же время описана терапия больных острыми лейкозами с интратекальным введением метотрексата в течение всей беременности, не сопровождавшаяся осложнениями.
 13. Объем инфузионной нагрузки перед курсом и во время курса ХТ рекомендуется увеличить в соответствии с общими рекомендациями при лечении острых лейкозов.
 14. Сопроводительная терапия (трансфузионная заместительная терапия компонентами крови, антимикробная терапия) выполняется в полном объеме с учетом разрешенных к использованию при беременности препаратов.
 15. При угрожающих жизни матери осложнениях возможно назначение антимикробных препаратов без учета их возможного тератогенного воздействия на плод (триметоприм/сульфаметоксазол при пневмоцистной пневмонии, ганцикловир при цитомегаловирусной инфекции и т. д.).
 16. При достижении ПР необходимое число курсов консолидации определяется сроком беременности на тот момент. Следует рассчитывать время выполнения курсов таким образом, чтобы между по-

следним введением цитостатических препаратов и родоразрешением был промежуток как минимум 2 недели. Желательно, чтобы к этому времени у матери после курса были восстановлены показатели гемограммы и купированы инфекционные осложнения. При этом также снижается вероятность миелосупрессии у плода и соответственно транзиторной цитопении у новорожденного.

17. Роды желательно планировать на сроке не ранее 35—36-й недели гестации.
18. Временной интервал между родами и началом следующего курса ХТ должен составлять как минимум (!) 2—3 недели. В эти сроки отмечается глубокий иммунодефицит, и более раннее начало курса ХТ может сопровождаться тяжелыми инфекционными осложнениями. Более раннее возобновление ХТ оправданно только при угрозе быстрого прогрессирования острого лейкоза в условиях резистентного его течения.
19. В ходе ХТ на фоне беременности рекомендуется регулярно (1 раз в 1—2 недели, в зависимости от состояния женщины и плода) выполнять УЗИ матки и плода и доплерографическое мониторирование плода.
20. Рекомендуется выполнять родоразрешение методом кесарева сечения. Самопроизвольные роды могут быть выбраны как способ родоразрешения только при наличии у пациентки ремиссии острого лейкоза, удовлетворительных показателей гемограммы и хорошем соматическом статусе пациентки и плода. Выбор способа родоразрешения определяется состоянием плода, соматическим статусом пациентки, гематологическими показателями и строго в соответствии с акушерскими показаниями.
21. При тромбоцитопении ($< 80 \times 10^9/\text{л}$) и/или нейтропении ($< 1 \times 10^9/\text{л}$) во время родоразрешения не рекомендуется выполнять эпидуральную анестезию.
22. При плановом преждевременном родоразрешении на сроке 24—35 недель рекомендуется проводить профилактику респираторного дистресс-синдрома новорожденных — в/в введение дексаметазона, 8—12 мг/сут в течение 2 дней за неделю до родов.
23. При плановом преждевременном родоразрешении на сроке до 30 недель целесообразно введение сульфата магния за 24 часа до родоразрешения с целью профилактики детского церебрального паралича.
24. В послеродовом периоде показано проведение утеротонической терапии окситоцином и медикаментозное подавление лактации.

Особенности течения и терапии различных вариантов острых лейкозов при беременности

Острый промиелоцитарный лейкоз

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) во время беременности представляет значительные проблемы для многих клиницистов с точки зрения оптимальной клинической тактики ведения как самого заболевания и его осложнений, так и сохранения беременности с минимальными рисками для плода.

ОПЛ составляет около 10,0% всех острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) как в общей популяции, так и у беременных женщин [2, 5]. Поскольку ОПЛ во время беременности встречается редко, данных о лечении крайне мало: представлены несколько десятков случаев клинических наблюдений, из которых в самое крупное включены 14 случаев, которые были зарегистрированы испанской исследовательской группой РЕТНЕМА в период с 1996 по 2012 г. [30]. Также опубликованы результаты метаанализов итальянскими [31] и американскими [4, 32] авторами, в которых собраны публикации за последние 40 лет. Поэтому из-за крайне ограниченного числа зарегистрированных пациенток, часть из которых были описаны еще в эпоху, предшествующую появлению полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА), конкретные рекомендации по ведению беременных с ОПЛ основаны на практическом опыте отдельных исследовательских групп и анализе разрозненных клинических ситуаций.

Несмотря на то что ОПЛ даже и вне беременности является urgentным состоянием, у беременных женщин ОПЛ может быть сопряжен с высокими рисками частоты тромбоэмболических и инфекционных осложнений, а дифференциальная диагностика дифференцировочного синдрома (ДС) представляет определенные сложности в связи с ограничениями выполнения рентгенологических исследований у беременных и схожими клиническими проявлениями, обусловленными беременностью (гиперволемиа, гипертензия и др.) [32]. В то же время клинические последствия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто сопровождающего ОПЛ в том числе и у беременных женщин [33–36], как и ДС [30], могут угрожать жизни как матери, так и плода. В литературе описаны случаи диагностики ОПЛ на фоне длительного геморрагического синдрома после отслойки плаценты, а также в послеродовом периоде [33]. Возможно, с более яркой клинической манифестацией этого варианта острого лейкоза связано несколько большее число случаев диагностики ОПЛ в I триместре

беременности (24,0—35,0%), чем, например, ОМЛ (9,0—22,0%) [28, 37]. На II триместр беременности, по данным публикаций, приходится от 7,0% до 69,0% диагностированных случаев, а на III — 21,0—57,0% [4, 30—32]. Несмотря на то что ОПЛ для беременной женщины является серьезной угрозой, шансы на достижение ПР для матери остаются очень высокими независимо от срока беременности [31].

Базовым препаратом в терапии ОПЛ, в том числе и у беременных женщин, является АТРА, успешное применение которой описано при беременности как в качестве монотерапии [38, 39], так и в сочетании с антрациклиновыми антибиотиками и цитарабином [40]. Хотя в руководствах Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) не содержатся конкретные рекомендации принципиального характера, рекомендации Европейской сети по изучению лейкозов (European leukemia net — ELN) по ведению ОПЛ во время беременности заключаются в том, чтобы избегать триоксида мышьяка (АТО) на протяжении всей беременности или по крайней мере в течение I триместра, если не планируется прерывание беременности. Пациенткам, желающим сохранить беременность, в течение I триместра рекомендуется применять только антрациклиновые антибиотики (например, даунорубицин). Женщины в II и III триместрах беременности могут получать только АТРА до родов или АТРА в сочетании с ХТ [41]. Применение АТРА у беременных, как и других производных витамина А, в I триместре может быть ассоциировано с очень высокой частотой (до 85,0%) тератогенных эффектов, включающих пороки развития нервной системы и пороки сердца плода. Описаны случаи диагностики аритмии у плода, а также высокий риск спонтанных аборт при сочетании АТРА с ХТ [42, 43]. В то же время имеются данные о безопасности терапии АТРА в течение всего I триместра, начиная с 3-й недели беременности [44]. Применение ее в II и III триместрах беременности, в том числе с цитостатическими препаратами, не сопровождается нежелательными воздействиями на плод, что подтверждено многочисленными наблюдениями [5, 42, 43, 45—50]. Однако известно, что антрациклиновые антибиотики, используемые в терапии ОПЛ, могут проникать через плаценту и накапливаться в тканях плода в виде метаболитов. Причем идарубицин, обладающий наибольшими среди антрациклинов липофильными свойствами, может в более высокой концентрации проникать через гематоплацентарный барьер, обуславливая тем самым более выраженную токсичность для плода [51]. При сочетанном применении АТРА с идарубицином на сроке беременности 13 недель описаны транзиторные изменения сердца у новорожденного в виде гипертрофии правого желудочка, умеренной дилатации правых предсердия и желудочка с неполным закрытием

артериального протока, не сопровождавшиеся гемодинамическими нарушениями и самостоятельно регрессировавшие в течение 1—1,5 месяца после рождения [52]. До появления АТРА в 1992 г. японскими авторами [53] описаны 2 случая использования в индукции ремиссии ОПЛ высоких доз даунорубицина (440 мг). При этом при долгосрочном наблюдении за детьми, матерям которых во время беременности проводили терапию антрациклиновыми антибиотиками, показано отсутствие каких-либо аномалий развития и пороков сердца [54].

Большинство исследователей исключают использование АТО на любом сроке беременности в силу его высокой эмбриотоксичности, продемонстрированной в экспериментах на животных [55], однако в литературе уже представлены единичные описания безопасного применения АТО в II и III триместрах беременности [56, 57].

Поскольку ОПЛ характеризуется жизнеугрожающими геморрагическими осложнениями, то как родоразрешение, так и ХТ возможны лишь при условии проведения адекватной сопроводительной терапии, направленной на коррекцию цитопении и коагулогических нарушений, характерных для этого варианта острого лейкоза. Как и у всех пациентов с ОПЛ, необходимым условием является трансфузия концентратов тромбоцитов, эритроцитсодержащих компонентов крови, свежезамороженной плазмы (СЗП) и криопреципитата [58]. Рекомендуется поддерживать концентрацию тромбоцитов в периферической крови $50 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Несмотря на отсутствие конкретных рекомендаций по лечению ДВС-синдрома у беременных, как и у всех пациентов с ОПЛ, до купирования коагулогических нарушений рекомендуется тщательный мониторинг гемостаза, особенно в первые несколько недель лечения [4].

Хотя единой тактики ведения таких пациенток до настоящего времени не выработано, большинство авторов сходятся во мнении, что терапия ОПЛ во время беременности не должна отличаться от таковой в общей популяции пациентов с ОПЛ [42].

Анализ исходных характеристик заболевания и его осложнений в сравнении с общей популяцией пациентов с ОПЛ представлен исследовательской группой РЕТНЕМА. С целью получения максимально достоверных оценок при выполнении этого анализа в базу данных были включены все пациенты, которым был установлен диагноз ОПЛ в период с 1996 по 2012 г. [30]. Исследователями было показано, что распределение таких характеристик, как статус состояния по пятиступенчатой шкале ВОЗ для определения общего состояния больного (шкала ECOG), количество лейкоцитов и тромбоцитов, группа риска, вариант изоформы *PML::RARA*, было аналогичным с небеременными женщинами такого же возраста. Также авторы на относительно боль-

шой серии случаев продемонстрировали сопоставимые результаты терапии у беременных женщин с ОПЛ с небеременными пациентками, получавшими аналогичные терапевтические программы [30]. Схожие данные приводят и авторы метаанализов [4, 31, 32].

С учетом того, что применение АТО во время беременности противопоказано и программой выбора при лечении ОПЛ во время беременности является протокол AIDA, в настоящее время в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России разрабатывается комбинированный подход к ведению беременных пациенток с ОПЛ в виде выполнения индукционной ХТ и, при необходимости, части программы консолидации по протоколу AIDA до родоразрешения, с дальнейшим продолжением терапии с использованием АТО, что позволяет уменьшить как токсичность, так и длительность лечения пациенток в послеродовом периоде.

С 1998 по 2020 г. в «НМИЦ гематологии» Минздрава России в исследование были включены 15 беременных женщин с ОПЛ. У 1 пациентки в дебюте ОПЛ произошел самопроизвольный аборт на сроке беременности 7 недель, 1 пациентке выполнен медицинский аборт в акушерском стационаре на сроке 17 недель, и у 3 пациенток на сроке беременности 24, 30 и 38 недель произошла антенатальная гибель плода. У 3 женщин при диагностике ОПЛ на сроке гестации 35, 36 и 37 недель до начала терапии было выполнено родоразрешение живым плодом. В дальнейшем 8 женщинам была начата терапия ОПЛ. При пролонгировании беременности терапия ОПЛ была начата у 7 женщин на сроке гестации 20—34 недели (медиана — 28 недель). У одной из них терапию проводили в связи с диагностикой позднего гематологического рецидива ОПЛ.

При ОПЛ, по сравнению с другими вариантами острых лейкозов, было отмечено больше случаев неблагоприятных исходов беременности (антенатальная гибель плода, самопроизвольный аборт) в дебюте заболевания, что свидетельствует о тяжести состояния пациенток с ОПЛ в дебюте заболевания. При сравнении с небеременными женщинами с ОПЛ не было выявлено значимого влияния факта беременности как на дебютные показатели при ОПЛ, так и на эффективность и течение индукционного этапа ХТ по программе AIDA по показателям негематологической токсичности, глубине и длительности периода нейтропении и частоте инфекционных и геморрагических осложнений и частоте развития ДС. Однако при анализе отдаленных результатов терапии ОПЛ были получены статистически значимые отличия как в общей выживаемости (ОВ), так и в безрецидивной выживаемости (БРВ), что было обусловлено значимо большим числом (25,0%) поздних рецидивов ОПЛ среди женщин после родоразрешения в сравнении с небере-

ременными — 4,5%. Причем столь высокая частота рецидивов была связана не с беременностью, а с грубым нарушением программы терапии в виде отказов от продолжения лечения на этапе поддерживающей терапии. При выполнении ландмарк-анализа с точкой цензурирования на момент окончания терапии показано, что при соблюдении программы лечения результаты долгосрочной выживаемости у женщин, которым диагноз ОПЛ установлен во время беременности, значимо не отличались от небеременных женщин. Психологический феномен отказа от лечения труднообъясним, поскольку при других вариантах острых лейкозов с мы этим не сталкивались. Возможно, это обусловлено длительным 2-летним этапом поддерживающей терапии. С появлением возможности проведения терапии у пациенток с применением АТО после родоразрешения последующие этапы терапии могут быть реализованы в рамках протокола «АТО + АТРА-СТ», что позволит значительно уменьшить общую продолжительность периода лечения и, возможно, увеличит приверженность этих женщин к терапии.

Таким образом, основными принципами терапии ОПЛ, диагностированного во время беременности, являются:

1. При диагностике ОПЛ в I триместре и принятии решения о прерывании беременности показано немедленное начало терапии АТРА или АТРА + АТО (после подписания всех необходимых документов, предусмотренных протоколом терапии ОПЛ «АТРА-АТО-СТ», — см. протокол), СЗП, криопреципитатом, большими дозами тромбоконтрата с целью купирования геморрагического синдрома; при необходимости выполняют плазмообмены (2 л). Только после купирования геморрагического синдрома по медицинским показаниям прерывают беременность по решению консилиума и через 2—3 дня при отсутствии гиперлейкоцитоза вводят идарубицин, предусмотренный программой AIDA, или продолжают терапию с использованием АТО. При гиперлейкоцитозной форме ОПЛ введение идарубицина выполняется в первый день диагностики ОПЛ.
2. При диагностике ОПЛ в II—III триместре (до 34 недель) начинают ХТ в сочетании с АТРА (на этих сроках применение препарата безопасно). В качестве ХТ рекомендуется проведение терапии по протоколу AIDA. Дозы цитостатических препаратов вводят в полном объеме из расчета на площадь поверхности тела (рост и вес до беременности).
3. На фоне беременности применение программы с АТО не рекомендуется из-за его потенциального тератогенного действия.
4. При диагностике ОПЛ на сроке беременности 34 недели и более начало терапии АТРА с первого дня также считается обязательным, но в этом случае целесообразно выполнить сначала родоразрешение

(кесарево сечение) на фоне массивной заместительной гемокомпонентной терапии в качестве дородовой подготовки (СЗП, тромбоконцентрат, криопреципитат, при необходимости плазмообмены). В послеродовом периоде сроки начала терапии аналогичны описанным выше. Может быть использован любой вариант лечения — как протокол.

5. Количество тромбоцитов у больной ОПЛ нужно поддерживать на уровне не менее $50\text{—}60 \times 10^9/\text{л}$, должна своевременно проводиться коррекция нарушений плазменного гемостаза.
6. При соблюдении всех требований выбранного протокола терапии ОПЛ с соблюдением необходимого объема терапии и ее длительности беременность и роды не влияют на прогноз при ОПЛ (имеющие место рецидивы ОПЛ, лечение которого было начато на фоне беременности, обусловлены отказами женщин в послеродовом периоде от лечения).

Острые миелоидные лейкозы

ОМЛ является наиболее распространенным вариантом острых лейкозов, диагностируемых как в целом у взрослых, так и у беременных женщин, на долю ОМЛ приходится две трети всех случаев острых лейкозов, диагностированных у беременных женщин [59]. Большинство случаев ОМЛ диагностируют в II и III триместрах беременности, и только один из пяти выявляют в I триместре, однако, возможно, этот показатель занижен за счет самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках в начале заболевания [60].

Нет данных о том, что беременность может явиться фактором риска развития ОМЛ [61]. При этом некоторые авторы считают, что беременность может как способствовать прогрессированию острого лейкоза [25], так и, наоборот, маскировать его [62]. В шведском популяционном исследовании, в котором был оценен относительный риск развития ОМЛ во время беременности, показано, что риск развития ОМЛ у беременных почти в 2 раза ниже по сравнению с небеременными женщинами детородного возраста (15—50 лет) [63]. Авторы объясняют защитное действие беременности от ОМЛ развитием сложных изменений в иммунной системе, которые потенциально могут препятствовать лейкогенезу. Причем после родов вероятность заболеть ОМЛ быстро становится идентичной таковой в популяции. Однако авторы также отмечают возможную погрешность в их расчетах, обусловленную плохой регистрируемостью ОМЛ в I триместре беременности за счет большей частоты спонтанного прерывания беременности при наличии патологического процесса у женщины [63].

В литературе также описаны случаи непродолжительных спонтанных ремиссий ОМЛ после родоразрешения у женщин, у которых заболевание было диагностировано в III триместре беременности [64].

Первые попытки лечения ОМЛ во время беременности предпринимали с использованием тех методов терапии, которые были в арсенале клинической медицины на тот период времени, — это лучевая терапия [65], меркаптопурин как в качестве монотерапии [66], так и в сочетании с винкристином, метотрексатом и преднизолоном [67], а также цитарабин в сочетании с тиогуанином [68—71].

Большинство современных схем лечения ОМЛ, использование которых описано у беременных женщин, основаны на сочетании цитарабина с антрациклиновыми антибиотиками (даунорубицином, идарубицином или доксорубицином). Даунорубицин считается более предпочтительным, поскольку тесты на животных показали менее выраженный тератогенный эффект при его использовании по сравнению с доксорубицином, тем более что доксорубицин не является рекомендуемым препаратом для лечения ОМЛ. Идарубицин также является допустимым вариантом в сочетании с цитарабином; однако из-за более липофильной структуры теоретически существует возможность проникновения его через плаценту и увеличения вероятности кардиотоксических эффектов у плода [2]. Описаны случаи успешного применения во время беременности цитарабина в высоких дозах (3 г/м^2) [72], гипометилирующего препарата азацитидина в качестве монотерапии [73] либо в сочетании с ингибитором FLT-3 сорафенибом [74], а также ингибитора BCL-2 венетоклакса в сочетании с ХТ (по программе «НАМ» с цитарабином в дозе 1 г/м^2) [75].

Наряду с большим количеством описаний клинических случаев ОМЛ у беременных женщин и серий наблюдений различных групп исследователей, в литературе, начиная с 1940-х — 1950-х гг. [76, 77], присутствует ряд метаанализов, в которых представлено обсуждение результатов лечения у беременных женщин с ОМЛ и исходов беременностей.

В 2018 г. N. A. Horowitz et al. [37] опубликовали метаанализ публикаций с января 1966 г. по август 2014 г. Авторы проанализировали 138 случаев ОМЛ, диагностированных во время беременности в период с 1955 по 2013 г. Из этой когорты 67,4% пациенток получали лечение во время беременности, 17,4% — после прерывания беременности, 15,2% — после родоразрешения. У 22,0% беременных женщин диагноз был установлен в I триместре, у 54,0% — во II и у 22,0% — в III триместре. Два случая были диагностированы вскоре после родов, а в одном случае информация не была сообщена. В 58,0% случаев были использованы для лечения схемы, основанные на сочетании цитарабина с до-

ксорубицином, идарубицином, даунорубицином или митоксантроном. Схемы лечения без использования антрациклиновых антибиотиков были на втором месте по частоте выбора тактики терапии (34,0%), за которым следовали только глюкокортикостероиды, применяемые в качестве сдерживающей терапии до момента родоразрешения (8,0%). С помощью многофакторного анализа авторы показали, что только в течение последних десятилетий, когда с 1993 г. курс ХТ «7 + 3» стал стандартом программной терапии ОМЛ, лечение беременных женщин с ОМЛ стало нацелено на достижение ПР. Вероятность достижения ПР во всей анализируемой когорте составила 70,0%, при использовании программы «7 + 3» во время беременности достигла 87,0%, при проведении терапии после родоразрешения — 82,0%, что сопоставимо с результатами у небеременных женщин соответствующего возраста [78]. Также авторы не выявили различий в частоте достижения ПР между женщинами, получавшими ХТ во II или в III триместрах беременности (83,0% и 80,0% соответственно). Был сделан вывод о том, что беременность не оказывает неблагоприятного влияния на вероятность достижения ПР. В целом ОВ у беременных была на 30,0% ниже, чем у небеременных женщин соответствующего возраста [79]. Авторы высказали предположение о возможности более «агрессивной биологии» ОМЛ во время беременности, однако не исключили и другие причины: выбор самой пациентки (отсрочка начала лечения, несоблюдение протоколов и т. д.), изменения в фармакокинетике цитостатических препаратов, приводящие к снижению концентрации препаратов в крови [80], нарушение интервалов между курсами, недостаточная трансплантационная активность у этих пациенток, а также использование низкодозных программ ХТ. Следует отметить, что при анализе когорты пациенток, которым терапию проводили по схеме «7 + 3», ОВ не уступала таковой у женщин, у которых диагноз был установлен вне беременности, и составила 79,0% [37].

В другом метаанализе данных литературных источников, выполненном А. Chang и S. Patel [28], была проанализирована частота достижения ПР у 83 женщин с ОМЛ, получавших ХТ во время беременности с января 1969 г. по июнь 2014 г. У 9,6% женщин диагноз ОМЛ был установлен в I триместре беременности, у 73,5% — во II и у 16,9% — в III триместре беременности. При анализе вероятности достижения ПР авторами были получены данные, аналогичные результатам N. A. Horowitz et al. [37] — 80,0% (100,0% — при диагностике ОМЛ в I триместре, 81,0% — во II и 67,0% — в III триместре беременности).

В указанных публикациях практически не было представлено анализа инициальных показателей ОМЛ, протекающего на фоне беременно-

сти. Однако в одной из публикаций, описавших наиболее многочисленную группу беременных пациенток с острыми лейкозами, установлено отсутствие различий в распределении на группы цитогенетического риска среди беременных и небеременных женщин детородного возраста [81].

Таким образом, большинство исследователей сходятся во мнении, что факт беременности на момент диагностики ОМЛ не оказывает влияния на непосредственные результаты индукционной терапии, но, возможно, может иметь значение при оценке отдаленных результатов терапии этих пациенток. Тем не менее некоторые исследователи описывают худшие результаты терапии ОМЛ у беременных женщин, чем в общей популяции [82, 83].

В НМИЦ гематологии из 50 пациенток с ОМЛ у 3 женщин диагноз ОМЛ был установлен в I триместре беременности, и им до начала ХТ было выполнено прерывание беременности, у 16 женщин, у которых ОМЛ был диагностирован на сроке гестации 31—40 (медиана — 36) недель, было выполнено родоразрешение, у 1 пациентки на 20-й неделе беременности в дебюте ОМЛ произошла антенатальная гибель плода. Всем им в дальнейшем была проведена терапия ОМЛ в соответствии с выбранным протоколом. На фоне пролонгирования беременности на сроке гестации 13—32 (медиана — 23) недели у 31 (62,0%) женщины была начата ХТ по различным протоколам.

При анализе как «болезнь-обусловленных», так и «пациент-обусловленных» факторов риска в дебюте ОМЛ на фоне беременности и у небеременных женщин не выявлено значимых отличий в распределении по цитогенетическим параметрам и, соответственно, на группы прогноза ОМЛ по ELN [84], а также по частоте экстрамедуллярного поражения при ОМЛ, геморрагических и инфекционных осложнений, что свидетельствует о том, что факт беременности на момент диагностики ОМЛ не оказал влияния на инициальные характеристики заболевания и состояние пациенток на момент диагностики ОМЛ. Также не было выявлено различий в выполняемости и эффективности индукционного этапа терапии ОМЛ.

При этом была выявлена значимо худшая ОВ у женщин, которым диагноз ОМЛ был установлен во время беременности. Однако было отмечено, что выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет значимо улучшить показатели долгосрочной выживаемости у этих пациенток [85]. Это стало основанием для внесения во все протоколы терапии ОМЛ беременности в дебюте ОМЛ как фактора неблагоприятного прогноза, и пациентки этой категории, вне зависимости от других факторов риска, являются кандидатами на выполнение алло-ТГСК в первой ПР ОМЛ.

Таким образом, основными принципами терапии ОМЛ, диагностированного во время беременности, являются:

1. При диагностике ОМЛ индукционное лечение осуществляется по стандартной программе «7 + 3».
2. Даунорубицин в дозе 60 мг/м² в сутки при беременности является антрациклиновым антибиотиком выбора. Возможно использование идарубицина, 12 мг/м²/сут, — он столь же эффективен, как и даунорубицин, однако этот препарат вследствие липофильности проникает через гематоплацентарный барьер и потому должен оставаться в резерве (например, на случай отсутствия ремиссии после первого курса с даунорубицином либо при диагностике ОМЛ в исходе миелодиспластического синдрома).
3. При терапии ОМЛ, протекающего с гиперлейкоцитозом, циторедукция осуществляется выполнением лейкаферезов с переносом введения антрациклиновых антибиотиков на последние дни курса. Если нет возможности выполнить лейкаферезы, то цитостатическое воздействие необходимо начать только с цитарабина, предусмотреть плазмаферезы в первые дни курса «7 + 3» (в объеме 1 л) с замещением альбумином, СЗП (в меньшей степени физиологическим раствором) в интервале между введениями цитарабина, а введение антрациклинов перенести на конец курса (см. Протокол индукционной фазы лечения острых лейкозов, протекающих с гиперлейкоцитозом [86]).
4. После выполнения первого индукционного курса ХТ контрольную пункцию костного мозга выполняют в обычные сроки — на 28-й день после курса.
5. При достижении ПР необходимое число курсов консолидации определяется сроком беременности. Следует рассчитывать время выполнения курсов таким образом, чтобы между последним курсом и родоразрешением был промежуток как минимум 2 недели. Роды желательно планировать на сроке 34—36 недель.
6. Временной интервал между родами и началом следующего курса ХТ должен составлять как минимум (!) 2—3 недели. В эти сроки отмечается глубокий иммунодефицит, и раннее начало курса ХТ будет сопровождаться тяжелыми инфекционными осложнениями.
7. Максимально допустимый интервал между курсом ХТ перед родами и послеродовым курсом может составлять 5—6 недель, если ранее достигнута ПР.
8. В случае, если ремиссия не достигнута, тактика лечения зависит от степени уменьшения опухолевой массы и срока беременности.
9. Если после первого курса индукции произошло существенное снижение процента бластных клеток, следует повторить аналогичный курс ХТ (если позволяет срок беременности — не более 34 недель).

Если срок превышает 34 недели, то лучше запланировать родоразрешение, а затем провести курс ХТ.

10. Если срок беременности менее 34 недель и после первого курса ХТ процент бластных клеток увеличился, остался прежним или снизился лишь на 20%, то можно предусмотреть интенсификацию терапии. Интенсификацию можно осуществить в рамках программы «7 + 3» (замена даунорубицина на идарубицин в дозе 12 мг/м²). Однако при очевидной рефрактерности с нарастанием blastozы может встать вопрос о выполнении программ с цитарабином в высоких дозах в условиях интенсивной сопроводительной терапии.
11. Если срок беременности 34 недели и более, ремиссия не достигнута и имеется необходимость интенсификации, то лучше запланировать родоразрешение (обязательно обсудив с неонатологами возможность выхаживания новорожденного), а потом провести запланированный индукционный курс ХТ.
12. После родоразрешения программа ХТ не отличается от программы лечения ОМЛ у остальных больных в соответствии с выявленными в дебюте заболевания факторами риска.
13. Больные ОМЛ, которым диагноз установлен на различных сроках беременности или в раннем послеродовом периоде, должны быть отнесены к группе неблагоприятного прогноза. Поэтому они являются кандидатами на выполнение алло-ТГСК в максимально ранние сроки.
14. Поэтому поиск потенциального (родственного или неродственного) донора должен быть инициирован еще на этапе индукции/консолидации. Трансплантация может быть выполнена через 3—4 месяца после родоразрешения.

Острые лимфобластные лейкозы

На острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) приходится около трети всех случаев острых лейкозов как у беременных женщин, так и в общей популяции пациенток репродуктивного возраста. Медиана возраста пациенток с ОЛЛ и беременностью составляет 28—30 лет [2]. Как и при других гемобластозах, в литературе представлены единичные описания или серии случаев [6].

По данным, представленным в литературе, для лечения ОЛЛ во время беременности применяли схемы ХТ с использованием винкристина, доксорубицина, преднизолона, циклофосфида и L-аспарагиназы [87]. Однако при беременности с учетом потенциального тератогенного действия рекомендуется избегать использования метотрексата, в том числе и его интратекального введения [21, 22, 88], а также L-ас-

парагиназы, применение которой во время беременности наряду с возможным тератогенным воздействием [89] может вызывать коагулогические нарушения, усугубляющие свойственную течению беременности гиперкоагуляцию [21, 90]. Безопасность остальных базисных препаратов, используемых в большинстве схем терапии ОЛЛ, неоднократно доказана различными авторами, особенно при применении их на поздних сроках гестации [21].

В целом тактика ведения пациенток с ОЛЛ во время беременности не отличается от таковой при других вариантах острых лейкозов. В литературе не представлены данные крупных метаанализов, в которых была бы охарактеризована эта категория пациенток.

В 2009 г. Российской кооперированной группой по лечению острых лейкозов было инициировано проведение проспективного многоцентрового клинического исследования «ОЛЛ-2009», в рамках которого было принято решение о включении в исследование женщин, диагноз ОЛЛ которым был установлен на различных сроках беременности. Принципом этого исследовательского протокола является непрерывность лечения с модификацией доз цитотоксических препаратов в зависимости от степени миелосупрессии и возможностью переноса сроков их введения в зависимости от клинической ситуации [91—94]. В последующем, уже в рамках протокола «ОЛЛ-2016» [95], эта работа была продолжена. Только включение беременных женщин в многоцентровые клинические рандомизированные исследования с проведением ХТ по единому протоколу на различных сроках гестации может позволить проанализировать и описать характеристики основного заболевания, диагностированного у беременных женщин, а также особенности его лечения у беременных и сравнить эти параметры и эффективность терапии с пациентками в общей популяции.

С 1995 по 2021 г. в исследование были включены 37 женщин, у 1 из них во время беременности был констатирован поздний рецидив заболевания и у 36 на различных сроках гестации диагноз ОЛЛ был установлен впервые.

На основании иммунофенотипического исследования бластных клеток с использованием стандартной диагностической панели антител у 23 из 36 (63,9%) беременных женщин был диагностирован В-клеточный вариант ОЛЛ по классификации Европейской группы по иммунологическому описанию лейкозов (European group of immunological classification of leukemias, EGIL) [96] и у 13 из 36 (36,1%) — Т-ОЛЛ.

Начиная с 2009 г. все беременные женщины, которым был установлен диагноз ОЛЛ ($n = 23$), были включены в многоцентровые проспективные исследования терапии ОЛЛ у взрослых пациентов «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016». При лечении ОЛЛ во время беременности были допус-

тимы отклонения от протокола: при выполнении индукции ремиссии не осуществляли введения L-аспарагиназы, которые были выполнены после родоразрешения при проведении консолидации ремиссии. Это было обусловлено высоким риском развития при терапии L-аспарагиназой тромбогеморрагических осложнений, отслойки плаценты, которые описаны в литературе и наблюдались нами ранее [7, 21, 97]. Однако пациенткам, у которых на фоне I фазы индукции ремиссии не была достигнута ПР, L-аспарагиназу вводили под контролем параметров гемостаза, исследуемых не реже 1 раза в 2—3 дня, с проведением заместительной терапии СЗП. Поскольку метотрексат в силу своей липофильности может проникать через гематоплацентарный барьер, рекомендуется избегать применения этого антиметаболита при беременности [22, 87, 98]. В связи с этим беременным женщинам плановые интратекальные введения выполняли без метотрексата. Других отклонений от схемы терапии для беременных женщин протоколом не было предусмотрено.

При сравнении инициальных характеристик ОЛЛ у беременных и небеременных женщин не было выявлено отличий в иммунологических и цитогенетических характеристиках ОЛЛ, однако у беременных почти в 10 раз чаще встречалось вовлечение гена *MLL* и/или *t(4;11)* в сравнении с небеременными.

Результаты индукционной терапии у женщин, у которых ОЛЛ диагностирован на фоне беременности, были аналогичны таковым в группе небеременных женщин одного возраста по частоте достижения ПР (82,6% и 83,9% соответственно) при более высокой частоте первичной резистентности (17,4% и 4,0% соответственно), но отсутствии ранней летальности (12,1% в группе сравнения). Наряду с большей частотой рефрактерных форм была отмечена тенденция к более позднему достижению ответа на терапию (после II фазы индукции ремиссии) среди беременных женщин. Однако разницы в скорости достижения МОБ-негативного статуса в двух анализируемых группах не выявлено. Это свидетельствует о том, что факт беременности на момент диагностики ОЛЛ не влиял на результаты индукции ремиссии ОЛЛ при лечении по протоколам «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016».

По результатам анализа выполняемости терапии по протоколам «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016» у беременных женщин в сравнении с пациентками после родов и небеременными женщинами было показано, что при сходной частоте развития нейтропении на этапе индукционной терапии длительность ее у беременных женщин больше, чем у остальных пациенток. Это обусловлено большей частотой инфекционных осложнений у беременных, что отражает тяжесть состояния пациенток в дебюте заболевания и на этапе до достижения ремиссии ОЛЛ,

поскольку наиболее тяжелые инфекционные осложнения развились у пациенток вне ПР ОЛЛ на фоне длительного периода нейтропении. Инфекционными осложнениями была обусловлена и большая частота у беременных женщин отклонений от протокола. Однако в большинстве случаев это было обусловлено родоразрешением и необходимостью соблюдения интервала в течение 2—3 недель после родоразрешения перед возобновлением ХТ [2]. Этот анализ демонстрирует, что переносимость индукционного этапа лечения по протоколам «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016» у беременных и женщин в раннем послеродовом периоде не отличается и можно говорить об отсутствии влияния факта беременности на момент диагностики ОЛЛ как на выполняемость терапии, так и на краткосрочные и долгосрочные ее результаты в рамках протоколов «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016».

Таким образом, основными принципами терапии ОЛЛ, диагностированного во время беременности, являются:

1. При диагностике ОЛЛ в I триместре требуется прерывание беременности в ходе проведения предфазы преднизолоном по медицинским показаниям по решению консилиума в связи с необходимостью использования потенциально тератогенных препаратов.
2. При диагностике ОЛЛ на сроках беременности более 34 недель выполняется родоразрешение на фоне предфазы преднизолоном с продолжением лечения в послеродовом периоде строго в соответствии с выбранным протоколом.
3. На сроках беременности 12—34 недель используют «классические» многокомпонентные программы ХТ («ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016 / 2016m», Нурег-CVAD), которые включают глюкокортикостероидные гормоны, циклофосфамид, алкалоиды барвинка, антрациклины.
4. В Российской кооперированной группе по лечению острых лейкозов программы ХТ ОЛЛ дифференцируют в зависимости от иммунологического варианта (протокол лечения В-зрелого ОЛЛ с перестройкой *c-MYC* по модифицированной программе BFM-NHL-90 в сочетании с моноклональными анти-CD20 антителами; протокол «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016 / 2016m» для Rh-негативного ОЛЛ из T- или B-клеток — предшественников), цитогенетической характеристики заболевания (протокол лечения Rh-позитивного ОЛЛ с применением ингибитора BCR/ABL-тирозинкиназы иматиниба «ОЛЛ-2012m»). Дозы цитостатических препаратов вводят в полном объеме из расчета на площадь поверхности тела (рост и вес до беременности).
5. Проведение полихимиотерапии может обеспечивать индукцию и поддержание ПР без значимых побочных эффектов и при невыра-

женной миелосупрессии до тех пор, пока не будут достигнуты сроки безопасного родоразрешения.

6. После выполнения предфазы преднизолоном осуществляют выбор глюкокортикостероидов согласно протоколу «ОЛЛ-2009» или «ОЛЛ-2016». После завершения I фазы индукции выполняют контрольную пункцию костного мозга — на 36-й день от начала терапии. При проведении I фазы индукции принципы приостановки протокола и выполнения перерывов в лечении остаются такими же, как в протоколе «ОЛЛ-2009» или «ОЛЛ-2016 / 2016m».
7. С учетом высокой вероятности развития коагулологических нарушений после введения L-аспарагиназы, а также в связи со свойственным беременности состоянием гиперкоагуляции, не следует использовать этот препарат до родоразрешения (кроме редких случаев отсутствия эффективности индукционной терапии на 70-й день).
8. При достижении ПР весь дальнейший объем терапии (II фаза индукции и последующие курсы консолидации) определяется сроком беременности. С учетом того, что программа лечения по протоколу «ОЛЛ-2009» или «ОЛЛ-2016 / 2016m» основана на постоянном применении цитостатических препаратов и рассчитана на модификацию их доз после достижения ПР с целью предупреждения миелотоксического агранулоцитоза, следует так рассчитать время, чтобы перед родами был период без лечения длительностью 5—7 дней. Роды желательно планировать на сроке 34—36 недель.
9. Временной интервал между родами и возобновлением ХТ определяется состоянием матери (наличием ремиссии на момент родоразрешения, показателей гемограммы и наличием осложнений). Оптимальный интервал должен составлять как минимум (!) 2—3 недели. Однако если до родоразрешения ПР не была получена, длительность перерыва может быть сокращена до 7—10 дней. Если ремиссия не получена после I фазы индукции, продолжают терапию по схеме II фазы индукции. Если ПР не достигнута после двух фаз индукции, вопрос о программе лечения резистентного ОЛЛ следует согласовать с координационным центром.
10. Проведение ТГСК рекомендуется отложить на этапы после родоразрешения (не ранее чем через 3 месяца).
11. Лучевая терапия у беременных должна быть исключена.
12. При лечении Rh-положительного ОЛЛ необходимо назначение иматиноба в дозе 600 мг/сут (в соответствии с протоколом «ОЛЛ-2012m») начиная с II триместра беременности.
13. Беременность не влияет на прогноз ОЛЛ при лечении по протоколу «ОЛЛ-2009», поэтому не требуется внесение изменений в такти-

ку ведения пациентки в послеродовом периоде (в частности, не показаны интенсификация терапии и выполнение алло-ТГСК).

14. При проведении терапии по протоколу «ОЛЛ-2009» у беременных больных Т-ОЛЛ отмечены случаи позднего (после 70-го дня протокола, особенно выполненного с перерывами) ответа на терапию, что требовало для достижения ПР увеличения длительности II фазы индукции.

Терапия рецидивов острых лейкозов на фоне беременности

Тактика ведения беременных с рецидивом острого лейкоза совпадает с таковой в дебюте острого лейкоза: при развитии рецидива в I триместре показано прерывание беременности, при рецидиве на более поздних сроках беременности проводится ХТ в соответствии с вариантом острого лейкоза и индивидуальными особенностями пациентки. Как и вне беременности, констатация рецидива острого лейкоза требует выполнения полного комплекса диагностических мероприятий для верификации варианта острого лейкоза.

Ведение родов и послеродового периода у пациенток с острыми лейкозами

Исходы беременности для новорожденного, по данным международного регистра, в первую очередь связаны с гестационным возрастом на момент родов [99]. Поэтому считается, что, если это возможно, роды следует отложить по крайней мере до 35-й недели и более, чтобы снизить риск задержек развития, которые непосредственно связаны с преждевременными родами. В двух крупных исследованиях [100, 101] было показано, что преждевременные роды являются независимым фактором риска врожденных пороков развития и длительной когнитивной дисфункции. Причем чем раньше произошли преждевременные роды, тем выше вероятность патологии, включая респираторный дистресс-синдром новорожденных, кровоизлияния в желудочки головного мозга, некротизирующий энтероколит, ретинопатию, когнитивные нарушения и смерть плода [102, 103]. Поэтому в большинстве литературных источников рекомендуется пролонгирование беременности до максимально безопасного срока для новорожденного [100, 101, 104, 105], учитывая, что сроки родоразрешения оказывают большее влияние на исход для плода, чем воздействие ХТ как таковой [106].

Лечение пациенток с острыми лейкозами на фоне беременности должно осуществляться в высококвалифицированных лечебных учреждениях, которые могут обеспечить круглосуточную реанимационную и акушерскую помощь [107]. Состояние плода (морфология, рост, масса тела) оценивается с помощью УЗИ не реже чем перед каждым курсом ХТ, то есть ежемесячно, а также, учитывая возможные кардиотоксические эффекты цитостатических препаратов, при проведении ХТ, начиная с 28 недель беременности показано регулярное выполнение кардиотокографии [108].

При проведении ХТ во время беременности родоразрешение желательно планировать как минимум через 3 недели после последнего введения цитостатических препаратов с учетом сроков восстановления гемопоэза с целью минимизации рисков для матери и плода [109] в виде неонатальной цитопении и инфекционных осложнений [22, 110], а также с учетом фармакокинетических особенностей лекарственных препаратов, введенные незадолго до родоразрешения могут быть не окончательно выведены из организма плода к моменту родоразрешения. Дальнейшая их элиминация может быть замедлена в связи с отсутствием плацентарного пути. Организм новорожденного, особенно недоношенного, может быть не в состоянии метаболизировать и выводить определенные лекарственные средства, поскольку печень и почки новорожденного имеют ограниченную способность к метаболизму таких соединений, как алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин и др.) или циклофосфамид [110]. В целом при острых лейкозах срок родоразрешения в каждом случае должен определяться индивидуально, по принципу наибольшей безопасности для здоровья как матери, так и ребенка. Решение принимается мультидисциплинарной командой врачей с участием как гематологов, так и врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и неонатологов.

В случаях, когда может возникнуть необходимость в родоразрешении до 34 недель беременности, для созревания легких плода целесообразно выполнить женщине введение глюкокортикостероидов (например, дексаметазон, 8—12 мг в сутки в/в в течение 2—3 дней или внутрь по 2 мг 4 раза в сутки в 1-й день, 3 раза в сутки во 2-й день, 2 раза в сутки на 3-й день) [111—114]. Это значительно влияет на улучшение исходов у новорожденных, снижая риск респираторного дистресс-синдрома примерно на 50,0%, а также кровоизлияний в желудочки, некротического энтероколита и неонатальной смерти [115]. Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO) рекомендуется назначение глюкокортикостероидов до родов всем беременным женщинам на сроке гестации от 24 до 34 недель при риске преждевременных родов [115].

Внутривенное введение сульфата магния незадолго до преждевременных родов может оказывать нейропротективное действие, предотвращая развитие детского церебрального паралича. Однако это не является устоявшейся практикой во всем мире, но в случае преждевременных родов до 32 недель введение сульфата магния за 24 часа до родоразрешения является рекомендуемой опцией [116].

Выбор способа родоразрешения определяется этапом терапии острого лейкоза, гематологическими показателями, а также общим состоянием матери и плода [2]. Известно, что в общей популяции кесарево сечение ассоциируется с большим числом таких послеродовых осложнений, как кровотечения, послеродовой эндометрит, пневмония, анемия, более длительным пребыванием в стационаре и большей материнской летальностью [117]. Поэтому при достижении ремиссии острого лейкоза и удовлетворительном состоянии матери и плода предпочтительным способом родоразрешения являются самостоятельные роды [24, 118]. При наличии акушерских и/или гематологических противопоказаний к самопроизвольным родам, в том числе в экстренных ситуациях, в условиях дебюта острого лейкоза, инфекционных и геморрагических осложнений, а также при цитопении, рекомендуется выполнение кесарева сечения как более контролируемой процедуры. В случае цитопении и коагулологических нарушений должна быть обеспечена полноценная заместительная гемоконпонентная терапия на всех этапах родов. В отношении анестезии в родах, нейроаксиальная (спинальная/эпидуральная) анестезия обычно противопоказана пациентам с геморрагическим синдромом, тромбоцитопенией (для эпидуральной анестезии количество тромбоцитов $< 80 \times 10^9/\text{л}$, для спинальной анестезии — $< 50 \times 10^9/\text{л}$), гипокоагуляцией (удлинение АЧТВ более чем в 1,5 раза, увеличение МНО более чем в 1,5 раза) [119, 120]. В этих случаях возможно проведение в/в или эндотрахеальной общей анестезии с интубацией трахеи [2].

В послеродовом периоде вскоре после рождения ребенка с целью профилактики кровотечений рекомендуется введение окситоцина [121]. А с учетом необходимости в проведении в послеродовом периоде ХТ, грудное вскармливание противопоказано пациенткам с острыми лейкозами, поэтому сразу в послеродовом периоде им проводится медикаментозное подавление лактации [2].

Хотя метастазирование в плаценту встречается крайне редко, существует несколько описаний инфильтрации опухолевыми клетками плаценты у женщин с лейкозом [122—124]. Крайне маловероятен риск вертикальной передачи острого лейкоза от матери к плоду [123], как и других опухолевых заболеваний [125, 126], по-видимому, благодаря ге-

матоплацентарному барьеру [127] и элиминации иммунной системой опухолевых клеток, что предотвращает их приживление у развивающегося плода [128]. Однако в литературе описан единичный доказанный случай вертикальной передачи ОМЛ от беременной женщины новорожденному [123]. Поэтому при родоразрешении пациенток с онкологическими заболеваниями рекомендуется проведение гистологического исследования плаценты [129].

Возобновление терапии острого лейкоза рекомендуется не ранее чем через 2—3 недели после родов — для сведения к минимуму риска инфекционных и геморрагических осложнений в послеродовом периоде (при разных вариантах острых лейкозов эти сроки могут незначительно различаться) [2].

Таким образом, ключевыми моментами терапии острых лейкозов, диагностированных во время беременности, являются:

1. Диагностика острых лейкозов на фоне беременности должна быть выполнена в полном объеме.
2. При проведении терапии острых лейкозов во время беременности необходимо участие и гематолога, и акушера-гинеколога. Лечение должно осуществляться в гематологическом стационаре под ежедневным наблюдением акушера-гинеколога.
3. Проведение ХТ острых лейкозов в полных дозах при беременности является обязательным. Тактика определяется вариантом острого лейкоза, сроком беременности, наличием осложнений.
4. Дозы цитостатических препаратов у беременных рассчитывают исходя из веса и роста пациентки до беременности без предполагаемой массы ребенка, плаценты, околоплодных вод.
5. Диагностика острого лейкоза в I триместре является, по решению консилиума, показанием для прерывания беременности по медицинским показаниям с последующим незамедлительным началом ХТ.
6. При диагностике острого лейкоза на сроке беременности более 34 недель показано выполнение досрочного родоразрешения с незамедлительным дальнейшим началом ХТ в соответствии с вариантом острого лейкоза.
7. В случае диагностики острого лейкоза на сроке гестации 13—34 недели возможно проведение полноценной ХТ на фоне беременности согласно стратегии «спасения двух жизней».
8. Использование аллопуринола и гидроксикарбамида при беременности не рекомендуется.
9. Необходимо проведение полноценной заместительной трансфузионной терапии, направленной на профилактику и купирование геморрагических осложнений и анемического синдрома.

10. При развитии инфекционных осложнений необходима антимикробная терапия, назначаемая исходя из принципа максимальной эффективности при минимальной токсичности для плода.
11. Необходимо регулярное мониторингирование состояния плода с помощью УЗИ и доплерометрии.
12. Срок планового родоразрешения должен определяться с учетом всех межкурсовых интервалов в ХТ — оптимально после восстановления показателей гемограммы (не ранее 2—3 недель от последнего введения цитостатических препаратов).
13. При цитопении целесообразно выполнить оперативное родоразрешение.
14. При необходимости продолжения ХТ после родов требуется подавление лактации.
15. Период между родами и началом следующего курса терапии должен составлять не менее 2—3 недель, поэтому важным условием при проведении ХТ на фоне беременности является достижение ПР или хотя бы существенной редукции опухолевой массы до родов.
16. Эффективность терапии острых лейкозов на фоне беременности не отличается от таковой в общей популяции пациентов.
17. Пациентки с ОМЛ, диагноз которым установлен на фоне беременности или в раннем послеродовом периоде, должны быть отнесены к группе неблагоприятного прогноза, и им показано выполнение в первой ПР алло-ТГСК через 3—4 месяца после родоразрешения.
18. Беременность и роды не ухудшают прогноз при ОЛЛ и ОПЛ при условии соблюдения стандартов и сроков терапии, принятых для данных вариантов острых лейкозов.

Рекомендации по подготовке к беременности для больных в ремиссии острого лейкоза

1. Планировать беременность следует не ранее чем через 5 лет после окончания ХТ.
2. Следует всегда учитывать возможность рецидива во время беременности (даже после 5 лет ПР) вследствие иммунологического дисбаланса.
3. Все больные относятся к группе высокого акушерского риска.
4. До беременности или на ранних сроках необходимы тщательное обследование с целью исключения рецидива острого лейкоза (в том числе экстрамедуллярного, молекулярного) и требующих коррек-

ции последствий ХТ, а также оценка функции яичников; при применении схем ХТ, включающих глюкокортикостероидные гормоны, показана денситометрия.

6. Подготовку к беременности и ее ведение должны осуществлять совместно акушер-гинеколог и гематолог.

Литература

1. Antica M, editor. Acute leukemia — the scientist’s perspective and challenge. Rijeka (HR): InTech; 2011. DOI: 10.5772/841.
2. Schmidt CWP, Otoni KM, editors. Chemotherapy and pharmacology for leukemia in pregnancy. Cham (CH): Springer; 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-54058-6.
3. Alder J, Bitzer J. Psychooncologic care in young women facing cancer and pregnancy. *Recent Results Cancer Res* 2008; 178:225—236.
4. Yang D, Pharm D, Hladnik L. Treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2009; 29(6):709—24. DOI: 10.1592/phco.29.6.709.
5. Carradice D, Austin N, Bayston K et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin Lab Haematol* 2002; 24(5):307—311.
6. Zhu D, Tang D, Chai X et al. Acute leukemia in pregnancy: a single institutional experience with 21 cases at 10 years and a review of the literature. *Ann Med* 2021; 53(1):567—575. DOI: 10.1080/07853890.2021.1908586.
7. Савченко В. Г. Острые лейкозы и беременность — некоторые постулаты. *Терапевтический архив* 2009; 81(7):5—7.
8. Gillim DL. Leukemia and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 70(5):1047—1056. DOI: 10.1016/0002-9378(83)90734-2.
9. Горбунова З. В., Стрелева Т. Н. К вопросу о сочетании острого лейкоза и беременности. *Проблемы гематологии и переливания крови* 1970; 1:53—55.
10. Ковалева Л. Г., Исаев В. Г., Соболева С. С. и др. К вопросу о лечебной тактике при сочетании острого лейкоза и беременности. *Акушерство и гинекология* 1978; 5:24—26.
11. Mersky C, Rigal W. Pregnancy in acute leukaemia treated with 6-mercaptopurine. *Lancet* 1956; 2:1268.
12. Stewart J. Leukemia in pregnancy: a case report of acute lymphatic leukemia. *J Natl Med Assoc* 1964; 56(1):87—89.
13. Hoover BA, Schumacher HR. Acute leukemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96(3):316—320. DOI: 10.1016/0002-9378(66)90232-8.
14. McLain CR. Leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1974; 17(4):185—194.
15. Krueger JA, Davis RB, Field C. Multiple-drug chemotherapy in the management of acute lymphocytic leukemia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1976; 48(3):324—327.
16. Newcomb M, Balducci L, Thigpen JT et al. Acute leukemia in pregnancy. *JAMA* 1978; 239(25):32—38. DOI: 10.1001/jama.1978.03280520063023.

17. Okun DB, Groncy PK, Sieger L et al. Acute leukemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. *Med Pediatr Oncol* 1979; 7(4):315–319.
18. Kawamura S, Suzuki Y, Tamai Y et al. Pregnancy outcome among long-term survivors with acute leukemia. *Int J Hematol* 1995; 62(3):157–161. DOI: 10.1016/0925-5710(95)00402-e.
19. Matsouka C, Marinopoulos S, Barbaroussi D et al. Acute lymphoblastic leukemia during gestation. *Med Oncol* 2008; 25(2):190–193. DOI: 10.1007/s12032-007-9024-0.
20. Papantoniou N, Daskalakis G, Marinopoulos S et al. Management of pregnancy in adolescence complicated by acute lymphoblastic leukemia. *Fetal Diagn Ther* 2008; 23(2):164–167. DOI: 10.1159/000111600.
21. Zaidi A, Johnson LM, Church CL et al. Management of concurrent pregnancy and acute lymphoblastic malignancy in teenaged patients: two illustrative cases and review of the literature. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2014; 3(4):160–175. DOI: 10.1089/jayao.2014.0014.
22. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5(5):283–291. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4.
23. Isaev VG, Savchenko VG, Parovichnikova EN. Acute leukemia treatment in pregnant women. *Blood* 1999; 94(10):4238.
24. Ali S, Jones GL, Culligan DJ et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol* 2015; 170(4):487–495. DOI: 10.1111/bjh.13554.
25. Iseminger KA, Lewis MA. Ethical challenges in treating mother and fetus when cancer complicates pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25(2):273–285. DOI: 10.1016/S0889-8545(05)70004-8.
26. Kawamura S, Yoshiike M, Shimoyama T et al. Management of acute leukemia during pregnancy: from the results of a nationwide questionnaire survey and literature survey. *Tohoku J Exp Med* 1994; 174(2):167–175. DOI: 10.1620/tjem.174.167.
27. Greenlund LJ, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leuk Lymphoma* 2001; 41(5–6):571–577. DOI: 10.3109/10428190109060347.
28. Chang A, Patel S. Treatment of acute myeloid leukemia during pregnancy: a systematic review of the literature. *Ann Pharmacother* 2015; 49(1):48–68. DOI: 10.1177/1060028014552516.
29. Kalter H, Warkany J. Congenital Malformations. *N Engl J Med* 1983; 308(8):424–31. DOI: 10.1056/NEJM198302243080804.
30. Sanz MA, Montesinos P, Casale MF et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2015; 94(8):1357–61. DOI: 10.1007/s00277-015-2372-5.
31. Santolaria A, Perales A, Montesinos P et al. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: A systematic review of the literature. *Cancers (Basel)* 2020; 12(4):1–12. DOI: 10.3390/cancers12040968.

32. Verma V, Giri S, Manandhar S et al. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: a systematic analysis of outcome. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(3):616—622. DOI: 10.3109/10428194.2015.1065977.
33. Morimatsu Y, Matsubara S, Hirose N et al. Acute promyelocytic leukemia: An unusual cause showing prolonged disseminated intravascular coagulation after placental abruption. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277(3):267—270. DOI: 10.1007/s00404-007-0444-z.
34. Murrin RJA, Adjete V, Harrison P et al. Acute promyelocytic leukaemia presenting as postpartum haemorrhage. *Clin Lab Haematol* 2004; 26(3):233—237. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2004.00609.x.
35. Sharma JB, Gupta N, Vimala N et al. Acute promyelocytic leukemia: an unusual cause of fatal secondary postpartum hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273(5):310—311. DOI: 10.1007/s00404-005-0094-y.
36. Katagiri S, Tsubakio T, Minami G et al. Successful embolization for uterine hemorrhage in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematol* 1983; 70(2):119—121. DOI: 10.1159/000206704.
37. Horowitz NA, Henig I, Henig O et al. Acute myeloid leukemia during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(3):610—616. DOI: 10.1080/10428194.2017.1347651.
38. Harrison P, Chipping P, Fothergill GA. Successful use of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia presenting during the second trimester of pregnancy. *Br J Haematol* 1994; 86(3):681—682. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04811.x.
39. Stentoft J, Nielsen JL, Hvidman LE. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia in late pregnancy. *Leukemia* 1994; 8(9):1585—1588.
40. Delgado-Lamas JL, Garcés-Ruiz OM. Acute promyelocytic leukemia in late pregnancy. Successful treatment with all-trans-retinoic acid (ATRA) and chemotherapy. *Hematology* 1999; 4(5):415—418. DOI: 10.1080/10245332.1999.11746466.
41. Sanz M, Fenaux P, Tallman M et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia-Net. *Blood* 2019; 133(15):1630—1643. DOI: 10.1182/blood-2019-01-894980.
42. Giagounidis AA, Beckmann MW, Giagounidis AS et al. Acute promyelocytic leukemia and pregnancy. *Eur J Haematol* 2000; 64(4):267—271.
43. Niedermeier DM, Frei-Lahr DA, Hall PD. Treatment of acute myeloid leukemia during the second and third trimesters of pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005; 25(8):1134—1140. DOI: 10.1592/phco.2005.25.8.1134.
44. Valappil S, Kurkar M, Howell R. Outcome of pregnancy in women treated with all-trans retinoic acid; a case report and review of literature. *Hematology* 2007; 12(5):415—418. DOI: 10.1080/10245330701448594.
45. Leong KW, Teh A, Bosco JJ. Tretinoin in pregnancy complicated with acute promyelocytic leukaemia. *Med J Malaysia* 2000; 55(2):277—279.
46. Ganzitti L, Fachechi G, Driul L et al. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Fertil Steril* 2010; 94(6):2330.e5—2330.e6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.060.

47. Consoli U, Figuera A, Milone G et al. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: report of 3 cases. *Int J Hematol* 2004; 79(1):31–36. DOI: 10.1007/BF02983530.
48. Maeda M, Tyugu H, Okubo T et al. [A neonate born to a mother with acute promyelocytic leukemia treated by all-trans retinoic acid]. [*Rinsho Ketsueki*] Japanese J Clin Hematol 1997; 38(9):770–775.
49. Itoh M, Takao S, Yago K et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia in a pregnant patient with all-trans retinoic acid and chemotherapy resulting in a safe delivery. *Rinsho Ketsueki* 2003; 44(6):401–403. DOI: 10.11406/rinketsu.44.401.
50. Park TS, Lee ST, Kim JS et al. Acute promyelocytic leukemia in early pregnancy with translocation t(15; 17) and variant PML/RARA fusion transcripts. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 188(1):48–51. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.08.012.
51. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16(5):337–346.
52. Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA et al. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12(4):399–402.
53. Takatsuki H, Abe Y, Goto T et al. [Two cases of acute promyelocytic leukemia in pregnancy and the effect of anthracyclines on fetal development]. *Rinsho Ketsueki* 1992; 33(11):1736–1740.
54. Avilés A, Neri N, Nambo M. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 2006; 17(2):286–288. DOI: 10.1093/annonc/mdj053.
55. Waalkes MP. Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers. *Carcinogenesis* 2003; 25(1):133–141. DOI: 10.1093/carcin/bgg181.
56. Guo M, Lv J, Chen X et al. Arsenic trioxide therapy during pregnancy: ATO and its metabolites in maternal blood and amniotic fluid of acute promyelocytic leukemia patients. *Front Oncol* 2022; 12:887026. DOI: 10.3389/fonc.2022.887026.
57. Cochet C, Simonet M, Cattin J et al. Arsenic trioxide treatment during pregnancy for acute promyelocytic leukemia in a 22-year-old woman. *Case Rep Hematol* 2020; 2020:3686584. DOI: 10.1155/2020/3686584.
58. Celsing F, Ekman G, Granstrom L. Caesarean section in previously untreated acute promyelocytic leukaemia. Report of two patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91(1):41–42.
59. Hurley TJ, McKinnell JV, Irani MS. Hematologic malignancies in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32(4):595–614. DOI: 10.1016/j.ogc.2005.08.008.
60. Fracchiolla NS, Sciumè M, Dambrosi F et al. Acute myeloid leukemia and pregnancy: Clinical experience from a single center and a review of the literature. *BMC Cancer* 2017; 17(1):1–8. DOI: 10.1186/s12885-017-3436-9.

61. Avivi I, Brenner B. Management of acute myeloid leukemia during pregnancy. *Futur Oncol* 2014; 10(8):1407—1415. DOI: 10.2217/fo.14.64.
62. Thomas X. Acute myeloid leukemia in the pregnant patient. *Eur J Haematol* 2015; 95(2):124—136. DOI: 10.1111/ejh.12479.
63. Larfors G, Hoglund M, Cnattingius S. Pregnancy and risk of acute myeloid leukaemia — a case-control study. *Eur J Haematol* 2011; 87(2):169—171. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01643.x.
64. Antunez de Mayolo J, Ahn YS, Temple JD et al. Spontaneous remission of acute leukemia after the termination of pregnancy. *Cancer* 1989; 63(8):1621—1623. DOI: 10.1002/1097-0142(19890415)63:8<1621::AID-CNCR2820630830>3.0.CO; 2-0.
65. Gellhorn G. Pregnancy in the course of a myelogenous leukemia treated with radium. *Am J Obstet Gynecol* 1921; 2(1):116—117.
66. Schumacher HR. The use of 6-mercaptopurine in treatment of acute leukemia in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 74(6):1361—1362. DOI: 10.1016/0002-9378(57)90026-1.
67. Coopland AT, Friesen WJ, Galbraith PA. Acute leukemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105(8):1288—1289. DOI: 10.1016/0002-9378(69)90308-1.
68. Plows CW. Acute myelomonocytic leukemia in pregnancy: report of a case. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143(1):41—43. DOI: 10.1016/0002-9378(82)90681-0.
69. Raich PC, Curet LB. Treatment of acute leukemia during pregnancy. *Cancer* 1975; 36(3):861—862. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<861::AID-CNCR2820360305>3.0.CO; 2-P.
70. Manoharan A, Leyden MJ. Acute non-lymphocytic leukaemia in the third trimester of pregnancy. *Aust N Z J Med* 1979; 9(1):71—74. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1979.tb04118.x.
71. Lilleyman JS, Hill AS, Anderson KJ. Consequences of acute myelogenous leukemia in early pregnancy. *Cancer* 1977; 40(3):1300.
72. Parrott J, Holland M. Undetected Severe Fetal Myelosuppression following administration of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia: is more frequent surveillance necessary? *Case Rep Obstet Gynecol* 2017; 2017:5175629. DOI: 10.1155/2017/5175629.
73. Alrajhi AM, Alhazzani SA, Alajaji NM et al. The use of 5-azacytidine in pregnant patient with acute myeloid leukemia (AML): a case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1):1—4. DOI: 10.1186/s12884-019-2522-1.
74. Mahdi AJ, Gosrani D, Chakraborty M et al. Successful molecular targeted treatment of AML in pregnancy with Azacitidine and Sorafenib with no adverse fetal outcomes. *Br J Haematol* 2018; 180(4):603—604. DOI: 10.1111/bjh.14417.
75. Karagiannis P, Alsdorf W, Tallarek AC et al. Treatment of refractory acute myeloid leukaemia during pregnancy with venetoclax, high-dose cytarabine and mitoxantrone. *Br J Haematol* 2021; 192(2):e60—e63. DOI: 10.1111/bjh.17220.
76. McGoldrick JL, Lapp WA. Leukemia and pregnancy: a case report and review of literature. *Am J Obs Gynecol* 1943; 46:711—718.
77. Yahia C, Hyman GA, Phillips LL. Acute leukemia and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1958; 13(1):1—21. DOI: 10.1097/00006254-195802000-00001.

78. Bower H, Andersson TML, Björkholm M et al. Continued improvement in survival of acute myeloid leukemia patients: an application of the loss in expectation of life. *Blood Cancer J* 2016; 6(2):e390. DOI: 10.1038/bcj.2016.3.
79. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Expected long-term survival of patients diagnosed with acute myeloblastic leukemia during 2006–2010. *Ann Oncol* 2010; 21(2):335–341. DOI: 10.1093/annonc/mdp309.
80. van Hasselt JGC, van Calsteren K, Heyns L et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol* 2014; 25(10):2059–2065. DOI: 10.1093/annonc/mdu140.
81. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E et al. Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer* 2005; 104(1):110–117. DOI: 10.1002/cncr.21137.
82. Menezes J, Emerenciano M, Pimenta F et al. Occurrence of acute myeloid leukemia in young pregnant women. *Clin Med Blood Disord* 2008; 55(21):27–31.
83. Ali R, Özkalemkaş F, Özçelik T et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience with 10 pregnancies at 16 years. *Leuk Res* 2003; 27(5):381–385. DOI: 10.1016/S0145-2126(02)00182-0.
84. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4):424–447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
85. Troitskaya VV, Parovichnikova EN, Sokolov AN et al. Pregnancy is a poor prognostic factor for AML outcome. *Blood* 2016; 128(22):5171. DOI: 10.1182/blood.V128.22.5171.5171.
86. Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Галстян Г. М. и др. Протокол индукционной фазы лечения острых лейкозов, протекающих с гиперлейкоцитозом // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 1. С. 731–752.
87. Farhadfar N, Cerquozzi S, Hessenauer MR et al. Acute leukemia in pregnancy: a single institution experience with 23 patients. *Leuk Lymphoma* 2017; 58(5):1052–1060. DOI: 10.1080/10428194.2016.1222379.
88. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008; 22(5):247–259. DOI: 10.1016/j.blre.2008.03.006.
89. Adamson RH, Fabro S. Embryotoxic effect of L-asparaginase. *Nature* 1968; 218(5147):1164–1165. DOI: 10.1038/2181164a0.
90. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2013; 27(3):553–559. DOI: 10.1038/leu.2012.290.
91. Паровичникова Е. Н., Давидян Ю. Р., Савченко В. Г. Протокол лечения Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых «ALL-2009» // Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 287–342.
92. Паровичникова Е. Н., Клясова Г. А., Исаев В. Г. и др. Первые итоги терапии Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по прото-

- колу Научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив* 2011; 83(7):11–17.
93. Паровичникова Е. Н., Клясова Г. А., Троицкая В. В. и др. Эффективность лечения взрослых больных острым Т-лимфобластным лейкозом по протоколу ОЛЛ-2009 Российской научно-исследовательской группы по изучению острых лейкозов. *Терапевтический архив* 2013; 85(8):29–34.
94. Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Соколов А. Н. и др. Острые В-лимфобластные лейкозы взрослых: выводы Российского проспективного многоцентрового исследования ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив* 2017; 89(7):10–17. DOI: 10.17116/terarkh201789710-17.
95. Паровичникова Е. Н., Гаврилина О. А., Троицкая В. В. и др. Протокол многоцентрового исследования по лечению острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) взрослых с этапом рандомизации для Т-клеточных ОЛЛ/лимфом «ALL-2016» // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 887–959.
96. Gökbuğet N, Bassan R, Dombret H et al. Recommendations of the European working group for adult ALL. Bremen – London – Boston: UNI-MED Verlag AG; 2012. P. 40–45.
97. Галстян Г. М., Полеводова О. А., Баженов А. В. и др. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. *Клиническая онкогематология* 2018; 11(1):89–99. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-89-99.
98. Mainor CB, Duffy AP, Atkins KL et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in pregnancy. *J Oncol Pharm Pract* 2015; 22(2):1–4. DOI: 10.1177/1078155214568582.
99. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2010; 33(3):221–228. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181a44ca9.
100. Evens AM, Advani R, Press OW et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31(32):4132–4139. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.8220.
101. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13(3):256–264. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70363-1.
102. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21(2):74–79. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.007.
103. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21(2):68–73. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.011.
104. Nomura RMY, Igai AMK, Facioli NC et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with leukemia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011; 33(8): 174–181.

105. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2(3):173—177. DOI: 10.3816/CLM.2001.n.023.
106. Amit O, Barzilai M, Avivi I. Management of hematologic malignancies: special considerations in pregnant women. *Drugs* 2015; 75(15):1725—1738. DOI: 10.1007/s40265-015-0464-0.
107. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood* 2014; 123(7):974—984. DOI: 10.1182/blood-2013-08-283580.
108. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(10):1338—1345. DOI: 10.3109/00016349.2010.512070.
109. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106(2):237—246. DOI: 10.1002/cncr.21610.
110. Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(3):591—599. DOI: 10.1016/s0889-8545(05)70324-7.
111. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ et al. Gynecologic cancers in pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(Suppl 1):S1—S12. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a1d0ec.
112. Backes CH, Moorehead PA, Nelin LD. Cancer in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(4):574—590. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318236e8d9.
113. Tyson JE, Parikh NA, Langer J et al. Intensive care for extreme prematurity — moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008; 358(16):1672—1681. DOI: 10.1056/NEJMoa073059.
114. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA et al. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(3):795—800. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90001-2.
115. Di Renzo GC, Fonseca E, Gratacos E et al. Good clinical practice advice: Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 144(3):352—355. DOI: 10.1002/ijgo.12746.
116. Committee opinion No 652: magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2016; 127(1):e52—e53. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001267.
117. Buhimschi CS, Buhimschi IA. Advantages of vaginal delivery. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(1):167—183. DOI: 10.1097/01.grf.0000198186.71542.03.
118. Rizack T, Mega A, Legare R et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009; 84(12):830—841. DOI: 10.1002/ajh.21547.
119. The board of the German medical association on the recommendation of the scientific advisory board. Platelet concentrates. *Transfus Med Hemother* 2009; 36(6):372—382.
120. Owsiak JN, Bullough AS. Chronic myeloid leukemia in pregnancy: An absolute contraindication to neuraxial anesthesia? *Int J Obstet Anesth* 2016; 25:85—88. DOI: 10.1016/j.ijoa.2015.11.004.

121. Gülmezoglu AM, Lumbiganon P, Landoulsi S et al. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9827):1721—1727. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60206-2.
122. Albright CM, Wenstrom KD. Malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 33:2—18. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.10.004.
123. Osada S, Horibe K, Oiwa K et al. A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mother's leukemic cells. *Cancer* 1990; 65(5):1146—1149. DOI: 10.1002/1097-0142(19900301)65:5<1146::AID-CNCR2820650519>3.0.CO; 2-J.
124. Dessolle L, Dalmon C, Roche B et al. Métastases placentaires de cancers maternels: revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007; 36(4):344—353. DOI: 10.1016/j.jgyn.2006.12.022.
125. Tolar J, Neglia JP. Transplacental and other routes of cancer transmission between individuals. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(6):430—434.
126. Rubrecht AE, Seifert RP, Shenoy A. Maternal hematologic neoplasms during pregnancy: histologic findings in the placenta. *Placenta* 2021; 104:195—198. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.12.010.
127. Decker M, Went P. Placental barrier in acute myeloid leukaemia: Images in haematology. *Br J Haematol* 2009; 145(5):553. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07476.x.
128. Van Der Velden VHJ, Willemse MJ, Mulder MF et al. Clearance of maternal leukaemic cells in a neonate. *Br J Haematol* 2001; 114(1):104—106. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02914.x.
129. Han SN, Kesic VI, Van Calsteren K et al. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167(1):18—23. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.026.

Глава 7. Хронический миелолейкоз и беременность

Риски ведения беременных с ХМЛ

Диагноз ХМЛ не является противопоказанием для планирования беременности. Транслокация $t(9;22)$ — так называемая «филадельфийская» хромосома, — в результате которой образуется химерный онкоген *BCR::ABL1*, возникает в соматических клетках и не затрагивает хромосомный аппарат половых клеток. ХМЛ — не наследственное заболевание.

Применяемая терапия ИТК, которая проводится в постоянном режиме в течение многих лет, не обладает мутагенным или генотоксическим действием [1, 2]. Доказательств снижения фертильности у человека на фоне приема ИТК не выявлено. В связи с этим прерывание приема ИТК для мужчин с целью безопасного отцовства не требуется. При анализе нескольких сотен случаев отцовства при ХМЛ (на фоне терапии иматинибом, нилотинибом, дазатинибом, бозутинибом) не установлено каких-либо отклонений в развитии рожденных детей по сравнению с общепопуляционными данными [3—6].

Наибольшую проблему представляет собой вопрос безопасного вынашивания беременности у женщин с ХМЛ. На настоящий момент в мире еще не разработано единых рекомендаций по ведению ХМЛ во время беременности. Основные публикации на эту тему отражают мнение отдельных экспертов в зависимости от опыта исследователей [1, 2,

7—12]. В рекомендациях ELN 2020 отмечено, что безопасным подходом является отмена ИТК на период беременности при соответствии критериям наблюдения в ремиссии без лечения, а именно — прерывание лечения после терапии ИТК сроком не менее 5 лет при стабильном глубоком МО (не менее МО4—МО4,5) длительностью более 2 лет [13]. Однако тактика ведения беременных, не имеющих критериев включения в фазу наблюдения в ремиссии без лечения, является предметом дискуссии в связи с необходимостью определения индивидуального баланса следующих рисков: 1) риск воздействия ИТК на плод; 2) риск рецидива заболевания в случае перерыва в приеме ИТК.

Основным опасением применения ИТК во время беременности является риск развития врожденных аномалий. Все ИТК, применяемые для терапии ХМЛ, изначально были классифицированы FDA (*Food and Drug Administration*) как лекарственные препараты категории «D», которая имеет следующее определение: «Отвечающие всем требованиям контролируемые или обсервационные испытания у беременных женщин выявили риск аномалий развития плода. Однако потенциальная польза от применения препарата может оправдывать его применение у беременных женщин, несмотря на риски».

При применении ИТК в доклинических экспериментах установлено тератогенное действие иматиниба, дазатиниба, бозутиниба [1, 14, 15]. Для нилотиниба не отмечено тератогенного действия, однако описана его фетотоксичность и эмбриотоксичность при применении в дозах, которые могут вызвать нежелательные явления у матери [2]. По имеющимся клиническим данным, частота развития врожденных аномалий составила около 7% для иматиниба, до 4% для нилотиниба и 15% для дазатиниба (табл. 1); при этом частота врожденных аномалий в общей популяции составляет около 3—5% [19, 20].

При отмене ИТК существует риск развития рецидива ХМЛ от молекулярного (потеря БМО) и цитогенетического (потеря ПЦО и МО2) до гематологического рецидива с последующей прогрессией заболевания. В исследованиях по наблюдению в ремиссии без лечения у больных ХМЛ со стабильным глубоким МО потеря БМО отмечалась в большинстве случаев в течение первых 6 месяцев после отмены ИТК [21, 22]. Такой временной интервал может быть вполне достаточным для возможности безопасного ведения беременности без терапевтических вмешательств у пациенток с изначальным стабильным глубоким МО.

Однако соответствие критериям наблюдения в ремиссии без лечения достигается как минимум через 5 лет терапии ИТК и далеко не у всех больных [23, 24]. Вероятность потери достигнутой ранее ремиссии и сроки развития рецидива у больных ХМЛ без стабильного глубокого МО не изучались. В связи с этим, а также в связи с биологически обу-

Таблица 1. Частота встречаемости врожденных аномалий при применении ИТК во время беременности

ИТК	Тератогенность в доклинических экспериментах	Число случаев беременности, n		Основные виды врожденных аномалий развития
		всего с известными исходами	с врожденными аномалиями	
Иматиниб [16]	+	210	12 (7%)	Аномалии развития скелета, внутренних органов, гипоспадия
Нилотиниб [2, 3, 16]	–	51	2 (4%)	Доброчаственный порок сердца, омфалоцеле
Дазатиниб [17, 18]	+	46	7 (15%)	Аномалии развития почек, центральной нервной системы, водянка плода (n = 3)
Бозутиниб [5]	+	10	0*	Нет*

* Небольшое число случаев, неполные данные.

словленными возрастными ограничениями фертильности, во многих случаях вопросы ведения беременности при ХМЛ приходится решать и у больных без стабильного глубокого МО. Очевидно, что в таких случаях будет необходимым проведение терапии во время беременности, и актуальным является вопрос дифференцированной схемы ведения, учитывающей оба риска: прерывания терапии ИТК и ее применения.

Обоснование схемы ведения беременных с ХМЛ

Разработанная схема ведения больных ХМЛ базируется на основании 1) данных мировой литературы; 2) собственного более чем десятилетнего опыта ведения беременных с ХМЛ на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России [11, 12]; 3) результатов исследований по оценке проникновения ИТК через плацентарный барьер [17, 25–29]. В основе рекомендаций — дифференцированный подход, учитывающий опухолевую массу на момент начала беременности, кинетику МОБ после прерывания терапии и сроки беременности. Рекомендации разработаны в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, при поддержке специалистов ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии» им. академика В. И. Кулакова Минздрава России д. м. н. Р. Г. Шмакова, к. м. н. Е. С. Полушкиной, к. м. н. М.А. Виноградовой.

Применение ИТК должно быть исключено в I триместре в период органогенеза в связи с отсутствием плацентарного барьера и высоким

риском развития внутриутробных аномалий. После 15-й недели беременности плацентарный барьер ограничивает воздействие препаратов на плод. В связи с этим при большой массе опухоли у больных ХМЛ оправданно проведение терапии во время беременности. Понятие «большая масса опухоли» включает в себя уровень $BCR::ABL1 > 1\%$, который соответствует отсутствию МО2 и ассоциируется с высокой вероятностью потери ПГО и выявления мутантных клонов.

На основании отсутствия тератогенности нилотиниба в доклинических исследованиях, ограниченного проникновения иматиниба и нилотиниба через плаценту, а также положительного опыта применения двух указанных ИТК на поздних сроках беременности [28, 29] мы считаем оправданным применение иматиниба и нилотиниба после формирования плацентарного барьера (более 15 недель) при необходимости проведения терапии ХМЛ. При выборе из этих двух ИТК предпочтение целесообразно отдать иматинибу как препарату с большим опытом применения на поздних сроках беременности. Накопленный на настоящий момент опыт применения нилотиниба во время беременности ограничен; назначения нилотиниба должны быть тщательно взвешенными и обоснованными: только в случае невозможности назначения иматиниба (резистентность, непереносимость).

Дазатиниб значительно проникает через плацентарный барьер и противопоказан на любых сроках беременности. Другие ИТК (бозутиниб, понатиниб, асциминиб) на настоящий момент не рекомендованы во время беременности в связи с отсутствием подтвержденных данных об их безопасности.

При невозможности терапии иматинибом или нилотинибом допустима терапия ИФН, которая, по нашим собственным данным, позволяет сохранить ПГО, однако не влияет на сдерживание роста уровня $BCR::ABL1$. В случае необходимости срочного проведения терапии (при отсутствии ПГО) оправданно применение ИФН в I триместре до перевода на более эффективную терапию ИТК в II—III триместрах.

Наиболее оправданный подход — это планирование беременности после достижения глубокого МО и его стабилизации. Это позволит прервать прием ИТК под контролем уровня $BCR::ABL1$ и снизить необходимость возобновления терапии во время беременности.

Планирование беременности при ХМЛ

Планирование беременности у женщин в хронической фазе (ХФ) ХМЛ возможно после как минимум 3 лет терапии ИТК (оптимально — после 5 лет терапии ИТК) при полной клинико-гематологической ремиссии и стабильном глубоком МО (оптимально — МО_{4,5} с уровнем

BCR::ABL1 \leq 0,0032%) длительностью более 2 лет. До получения стабильного глубокого МО всем пациенткам, получающим ИТК, рекомендована контрацепция.

Для женщин в фазе акселерации (ФА) ХМЛ в дебюте заболевания, с полной клинико-гематологической ремиссией и со стабильным глубоким МО длительностью более 2—3 лет во время терапии планирование беременности возможно с осторожностью, так как нет данных по прерыванию терапии ИТК и безопасному наблюдению без лечения в ФА ХМЛ.

При бластном кризе (БК) ХМЛ планирование беременности нецелесообразно, учитывая ожидаемую низкую выживаемость, необходимость проведения курсов химиотерапии в сочетании с ИТК или алло-ТГСК после достижения ремиссии заболевания.

Безопасный и приемлемый подход при планировании беременности у пациенток с ХМЛ — зачатие на фоне приема ИТК и немедленная отмена ИТК сразу же после подтверждения беременности (определение уровня ХГЧ с помощью тест-полосок). При данном подходе снижается вероятность длительного перерыва в лечении с учетом того, что беременность может не наступить сразу. Кроме того, ранние сроки беременности до имплантации и начала основного органогенеза являются безопасными с учетом автономного существования эмбриона на ранних этапах развития. Базируясь на наших собственных данных и зарубежном опыте, можно отметить, что около 70% беременностей, которые благополучно завершились родами, были изначально диагностированы на фоне приема ИТК и отмены ИТК на ранних сроках беременности (4—5 акушерских недель).

После отмены ИТК необходима незамедлительная консультация гематолога для оценки рисков ведения больной, с учетом конкретной клинической ситуации, и получения индивидуальных рекомендаций по схеме ведения беременности. Рекомендуется подробная беседа с пациенткой, при необходимости — с участием в разговоре ее родственников, особенно для больных с большой массой опухоли, которые категорически настаивают на сохранении беременности. Целесообразно подтверждение информированности пациентки и получение ответов на все интересующие ее вопросы по тактике ведения во время беременности, а также получение согласия больной следовать рекомендациям специалистов.

Ведение больной должно осуществляться при взаимодействии гематолога и гинеколога. Анамнез для определения оптимальной тактики ведения больной должен включать в себя следующие данные:

- фаза ХМЛ на момент диагноза и на момент оценки, группа риска по ELTS;

- информация о применяемых ИТК, их дозах и сроках терапии; в случае терапии ИТК 2-го поколения — причины их назначения (резистентность, непереносимость предыдущей линии лечения, другое);
- результаты цитогенетического и молекулярно-генетического исследования за весь период наблюдения для оценки риска рецидива заболевания при отмене ИТК;
- информация о сопутствующих заболеваниях и сопутствующей терапии;
- особенности акушерско-гинекологического анамнеза;
- при отсутствии ПГО и гипертромбоцитозе, а также при наличии сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск тромбогенности, — оценка рисков тромбоэмболических осложнений. Для больных с ПГО данные риски малоактуальны.

Тактика ведения больных ХМЛ в зависимости от сроков беременности

Рекомендован следующий алгоритм действий в зависимости от срока беременности.

I триместр и начало II триместра (первые 15 недель беременности):

- ранняя диагностика беременности — тест-полоски (определение ХГЧ в моче) и отмена ИТК сразу после подтверждения беременности;
- подтверждение беременности по результатам УЗИ и наблюдение гинеколога;
- оценка результатов ОАК 1 раз в 6—8 недель или чаще, при необходимости контроля показателей;
- при сохранении ПГО — наблюдение без терапии до 15 недель беременности;
- при потере ПГО — терапия ИФН в дозах 3—6 млн МЕ п/к через день или ежедневно;
- оценка уровня BCR::ABL1 методом количественной ПЦР в реальном времени на момент диагностики беременности и на сроке беременности 15 недель.

II триместр после 15-й недели беременности — III триместр до родов:

- оценка результатов ОАК 1 раз в 6—8 недель;
- оценка уровня BCR::ABL1 методом количественной ПЦР в реальном времени 1 раз в 6—8 недель при продолжении наблюдения без терапии;
- допустимо продолжить наблюдение без терапии при сохранении ПГО и МО2;
- при отсутствии или потере ПГО, потере МО2 — прием иматиниба в дозе 400 мг/сут;

- при резистентности к иматинибу или его непереносимости — рассмотреть прием нилотиниба в дозе 400 мг/сут;
- при невозможности терапии иматинибом или нилотинибом — терапия ИФН в дозе 3—6 млн МЕ п/к ежедневно;
- в случае начала терапии иматинибом, нилотинибом или ИФН показан контроль уровня BCR::ABL1 1 раз в 3 месяца;
- назначение других ИТК не показано;
- рекомендованы наблюдение гинеколога и оценка развития плода по результатам акушерско-гинекологического обследования.

При установлении диагноза ХМЛ во время беременности решение о тактике ведения принимается с учетом срока беременности, фазы заболевания и желания женщины сохранить беременность. Если женщина настаивает на сохранении беременности, в интересах матери вопрос о проведении терапии должен быть рассмотрен сразу же. При хронической фазе ХМЛ и отсутствии гиперлейкоцитоза и гипертромбоцитоза до 15-й недели беременности возможна наблюдательная тактика без терапии либо применение ИФН со сдерживающей целью. После 15-й недели беременности показано начать терапию ИТК (иматиниб).

При уровне лейкоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$, по данным литературы, рекомендовано выполнение лейкафереза [2]. Применение гидроксимочевины во время беременности не показано в связи с опасностью тератогенного воздействия этого препарата. Однако опыт зарубежных исследователей и наш собственный опыт показывают, что при необходимости быстрого купирования гиперлейкоцитоза выше $100 \times 10^9/\text{л}$, гипертромбоцитоза и отсутствии возможности проведения лейкафереза может быть оправдано применение коротких курсов гидроксимочевины [10, 28—30]. Дозы препарата целесообразно подбирать с учетом уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

При диагностировании фазы акселерации ХМЛ во время беременности и категорическом отказе женщины от прерывания беременности терапия должна быть начата в интересах матери вне зависимости от сроков беременности в связи с высоким риском прогрессирования заболевания без лечения. Диагностированный на ранних сроках беременности БК ХМЛ является показанием к прерыванию беременности; на поздних сроках беременности — обсудить досрочное родоразрешение и немедленное начало терапии. Сроки прерывания беременности и родоразрешения определяются индивидуально при участии акушеров-гинекологов и гематологов.

Разработанная схема ведения учитывает весь спектр возможных клинических ситуаций (табл. 2), а безопасность и эффективность подтверждаются результатами многолетнего ведения больных с ХМЛ и беременностью с учетом баланса имеющихся рисков.

Таблица 2. Схема ведения больных ХМЛ с учетом срока беременности и опухолевой массы

Изначальный уровень BCR::ABL1 на момент подтверждения беременности	Во время беременности		После родов
	Первые 15 недель беременности	II—III триместры после 15-й недели беременности до родов	
Глубокий МО: MO4 (уровень BCR::ABL1 $\approx 0,01\%$) или MO4,5 (уровень BCR::ABL1 $\approx 0,0032\%$) БМО (МО3) (уровень BCR::ABL1 $> 0,01\%$ и $\approx 0,1\%$)	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдение без лечения. • Контроль уровня BCR::ABL1 и ОАК на 15-й неделе беременности 	<ul style="list-style-type: none"> • Контроль уровня BCR::ABL1 каждые 6—8 недель. • При сохранении МО2 (уровень BCR::ABL1 $\leq 1\%$) — наблюдение без лечения. • При потере МО2 (уровень BCR::ABL1 $> 1\%$) или потере ПГО: <ul style="list-style-type: none"> ◊ иматиниб, 400 мг/сут; ◊ в случае резистентности к иматинибу или его непереносимости — нилотиниб, 400 мг/сут. • В случае возобновления приема ИТК: <ul style="list-style-type: none"> ◊ контроль ОАК 1 раз в месяц; ◊ контроль уровня BCR::ABL1 каждые 3 месяца до получения БМО 	<ul style="list-style-type: none"> • Возобновить прежний ИТК. • Смена ИТК при непереносимости или отсутствии восстановления БМО в течение 6—12 месяцев
МО2 (уровень BCR::ABL1 $> 0,1\%$ и $\approx 1\%$)	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдение без лечения или рассмотреть терапию ИФН. • Оценить уровень BCR::ABL1 и результаты ОАК на сроке 15 недель 	<ul style="list-style-type: none"> • Контроль уровня BCR::ABL1 каждые 6—8 недель. • При сохранении МО2 (уровень BCR::ABL1 $\leq 1\%$) — наблюдение без лечения или продолжение терапии ИФН. • При потере МО2 (уровень BCR::ABL1 $> 1\%$) или потере ПГО: <ul style="list-style-type: none"> ◊ иматиниб, 400 мг/сут; ◊ в случае резистентности к иматинибу или его непереносимости — нилотиниб, 400 мг/сут. • В случае возобновления приема ИТК: <ul style="list-style-type: none"> ◊ контроль ОАК 1 раз в месяц; ◊ контроль уровня BCR::ABL1 каждые 3 месяца до получения БМО 	<ul style="list-style-type: none"> • Возобновить или продолжить прием прежнего ИТК. • Смена ИТК в случае непереносимости или отсутствия оптимального ответа (БМО) в течение 12—18 месяцев

Таблица 2 (окончание). Схема ведения больных ХМЛ с учетом срока беременности и опухолевой массы

Изначальный уровень BCR::ABL1 на момент подтверждения беременности	Во время беременности		После родов
	Первые 15 недель беременности	II—III триместры после 15-й недели беременности до родов	
Отсутствие МО2 при уровне BCR::ABL1 > 1–10% и сохранение ПГО на фоне лечения	<ul style="list-style-type: none"> •ИФН до 15 недель при сохранении ПГО. •Оценить уровень BCR::ABL1 и результаты ОАК на сроке 15 недель 	<ul style="list-style-type: none"> •Иматиниб, 400 мг/сут. •Нилотиниб, 400 мг/сут в случае резистентности к иматинибу или его непереносимости. •Продолжить лечение и ИФН только при неадекватности терапии ИТК. 	<ul style="list-style-type: none"> •Продолжить прием прежнего ИТК, контроль комплаентности и переносимости лечения. •Смена ИТК в случае непереносимости.
Отсутствие ПГО (включая впервые выявленный ХМЛ во время беременности) и уровень BCR::ABL1 > 1–10%	<ul style="list-style-type: none"> • ИФН с I триместра беременности 	<ul style="list-style-type: none"> •Контроль ОАК 1 раз в месяц; контроль уровня BCR::ABL1 каждые 3 месяца после назначения любой терапии во время беременности 	<ul style="list-style-type: none"> •Рассмотреть смену ИТК при отсутствии оптимального ответа — как минимум при отсутствии достижения МО2 (BCR::ABL1 ≤ 1%) в течение 6–12 месяцев, при отсутствии или потере БМО после 12–18 месяцев

Отклонения от схемы ведения беременных с ХМЛ и редкие ситуации

Несмотря на установление четких показаний для возобновления терапии ИТК (уровень BCR::ABL1 > 1% при сроке беременности более 15 недель), в отдельных случаях возможны отклонения от схемы ведения.

Например, уровень BCR::ABL1 > 1%, выявленный на поздних сроках беременности (37–40 недель), либо диагноз ХМЛ, установленный на поздних сроках беременности в отсутствие гиперлейкоцитоза, гипертромбоцитоза, при умеренно выраженном миелоцитарном сдвиге в гемограмме позволяет отсрочить терапию ИТК до родоразрешения.

Отсутствие типичного транскрипта BCR::ABL1p210 — основного показателя для мониторинга при выполнении стандартизированной количественной ПЦР — требует дополнительной диагностики: определения атипичного BCR::ABL1-транскрипта. Мониторинг при редких типах транскрипта BCR::ABL1p230 или BCR::ABL1p190 возможно проводить методом количественной ПЦР. При невозможности прове-

дения количественной ПЦР в реальном времени для редких транскриптов *BCR::ABL1* оправдан мониторинг с помощью метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Редкой ситуацией у больных ХМЛ является обнаружение панрезистентной мутации *BCR::ABL1 T315I*, в том числе у больных без потери ПГО. Вероятность выявления T315I при беременности у больных ХМЛ крайне низкая, однако, по нашим данным, такое сочетание встречалось в 1 (0,5%) из 205 случаев беременности; в указанном случае пациентка категорически отказалась от прерывания беременности; в период беременности был назначен ИФН, что позволило сохранять ПГО и впоследствии получить БМО при переводе на терапию понатинобом после родов.

Отклонения от схемы ведения могут быть также связаны с плохой переносимостью проводимого лечения. Тошнота и отеки являются наиболее частыми побочными эффектами терапии иматинибом. Как правило, их выраженность при длительной терапии не превышает 1-й степени токсичности. Во время беременности прием иматиниба может сопровождаться более выраженной тошнотой, рвотой, в отдельных случаях затрудняющей проведение терапии. На практике с этими нежелательными явлениями удавалось справиться при соблюдении режима приема препарата строго после еды, в некоторых случаях — при разделении дозы иматиниба 400 мг на два приема; иногда при замене на иматиниб другого производителя.

Рекомендации по родоразрешению и грудному вскармливанию

Учитывая существующие риски применения ИТК во время беременности, а также относительно небольшое общее число случаев беременности при терапии ИТК, каждая пациентка с ХМЛ должна находиться под пристальным наблюдением специалистов квалифицированного акушерско-гинекологического центра.

В соответствии с рекомендациями гинекологов всем женщинам необходим скрининг на наличие хромосомной патологии у плода или дефектов нервной трубки в I и II триместрах беременности, что включает в себя УЗИ с измерением толщины воротникового пространства, длины носовых костей плода в сроки 11—14 недель и 18—20 недель, а также измерение свободного ХГЧ; белка, ассоциированного с беременностью (РАРР-А), и альфа-фетопротеина на сроке 9—14 недель. УЗИ плода, плаценты, околоплодных вод проводится дважды в каждом триместре; доплерометрия с исследованием фетоплацентарного,

маточно-плацентарного кровотоков и кровотока в средней мозговой артерии плода каждые 4 недели, начиная с 22-й недели (по показани-ям); кардиотокография плода с 33-й недели (на 33-й, 36-й неделях, да-лее — 1 раз в 2 недели).

Сроки и способ родоразрешения выбирают с учетом акушерских показаний и состояния заболевания. Если сохраняется достаточный контроль клинических проявлений ХМЛ (сохраняется ПГО, нет при-знаков прогрессии до продвинутых фаз), показаний к выполнению ро-доразрешения раньше срока нет. При прогрессии ХМЛ необходимо решить вопрос о досрочном родоразрешении.

Диагноз ХМЛ не является показанием для оперативного родоразре-шения. При отсутствии противопоказаний и доношенной беременно-сти рекомендованы естественные роды. В родах возможно проведение эпидуральной аналгезии.

Возобновление терапии ИТК после родов при отсутствии БМО ре-комендуется безотлагательно, в течение первой недели. Однако если к моменту родов у пациентки сохраняется глубокий МО или БМО, при настоятельном желании больной возможно продление перерыва в те-рапии и грудное вскармливание под контролем мониторинга уровня ВСR::ABL1 каждые 4—6 недель. При этом необходима готовность па-циентки завершить кормление грудью и возобновить прием ИТК в случае потери БМО.

Иматиниб и нилотиниб проникают в грудное молоко [25, 26, 33—35]. Теоретически грудное вскармливание при приеме этих ИТК безопасно, так как расчетная концентрация иматиниба или нилотини-ба, которую может получить ребенок, составляет менее 1% от материн-ской для иматиниба и менее 0,1% для нилотиниба [34, 35]. Однако в связи с тем, что эффекты воздействия даже малых доз ИТК на детей первого года жизни неизвестны и опыт применения ИТК во время грудного вскармливания только начинает накапливаться, грудное вскармливание на фоне приема ИТК в настоящее время не рекомен-довано. При возобновлении терапии ИТК после родов целесообразно подавлять лактацию (бромкриптин или каберголин) и проводить ис-кусственное вскармливание смесями.

Наблюдение после родов

После завершения беременности терапию и мониторинг больных ХМЛ следует проводить в соответствии с актуальными рекомендац-ями. Наиболее важным является отслеживание восстановления изначаль-ного ответа на терапию и достижение оптимального ответа на лече-ние, включая БМО и глубокий МО.

Отслеживание комплаентности больных также является важной задачей. Снижение приверженности терапии при приеме ИТК остается ведущей проблемой у больных ХМЛ, которые хотят забеременеть и самостоятельно отменяют препараты ИТК, полагая, что это снизит риски для будущего ребенка. По нашим данным, отсутствие ПГО на момент диагностики беременности на фоне терапии было связано с некомплаентностью пациенток в большинстве всех зарегистрированных случаев. Пациентки, которые планируют повторные беременности, также должны быть хорошо информированы о рисках неконтролируемой отмены лечения и возможности безопасного зачатия на фоне приема ИТК при условии их ранней отмены сразу же после первого позитивного теста на беременность.

Наблюдение за рожденными детьми проводится на общих основаниях. Целесообразно отмечать сроки родов и основные характеристики новорожденных: рост, масса тела, оценка по шкале Апгар, наличие аномалий развития. Особое внимание целесообразно уделить мониторингу развития детей, матери которых получали иматиниб или нилотиниб на поздних сроках беременности. Несмотря на отсутствие данных по увеличению вероятности развития врожденных аномалий, учитывая небольшое число случаев, целесообразно обновлять информацию о состоянии детей в течение как минимум первых 3 лет жизни, так как до этого возраста выявляется большинство возможных врожденных аномалий. Информацию о развитии целесообразно получать и у детей старшего возраста с целью понимания результатов долгосрочного наблюдения.

Краткая информация о терапии ХМЛ у беременных в Российской Федерации

Исходы беременности у больных ХМЛ

В рамках наблюдательного исследования Регистр беременных с ХМЛ (РБ ХМЛ) за период с 2000 по 2020 г. зарегистрировано 205 случаев беременности у 147 женщин с ХМЛ (включая повторные беременности). У 36 (24%) больных ХМЛ был диагностирован во время беременности, у 111 (76%) — беременность зарегистрирована после начала терапии. Хроническая фаза ХМЛ на момент диагноза была у 146 (99,3%) больных, фаза акселерации — у 1 (0,7%).

Родами завершились 144 (70%) беременности. Родились 146 детей, из них 2 пары близнецов. Выкидыш отмечен в 14 (7%) случаях, неразвивающаяся беременность — в 5 (2,5%) случаях, аборт — в 42 (20,5%) случаях. У 112 (88%) больных были единственные роды, у 16 (12%) от-

мечены повторные роды (у 12 пациенток — двое детей, у 2 — трое детей). В период 2000—2010 гг. в среднем отмечалось 1,3 родов в год; в 2011—2020 гг. среднее число родов в год увеличилось до 13,3.

В 101 (70%) случае беременность была диагностирована на фоне приема ИТК, в 43 (30%) случаях — в период без терапии. На момент наступления беременности пациентки получали иматиниб ($n = 80$), nilотиниб ($n = 13$), дазатиниб ($n = 7$) и понатиниб ($n = 1$). В 96 (96%) случаях ИТК были отменены сразу после подтверждения беременности на сроке 4—6 акушерских недель. У 1 больной иматиниб был отменен на сроке 17 недель (позднее подтверждение беременности). В 4 случаях прием ИТК (иматиниб — 3 случая, иматиниб со сменой на nilотиниб — 1 случай) продолжался в течение всей беременности по согласованию с лечащим врачом.

В 62 (43%) случаях терапия в II—III триместрах беременности не проводилась. В 25 (17%) случаях проводилась терапия ИФН (24 из 25 с I триместра беременности). В 57 (40%) случаях в II—III триместрах были назначены ИТК: иматиниб 400 мг/сут ($n = 49$), в 8 случаях пациентки получали nilотиниб: в дозе 400 мг/сут (7 больных) и 800 мг/сут (1 больная). Медиана срока назначения указанных ИТК в II—III триместрах составила 19 недель (от 15 до 34 недель).

Роды в срок были в 122 (85%) из 144 случаев, преждевременные роды — в 22 (15%) случаях (включая 2 многоплодные беременности). Из преждевременно рожденных детей 17 (85%) родились на сроке 34—36 недель гестации, 1 (5%) был с недоношенностью средней степени, 2 (10%) — с тяжелой недоношенностью (роды на сроке 29—30 недель).

Из 146 новорожденных было 83 мальчика, 63 девочки (соотношение 1,3:1). На момент выполнения анализа медиана возраста всех детей составила 5 лет (диапазон от 2,5 месяца до 19 лет).

У 10 (6,8%) детей отмечались врожденные аномалии развития, часто встречающиеся в популяции. Частота и структура выявленных аномалий соответствовали общепопуляционным данным. Тяжелых или жизнеугрожающих аномалий развития не отмечалось. Терапия ИТК в период органогенеза ни в одном из 10 указанных случаев не проводилась. К выявленным врожденным аномалиям относились следующие: каликопиелозктазия и мегауретер (терапии ХМЛ во время беременности не было); аневризма межпредсердной перегородки (терапии ХМЛ во время беременности не было); гипоспадия (терапия ИФН в течение всей беременности); врожденный неопухольевый невус (ИФН в II—III триместрах); неполная синдактилия двух пальцев стопы (отмена иматиниба на сроке 4—5 недель); гемангиома нижней конечности (отмена иматиниба на сроке 4—5 недель); односторонний крипторхизм (отмена иматиниба на сроке 4—5 недель); в 3 случаях — откры-

тое овальное окно (все 3 случая — у детей с недоношенностью; иматиниб отменен на ранних сроках беременности в 1 случае и применялся в II—III триместрах в 3 случаях). Таким образом, какой-либо связи врожденных аномалий с проводимой терапией не было отмечено. В дальнейшем все 10 детей росли и развивались нормально при медиане срока наблюдения 3 года (от 1,5 месяца до 7,5 года).

Отмечено, что при терапии ИТК на поздних сроках беременности доля новорожденных с низкой массой тела (менее 2500 г) была достоверно выше по сравнению с теми беременностями, при которых применяли ИФН ($p = 0,022$) либо проводилось наблюдение без терапии ($p = 0,002$). Однако в дальнейшем все дети росли и развивались нормально. Медиана возраста детей, матери которых получали ИТК на поздних сроках беременности, на момент проведения анализа составила 4 года (диапазон от 3 месяцев до 11 лет).

Результаты терапии у беременных с ХМЛ

У 24 (67%) из 36 больных с ХМЛ, диагностированным во время беременности, беременность была сохранена и завершилась родами. Во время беременности у 18 (75%) из этих женщин была начата терапия ХМЛ, что позволило уже к моменту родов получить ПГО у 14 (58%) пациенток: у 11 — на фоне терапии иматинибом, у 3 — на фоне применения ИФН. После родов все пациентки получали иматиниб в 1-й линии лечения; впоследствии у 9 (38%) больных была выполнена смена терапии на ИТК 2-го поколения преимущественно в связи с отсутствием оптимального ответа. Кумулятивная частота БМО через 36 месяцев терапии ИТК (с учетом смены терапии) составила 89%. В данной подгруппе больных одна пациентка впоследствии умерла с связи с осложнениями, возникшими после алло-ТГСК (неудача терапии иматинибом и дазатинбом до алло-ТГСК).

В подгруппе больных с беременностью, диагностированной на фоне проводимой терапии, возможность сохранения МО2 (уровень $BCR::ABL1 \leq 1\%$) была отмечена только у беременных с изначальным глубоким МО (уровень $BCR::ABL1 \leq 0,01\%$) и длительностью терапии ИТК более 3 лет: выживаемость без потери МО2 через 9 месяцев после отмены ИТК составила 61%. У 4 из этих больных глубокий МО сохранялся и после родов, и терапия ИТК так и не была возобновлена у них при медиане наблюдения 37 месяцев (от 12 до 72 месяцев) — то есть пациентки наблюдались в ремиссии без лечения.

Однако ни у кого из беременных с глубоким МО, которые до беременности принимали ИТК менее 3 лет, сохранения МО2 после отмены ИТК не отмечалось. Также не отмечалось сохранения МО2 после отме-

ны лечения у больных с изначальным БМО (уровень $BCR::ABL1 \leq 0,1\%$) и у больных с изначальным МО2 (уровень $BCR::ABL1 \leq 1\%$).

После возобновления приема ИТК достижение БМО происходило достоверно быстрее у больных с изначальным глубоким МО ($p = 0,037$). Кумулятивная частота восстановления БМО через 24 месяца составила 84% у больных с изначальным глубоким МО, 70% у больных с изначальным БМО и 49% у больных с изначальным МО2.

Отсутствие МО2 (уровень $BCR::ABL1 > 1\%$) на фоне терапии ИТК на момент диагностики беременности свидетельствовало о резистентности к проводимому лечению. Данная подгруппа была представлена 28 случаями и являлась наиболее проблематичной с точки зрения наибольшего риска прогрессии заболевания при ограниченных терапевтических опциях в период беременности. В 13 (46%) случаях пациентки были некомплаентны и до наступления беременности самостоятельно допускали длительные (несколько месяцев) перерывы в лечении в связи с ошибочным представлением о том, что зачатие на фоне приема ИТК может принести вред будущему ребенку. В 8 (29%) из этих случаев у больных не было гематологической ремиссии на момент наступления беременности, а после отмены ИТК в период беременности ПГО был потерян еще у 4 (22%) больных. Медиана времени до потери ПГО составила 3,4 месяца (от 1,9 до 4,2 месяца). Более чем в половине случаев ($n = 15$) понадобилась смена терапии ИТК, при этом у 5 больных смена ИТК была выполнена во время беременности. После родов 3 пациентки, к сожалению, умерли в связи с прогрессией ХМЛ до фазы БК на сроках 7 месяцев, 3,5 года и 5 лет после родов. Все 3 этих пациентки вновь были некомплаентны; у одной из них на фоне некомплаентности отмечалось появление мутации $BCR::ABL1 T315I$. Кумулятивная частота получения БМО через 24 месяца после возобновления приема ИТК у больных с изначальным ПГО (с учетом смены ИТК) составила 44%; у больных без изначального ПГО — 0%.

Важно отметить, что назначение препаратов ИФН при перерывах в приеме ИТК во время беременности не повлияло на сохранение МО2 ($p = 0,23$), вне зависимости от исходного уровня МО (МО2, БМО или глубокий МО). У больных без МО2 на фоне лечения достоверных различий выживаемости без потери ПГО на терапии ИФН и без ИФН не отмечено ($p = 0,37$). Однако у 6 (86%) из 7 больных с изначальным отсутствием МО2, которые получали ИФН в течение всей беременности, удавалось сохранить ПГО до родов (включая пациентку с мутацией $BCR::ABL1 T315I$, которая была выявлена еще до беременности). Таким образом, назначение ИФН во время беременности наиболее оправданно при изначальном большой массе опухоли (уровень $BCR::ABL1 > 1\%$) с целью сохранения ПГО, но значимое влияние ИФН на сохранение МО2 не установлено.

Заключение

1. Планирование беременности при ХМЛ наиболее безопасно при соответствии критериям наблюдения в ремиссии без лечения (глубокий МО_{4,5} длительностью более 2 лет, срок терапии ИТК более 5 лет), так как эти условия имеют наибольший шанс ведения беременности без терапии. Однако, по нашим собственным данным, для планирования беременности возможно обсуждать минимальный срок терапии ИТК, равный 3 годам, при глубоком МО сроком более 2 лет с учетом возможности сохранения МО₂ после отмены терапии.
2. Допустимо зачатие на фоне приема ИТК при условии ранней диагностики беременности и незамедлительной отмены ИТК сразу после подтверждения беременности.
3. Обязательным условием ведения больных после отмены ИТК во время беременности является регулярный мониторинг уровня VCR::ABL1 и показателей ОАК. Ключевые сроки оценки уровня VCR::ABL1 — на момент диагностики беременности и 15-я неделя беременности. Последующие сроки оценки уровня VCR::ABL1 определяются наблюдением без терапии (каждые 6—8 недель) или проведением терапии (каждые 3 месяца после назначения терапии).
4. До 15 недель беременности предпочтительно наблюдение без терапии под контролем уровня VCR::ABL1 и ОАК. В случае отсутствия МО₂ оправданно применение ИФН с I триместра беременности.
5. При потере МО₂ либо ПГО на сроке беременности более 15 недель целесообразно начать прием иматиниба, 400 мг/сут, учитывая его ограниченное проникновение через плаценту. При резистентности к иматинибу или его непереносимости следует рассмотреть прием нилотиниба в дозе 400 мг/сут, однако необходимо принимать во внимание ограниченный опыт его применения. При невозможности терапии иматинибом или нилотинибом следует рассмотреть терапию ИФН.
6. Больным с ХМЛ, планирующим беременность, необходимо предоставить информацию о рисках и оптимальной схеме ведения беременности при подробной беседе; особенно это касается больных с большой массой опухоли, которые категорически настаивают на сохранении беременности. Целесообразно подтверждение информированности больных о получении ответов на вопросы по тактике ведения во время беременности и получение согласия следовать рекомендациям специалистов.
7. Наблюдение беременных с ХМЛ должно осуществляться при тесном взаимодействии гематолога и гинеколога.

Литература

1. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, Baccarani M. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol* 2016; 9:781—791.
2. Palani R, Milojkovic D, Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2015; 94:S167—S176.
3. Abruzzese E, Elena C, Castagnetti F et al. Gimema Registry of conception/pregnancy in adult Italian patients diagnosed with chronic myeloid leukemia (CML): report on 166 outcomes. *Blood* 2018; 132:43.
4. Carlier P, Markarian M, Bernard N et al. Pregnancy outcome among partners of male patients receiving imatinib, dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: reports collected by the French network pharmacovigilance centers. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295:269—271.
5. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger M et al. Pregnancy outcomes in patients treated with bosutinib. *Int J Hematol Oncol* 2020; 220:1—13.
6. Szakacs Z, Hegyi PJ, Farkas N et al. Pregnancy outcomes of women whom spouse fathered children after tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: A systematic review. *PLoS One* 2020; 15:e0243045.
7. Bhandari A, Rolen K, Shah BK. Management of chronic myelogenous leukemia in pregnancy. *Anticancer Research* 2015; 35:1—11.
8. Law AD, Kim DDH, Lipton JH. Pregnancy: part of life in chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017; 58:280—287.
9. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Ther Adv Hematol* 2020; 11:1—13.
10. Chethan R, Malik PS, Sahoo RK et al. Fertility and pregnancy in chronic myeloid leukemia: real-world experience from an Indian tertiary care institution. *Ann Hematol* 2023; 102(8):2087—2096. DOI: 10.1007/s00277-023-05280-9.
11. Чельшева Е. Ю., Туркина А. Г., Полушкина Е. С. и соавт. Тактика ведения больных хроническим миелолейкозом во время беременности (анализ данных литературы и практические рекомендации). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2019; 12 (2):202—210.
12. Chelysheva E, Turkina A. Risks and challenges of CML management during pregnancy: looking for a balanced decision. *Eur J Haematol* 2019; 102:378—379.
13. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966—984.
14. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. *Obstet Med* 2009; 2:89.
15. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol* 2003; 40:21—25.
16. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6:e2014028.
17. Berveiller P, Andreoli A, Mir O et al. A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib. *Anti-Cancer Drugs* 2012; 23:754—757.

18. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol* 2015; 90:1111–1115.
19. Cardonick E, Lacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283–291.
20. Kalter H, Warkany J. Medical progress. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *N Engl J Med* 1983; 308:424–431.
21. Saussele S, Richter J, Guilhot J et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:747–757.
22. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol* 2014; 32:424–430.
23. Claudiani S, Gatenby A, Szydlo R et al. MR4 sustained for 12 months is associated with stable deep molecular responses in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2019; 104(11):2206–2214.
24. Чельшева Е. Ю., Лазарева О. В., Туркина А. Г. и соавт. Возможность наблюдения в ремиссии без лечения больных хроническим миелолейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом по данным российской части международного многоцентрового популяционного исследования EUTOS PBS. *Гематология и трансфузиология* 2022; 67(3):351–366.
25. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y et al. Imatinib use during pregnancy and breast-feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280:169–175.
26. Burwick RM, Kuo K, Brewer D, Druker BJ. Maternal, fetal, and neonatal imatinib levels with treatment of chronic myeloid leukemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017; 129:831–834.
27. Jovelet C, Seck A, Mir O et al. Variation in transplacental transfer of tyrosine kinase inhibitors in the human perfused cotyledon model. *Ann Oncol* 2015; 26:1500–1504.
28. Chelysheva E, Turkina A, Polushkina E et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. *Leuk Lymphoma* 2018; 59:733–738.
29. Abruzzese E, Aureli S, Bondanini F et al. Chronic myeloid leukemia and pregnancy: when dreams meet reality. State of the art, management and outcome of 41 cases, nilotinib placental transfer. *J Clin Med* 2022; 11(7):1801.
30. Patel M, Dukes IA, Hull JC. Use of hydroxyurea in chronic myeloid leukemia during pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:565–566.
31. Assi R, Kantarjian HM, Keating MJ et al. Management of chronic myeloid leukemia (CML) during pregnancy among patients (pts) treated with a tyrosine kinase inhibitor (TKI): a single-center experience. *Blood* 2017; 130(1):abstract 2881.

32. Tretian G, Tchernia G, Papiernik E, Elefant E. Hydroxyurea and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1868.
33. Chelysheva E, Aleshin S, Polushkina E et al. Breastfeeding in patients with chronic myeloid leukaemia: case series with measurements of drug concentrations in maternal milk and literature review. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; 10(1):e2018027.
34. Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS et al. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord, placenta and breast milk. *J Perinatol* 2007; 27:241—243.
35. Gambacorti-Passerini CB, Tornaghi L, Marangon E et al. Imatinib concentrations in human milk. *Blood* 2007; 109:1790.

Глава 8. Rh-негативные миелопролиферативные новообразования и беременность

Введение

Основой патогенеза миелопролиферативных новообразований (МПН) является злокачественная трансформация ранних гемопоэтических клеток-предшественников, возникающая в результате взаимодействия комплексных генетических и эпигенетических механизмов, которые приводят к нарушению созревания и дифференцировки клеток миелоидного ряда. В результате развития клонального миелопролиферативного процесса происходит чрезмерная пролиферация зрелых клеток эритроидного, мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков кроветворения.

К так называемым «классическим» Rh-негативным МПН относятся истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ), которые имеют общий патогенез, связанный с активацией JAK-STAT сигнального пути. Для классических МПН характерно выявление мутаций генов *JAK2*, *MPL*, *CALR*. Мутация *JAK2* V617F выявляется у пациентов с ИП (> 90% случаев, включая экзоны 14 и 12) и у 60% при ЭТ или ПМФ. Мутации в гене рецептора тромбопоэтина (*MPL* W515L/K) определяются примерно у 5—8% всех пациентов с ПМФ и 1—4% — с ЭТ. Мутации в экзоне 9 гена кальретикулина (*CALR*) обнаруживаются у 20—35% пациентов с ЭТ и ПМФ [1].

Клиническое течение МПН относительно длительное, медиана выживаемости может составлять от нескольких месяцев (при высоком риске) до многих лет. Ведущими клиническими проблемами являются тромбозы, кровотечения, анемический и цитопенический синдром вследствие развития фиброза костного мозга, снижение качества жизни пациентов в связи с симптоматикой заболевания (слабость, эритромелалгии, кожный зуд, нарушение микроциркуляции), бластная трансформация. Основными целями терапии МПН являются купирование симптомов, профилактика и терапия тромботических и геморрагических осложнений, предупреждение прогрессии. Подходы к терапии МПН подробно изложены в федеральных клинических рекомендациях, руководствах и публикациях [2, 3].

МПН наиболее часто развивается в возрасте 60—70 лет, однако примерно 20% пациентов с ЭТ и 15% пациентов с ИП [4, 5] находятся в репродуктивном возрасте; ПМФ у молодых пациентов выявляется крайне редко [5, 7, 11—13]. В последние годы отмечается рост частоты Rh-негативных МПН во время беременности. Это обусловлено как увеличением среднего возраста беременных, так и улучшением возможностей ранней диагностики МПН при выявлении мутаций генов *JAK2*, *CALR*, *MPL* [1, 8]. По данным информационного центра здоровья и помощи Великобритании, число пациенток с МПН во время беременности составляет 3,2/100 000 беременностей [9].

Наиболее частыми осложнениями у беременных с Rh-негативными МПН являются тромбозы и кровотечения [6, 10, 14]. Тромбообразование происходит у 31% женщин с ЭТ и у 13,4% женщин с ИП, а геморрагические осложнения встречаются в 9,3% и 8,1% случаев при ЭТ и ИП соответственно [15]. Тромбозы могут иметь любую локализацию, включая маточно-плацентарные сосуды, что приводит к выкидышам, задержке внутриутробного развития, преждевременным родам. В ряде случаев МПН впервые диагностируют во время беременности при обследовании по поводу повторных выкидышей или бесплодия.

Нормально протекающая беременность у здоровых женщин сопровождается гиперкоагуляцией вследствие физиологических изменений в системе свертывания и фибринолиза. При беременности риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в 3—5 раз выше, чем у небеременных женщин того же возраста [21]. По данным некоторых исследований, риск тромбоза в период беременности и после родов повышен в 4—5 раз, в раннем послеродовом периоде (6 недель после родов) — в 20—22 раза, тромбоэмболия легочной артерии остается ведущей непосредственной причиной смерти матерей [24—27]. Риск ВТЭО у беременных с МПН значительно повышен, особен-

но при сочетании МПН с другими факторами риска развития тромбозов как наследственных, так и приобретенных [15, 32].

Репродуктивные потери при МПН вследствие маточно-плацентарных окклюзий могут отмечаться на разных сроках беременности [21]. Без коррекции гематологических и гемостазиологических нарушений при МПН частота доношивания беременности, по данным литературы, колеблется от 50% до 60%. Частота самопроизвольных выкидышей у пациенток с МПН составляет 30% [22]. При ЭТ репродуктивные потери в I триместре составляют 25—40%, случаи антенатальной гибели плода отмечаются в 5,3—11% случаев [16—18], что превышает показатели в общей популяции более чем в 10 раз. При ИП спонтанные выкидыши в I триместре составляют 22%, преждевременные роды — 13,8%.

С учетом того, что кровотечения в раннем послеродовом периоде также являются одной из частых причин материнской смертности во всем мире (до 6%) [28—31], эти риски могут быть повышены у больных с МПН. Наиболее частые осложнения при ИП также включают в себя преэклампсию и кровотечение после родов [17].

Вопрос о взаимосвязи тех или иных осложнений МПН с носительством специфических мутаций генов (*JAK2*, *CALR* и других) является дискуссионным. Часть авторов прослеживает связь неблагоприятных исходов беременностей с наличием мутации гена *JAK2* V617F [16, 19, 20]. По данным одного из исследований, риски осложнений беременности при наличии данной мутации были в 2 раза выше. В других сообщениях подобной взаимосвязи не было установлено [21].

До настоящего времени нет единой тактики ведения беременности с МПН. Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований затрудняет получение четкой картины рисков у этих пациенток [42—44]. Разнообразные руководства основаны на отдельных случаях и мнениях экспертов. Тактика ведения беременности, родов и послеродового периода напрямую зависит от стадии МПН, спектра сопутствующих заболеваний и состояний, а также данных об исходах предыдущих беременностей.

Основные практические вопросы ведения беременных с МПН следующие:

1. Предупреждение развития тромбозов, связанных с беременностью, и выявление больных с высоким риском возникновения тромбоза.
2. Определение условий проведения антикоагулянтной профилактики и терапии.

Рекомендации зарубежных исследовательских групп по ведению беременности, родов и послеродового периода у больных с миелопролиферативными новообразованиями

Тактика ведения беременных с МПН определяется основными патогенетическими особенностями данной группы заболеваний: гиперкоагуляцией, связанной как с гипертромбоцитозом, так и с дополнительными факторами тромбофилии (наследственными или приобретенными).

Исследовательскими группами выявлены факторы риска осложнений у беременных, которые определяют так называемую группу высокого риска [5, 33] (табл. 1). Среди них выделены венозные и артериальные тромбозы, кровотечения в анамнезе (вне или во время беременности), осложнения предыдущих беременностей; количество тромбоцитов $\geq 1500 \times 10^9/\text{л}$. Также факторами риска тромбозов у беременных с МПН являются наследственные генетические мутации: полиморфизмы в генах FV (мутация Лейден) и протромбина (G20210A) (риск увеличен в 2–3 раза), термолабильный вариант A222V (677C>T) метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Приобретенные тромбофилии включают антифосфолипидный синдром (АФС) и гипергомоцистеинемию.

К дополнительным факторам риска осложнений у беременных с МПН относятся возраст старше 35 лет, курение, наличие варикозной болезни нижних конечностей, ожирение, системная красная волчанка (СКВ), болезни сердечно-сосудистой системы [34, 35].

Европейская сеть по изучению лейкозов (European LeukaemiaNet, ELN) на основании консенсуса специалистов опубликовала рекомендации по лечению беременных с МПН в зависимости от риска развития осложнений [42]. Рекомендации включают в себя использование низких доз аспирина (отменяется в случае геморрагических осложнений), кровопускание при уровне гематокрита более 45% и назначение профилактических доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в течение 6 недель после родоразрешения. Беременным женщинам из группы высокого риска рекомендовано назначать НМГ с I триместра беременности в сочетании с аспирином на протяжении всей беременности. При количестве тромбоцитов в крови $> 1500 \times 10^9/\text{л}$ рекомендовано применение препаратов рекомбинантного интерферона альфа (ИФН- α). Использование гидроксикарбамида во время беременности, по мнению экспертов ELN, является спорным вопросом [42]. Необходимо избегать использования гидроксикарбамида, бусульфана и ана-

Таблица 1. Критерии риска осложнений беременности с МПН

<p>К группе высокого риска относятся беременные, если присутствует один из нижеперечисленных факторов [21, 36, 52]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • венозный или артериальный тромбоз в анамнезе, вне зависимости от связи с предыдущими беременностями; • геморрагические осложнения в анамнезе, обусловленные МПН, вне зависимости от связи с предыдущими беременностями^а; • микроциркуляторные нарушения^б или наличие 2 и более наследственных факторов тромбофилии^в; • предшествующие осложнения беременности (возможная связь с МПН): необъяснимые рецидивирующие выкидыши в I триместре (как минимум 3 выкидыша), 1 или более выкидышей на сроке более 12 недель беременности, задержка развития плода, внутриутробная смерть или мертворождение (без явных иных причин), тяжелая преэклампсия (требующая преждевременного родоразрешения на сроке < 34 недель), признаки плацентарной дисфункции, отслойка плаценты; значительное дородовое или послеродовое кровотечение; • стойкое увеличение количества тромбоцитов до $> 1500 \times 10^9/\text{л}$ до или во время беременности; • возраст старше 35 лет; • сахарный диабет или артериальная гипертензия, требующие лечения
<p>К группе низкого риска относятся беременные без вышеперечисленных факторов</p>
<p>^а Критерий является показанием к назначению циторедуктивного лечения, но не низкомолекулярных гепаринов.</p> <p>^б Эритромегалгии, головные боли, головокружения, снижение слуха, нарушение зрения.</p> <p>^в Мутация гена FV (Лейдена — резистентность к протеину С), мутация гена протромбина FII (G20210A), мутация гена <i>MTHFR</i> (наследственная гипергомоцистеинемия); дефицит антитромбина III, дефицит протеина С и/или приобретенных форм тромбофилии (чаще АФС).</p>

грелида из-за потенциальной тератогенности (особенно в I триместре). Анагрелид не показан и на поздних сроках беременности, так как он проникает через плаценту и может вызывать тромбоцитопению у плода.

Тактика Итальянского общества гематологов несколько отличается. Рекомендовано назначение ИФН- α при тромботических и/или геморрагических осложнениях до и во время беременности при количестве тромбоцитов $> 1000 \times 10^9/\text{л}$, наследственной тромбофилии и наличии сердечно-сосудистых заболеваний [12].

С учетом патогенеза МПН, а также изменений в системе гемостаза во время беременности необходимость применения аспирина не вызывает сомнений, и он включен практически во все рекомендации по ведению беременных с МПН [5, 33, 42, 50].

Протокол ведения беременности, родов и послеродового периода у больных с миелопролиферативными новообразованиями

Тактика ведения беременности и осуществления терапии Ph-негативных МПН у беременных женщин разработана нами совместно с акушерами-гинекологами ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» МЗ РФ [11, 45—49]. Одним из ключевых отличий от протоколов других исследовательских групп является рекомендация проводить циторедуктивную терапию при тромбоцитозе $> 600 \times 10^9/\text{л}$, в том числе если лечение проводилось еще до беременности. Препаратом выбора для циторедукции во время беременности является ИФН- α .

Общие подходы к ведению женщин репродуктивного возраста с миелопролиферативными новообразованиями

Ведение беременных с МПН требует индивидуального подхода и тщательного мониторинга для снижения рисков в каждом конкретном случае, включая не только период беременности, но и подготовку к беременности и период после родов. Женщинам репродуктивного возраста как при установлении диагноза МПН, так и уже получающим терапию, необходимо предоставить полную информацию, касающуюся вопросов контрацепции и возможности планирования беременности. Оптимальным подходом является отмена препаратов, обладающих тератогенным действием, за 3—6 месяцев до предполагаемого зачатия.

Наблюдение специалистов

Пациенткам с МПН, планирующим беременность, необходимо наблюдение гематолога на этапе планирования беременности и в период беременности; особое внимание необходимо уделить тактике ведения в III триместре беременности (перед родами) и в послеродовом периоде. Предпочтительно осуществлять наблюдение акушером-гинекологом, имеющим опыт ведения беременностей высокого риска. Наблюдение сосудистого хирурга во время беременности — по показаниям.

При планировании беременности требуется совместное обсуждение гематологом и акушером-гинекологом следующих вопросов:

- индивидуальная оценка риска тромботических осложнений;
- предполагаемый исход беременности;
- возможности терапевтического вмешательства для обеспечения адекватной профилактики тромбозов;

- план ведения пациентки во время беременности и после родоразрешения;
- вопросы грудного вскармливания.

При обследовании беременных с МПН рекомендуется обратить внимание на следующие жалобы на момент обследования и в анамнезе:

- общая слабость, головокружение, одышка, тахикардия, снижение аппетита, потеря веса, боли в костях и суставах;
- подъемы артериального давления;
- наличие общемозговой и очаговой неврологической симптоматики;
- кровоточивость при минимальных травмах, экстракции зубов;
- приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются жгучими болями (эритромелалгия);
- боль и чувство тяжести в левом подреберье, связанное со спленомегалией;
- боль в животе; тошнота, рвота, диарея;
- тромбозы любой локализации.

При физикальном осмотре беременных с МПН рекомендуется оценить:

- состояние питания (повышенное, пониженное или истощение);
- цвет кожных покровов;
- наличие геморрагического синдрома на коже и слизистых;
- наличие отеков нижних конечностей;
- на малых сроках беременности — наличие спленомегалии, гепатомегалии, асцита (с применением методической пальпации и перкуссии живота, оценки наличия притупления перкуторного звука в боковых отделах живота) с учетом того, что гепатомегалия и/или асцит могут быть признаками портального тромбоза;

Лабораторные исследования

Алгоритм обследования женщин с МПН во время беременности должен обязательно включать в себя исследование показателей периферической крови и гемостаза каждые 2—4 недели.

- Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов в том числе методом микроскопии, эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы — каждые 2—4 недели во время беременности и на 3-и сутки после родов, с целью оценки динамики и для контроля проводимого циторедуктивного лечения. Оценка количества ретикулоцитов необходима при подозрении на пищеводно-желудочное кровотечение.
- Исследование параметров системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, определение уровня

D-димера — каждые 2—4 недели во время беременности и далее на 3, 14 и 40-е сутки после родов. Исследование необходимо для оценки гиперактивации свертывания крови, контроля терапии антикоагулянтами непрямого действия (гепарин), но не для прогнозирования тромбозов или геморрагических осложнений в период беременности и не для контроля терапии НМГ.

- Исследование уровня естественных антикоагулянтов: антитромбин III (АТ III), протеины С и S — при постановке на учет в связи с беременностью и далее по показаниям, с целью оценки риска осложнений беременности и тромбогеморрагических осложнений в родах и послеродовом периоде.
- Определение маркеров наследственной и приобретенной тромбофилии — данное исследование, если оно не было проведено до наступления беременности, рекомендуется выполнить всем беременным с МПН с целью оценки риска тромбогеморрагических осложнений:
 - а) диагностика антифосфолипидного синдрома — волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела (IgG, IgM) и антитела к β 2-гликопротеиду 1 (IgG, IgM) — однократно при постановке на учет;
 - б) исследование генетических полиморфизмов тромбофилии, сопряженных с наследственной тромбофилией высокого риска: *FV* (Лейдена) 1691GA, *FII* (протромбина) G20210A; *MTHFR* 677C/T; *PAII* 4G/5G;
 - в) определение уровня гомоцистеина плазмы крови;
 - г) исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза — определение агрегационной функции тромбоцитов с АДФ, коллагеном и ристомидином — однократно при постановке на учет, далее — по показаниям.
- Биохимический анализ крови — особое внимание показателям печеночной функции, для адекватного подбора терапии.
- Если МПН было впервые заподозрено во время беременности, рекомендуется выполнить спектр диагностических обследований для верификации диагноза, включая определение мутаций в генах *JAK2* (экзоны 14 и 12), *CALR*, *MPL* в крови, стандартное цитогенетическое исследование и морфологическое исследование костного мозга; выполнение трепанобиопсии — по показаниям.

Инструментальная диагностика

С учетом того, что при МПН возможно развитие портальной гипертензии, которая характеризуется такими симптомами, как спленомегалия и гепатомегалия (со значительными изменениями структуры паренхимы органа), целесообразно выполнение следующих инструмен-

тальных исследований, выбор которых осуществляется по индивидуальным показаниям, с учетом клинической ситуации:

- (УЗИ) органов брюшной полости, с дуплексным сканированием для оценки гемодинамических критериев портальной гипертензии.
- МРТ — для более четкого определения просветов портокавальных анастомозов и оценки портального кровотока, а также идентификации паренхиматозных изменений структуры печени и селезенки.
- На этапе планирования беременности — КТ пищевода и желудка. Метод позволяет определить протяженность варикозного расширения вен по длине пищевода, состояние нижнего пищеводного сфинктера и его функциональные возможности.
- Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) — для выявления варикозно расширенных вен пищевода и желудка даже при отсутствии симптоматики портальной гипертензии (в том числе для диагностики портальной гипертензионной гастропатии. Важным преимуществом ФЭГДС является определение источника кровотечения, оценка степени устойчивости гемостаза из обнаруженных источников и, при необходимости, возможность осуществления терапии. Абсолютное показание к выполнению ФЭГДС — острое пищеводно-желудочное кровотечение, в том числе в анамнезе.

В качестве инструментальных методов мониторинга состояния плода у беременных с МПН рекомендовано выполнять:

- УЗИ дважды в каждом триместре;
- доплерометрию с 24-й недели, каждые 4 недели;
- кардиотокографию с 33-й недели (на 33, 36 и 38-й неделях).

Принципы терапии

Основные подходы к терапии беременных с МПН включают в себя применение средств, направленных на коррекцию показателей гемостаза (антиагреганты, антикоагулянты) при наличии факторов высокого риска, а также циторедуктивную терапию, которая проводится при необходимости снижения количества клеток крови (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты).

В зависимости от риска сосудистых осложнений существуют различные лечебные мероприятия — от терапии только одним аспирином и НМГ до циторедуктивной терапии (табл. 2). Назначение циторедуктивного лечения является решением, которое должно быть тщательно взвешено с учетом того, что во время беременности количество тромбоцитов и уровень гематокрита могут естественным образом уменьшаться (в том числе за счет гемодилюции). Циторедукция и в первую оче-

редь снижение количества тромбоцитов необходимы беременным из группы высокого риска развития сосудистых осложнений, имеющих в анамнезе тромбозы, кровотечения или гипертромбоцитоз (более $1000\text{--}1500 \times 10^9/\text{л}$), а также женщинам с документированной наследственной тромбофилией или наличием дополнительных факторов риска осложнений. Наиболее безопасный вариант циторедуктивного лечения — назначение препаратов ИФН- α . Во время беременности не следует применять гидроксикарбамид, анагрелид и другие цитостатические средства — особенно в I триместре беременности, в период органогенеза.

Таблица 2. Терапия МПН при беременности

Стратификация риска ^а	Терапия
А. Беременность с низким риском	<ul style="list-style-type: none"> • Целевой уровень гематокрита при ИП должен оставаться $\leq 45\%$. • Аспирин, 50—100 мг в сутки. • НМГ в профилактической дозе до 6—8 недель после родов
Б. Беременность с высоким риском	<p>К перечисленным в пункте А положениям добавляются:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Совместное ведение гематологом и акушером. • При тромбозах в анамнезе или ведении предыдущей беременности на антикоагулянтной терапии либо тяжелых осложнениях беременности в анамнезе^б: НМГ на протяжении всей беременности (отменить аспирин при кровотечениях). • Тщательный мониторинг показателей гемограммы: назначение ИФН-α при количестве тромбоцитов более $600 \times 10^9/\text{л}$. • При кровотечениях аспирин не назначать

^а Не менее одного из критериев высокого риска (см. табл. 1).

^б Предшествующие осложнения беременности (возможная связь с МПН): необъяснимые рецидивирующие выкидыши в I триместре (как минимум 3 выкидыша), 1 или более выкидышей на сроке более 12 недель беременности, задержка развития плода, внутриутробная смерть или мертворождение (без явных иных причин), тяжелая преэклампсия (требующая преждевременного родоразрешения на сроке < 34 недель), признаки плацентарной дисфункции, отслойка плаценты; значительное дородовое или послеродовое кровотечение.

Применяемые препараты

1. Циторедуктивная терапия для снижения количества тромбоцитов — препараты ИФН- α , которые:

- ▲ эффективно контролируют тромбоцитоз;
- ▲ не обладают лейкемогенным свойством;
- ▲ не оказывают токсического действия на плод и не проникают через плацентарный барьер.

При тромбоцитозе более $600 \times 10^9/\text{л}$ ИФН- α необходимо вводить в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю (или через день) п/к; целевой уро-

вень тромбоцитов $200\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$. Если лечение ИФН- α проводилось еще до беременности и/или существует высокий риск тромбозов, введение ИФН- α необходимо продолжить во время беременности и после родов (рис. 1).

2. Аспирин (ацетилсалициловая кислота).

В отсутствие четких противопоказаний все пациентки с МПН должны получать аспирин (50—100 мг в сутки) в течение всей беременности и не менее 6 недель после родов [4, 33, 50]. Низкие дозы аспирина считаются безопасными при беременности. Целесообразно начинать прием препарата до зачатия для улучшения плацентарного кровотока, формирования плаценты и развития плода. Кровотечения у беременных при применении аспирина встречаются редко. Риск кровотечений может значительно возрасти у женщин с количеством тромбоцитов более $1000\text{--}1500 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем необходимо не допускать роста уровня тромбоцитов до указанных значений.

3. НМГ.

В случае гиперкоагуляции, не характерной для определенного срока беременности, наличия дополнительных факторов риска развития и тромбозов (беременность высокого риска) дополнительно к двум первым пунктам назначаются НМГ под контролем гемостазиологических параметров, количества тромбоцитов. В ситуациях высокого риска НМГ используют в профилактических или лечебных дозах (согласно клиническим рекомендациям по профилактике ВТЭО — табл. 3, 4) [53].

Таблица 3. Профилактические дозы НМГ у беременных

Масса тела беременной, кг	Суточная профилактическая доза НМГ (введение 1 раз в сутки), п/к ^а		
	Эноксапарин натрия	Далтепарин натрия	Надропарин кальция
< 50	20 мг	2500 МЕ анти-Ха	2850 МЕ анти-Ха
50—90	40 мг	5000 МЕ анти-Ха	5700 МЕ анти-Ха
91—130	60 мг	7500 МЕ анти-Ха	7600 МЕ анти-Ха
131—170	80 мг	10 000 МЕ анти-Ха	9500 МЕ анти-Ха
> 170	0,6 мг/кг	75 МЕ анти-Ха/кг	86 МЕ/кг

^а НМГ вводятся в дозе, соответствующей массе тела. Доза может округляться до 15% от расчетной, учитывая форму выпуска препарата с фиксированной дозой. Возможен мониторинг анти-Ха активности. У пациентов с низкой массой тела дозу НМГ следует уменьшить в 2 раза, а у лиц с массой тела более 120 кг увеличить в 1,5 раза. При тромбоцитопении ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) дозу НМГ следует уменьшить вдвое, а при числе тромбоцитов $< 25\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ препарат отменяют.

Таблица 4. Высокие профилактические и лечебные дозы НМГ у беременных

Масса тела беременной, кг	Высокие профилактические дозы НМГ		
	Эноксапарин натрия	Далтепарин натрия	Надропарин кальция
50—90	40 мг 2 раза в сутки	5000 МЕ анти-Ха 2 раза в сутки	5700 МЕ анти-Ха 2 раза в сутки
	Лечебные дозы НМГ		
50—90	До родов: 1 мг/кг каждые 12 часов. После родов: 1,5 кг/кг 1 раз в сутки	До родов: 100 МЕ анти-Ха/кг каждые 12 часов. После родов: 200 МЕ анти-Ха/кг 1 раз в сутки	86 МЕ анти-Ха/кг каждые 12 часов

Показаниями для сочетания антикоагулянтной терапии с циторедуктивной и антиагрегантной терапией являются:

- ▲ тромбофилии высокого риска и/или АФС;
 - ▲ тромбоз крупных сосудов в анамнезе;
 - ▲ репродуктивные потери (3 самопроизвольных выкидыша на сроке < 12 недель, ≥ 1 выкидыша на сроке > 12 недель, антенатальная гибель плода);
 - ▲ тяжелые осложнения в предыдущих беременностях (задержка развития плода, преэклампсия или другие признаки плацентарных нарушений).
- 4. Экстракорпоральные методы:** плазмаферез и сеансы гемоэксфузий (флеботомия, эритроцитаферез) проводятся при отсутствии достаточного эффекта от фармакотерапии, а также применяются в особых случаях (нарушения в плазменном звене гемостаза).

Показаниями к проведению плазмафереза у беременных с МПН являются:

- ▲ выраженная гиперкоагуляция при наличии дополнительных факторов тромбофилии, не поддающаяся коррекции медикаментозными средствами;
- ▲ сочетание МПН с АФС (плазмаферез может быть использован в комплексе с медикаментозными средствами).

Плазмаферез проводится в объеме 300—400 мл через 1—2 дня от 2 до 7 сеансов. Плазмозамещение проводится коллоидными и кристаллоидными растворами. Соотношение объема удаляемой плазмы к объему плазмозамещающих растворов составляет во время беременности 1:1,2; альбумин используют в виде 10% или 20% раствора в количестве 100 или 50 мл соответственно.

Эритроцитаферез у беременных с МПН проводится при эритроцитозе $> 5,5 \times 10^{12}/л$ и уровне гематокрита $> 45\%$ при ИП, впервые выявленной во время беременности.

5. Витаминотерапия при МПН рекомендуется в течение всей беременности и послеродового периода: комплекс витаминов группы В: В₆ (пиридоксин), В₉ (фолиевая кислота), В₁₂ (цианокобаламин). Фолиевая кислота в комплексе с витаминами В₆ и В₁₂ снижает концентрацию гомоцистеина и риск тромбоэмболических осложнений [51].

Родоразрешение

Сроки и метод родоразрешения у женщин с МПН не зависят от основного заболевания. Важным и достаточно сложным моментом в терапии МПН являются особенности инфузионной и трансфузионной тактики при родоразрешении. В связи с высоким риском развития ВТЭО у женщин с МПН необходима их профилактика, включая следующие рекомендации:

- Применение медицинских компрессионных чулок во время родоразрешения и в послеродовом периоде.
- При проведении регионарной анальгезии или анестезии — отмена последней профилактической дозы НМГ не позднее чем за 12 ч до ее выполнения, последней лечебной дозы НМГ — не позднее 24 ч.
- При плановом кесаревом сечении — отмена НМГ в профилактических дозах за 24 ч до и возобновление через 8—12 ч после операции (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера) для минимизации геморрагических осложнений.
- При нормальном количестве тромбоцитов и физиологической гиперкоагуляции перед родами (особенно при наличии дополнительных факторов тромбофилии) — не рекомендуется проводить трансфузию свежезамороженной плазмы во время родов или кесарева сечения, чтобы не усугубить риск тромботических осложнений.

Ведение послеродового периода

Характерные для беременности изменения системы гемостаза сохраняются в течение 6 недель после родов, в связи с чем в послеродовом периоде наиболее высока угроза развития ВТЭО. Профилактика ВТЭО в послеродовом периоде включает в себя:

- Продолжение введения ИФН- α с целью поддержания нормального уровня тромбоцитов и снижения риска ВТЭО, если это лечение проводилось во время беременности и/или существовал высокий риск тромбозов.
- Продолжение приема аспирина в дозе 50—100 мг/сут всеми пациентами с МПН в течение 6 недель после родов. Не применяется при наличии в анамнезе кровотечений вне или во время предыдущих беременностей.

- Назначение НМГ в профилактических дозах в течение 6 недель послеродового периода при наличии дополнительных факторов тромбоза, при тромбозах крупных сосудов в анамнезе, обусловленных наличием МПН, а также при других факторах риска ВТЭО [54].
- Подавление лактации по общепринятым схемам при необходимости проведения терапии ИФН- α — с учетом того, что во время грудного вскармливания при продолжении терапии ИФН- α у новорожденных возможно развитие тромбоцитопении (препарат проникает в грудное молоко).
- Прием комплекса витаминов группы В на протяжении послеродового периода.

Тактика ведения беременности у женщин с МПН на этапах подготовки к беременности, во время беременности, родоразрешения и в послеродовом периоде представлена на рис. 1.

Беременность и портальная гипертензия

Сочетание беременности и внепеченочной портальной гипертензии является редким, но тяжелым осложнением, которое может встречаться при МПН. Нарушение кровообращения в сосудах портальной системы и повышение давления в них часто сопровождается развитием варикозного расширения вен пищевода и желудка и возникновением профузных пищеводно-желудочных кровотечений, увеличением в размерах селезенки, что значительно отягощает прогноз основного заболевания и может привести к неблагоприятному исходу.

Бритвина К. В. установила, что у женщин с портальной гипертензией существует высокая частота угрозы искусственного прерывания, невынашивания беременности, преэклампсии различной степени тяжести, анемии и синдрома задержки роста плода [41]. Своевременные роды отмечены в 70 (66%) из описанных случаев, прерывание беременности выполнялось в 10%, самопроизвольный выкидыш — 4%, преждевременные роды — в 20% случаев. Влияния самого факта беременности на степень варикозного расширения вен пищевода не было выявлено. Однако при увеличении выраженности варикозного расширения вен пищевода и/или желудка отмечено повышение частоты развития кровотечений. В связи с этим ФЭГДС должна быть включена в перечень обязательных исследований у женщин с портальной гипертензией, планирующих беременность.

Решение вопроса о возможности планирования и ведения беременности при портальной гипертензии требует совместного участия нескольких специалистов: гематологов, хирургов, гепатологов, акушеров-гинекологов и комплексного обследования больной [37—41].

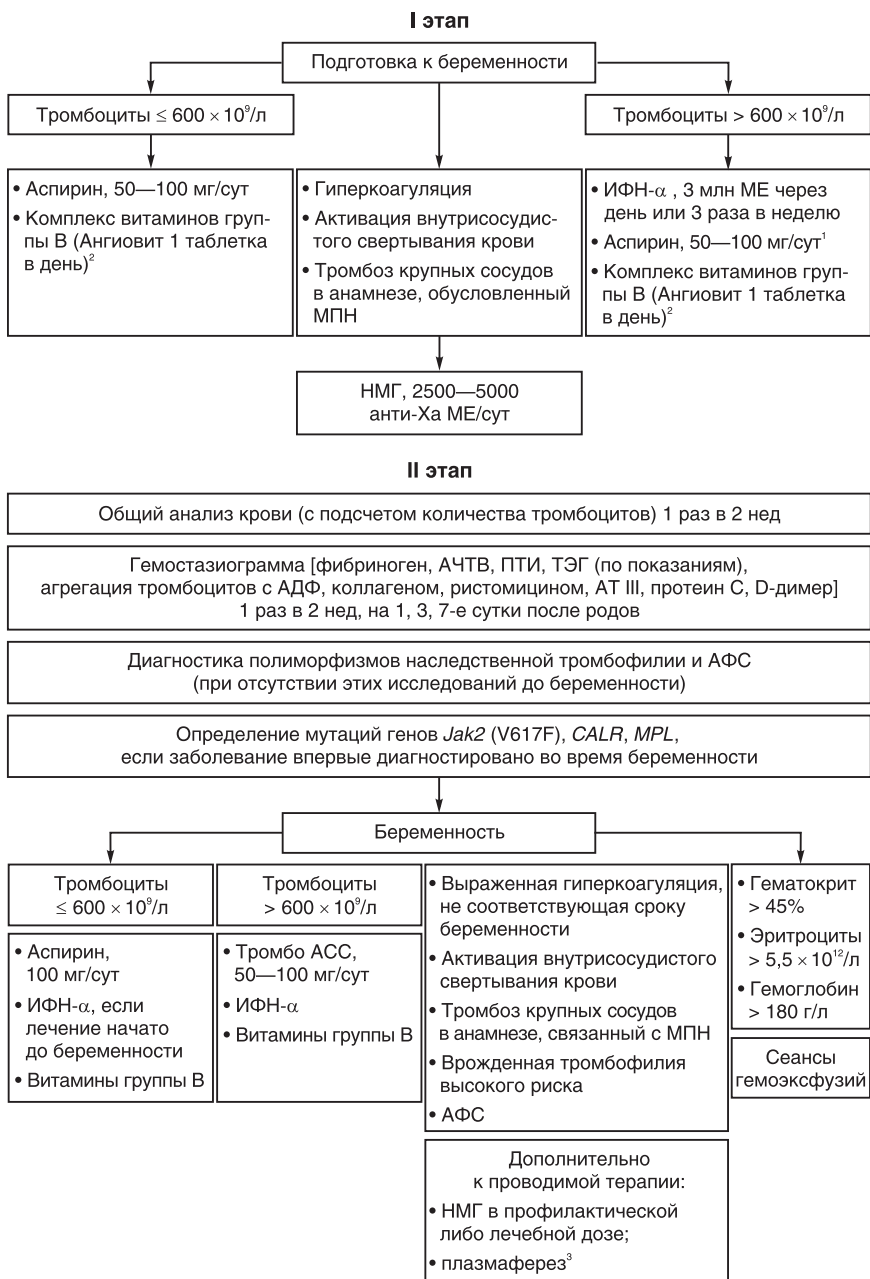


Рисунок 1. Тактика ведения беременных пациенток с МПН. ТЭГ — тромбоэластография.

III этап

Родоразрешение:

- СЗП в профилактических целях не применяется;
- возможна реинфузия аутоэритроцитов;
- применение медицинского компрессионного трикотажа;
- проведение регионарной анальгезии или 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 через 2 нед после последнего приема ацетилсалициловой кислоты;
- при плановом кесаревом сечении прекратить введение НМГ в профилактических дозах за 24 ч до операции и возобновить через 3 ч после ее окончания (или через 4 ч после удаления эпидурального катетера)

IV этап

Послеродовой период

- ИФН- α , 3 млн МЕ через день или 3 раза в неделю, если проводилось лечение во время беременности⁴
- Аспирин, 50—100 мг/сут¹
- Комплекс витаминов группы В (Ангиовит 1 таблетка в день)²

- Активация внутрисосудистого свертывания крови
- Наследственная тромбофилия, АФС
- Тромбоз крупных сосудов в анамнезе, обусловленный МПН

НМГ, 2500—5000 анти-Ха МЕ в день в течение 6 недель

¹ Не применяется при наличии в анамнезе кровотечений вне или во время предыдущих беременностей.

² Дополнительно к поливитаминам для беременных.

³ Проводится в объеме 300—400 мл через 1—2 дня, от 2 до 7 сеансов.

⁴ При возобновлении терапии препаратами ИФН- α проводится подавление лактации.

Рисунок 1 (окончание). Тактика ведения беременных пациенток с МПН. ТЭГ — тромбоэластография.

Беременные с портальной гипертензией должны наблюдаться в многопрофильном стационаре, где имеется хирургическое и реанимационное отделение, а также возможность проведения эндоскопических вмешательств на варикозно расширенных венах пищевода и/или желудка.

Беременность не может быть рекомендована, а при возникновении беременности у женщин с портальной гипертензией целесообразно

выполнить ее прерывание на ранних сроках при следующих клинических ситуациях:

- варикозно расширенные вены пищевода и/или желудка III степени;
- варикозно расширенные вены пищевода и/или желудка II степени с патологическими изменениями слизистой оболочки пищевода и/или желудка (эрозии, васкулопатии) тяжелой степени;
- кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка во время беременности или в анамнезе после оперативного лечения;
- декомпенсация функции печени (асцит, желтуха).

При отказе женщины от прерывания беременности крайне высоки риски жизнеугрожающих кровотечений, прогрессирования печеночной недостаточности, антенатальной гибели плода.

Пациенткам с варикозным расширением вен пищевода и/или желудка 1—2-й степени без патологических изменений слизистой пищевода и/или желудка, при нормальной функции печени и отсутствии других противопоказаний, беременность может быть разрешена.

Плановые эндоскопические исследования пищевода и/или желудка следует проводить 1 раз в триместр, последнее — за 2—3 недели до ожидаемого срока родов для определения способа родоразрешения. В отдельных случаях может быть произведено эндоскопическое или хирургическое лечение на фоне беременности.

Способ родоразрешения определяется совместно акушером-гинекологом и хирургом в зависимости от акушерской ситуации и с учетом данных ФЭГДС. Необходимо учесть при определении сроков госпитализации данной категории больных увеличенный риск возникновения пищеводно-желудочного кровотечения в течение 2—3 недель после родоразрешения.

Краткая информация об исходах беременности у женщин с МПН

К настоящему времени проанализировано течение 250 беременностей у 150 женщин с Rh-негативными МПН в возрасте от 20 до 44 лет (медиана возраста $31,1 \pm 4,3$ год) за период около 17 лет — с 1997 по 2020 г. (рис. 2). В проспективной группе (группа 1) проанализировано течение 146 беременностей у 130 женщин с Rh-негативными МПН, которым проводилось лечение по разработанному нами протоколу. Ретроспективную группу (группу 2) составили 104 беременности у 67 женщин, которым терапия не проводилась.

Результаты нашей работы, которая проводилась совместно с акушерами-гинекологами из ФГБУ «НМИЦ им В. И. Кулакова»

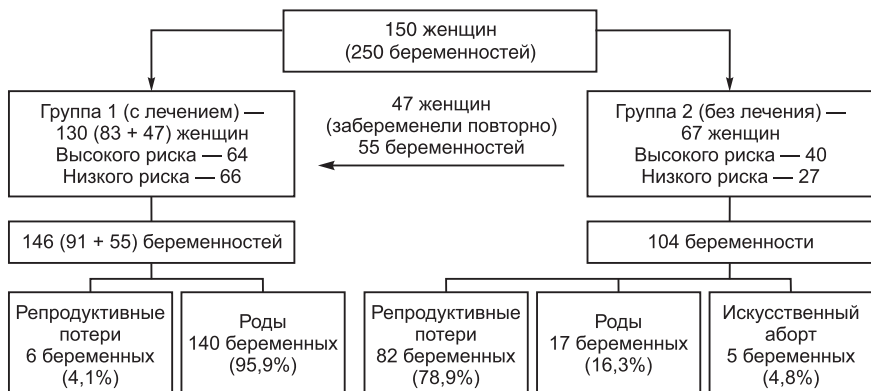


Рисунок 2. Исходы беременностей у женщин с МПН.

(д. м. н. Шмаков Р. Г., к. м. н. Полушкина Е. С.), показали, что беременность не оказывает влияния на течение МПН, однако контроль гематологических показателей являлся крайне важным для обеспечения успешного родоразрешения. Репродуктивные потери в группе 1 и группе 2 составили 4,1% и 78,9% соответственно ($p < 0,001$), при этом у 92% женщин в ретроспективной группе они произошли при количестве тромбоцитов более $600 \times 10^9/\text{л}$, но менее $1500 \times 10^9/\text{л}$. В проспективной группе при применении разработанного нами протокола значительно снизилось число осложнений беременности, таких как задержка роста плода — до 6,4% ($p < 0,001$), преэклампсия — до 3,6% ($p < 0,001$), антенатальная гибель плода — до 0,7% ($p < 0,001$).

Таким образом, междисциплинарный подход и оптимизация программы подготовки, ведения беременности, родов и послеродового периода ведения у женщин с МПН дали возможность кардинальным образом улучшить прогноз при беременности [11, 42–49]. Разработанный нами протокол может быть рекомендован к использованию в практике акушера-гинеколога и гематолога при ведении пациенток с МПН данными заболеваниями в РФ [54]. Создание многоцентрового исследования на базе данного алгоритма ведения беременных с МПН может стать следующим важным шагом для анализа различных аспектов ведения данной категории больных.

Литература

1. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014; 124(16):2507–2513.

2. Меликян А. Л., Ковригина А. М., Туркина А. Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). М.: РНГО, 2016. URL: npngo.ru/uploads/media_document/286/7aa0933a-3a78-4648-908c-2c413aad066a.pdf?ysclid=lq85sl50ic-323750910.
3. Шуваев В. А., Мартынкевич И. С., Сидоркевич С. В. Миелопролиферативные новообразования. М., 2023. 334 с.
4. Randi ML, Bertozzi I, Rumi E et al. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2014; 89(3):306–309. DOI: 10.1002/ajh.23635.
5. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005; 129(3):293–306. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05400.x.
6. Robinson S, Bewley S, Hunt BJ et al. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Haematologica* 2005; 90(11):1477–1483.
7. Palandri F, Mora B, Gangat N, Catani L. Is there a gender effect in polycythemia vera? *Ann Hematol* 2021; 100(1):11–25. DOI: 10.1007/s00277-020-04287-w.
8. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020; 95:1599–1613.
9. Health and Social Care Information Centre (HSCIC). NHS maternity statistics – England, 2010–2011. URL: digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/nhs-maternity-statistics/2010-11.
10. Цветаева Н. В., Хорошко Н. Д., Соколова М. А. и др. Хронические миелопролиферативные заболевания и беременность. *Терапевтический архив* 2006; 78(10):68–73.
11. Alimam S, Bewley S, Chappell LC et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol* 2016; 175 (1):31–36.
12. Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Womens Health (Lond)* 2014; 10(3):255–266.
13. Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020; 189(4):625–634.
14. Reikvam H, Tiu RV. Venous thromboembolism in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Leukemia* 2012, 26(4):563–571.
15. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosetto A et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood* 2008; 111(2):666–671.
16. Rumi E, Bertozzi I, Casetti IC et al. Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia. *Haematologica* 2015; 100(11):e443–e445.
17. Horowitz NA, Lavi N, Nadir Y, Brenner B. Haematological malignancies in pregnancy: An overview with an emphasis on thrombotic risks. *Thromb Haemost* 2016; 116(4):613–617.

18. Umazume T, Yamada T, Akaishi R et al. Essential thrombocythemia as a risk factor for stillbirth. *Thromb Res* 2014; 133(2):158—161.
19. Passamonti F, Randi ML, Rumi E et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V_F) mutation. *Blood* 2007; 110 (2):485—489.
20. Lavi N, Brenner B, Avivi I. Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 1:S11—S13.
21. El-Hemaidi I, Robinson SE. Management of haematological malignancy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26(1):149—160.
22. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM et al. Estrogen-based hormone therapy and thrombosis risk in women with essential thrombocythemia. *Cancer* 2006; 106:2406—2411. DOI: 10.1002/cncr.21891.
23. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev* 2008; 225: 235—245.
24. Stirling Y, Woolf L, North WR et al. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52(2):176—182.
25. Heit JA, Kobbervig CE, James AH et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143(10):697—706.
26. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4):632—637.
27. Panting-Kemp A, Geller SE, Nguyen T et al. Maternal deaths in an urban perinatal network, 1992—1998. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(5):1207—1212.
28. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114(5—6): 409—414.
29. Buchholz T, Thaler CJ. Inherited thrombophilia: impact on human reproduction. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50(1):20—32.
30. Fawole B, Awolude OA, Adeniji AO, Onafowokan O. WHO recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage: RHL guideline. Geneva: World Health Organization; 2010.
31. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG* 2008; 115(10):1265—1272.
32. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: treat or not treat during first trimester. *Int J Cancer* 2012; 131(11):2678—2683.
33. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25(2):261—275.
34. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98(6):1237—1245.
35. Орджоникидзе Н. В., Полушкина Е. С., Шмаков Р. Г. и др. Случай беременности и родов двойней у женщины с сублейкемическим миелозом и антифосфолипидным синдромом. *Акушерство и гинекология* 2008; 4: 68—69.

36. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol* 2009; 82(5):350—353.
37. Goh SK, Gull SE, Alexander GJ. Pregnancy in primary biliary cirrhosis complicated by portal hypertension: report of a case and review of the literature. *BJOG* 2001; 108(7):760—762.
38. López-Méndez E, Avila-Escobedo L. Pregnancy and portal hypertension a pathology view of physiologic changes. *Ann Hepatol* 2006; 5(3):219—223.
39. Sarin SK, Khanna R. Non-cirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2014; 18(2):451—476.
40. Рогачкова Е. В., Ерамишанцев А. К. Факторы риска кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у женщин с портальной гипертензией и беременностью. *Гепатология* 2004; 1:14—21.
41. Бритвина К. В. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у женщин с портальной гипертензией: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2014.
42. Barbui T, Barosi G, Birgegard G et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukaemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29:761—770.
43. 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—232.
44. Elliott MA, Tefferi A. Thrombocythaemia and pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16(2):227—242.
45. Шамаков Р. Г., Полушкина Е. С., Ахмедова А. И. и др. Принципы ведения беременности у женщин с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями. *Акушерство и гинекология* 2017; 12:46—51.
46. Полушкина Е. С., Шамаков Р. Г. Современные представления о течении беременности у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН* 2007; 18(1): 17—25.
47. Шамаков Р. Г., Хорошко Н. Д., Соколова М. А. Хронические миелопролиферативные заболевания и беременность // Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии. 2-е изд. / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. М.: Литтерра, 2010. Т. 1. С. 542—548.
48. Орджоникидзе Н. В., Соколова М. А., Шамаков Р. Г. и др. Методы коррекции нарушений в системе гемостаза у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями во время беременности. М.: Медицинская технология, 2010.
49. Шамаков Р. Г., Полушкина Е. С., Ахмедова А. И. и др. Ведение беременности, материнские, неонатальные исходы и частота развития задержки роста плода у женщин с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями: результаты 17-летнего наблюдения 250 беременностей (готовится к печати).

50. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; 350(2):114–124.
51. Соколова М. А., Хорошко Н. Д., Цветаева Н. В. и др. Гипергомоцистеинемия – один из факторов риска развития тромботических осложнений у больных с миелопролиферативными заболеваниями. *Терапевтический архив* 2007; 79(12):57–63.
52. Skeith L, Carrier M, Robinson SE et al. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2017; 129(8):934–939.
53. Сомонова О. В., Антух Э. А., Вардьян А. В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2021; 11(3s2-2):145–155. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47.
54. Сухих Г. Т., Кириенко А. И., Долгушина Н. В. и др. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. *Клинические рекомендации (протокол лечения)*. М., 2014.

Глава 9. Миелодиспластический синдром и беременность

Миелодиспластический синдром: особенности патогенеза и принципы верификации диагноза

Миелодиспластические синдромы (МДС) — это гетерогенная группа клональных заболеваний системы кроветворения, связанных с изменениями гемопоэтической стволовой клетки (ГСК), характеризующихся высокой частотой обнаружения молекулярно-генетических изменений и неэффективным миелопоэзом, что проявляется цитопенией разной степени выраженности и высокой вероятностью трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [1, 2]. Заболеваемость составляет от 3—5 человек на 100 000 населения, при этом преимущественно болеют люди старше 60 лет. Пациенты моложе 50 лет составляют < 10% от всей когорты пациентов [3], и заболеваемость среди людей моложе 40 лет не превышает 0,1 человека на 100 000 населения [1].

Клональные изменения гемопоэтической стволовой клетки подтверждаются выявлением различных мутаций у 90% больных, цитогенетических aberrаций в 40—70% случаев и характеризуются появлением диспластичных клеток в одном, двух или трех ростках миелопоэза, увеличением количества бластных клеток и высокой частотой прогрессии/трансформации в острый миелоидный лейкоз. Для МДС

характерна цитопения как проявление неэффективного гемопоэза. Также при МДС описаны реакции со стороны иммунной системы, которые способствуют развитию гипоплазии кроветворения в 10–20% случаев и изменению со стороны стромы костного мозга в 10–20% случаев, приводящему к формированию ее фиброза [1, 4, 5].

Для верификации диагноза МДС необходимо наличие следующих критериев:

1. Цитопения: $Hb < 110$ г/л, и/или тромбоцитопении $< 100 \times 10^9$ /л, и/или нейтропении $< 1,8 \times 10^9$ /л в течение не менее 4 месяцев.
2. Отсутствие других заболеваний, приводящих к развитию цитопении.
3. Другие критерии, подтверждающие наличие клонального миелопоэза (необходимо наличие не менее одного из этих признаков):
 - а) дисплазия в $\geq 10\%$ клеток эритроидного и/или гранулоцитарного и/или мегакариоцитарного ростков кроветворения, выявляемых при морфологических исследованиях костного мозга; и/или
 - б) увеличение количества кольцевых сидеробластов $\geq 15\%$ без учета мутации в гене *SF3B1* или $> 5\%$ при наличии мутации в гене *SF3B1*; и/или
 - в) увеличение количества бластных клеток в костном мозге от 5% до 19%, или в периферической крови до 19%; и/или
 - г) обнаружение часто встречающихся при МДС аномалий кариоти-па: $-7/7q-$, $5q-$, $3q-/t(3q)$ и др.
4. При отсутствии критериев, представленных в п. 3, но при наличии трансфузионно зависимой нормохромной, нормоцитарной анемии и иммунологических признаков миелодисплазии по данным иммунофенотипирования клеток костного мозга или при обнаружении мутации в гене *SF3B1* возможна верификация диагноза МДС [5].

В соответствии с 4-м пересмотром классификации ВОЗ от 2017 года выделяют 6 вариантов МДС с еще некоторым дроблением на подварианты [4]. В 5-м пересмотре классификации МДС разделяют на 2 большие группы: МДС, верифицированный на основании молекулярно-генетических маркеров, и МДС, установленный на основании морфологических данных [6]. Принципы верификации варианта МДС, стратификации на группы риска по шкале (IPSS-R) и формулировки диагноза представлены в Российских клинических рекомендациях по МДС [1] и в главе по диагностике и лечению МДС под ред. В. Г. Савченко [2].

Согласно международной прогностической шкале IPSS-R, медиана продолжительности жизни пациентов с МДС варьирует от многих лет при МДС низкого риска до нескольких месяцев при МДС высокого риска [7]. Учитывая разнородность МДС по вариантам, особенностям

гистологической картины и принадлежности к группе риска, терапевтические подходы также очень разнообразные, начиная от динамического наблюдения, проведения заместительной терапии компонентами крови, назначения препаратов, стимулирующих эритропоэз, иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии, химио- и гипометилирующей терапии до трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Беременность и миелодиспластический синдром

Беременность у пациенток с МДС — крайне редкое событие, так же как впервые диагностированный МДС у беременной. В международной литературе, преимущественно, описаны единичные клинические случаи или ретроспективный анализ небольших групп за длительный период наблюдения. Прогноз течения беременности у пациенток с МДС противоречивый: от благоприятного, с восстановлением показателей крови после родоразрешения [8, 9], до крайне неблагоприятного с прогрессией в ОМЛ [10]. Беременность у пациенток с МДС и цитопенией любой выраженности может осложняться повышенным риском развития инфекционных осложнений, кровотечений и кровоизлияний, преэклампсии и эклампсии, самопроизвольного аборта, недоношенности, низкого веса и смерти плода [8, 9, 11–16].

Важно отметить, что беременность у здоровых женщин может протекать с физиологическими отклонениями в анализах крови, которые могут маскировать начальные проявления МДС, такими как анемия и анемический синдром, тромбоцитопения и связанный с ней геморрагический синдром, лейко- и нейтропения с увеличением частоты инфекционных осложнений. В таких случаях необходимо проводить полное терапевтическое обследование, направленное на выявление наиболее частых алиментарных причин развития цитопении и аутоиммунных состояний. Учитывая, что для МДС нет характерных клинических симптомов, при развитии необъяснимых анемии, лейкопении и тромбоцитопении в период беременности для окончательной верификации патологического процесса необходимо выполнение пункционного и биопсийного исследований костного мозга с последующими цитоморфологическим, патоморфологическим, цитогенетическим, молекулярно-генетическим и иммунофенотипическим исследованиями [1].

Диагностирование МДС у пациенток фертильного возраста поднимает ряд важных вопросов:

1. Возможна ли пролонгация беременности.
2. Будет ли течение беременности у этих пациенток безопасным для женщины и будущего ребенка.

3. Какие терапевтические подходы наиболее оправданы в период беременности.
4. Какие показатели периферической крови необходимо мониторировать и на каком уровне их необходимо поддерживать для безопасного течения беременности.
5. Не увеличивает ли беременность риск прогрессии в острый лейкоз.

Стратегия и принципы ведения беременных с МДС

В настоящее время нет единых унифицированных протоколов ведения беременности у пациенток с МДС. При разработке персонализированного подхода с учетом всех биологических особенностей заболевания и здоровья больной руководствуются единым принципом «спасения двух жизней: матери и ребенка» [17, 18].

При подтверждении диагноза МДС во время беременности стратегия ведения каждой пациентки базируется на следующих принципах:

1. Решение о пролонгации беременности принимают на мультидисциплинарном консилиуме с участием гематологов и акушеров-гинекологов.
2. Необходимую беседу с пациенткой и членами ее семьи выстраивают с учетом религиозных и культурных семейных ценностей, способных оказать влияние на процесс принятия решения о возможности пролонгации беременности; необходимо довести до сведения все возможные риски ведения такой беременности для матери и плода.
3. При диагностировании МДС из группы высокого риска и МДС промежуточного риска при количестве баллов от 4 и более по прогностической шкале IPSS-R в I триместре беременности целесообразно прерывание беременности по медицинским показаниям.
4. При диагностировании МДС в II и III триместре беременности решение о дальнейшем ее ведении принимают на мультидисциплинарном консилиуме, основываясь на принципе «спасения двух жизней», согласно которому предложенное лечение направлено на извлечение максимальной пользы для матери при минимальном вреде для плода.
5. Показатели периферической крови, рекомендуемые для поддержания у пациенток с МДС во время беременности: $Hb > 80-90$ г/л, тромбоциты $> 20-30 \times 10^9$ /л, абсолютное число нейтрофилов $> 0,3 \times 10^9$ /л [12].
6. Для поддержания представленных выше параметров крови в течение всего срока беременности показано проведение заместительной терапии компонентами крови (эритроцитосодержащие компоненты и

- концентраты тромбоцитов), подобранными индивидуально, для снижения риска аллосенсибилизации [19, 20].
7. При МДС из группы низкого риска без гипоплазии кроветворения, при снижении Hb < 90 г/л (не обусловленном другими причинами) и показателях эндогенного эритропоэтина < 500 Е/л возможно назначение препаратов, стимулирующих эритропоэз, в лечебных дозах [15, 21, 22].
 8. При развитии инфекционных осложнений целесообразно назначение антибиотического препарата с учетом локализации очага инфекции и выявленного этиологического фактора (прил. 1, табл. 2).
 9. При развитии тяжелых инфекционных осложнений на фоне нейтропении < $0,3 \times 10^9$ /л возможно введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [23].
 10. Назначение леналидомида с учетом высокого риска развития тератогенного эффекта во время беременности нецелесообразно [24].
 11. При МДС с гипоплазией кроветворения из группы низкого риска, при наличии выраженной цитопении и трансфузионной зависимости от компонентов донорской крови возможно проведение иммуносупрессивной терапии циклоспорином А после 20-й недели беременности. В случае назначения циклоспорина необходимо контролировать цифры АД, с учетом повышенного риска развития гипертензии и преэклампсии [25—27].
 12. При наличии иммунного компонента в развитии цитопении (иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия) возможно назначение глюкокортикоидных препаратов в стандартных дозах, применяемых при этих состояниях [28]; длительность проведения терапии определяется индивидуально.
 13. При МДС с избытком бластов, относящемся к группе промежуточного риска (от 4 баллов и выше), высокого и очень высокого риска по IPSS-R, в II и III триместрах возможно проведение терапии citarabiном в малых дозах, курса полихимиотерапии по программе «7 + 3» [29] или азацитидином [30, 31].
 14. Вопрос о способе родоразрешения, через естественные родовые пути или оперативным путем кесарева сечения, решают на мультидисциплинарном консилиуме в зависимости от срока беременности, тяжести состояния пациентки и плода. Кесарево сечение выполняют при количестве тромбоцитов от 50×10^9 /л и выше, родоразрешение через естественные родовые пути при количестве тромбоцитов 20—30 $\times 10^9$ /л [12]. Если показатели тромбоцитов ниже указанных целевых значений, необходимо проводить заместительные трансфузии тромбоконцентрата в достаточном объеме.

15. После родоразрешения и восстановительного периода для оценки состояния кроветворной ткани выполняют повторное исследование костного мозга и проводят терапию, соответствующую установленному варианту МДС.

Собственный опыт ведения беременных с МДС

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» имеется небольшой опыт ведения 3 беременностей у пациенток с МДС.

Первый случай выявления МДС с избытком бластов 2, группа высокого риска по IPSS-R, был у пациентки 18 лет на 10-й неделе беременности. Учитывая I триместр беременности, неблагоприятный прогноз МДС с высокой вероятностью прогрессии в ОМЛ в течение ближайших 6 месяцев, выполнено медицинское прерывание беременности с последующим проведением курса цитарабина в малых дозах 10 мг/м² 2 раза в день, подкожно, продолжительностью 28 дней. Полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута после 2-го курса терапии, и пациентке выполнена алло-ТГСК от отца.

Второй случай: диагноз МДС с мультилинейной дисплазией и гипоплазией кроветворения, группа промежуточного риска по IPSS-R (4 балла), был установлен на 16-й неделе беременности. Беременность была пролонгирована, и до момента родоразрешения проводилась только заместительная терапия компонентами крови. Родоразрешение было выполнено на 32-й неделе в связи с наличием нарастающих признаков гипоксии плода путем кесарева сечения. Ребенок родился здоровым; в процессе роста признаков отставания в развитии не отмечено. Пациентке через 1 месяц после родов была начата иммуносупрессивная терапия циклоспорином А. Впоследствии выполнена алло-ТГСК от родной сестры.

Третий случай: МДС с избытком бластов 2, группа высокого риска по IPSS-R, установлен на 16-й неделе беременности. Период диагностики МДС у беременной занял длительное время; специфическая терапия не проводилась, только заместительная терапия компонентами крови. На 29-й неделе появились признаки начала родовой деятельности, в связи с чем было выполнено экстренное кесарево сечение с дальнейшим пребыванием ребенка в условиях детской реанимации. Ребенок жив, в развитии от сверстников не отстает. Пациентке через 12 дней после родоразрешения в стабильном состоянии, в отсутствие данных за трансформацию в ОМЛ проводилась терапия по программе «азациитидин с венетоклаксом», с последующим выполнением алло-ТГСК.

Заключение

Беременность у пациенток с МДС — достаточно редкое явление в практике врача-гематолога. В каждом случае персонализированная тактика ведения беременности разрабатывается врачами-гематологами совместно с акушерами-гинекологами на основании оценки состояния здоровья женщины, ее акушерско-гинекологического анамнеза, биологических особенностей варианта МДС, выявления факторов риска и предполагаемой вероятности прогрессии в ОМЛ.

Литература

1. Клинические рекомендации. Миелодиспластический синдром, 2020. URL: cr.minzdrav.gov.ru/schema/141_1?ysclid=lpj8b2sz9561421480.
2. Кохно А. В., Паровичникова Е. Н., Михайлова Е. А., Савченко В. Г. Алгоритмы обследования и протоколы лечения больных с различными формами миелодиспластического синдрома // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 1. С. 441—478.
3. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M et al. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clin Oncol* 2006; 24(34):5358—5365.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
5. Valent P, Orazi A, Steensma DP et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget* 2017; 8(43):73483—73500.
6. Khoury JD, Solary E, Abal O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7):1703—1719. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
7. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120(12):2454—2465.
8. Ikeda Y, Masuzaki H, Nakayama D et al. Successful management and perinatal outcome of pregnancy complicated with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2002; 26(3):255—260.
9. Gidiri M, Masson E, Ali S et al. Myelodysplasia diagnosed during pregnancy with temporary haematological improvement after delivery. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(7):665—667.
10. Siddiqui T, Elfenbein GJ, Noyes WD et al. Myelodysplastic syndromes presenting in pregnancy: a report of five cases and the clinical outcome. *Cancer* 1990; 66(2):377—381.
11. Essien EM, Sharma U, Upadhaya K et al. Myelodysplastic syndrome and successful pregnancy. *Int J Hematol* 1998; 68(4):449—452.

12. Steensma DP, Tefferi A. Myelodysplastic syndrome and pregnancy: the Mayo Clinic experience. *Leuk Lymphoma* 2001; 42(6):1229—1234.
13. Yang Z, Mei-Ying L, Shan-Mi W et al. Pregnancy and myelodysplastic syndrome: an analysis of the clinical characteristics, maternal and fetal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(18):2155—2159. DOI: 10.3109/14767058.2014.980229.
14. Volpicelli P, Latagliata R, Breccia M et al. Pregnancy in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia Research* 2008; 32(10):1605—1607.
15. Sackmann MF, Pavlovsky S. Myelodysplastic syndrome and pregnancy: case report. *Leuk Res* 2009; 33(3):e23.
16. Jirsová S, Drbohlav P, Hájek Z et al. Pregnancy in myelodysplastic syndrome. *Ceska Gynekol* 2003; 68(3):196—200.
17. Rizack T, Mega A, Legare R et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009; 84(12):830—841. DOI: 10.1002/ajh.21547.
18. Савченко В. Г. Острые лейкозы и беременность – некоторые постулаты. *Терапевтический архив* 2009; 81(7):5—7.
19. Karlström C, Linjama T, Edgren G et al. HLA-selected platelets for platelet refractory patients with HLA antibodies: a single-center experience. *Transfusion* 2019; 59(3):945—952.
20. Ikeda Yu, Masuzaki H, Daisuke Nakayama D et al. Successful management and perinatal outcome of pregnancy complicated with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2002; 26:255—260.
21. Latagliata R, Oliva EN, Volpicelli P et al. Twice-weekly high-dose rhuEpo for the treatment of anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 2008, 120(2):104—107.
22. Macciò A, Madeddu C, Chessa P et al. Use of erythropoiesis stimulating agents for the treatment of anaemia and related fatigue in a pregnant woman with HbH disease. *Br J Haematol* 2009; 146:335—337.
23. Zeidler C, Grote U, Nickel A et al. Outcome and management of pregnancies in severe chronic neutropenia patients by the European Branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Haematologica* 2014; 99(8):1395—1402.
24. Mueller M, Lewis DJ. Implementation of a pregnancy prevention programme (PPP) with a controlled distribution system (CDS) for the generic teratogenic phthalimides thalidomide, lenalidomide and pomalidomide. *Ther Innov Regul Sci* 2021; 55(6):1155—1164.
25. Paziana K, Monaco MD, Cardonick E et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf* 2013; 36:279—294.
26. Hermans BCM, Zanders MM, van Oostrum NHM et al. Successful treatment of aplastic anaemia with cyclosporine during pregnancy. *Neth J Med* 2019; 77(3):126—127.
27. Hammad I, Porter TF. An update on biologic agents during pregnancy. *Clin Perinatol* 2020; 47(4):733—742. DOI: 10.1016 / j.clp.2020.08.003.
28. Murase K, Matsunaga T, Takimoto R et al. Successful corticosteroid treatment of thrombocytopenia in a pregnant woman with myelodysplastic syndrome (refractory anemia). *Rinsho Ketsueki* 2004; 45(5):383—386.

29. Horowitz NA, Henig I, Henig O et al. Acute myeloid leukemia during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(3):610—616. DOI: 10.1080/10428194.2017.1347651.
30. Alrajhi AM, Alhazzani SA, Alajaji NM et al. The use of 5-azacytidine in pregnant patient with acute myeloid leukemia (AML): a case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19:394.
31. Mahdi AJ, Gosrani D, Chakraborty M et al. Successful molecular targeted treatment of AML in pregnancy with Azacitidine and Sorafenib with no adverse fetal outcomes. *Br J Haematol* 2018; 180:578—606.

Е. А. Гилязитдинова, И. Н. Суборцева, Г. М. Галстян,
А. Л. Меликян

Глава 10. Системный мастоцитоз и беременность

Введение

Мастоцитоз — гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются чрезмерной пролиферацией и накоплением клональных (неопластических) тучных клеток (ТК) в коже и/или во внутренних органах [1].

Этиология заболевания неизвестна, патогенез в большинстве случаев связан с возникновением мутаций в гене *C-KIT*, что приводит к появлению клонального кроветворения.

Согласно классификации ВОЗ (редакция 2022 г.) в разделе миелоидных неоплазий мастоцитоз выделен в самостоятельную нозологическую группу, объединяющую кожные, системные формы заболевания и тучноклеточную саркому. Системный мастоцитоз (СМ) подразделяют на варианты с изолированным поражением костного мозга, индолентный, тлеющий, агрессивный СМ, тучноклеточный лейкоз и СМ с ассоциированным гематологическим опухолевым заболеванием (в большинстве случаев — миелоидной природы) [2].

Распространенность мастоцитоза в общей популяции ввиду его редкости до конца не установлена. Пик заболеваемости у взрослых приходится на репродуктивный возраст 20—40 лет [3].

Наиболее частой кожной формой мастоцитоза является пигментная крапивница. Кожные проявления при мастоцитозе могут возникать

как изолированно, так и являться проявлением системного заболевания. Клинические проявления заболевания весьма разнообразны и обусловлены как высвобождением медиаторов ТК, так и инфильтрацией органов ТК в виде органомегалии и нарушением их функций. Симптомы, опосредованные медиаторами: зуд, покраснение, учащенное сердцебиение, головная боль, диспептические расстройства, боль в животе, диарея, артериальная гипотензия, анафилаксия, раздражительность, депрессия, когнитивные расстройства, обморочное состояние и костно-мышечная боль, остеопения, остеопороз. Появление симптомов может быть индуцировано многочисленными экзогенными факторами (триггерами), такими как трение, тепло, укус насекомых, воздействие стресса, употребление лекарственных средств, алкоголя, наркотических веществ [4]. Интенсивность симптомов варьирует от умеренной до тяжелой или даже угрожающей жизни [4, 5].

Особенностью течения заболевания у больных мастоцитозом является повышенный риск развития анафилаксии по сравнению с общей популяцией. Примерно в 40 % случаев этиологический фактор развития анафилаксии выявить не удается [6].

Риски беременности при системном мастоцитозе

Информация о влиянии мастоцитоза на беременность ограничена, основана на анализе данных публикаций с небольшим количеством пациенток с индолентным СМ, проспективные исследования отсутствуют [7]. Максимальное количество случаев наблюдали испанские ученые: 45 беременностей у 30 женщин, больных СМ [8], в остальных публикациях объединены данные больных кожным и системным мастоцитозом либо описаны единичные клинические случаи беременности при СМ.

Диагноз СМ не оказывает существенного влияния на фертильность, хотя данных очень мало. Все зачатия, о которых сообщается в литературе, произошли спонтанно, за исключением одного случая беременности с помощью экстракорпорального оплодотворения из-за бесплодия в анамнезе [8].

В большинстве случаев беременность не усугубляет тяжесть течения мастоцитоза. Ухудшение симптомов наблюдалось в 22% (10 из 45) случаев, в то время как они были стабильными в 45%, клиническое улучшение было отмечено в 33% беременностей [8].

Только 3 из 45 родов (6,6%) были преждевременными, и этот показатель аналогичен европейскому (5%) и показателю преждевременных родов в странах с высоким уровнем дохода (8%) [8, 9].

Роды и родоразрешение являются значимыми факторами физического и психологического стресса и могут вызвать активацию ТК у беременных.

Симптомы, обусловленные дегрануляцией ТК, в родах развились у 5 из 45 беременных с мастоцитозом. Ни в одном случае не было фатальной анафилаксии. Премедикация антигистаминными препаратами в комбинации с глюкокортикоидами была выполнена у 17 (38%) из 45 беременных [8]. Для сравнения риск анафилаксии в общей популяции при родах составляет 2,7 на 100 000 родов, причем все эти анафилаксии вызываются лекарственными препаратами опосредованно через иммуноглобулин E [10].

Нет данных о краткосрочных и долгосрочных исходах естественных родов по сравнению с кесаревым сечением как для женщин с СМ, так и для детей, хотя имеются сообщения, что в общей популяции оперативное родоразрешение является более травматичным, чем естественные роды. При этом в нескольких исследованиях показано, что хирургическое родоразрешение приводит к повышенному риску гистерэктомии, кровотечения, анемии, инфекционных осложнений, тромботических событий, утомляемости, головной боли, бессонницы, полиурии, депрессии в течение первых 8 недель после родов [11–13].

Послеродовой период обычно определяется как период сразу после родов в течение первых 6–8 недель. Теоретически у пациенток с СМ более высокий риск послеродового кровотечения из-за высвобождения эндогенного гепарина из тучных клеток или усиленного фибринолиза, вызванного активацией ТК [14]. Частота послеродовой депрессии и послеродовой тревоги также может быть повышена. При активации ТК чаще развивается мочевая инфекция, дизурия, цистит, вагинит, эндометрит, дисфункциональное маточное кровотечение [15].

Исходя из небольшого количества исследований, в настоящее время не существует достаточных доказательств того, что диагноз СМ приводит к значительному увеличению неблагоприятных исходов для матери или плода по сравнению с общей популяцией [16].

За последние 7 лет мы наблюдали один случай беременности среди 10 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом СМ. Беременность у пациентки наступила в возрасте 40 лет в результате естественного зачатия. Диагноз индолентного СМ был установлен ранее, в возрасте 35 лет. До беременности заболевание протекало с поражением кожи по типу пигментной крапивницы. Анафилаксии в анамнезе не было. После установления диагноза терапия интерфероном- α -2b проводилась в течение нескольких месяцев с клиническим улучшением кожных проявлений, однако пациентка самостоятельно отменила ле-

чение по причине плохой переносимости и в последующие 5 лет периодически принимала антигистаминные препараты по потребности (кожный зуд). В период беременности не было отмечено ухудшения клинических проявлений СМ, проведения терапии не потребовалось. Плановое оперативное родоразрешение было выполнено на сроке 38 недель в связи с тазовым предлежанием плода у возрастной первородящей. Осложнений у матери и ребенка не было. В течение 1 года после родов признаков прогрессирования СМ нет, развитие ребенка в пределах нормы.

Рекомендации по ведению беременности у пациенток с мастоцитозом

- Беременность и роды должна вести мультидисциплинарная команда (акушер-гинеколог, гематолог, аллерголог, анестезиолог).
- Необходимо соблюдение гипоаллергенной диеты.
- Нужно избегать факторов, провоцирующих дегрануляцию ТК: физические факторы — трение, давление, температура, инсоляция; эмоциональный стресс.
- Показано назначение антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов по мере необходимости и эпинефрина по требованию при анафилаксии; предпочтительнее использовать нефторированные глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон).
- Лечение СМ во время беременности включает контроль симптомов, связанных с активацией ТК, и назначение допустимых лекарственных средств, чтобы минимизировать потенциальный вред для плода [7, 18, 19] (прил. 1, табл. 3).
- Для пациенток с тяжелым СМ, рефрактерным к симптоматической терапии, возможно проведение циторедуктивной терапии препаратами интерферона α или пэгинтерферона α -2а (категория риска С). Применение кладрибина или ИТК (например, мидостаурина, авапритиниба) противопоказано в связи с высоким риском тератогенных эффектов и гибели плода (прил. 1, табл. 1). В последние годы установлено, что назначение иматиниба возможно с осторожностью после 15-й недели гестации (аналогично принципам ведения беременных с ХМЛ [20, 21]).
- Метод родоразрешения определяется акушерскими показаниями.
- Можно применять эпидуральную, спинальную или общую анестезию препаратами с минимальной вероятностью дегрануляции ТК.
- Для стимуляции родовой деятельности возможно использование окситоцина, динопростона.

- Ввиду того что родовая деятельность и стресс могут привести к высвобождению медиаторов ТК, показана премедикация: ранитидин, 100 мг в 50 мл раствора 0,9% натрия хлорида внутривенно и лоратадин, 5 мг внутрь с началом родовой деятельности [17].
- Грудное вскармливание возможно за исключением случаев, требующих применения препаратов, несовместимых с грудным вскармливанием. Все антигистаминные средства системного действия обнаруживаются в грудном молоке в низких концентрациях. Исследований по безопасности повышенных доз антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения), принимаемых беременными и кормящими женщинами, не проводилось. Грудное вскармливание при применении глюкокортикоидов не противопоказано через 4 часа после приема препарата.

Литература

1. Valent P, Akin C, Hartmann K et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: Current status and outlook toward the future. *Cancer Res* 2017; 77(6):1261—1270. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2234.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36:1703—1719.
3. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2015; 90(3):250—262.
4. Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM et al. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14(8):450. DOI: 10.1007/s11882-014-0450-8.
5. van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2012; 67(3):431—438. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02780.x.
6. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis — a single-centre experience. *Clin Exp Allergy* 2014; 44(1):121—129. DOI: 10.1111/cea.12225.
7. Ferrari J, Benvenuti P, Bono E et al. Mastocytosis: fertility and pregnancy management in a rare disease. *Front Oncol* 2022; 12:874178. DOI: 10.3389/fonc.2022.874178.
8. Matito A, Álvarez-Twose I, Morgado JM et al. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156(1):104—111. DOI: 10.1159/000321954.
9. Blencowe H, Krusevec J, de Onis M et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: A systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7(7):e849—e860. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30565-5.

10. Simons F, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3):597–606. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.035.
11. Thompson JF, Roberts CL, Currie M, Ellwood DA. Prevalence and persistence of health problems after childbirth: associations with parity and method of birth. *Birth* 2002; 29:83–94.
12. Borders N. 2006. After the afterbirth: a critical review of postpartum health relative to method of delivery. *J Midwifery Women's Health* 2006; 51:242–248.
13. Villar J, Carroli G, Zavaleta N et al. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *BMJ* 2007; 335:1025.
14. Seidel H, Molderings G, Oldenburg J et al. Bleeding diathesis in patients with mast cell activation disease. *Thromb Haemost* 2011; 106:987–989.
15. Afrin LB, Dempsey TT, Rosenthal L, Dorff SR. Successful mast-cell-targeted treatment of chronic dyspareunia, vaginitis, and dysfunctional uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol* 2019; 39:664–669.
16. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ et al. National, regional, and world-wide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379:2162–2172.
17. Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Шуваев В. А. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза. *Гематология и трансфузиология* 2021; 66(2):280–311. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311A.
18. Kar S, Krishnan A, Preetha K, Mohankar A. A review of antihistamines used during pregnancy. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3:105–108.
19. Systemic mastocytosis: NCCN guidelines. Version 3.2023. URL: <https://www.nccn.org/guidelines>.
20. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Ther Adv Hematol* 2020; 11:1–13.
21. Чельшева Е. Ю., Туркина А. Г., Полушкина Е. С. и др. Тактика ведения больных хроническим миелолейкозом во время беременности (анализ данных литературы и практические рекомендации). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2019; 12(2):202–210.

Я. К. Мангасарова, Т. Н. Моисеева, Л. С. Аль-Ради,
Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков

Глава 11.

Лимфопролиферативные заболевания и беременность

Введение

Наиболее часто у беременных с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) верифицируется лимфома Ходжкина (ЛХ) (около 1 случая на 1000 беременностей) [1]. Значительно реже во время беременности выявляют агрессивные или индолентные лимфомы, хронические лимфоцитарные В- или Т-клеточные лейкозы: хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (Т-БГЛЛ). В структуре агрессивных лимфом преобладает первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома [2].

Возможны следующие варианты сочетания ЛПЗ и беременности: 1) впервые выявленное заболевание в период беременности; 2) рецидив заболевания в период беременности; 3) беременность в полной ремиссии заболевания.

При беременности в ремиссии заболевания акушерские показания являются определяющими, специфических рекомендаций по тактике ведения со стороны гематолога не требуется. Планировать беременность в ремиссии заболевания рекомендуется не ранее чем через 2 года после завершения ХТ. Этот срок обусловлен принципиально разными подходами к терапии в случае конста-

тации раннего или позднего рецидива заболевания и прогноза для жизни.

При первых двух указанных выше вариантах основным фактором, определяющим выбор тактики ведения, является агрессивность течения заболевания [3]. Если у женщины в период беременности верифицируется индолентная лимфома или ЛХ, то возможным и предпочтительным подходом является тактика наблюдения без терапии до родов. Проведение ХТ откладывается в период после родоразрешения при условии, что это клинически целесообразно: опухоль небольших размеров, нет В-симптомов, нет жизнеугрожающих для матери и плода ситуаций. Данный подход способствует минимизации токсического воздействия противоопухолевых препаратов на плод и проведению после родов полноценных курсов ХТ [4].

В ситуациях, когда у беременной устанавливается диагноз агрессивной лимфомы, пролонгирование беременности без ХТ на фоне активного течения заболевания в большинстве случаев невозможно, что требует выбора противоопухолевого протокола и начала лечения [2].

Таким образом, подход к ведению пациенток с разными вариантами лимфом принципиально различается: при агрессивных лимфомах на первый план выходит назначение ХТ в период беременности, в то время как при индолентных лимфомах и ЛХ возможно наблюдение и проведение ХТ после родов.

Стратегия лечения пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями в период беременности, опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии»

С 1993 по 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» наблюдались 108 пациенток с ЛПЗ и беременностью. Медиана возраста составила 26 лет (диапазон 21—39). В структуре заболеваний преобладала ЛХ — 51% (55/108). Среди неходжкинских лимфом доминировали агрессивные лимфомы — 24% (26/108). Среди индолентных ЛПЗ, доля которых составила 25% (27/108), отмечены: 16 случаев — ВКЛ, 7 — Т-БГЛЛ, 2 — ХЛЛ и по 1 случаю следующих заболеваний — лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ), фолликулярная лимфома (ФЛ) с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ). Терапию в период беременности получили 52,8% (57/108) больных (рис. 1).

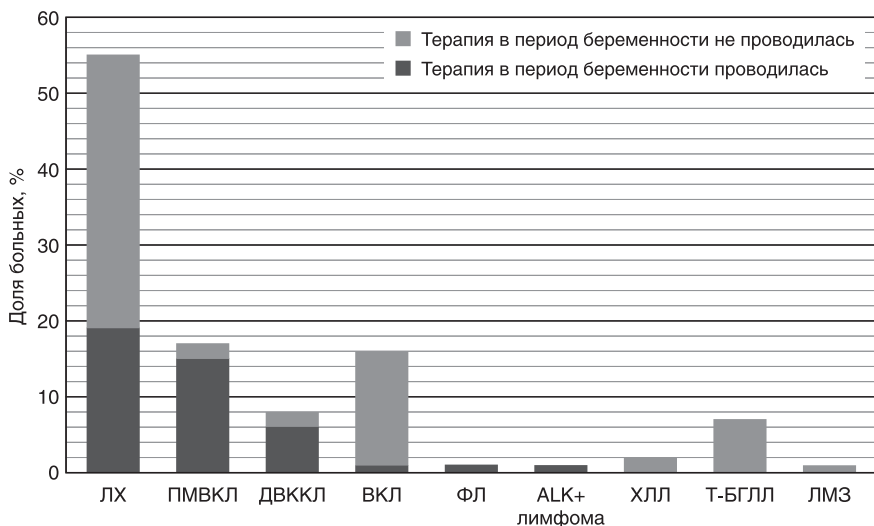


Рисунок 1. Проведение терапии в период беременности, данные ФГБУ «НМИЦ гематологии».

Неходжкинские лимфомы

Неходжкинские лимфомы представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний, разделяющихся по своему клиническому течению на агрессивные, характеризующиеся быстрым ростом опухоли и необходимостью незамедлительного проведения химиотерапии (В-крупноклеточные лимфомы, лимфома Беркитта, Т- и НК-клеточные лимфомы) и индолентные вялотекущие заболевания при которых возможна тактика «наблюдай и жди» (фолликулярная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из клеток мантии, мелкоклеточные В-клеточные пролиферации). Медиана возраста пациентов с индолентными лимфомами составляет 67 лет, в то время как при некоторых вариантах агрессивных лимфом (в частности, ПМВКЛ) пик заболевания приходится на репродуктивный возраст женщин. Наш опыт демонстрирует, что в большинстве случаев структура неходжкинских лимфом представлена агрессивными лимфомами (92,8%), установленными в II триместре беременности (60,7%). Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Химиотерапия (ХТ) в период беременности не проводилась в 17,8% (5/28) случаев. У одной пациентки, учитывая I триместр беременности (10 недель), был выполнен аборт по медицинским показаниям. Одной пациентке в позднем III триместре беременности (33 недели) одновре-

Таблица 1. Характеристика пациенток с неходжкинскими лимфомами

Параметр	n (%)
Вариант неходжкинской лимфомы, n = 28	
Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома	17 (60,6)
Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома	8 (32)
Анапластическая крупноклеточная ALK+ лимфома	1 (3,6)
Фолликулярная лимфома с трансформацией в ДВККЛ	1 (3,6)
Лимфома из клеток маргинальной зоны	1 (3,6)
Триместр беременности на момент верификации диагноза, n = 28	
I	3 (10,7)
II	17 (60,7)
III	8 (28,6)
Срок беременности на момент верификации диагноза, нед. Ме (разброс)	21 (10—33)
Возраст пациенток, годы, Ме (разброс)	30 (20—39)
ХТ в период беременности, n = 28	
Да	23 (82,2)
Нет	5 (17,8)
Проводимые схемы ХТ в период беременности, n = 23	
DA-EPOCH	14 (60,8)
VACOP-B	5 (21,8)
СНОР/СНОЕР	4 (17,4)
Использование ритуксимаба в схеме лечения в период беременности, n = 23	
Да	9 (39,2)
Нет	14 (60,8)
Полная ремиссия заболевания достигнута, n = 27	
До родоразрешения	5 (18,5)
После родоразрешения	22 (81,5)
Срок беременности на момент родоразрешения, мес. Ме (разброс)	35 (30—38)
Родоразрешение (способ), n = 28	
Кесарево сечение	16 (57,1)
Самостоятельные роды	11 (39,2)
Аборт по медицинским показаниям	1 (3,7)
Наблюдение, мес. Ме (разброс)	41 (1—132)

Ме — медиана.

менно была выполнена диагностическая торакоскопия, родоразрешение и в дальнейшем проводилась ХТ. У двух женщин с ДВККЛ (срок беременности 11 и 32 недели), учитывая радикальное удаление опухо-

ли, переход к ХТ осуществлялся после родов. Одной пациентке диагноз ЛМЗ был установлен на сроке беременности 6 недель; учитывая локальный процесс, специфическая терапия не проводилась.

ХТ в период беременности проводилась в 82,2% (23/28) случаев. Протокол лечения определялся вариантом ЛПЗ и наличием факторов неблагоприятного прогноза. В 60,8% (14/23) случаев была выполнена терапия по схеме R±DA-ЕРОСН. Медиана числа курсов до родоразрешения составила 2 (1—6). Учитывая синдром сдавления верхней полой вены, ХТ была инициирована в период проведения диагностической операции на ИВЛ в 26% (6/23) случаев.

Переход на вторую линию терапии после родоразрешения потребовался в 47,8% (11/23) случаев. Причинами проведения второй линии терапии после родов были удлинение межкурсовых интервалов до и/или после родов и нецелесообразность проведения исходных курсов ХТ, частичный ответ или прогрессия заболевания, а также наличие факторов неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания и невозможности проведения высокодозной ХТ, учитывая беременность.

Ранний рецидив и прогрессию заболевания констатировали в 17,8% (5/28) случаев. В дальнейшем ремиссия заболевания была достигнута у 4 женщин на различных протоколах терапии, и у 3 из них с консолидирующей целью была выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Одна пациентка умерла от сепсиса, вызванного *Candida albicans* после высокодозного курса ХТ на фоне прогрессии основного заболевания. Поздних рецидивов заболевания не было.

Таким образом, полная ремиссия заболевания была достигнута в 96,4% (27/28) случаев.

Структура инфекционных осложнений у беременных пациенток в период проведения ХТ была следующей: пневмония — 17,4% (4/23), мукозит III—IV степени — 17,4% (4/23), сепсис — 13% (3/23), мочевиная инфекция — 13% (3/23), некротическая энтеропатия — 8,7% (2/23). Тромботические осложнения констатировали в 21,7% (5/23) случаев: тромбоз брахиоцефальной вены — 13% (3/23), илеофemorальный тромбоз — 4,3% (1/23), тромбоз вен нижних конечностей — 4,3% (1/23). Гематологическая токсичность III—IV степени: лейкопения — 8,7% (2/23), анемия — 8,7% (2/23), тромбоцитопения — 0. Перевод в отделение реанимации в связи с развитием осложнений в период беременности был осуществлен в 4,3% (1/23) случаев. Причиной перевода послужила пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, и острая дыхательная недостаточность.

Медиана срока гестации на момент родоразрешения составила 35 недель (30—39). Кесарево сечение выполняли в 57,1% (16/28) случа-

ев, родоразрешение через естественные родовые пути — в 39,2% (11/28). Родилось 29 живых детей от 27 женщин (2 беременности были многоплодными). Все новорожденные были без пороков развития, вне зависимости от интенсивности и количества курсов ХТ. Тяжесть состояния детей в ранний неонатальный период была обусловлена недоношенностью.

Двадцать семь из 28 пациенток живы и находятся в полной ремиссии заболевания. Все рожденные дети (15 девочек и 14 мальчиков) живы без пороков и отклонений в развитии.

Лимфома Ходжкина

В отличие от многих других гемобластозов, пик заболеваемости при ЛХ приходится на репродуктивный возраст 15—35 лет. В этом возрастном интервале находятся 75% женщин, заболевших ЛХ [5]. Подходы к ведению ЛХ при беременности существенно изменились со времени описания первого случая сочетания ЛХ и беременности в начале XX века, однако до настоящего времени единых рекомендаций по тактике ведения таких больных нет.

С 1993 по 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» наблюдалось 55 пациенток с ЛХ, в том числе 1 пациентка — суррогатная мать. В большинстве случаев (90%) гистологический вариант ЛХ относился к нодулярному склерозу I и II типа; смешанноклеточный вариант ЛХ встречался реже; крайне редко отмечен вариант лимфоидного истощения ЛХ. Большинство случаев (до 75%) относилось к распространенным III и IV стадиям ЛХ, и даже при II стадии заболевания в 15% случаев отмечалась “bulky” ЛХ. Ни в одном случае не отмечено I стадии заболевания. На момент диагностики ЛХ более чем в 75% случаев отмечены конституциональные В-симптомы. Поражение экстранодальных органов и тканей (перикард, легкие, печень, мягкие ткани) отмечено почти в половине случаев; специфическое поражение костного мозга отмечалось редко (3 случая). Диагноз ЛХ был впервые установлен в II—III триместрах беременности у 28/55 (51%) больных, у 24/55 (44%) — в послеродовом периоде (до 2 месяцев после родов), у 3 (5%) беременность диагностирована на фоне непрерывно-рецидивирующего течения ЛХ.

При выявлении ЛХ в II—III триместрах беременности решение о тактике ведения больной принимали на основании первичного обследования и динамического контроля 1 раз в 3 недели.

Проведение экстренного лечения в II—III триместрах беременности потребовалось 19/55 (34,5%) пациенткам. Показанием к срочному началу лечения являлись быстрый рост опухоли, выраженные В-симпто-

мы, наличие или появление таких тяжелых осложнений, как синдром сдавления верхней полой вены, плеврит, перикардит.

Лечение во время беременности включало проведение курсов полихимиотерапии (ПХТ) по программам COPP/ABVD, ABVD, BEACOPP-14 или лучевой терапии (у 1 больной). До родов больные получали от 1 до 6 курсов ПХТ. Родоразрешение проводили в большинстве случаев на сроке 36—38 недель, в единичных случаях по акушерским показаниям — на более ранних сроках беременности (24—34 недели). Выбор родоразрешения и ведение родов у пациенток с ЛХ проводили по акушерским показаниям. Лечение ЛХ возобновляли после родов через 3—4 недели и выполняли его в полном объеме.

У 12 пациенток с ЛХ, впервые выявленной во время беременности, лечение в период беременности не потребовалось, оно было отложено на послеродовой период. Еще у 24 пациенток с лимфаденопатией, выявленной во время беременности, диагноз ЛХ был верифицирован в раннем послеродовом периоде, и лечение ЛХ было начато через 1 месяц после родоразрешения.

При ЛХ, установленной в послеродовом периоде, лечение проводилось в полном объеме в соответствии со стадией заболевания.

Токсичность лечения ЛХ у беременных и родивших пациенток не отличалась от токсичности, типичной для соответствующих курсов ХТ. Основными проявлениями были миелотоксичность и инфекционные осложнения, купированные стандартными подходами; летальности не отмечено.

Среди пациенток, полностью завершивших запланированную химиолучевую терапию, у всех была достигнута ремиссия. Рецидивов не отмечено при медиане наблюдения 87 мес. Живы все пациентки, кроме одной, умершей от рака молочной железы через 29 лет успешного лечения ЛХ. Из 3 пациенток с непрерывно-рецидивирующим течением ЛХ умерли 2 пациентки, одна жива. Таким образом, в отдаленном периоде умерли 3 пациентки.

Родились 54 ребенка: 51 здоровый ребенок, 1 ребенок с хейлосхизисом (заячья губа) и 2 ребенка с пороками сердца (дефект межжелудочковой перегородки и тетрада Фалло с умеренным подклапанным стенозом легочной артерии). Следует отметить, что дети с пороками сердца родились у пациенток, не получавших лечения во время беременности, в то время как у всех пациенток, получивших ХТ, родились здоровые дети. Хейлосхизис (врожденный дефект формирования тканей носовой полости и верхней челюсти, встречается у 0,04% младенцев), выявленный у 1 ребенка, формируется на 8-й неделе I триместра беременности, в то время как терапевтические воздействия (лучевая терапия) выполнялись у матери в III триместре беременности. Дети

с пороками сердца были прооперированы: в возрасте 2 месяцев (умер в раннем послеоперационном периоде от пневмонии) и в возрасте 6 месяцев (жив, развивается нормально). В дальнейшем все дети развивались без отклонений, здоровы. Умер 1 ребенок, родившийся на сроке 24 недели беременности у матери с отягощенным акушерским анамнезом (две замершие беременности на сроке 19—20 недель).

Хронические лейкозы лимфоидной природы (ХЛЛ, ВКЛ, Т-БГЛЛ)

Беременность у пациенток с хроническими лейкозами лимфоидной природы (Т- и В-клеточными) встречается довольно редко, литературных данных о частоте заболеваемости нет, в основном имеются описания случаев.

Хронический В-клеточный лимфолейкоз

Беременность у пациенток при хроническом В-клеточном лимфолейкозе (ХЛЛ) — крайне редкое событие, что связано, в частности, с тем, что средний возраст диагностики ХЛЛ составляет 72 года, и лишь у 10% пациентов ХЛЛ выявляется в возрасте менее 55 лет [6]. Учитывая ограниченные данные по ведению беременности при ХЛЛ, вопрос о возможности пролонгации беременности или показаниях к ее прерыванию, тактике лечения решается индивидуально. По возможности рекомендуется придерживаться наблюдательной тактики, проводя симптоматическое лечение аутоиммунных осложнений ХЛЛ (гемолиз, тромбоцитопения), инфекционных осложнений, лейкоцитаферез при гиперлейкоцитозе. Учитывая профиль токсичности препаратов, при лечении ХЛЛ в период беременности возможно применение ритуксимаба, хлорамбуцила, циклофосфамида [7]. Опыт ведения ХЛЛ при беременности в ФГБУ «НМИЦ гематологии» ограничен 2 случаями с рождением 3 здоровых детей, при которых применялась наблюдательная тактика в связи с отсутствием показаний к проведению специфической терапии.

Волосатоклеточный лейкоз

В настоящее время многочисленные исследования показывают, что примерно у 25% пациентов с ВКЛ заболевание начинается в возрасте моложе 40 лет, соответственно, беременность у пациентки с ВКЛ больше не представляется казуистикой, хотя, безусловно, встречается нечасто. В литературе имеются описания единичных случаев (всего около 20) с различными подходами к лечению: от наблюдательной тактики до хирургического (спленэктомия) или лекарственного лечения.

Наш опыт охватывает 16 пациенток с ВКЛ и беременностью. У 8 женщин в период беременности выявлялась нарастающая цитопения; диагноз ВКЛ был установлен непосредственно после родов, и стандартная терапия последовательно интерфероном α и кладрибином привела к достижению ремиссии у всех пациенток. У 1 пациентки в II—III триместрах беременности лечение ВКЛ проводили препаратом интерферона α с положительным эффектом (купирована цитопения); в послеродовом периоде был проведен курс ХТ кладрибином, достигнута ремиссия. Беременность и роды в ремиссии ВКЛ (после предшествующего лечения кладрибином \pm ритуксимабом) мы наблюдали у 4 женщин, родивших 7 детей. У трех пациенток установленный по месту жительства диагноз ВКЛ послужил основанием к прерыванию беременности на ранних сроках, однако такой подход в настоящее время не является оправданным.

Наш и мировой опыт показывает, что в случае возникновения беременности у больной с ВКЛ без показаний к неотложному лечению (при неглубокой цитопении и незначительной спленомегалии, без инфекционных проявлений) возможна наблюдательная тактика. В то же время крайне опасно пассивное ведение пациенток с углубляющейся цитопенией — напротив, необходимо быстрое проведение необходимых для верификации диагноза исследований, позволяющих выбрать адекватную тактику лечения и свести к минимуму осложнения и риски течения беременности и родов для матери и ребенка [8—10]. Основными подходами к лечению ВКЛ во время беременности рассматриваются применение интерферона α и спленэктомия [11]. В ремиссии ВКЛ беременность и роды возможны. Предшествующее лечение, включая терапию кладрибином и ритуксимабом, не оказывает отрицательного влияния на течение беременности, родов, а также на здоровье матери и ребенка.

Лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (Т-БГЛЛ)

Данные о частоте встречаемости Т-БГЛЛ при беременности в литературе отсутствуют, равно как и рекомендации по тактике ведения, в первую очередь в связи с тем, что данное заболевание в большинстве случаев диагностируется в нерепродуктивном возрасте 55—60 лет [12]. Поскольку Т-БГЛЛ относится к индолентным вялотекущим лимфомам, прогноз при этом заболевании благоприятный. Медиана выживаемости составляет более 10 лет [13]. Т-БГЛЛ прогрессирует медленно, но примерно у двух третей больных на том или ином этапе требуется проведение терапии [14—15]. Основное клиническое проявление заболевания — частые инфекционные осложнения вследствие вторичного иммунодефицита [16].

По нашему опыту ведения 7 пациенток с Т-БГЛЛ и беременностью (у 2 пациенток было по 2 беременности) у всех пациенток была возможность применения тактики «наблюдай и жди». Наблюдательная тактика тем более оправдана, что имеется описание феномена практически полной регрессии нейтропении, а в некоторых случаях и исчезновения клонального субстрата Т-БГЛЛ во время беременности и в первые 6 недель после родов [17]. Одним из возможных механизмов является влияние высоких доз прогестерона [18].

Наши данные еще раз косвенно свидетельствуют о прогнозируемом благоприятном течении Т-БГЛЛ во время беременности, что предполагает возможность сохранения беременности при этом заболевании. Основная цель — это максимальная пролонгация беременности до родоразрешения даже при глубокой нейтропении, анемии, при возможном использовании заместительной трансфузионной терапии. В случае сохраняющейся глубокой цитопении с рефрактерностью к трансфузиям, тяжелых инфекционных осложнений вследствие нейтропении (пневмония, пиелонефрит и т. д.), массивной спленомегалии, в II и III триместрах возможно начать терапию циклофосфамидом, 1 мг/кг внутрь 1 раз в день, + преднизолон, 1 мг/кг/сут с 1-го по 30-й день с постепенной отменой. Первичная точка оценки эффективности — 2 месяца терапии. При получении положительного противоопухолевого ответа (улучшение показателей гемограммы, уменьшение размеров селезенки, В-симптомов, снижение частоты инфекционных осложнений) — продолжить выбранную схему до 4 месяцев суммарно. Далее проводится контрольное обследование (клинический анализ крови, УЗИ брюшной полости), после которого возможна попытка отмены лечения. Добиться полной эрадикации опухолевого клона не имеет смысла; в первую очередь необходимо ориентироваться на улучшение тех параметров, которые явились основой для начала специфической терапии.

Стратегия ведения пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями в период беременности

Лимфома Ходжкина или индолентные лимфомы

1. Беременность в ремиссии ЛХ или индолентной лимфомы не требует дополнительных лечебных вмешательств, ведение пациентки — по акушерским показаниям.
2. При ЛХ или индолентной лимфоме (впервые выявленная или рецидив) с благоприятным прогнозом (I—II стадии по Ann-Arbor, без

факторов риска, без bulky disease и/или в отсутствие В-симптомов) вне зависимости от срока беременности предпочтительно проводить обследование 1 раз в месяц до родоразрешения и начинать ХТ после родоразрешения в соответствии с вариантом ЛПЗ. Если в период наблюдения происходит клинически значимое прогрессирование заболевания, показано проведение ХТ согласно варианту ЛПЗ.

3. При ЛХ или индолентной лимфоме (впервые выявленная или рецидив) с наличием факторов неблагоприятного прогноза (III—IV стадии, bulky disease и/или В-симптомы) в I триместре беременности показано прерывание беременности. Однако при верификации диагноза после 10—12-й недели беременности возможно проведение предфазы (дексаметазон, 4—8 мг/м² в/в при индолентной лимфоме, или винбластин, 6 мг/м², но не более 10 мг, каждые 10 дней при ЛХ, до II триместра при условии, что данный подход не ухудшает прогноз для жизни матери).
4. При ЛХ или индолентной лимфоме (впервые выявленная или рецидив) и наличии факторов неблагоприятного прогноза (III—IV стадии, bulky disease и/или В-симптомы) в II—III триместрах беременности необходимо проведение ХТ.

В II и раннем периоде III (< 33 нед) триместра беременности пациенткам с ЛХ показано проведение ХТ по программе ABVD, однако при наличии у пациентки распространенной стадии или ранней стадии с факторами неблагоприятного прогноза возможно использование программы BEACOPP-14 (с заменой прокарбазина на дакарбазин) и поддержкой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ).

В позднем периоде III (> 33 нед) триместра беременности женщинам с ЛХ и наличием показаний к проведению ХТ предпочтительным является проведение программы ABVD вне зависимости от стадии заболевания и наличия факторов неблагоприятного прогноза. Обоснованность выбора данного протокола связана с невозможностью соблюдения межкурсовых интервалов BEACOPP-14 в связи с родами, что является принципиальным и основополагающим в начале лечения. После родов в случае недостаточного противоопухолевого ответа показан переход на более интенсивный протокол терапии.

При верификации у беременной индолентной лимфомы с трансформацией в ДВККЛ в II и раннем периоде III триместра беременности ХТ выбора является схема R-CHOP.

Агрессивные лимфомы

1. Беременность в ремиссии агрессивной лимфомы не требует дополнительных лечебных вмешательств, ведение пациентки — по акушерским показаниям.

2. В I триместре рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям в связи с тератогенностью химиопрепаратов. Однако при верификации диагноза на 10—12-й неделе возможно пролонгировать беременность до II триместра за счет проведения предфазы (дексаметазон, 4—8 мг/м² в/в) с дальнейшим переходом на стандартный протокол ХТ при условии, что данный подход не ухудшает прогноз для матери.

3. На поздних сроках беременности предпочтительно сначала выполнить родоразрешение, а затем — противоопухолевое лечение.

4. В II и начале III триместра беременности проводится ХТ.

В II и раннем периоде III триместра беременности при промежуточном или высоком риске показано проведение ХТ по схеме R-DA-EPOCH, а в группе низкого риска — R-CHOP.

Если в процессе лечения у больной достигается положительная противоопухолевая динамика, продолжается исходно инициированный протокол лечения до родоразрешения.

Если срок беременности менее 33 недель и есть признаки прогрессирования заболевания, после антрациклинсодержащих режимов ХТ показано проведение 2-й линии терапии по схеме DHAP.

Если в процессе ХТ есть показания к интенсификации лечения и срок беременности 33 недели и более, то оптимально обсудить возможность родоразрешения с неонатологами и акушерами-гинекологами, а затем проводить интенсивные курсы ХТ.

Алгоритм ведения пациенток с ЛПЗ в период беременности представлен на рис. 2.

Стратегия ведения пациенток с хроническими лейкозами лимфоидной природы в период беременности

Хронический В-клеточный лимфолейкоз

1. Беременность возможна при отсутствии показаний к неотложному началу лечения ХЛЛ. Оптимальна наблюдательная тактика.
2. При наличии аутоиммунных осложнений ХЛЛ (аутоиммунные гемолитическая анемия, тромбоцитопения) проводится терапия глюкокортикоидами, возможно применение ритуксимаба.
3. При наличии инфекционных осложнений проводится антимикробная, противовирусная и противогрибковая терапия (по показаниям), применение внутривенного иммуноглобулина.



Рисунок 2. Алгоритм ведения пациенток с ЛПЗ в период беременности.

- При возникновении показаний к лечению ХЛЛ во время беременности возможно проведение лейкоцитафереза, а также применение ритуксимаба, хлорамбуцила, циклофосфамида.

Волосатоклеточный лейкоз

- При ВКЛ сохранение беременности возможно. Лечебная тактика определяется степенью цитопении и спленомегалии.
- Наблюдательная тактика с контролем гемограммы и размеров селезенки является предпочтительной при отсутствии срочных показаний к лечению.
- При усугублении цитопении, специфического лимфоцитоза, нарастании размеров селезенки, появлении инфекционных осложнений применяется интерферон α в дозе 1—3 млн МЕ п/к через день, возможно выполнение спленэктомии в II триместре беременности. Применение ритуксимаба нежелательно в связи с его малой эффективностью в монотерапии при ВКЛ.
- При неэффективности интерферона α , нарастании цитопении и спленомегалии в III триместре беременности возможно применение кладрибина, вемурафениба (с осторожностью, возможно в снижен-

ных дозах): кладрибин, 0,1 мг/кг/сут п/к или в/в, 3—5 введений; ве-мурафениб, 240 мг/сут внутрь до купирования нейтропении и тромбоцитопении, возможно в сочетании с ритуксимабом, 375 мг/м² в/в в виде длительной инфузии.

5. Беременность в ремиссии ВКЛ не требует дополнительных лечебных вмешательств.

Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов

1. Пролонгация беременности при Т-БГЛЛ возможна даже при глубокой нейтропении.
2. При необходимости возможно использование заместительной гемотрансфузионной терапии.
3. При сохраняющейся глубокой цитопении с рефрактерностью к трансфузиям, тяжелых инфекционных осложнениях вследствие нейтропении (пневмонии, пиелонефриты и т. д.), массивной спленомегалии, в II и III триместрах беременности возможно проведение терапии циклофосфамидом, 1 мг/кг внутрь 1 раз в день, + преднизолон, 1 мг/кг внутрь с 1-го по 30-й день с постепенной отменой, ориентируясь на улучшение клинической картины, без задачи полной эрадикации опухолевого клона.

Алгоритм ведения пациенток с хроническими лейкозами лимфоидной природы в период беременности представлен на рис. 3.

Особенности сопроводительной терапии при проведении химиотерапии лимфом

Необходимо помнить о высоком риске тромботических осложнений у беременных пациенток с ЛПЗ [19], требующем проведения адекватной антикоагулянтной терапии (НМГ или нефракционированным гепарином).

С целью профилактики нейтропении показано использование Г-КСФ.

Основной принцип лечения инфекции у пациенток с нейтропенией — эмпирическое назначение антибактериальных препаратов и дальнейшая коррекция с учетом выявленного возбудителя. Наиболее безопасные и эффективные антибактериальные препараты в период беременности — цефалоспорины. Противопоказаны к использованию: аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклины (прил. 1, табл. 2). Противовирусная терапия (ганцикловиром или ацикловиром) проводится по решению медицинского консилиума при наличии лабораторных данных реактивации герпесвирусных инфекций и клинической картины. При наличии только лабораторных данных реактивации гер-



Рисунок 3. Алгоритм ведения пациенток с хроническими лейкозами лимфоидной природы в период беременности.

песвирусной инфекции показана терапия только иммуноглобулином, 0,5 г/кг в/в.

При выявлении грибковой инфекции препаратом выбора является амфотерицин В.

Обследование пациенток с лимфомами в период беременности

Лабораторная диагностика ЛПЗ у беременных ничем не отличается от таковой у остальных пациентов. Однако беременность препятствует полноценному инструментальному обследованию, так как некоторые исследования потенциально тератогенны. Использование лучевых методов диагностики имеет ограничение. Позитронно-эмиссионная томография, КТ органов брюшной полости и малого таза сопровождается высоким уровнем облучения плода [20]. В связи с этим показано использование альтернативных методов обследования — МРТ и УЗИ. С другой стороны, беременность не является противопоказанием к выполнению трепанобиопсии и диагностической люмбальной пункции. Таким образом, первичное обследование должно быть максимально полноценным для определения стадии заболевания и факторов неблагоприятного прогноза.

Обследования для оценки эффективности терапии выполняются согласно проводимому протоколу лечения, каждые 2 курса ХТ.

Оценка состояния плода

Оценка состояния плода во время проведения ХТ включает исследование его параметров и функций, состояние маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровотока, тонуса матки. Исследования проводят после каждого курса ХТ. Начиная с 32-й недели беременности необходим ежедневный кардиомониторинг плода. Результаты обсуждаются совместно с акушерами-гинекологами. При ухудшении состояния плода необходимо рассмотреть вопрос о досрочном родоразрешении.

Роды и послеродовый период

Наиболее благоприятным и безопасным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути. Оперативное родоразрешение должно проводиться только по акушерским показаниям или в urgentных гематологических ситуациях (если родовые пути не готовы).

Во всех случаях время родоразрешения должно быть определено индивидуально на консилиуме врачей с участием акушера-гинеколога и гематолога, по принципу безопасности для матери и плода. Если химиотерапевтическое лечение завершено и в дальнейшем не требуется, то для того, чтобы избежать цитопении у новорожденного, родоразрешение осуществляют через 3 недели после последнего введения цитостатиков. Наиболее безопасный для плода срок родоразрешения в этом случае — 33—34 недели беременности.

При плановом преждевременном родоразрешении на сроке беременности 24—34 недели, если в схеме лечения не используются глюкокортикоиды, необходима профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (дексаметазон, 8—12 мг/сут в/в в течение 2—3 дней).

Грудное вскармливание

Лактация в послеродовом периоде подавляется в случае необходимости продолжения химиотерапевтического протокола, т. к. большинство противоопухолевых препаратов проникают в материнское молоко. Лактацию прекращают медикаментозно бромкриптином или каберголином. Бромкриптин назначают на срок от 3 до 14 дней, в зависимости от выраженности лактации: в первый день через несколько часов после родов по 1,25 мг 2 раза в сутки внутрь, далее по 2,5 мг 2 раза в сутки. Каберголин назначают по 0,5 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней.

Если нет необходимости проведения химиотерапевтического лечения, лактация в послеродовом периоде не подавляется и грудное вскармливание допустимо.

Литература

1. Lishner M, Avivi I, Apperley JF et al. Hematologic malignancies in pregnancy: management guidelines from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2016; 34(5):501–508. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4445.
2. Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Нестерова Е. С., Горенкова Л. Г., Бабаева Ф. Э., Шмаков Р. Г., Кравченко С. К. Терапия агрессивных неходжкинских лимфом у беременных. *Клиническая онкогематология* 2020; 13(3):316–321.
3. Шмаков Р. Г., Ахмедова А. И., Полушкина Е. С., Демина Е. А., Мангасарова Я. К., Тумян Г. С., Виноградова М. А., Кравченко С. К., Зубков В. В. Современные принципы ведения беременности у пациенток с лимфомами. *Акушерство и гинекология* 2019; 7:40–48.
4. Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Шитарева И. В., Джулакян У. Л., Шаркунов Н. Н., Скидан Н. И., Кравченко С. К., Шмаков Р. Г., Савченко В. Г. Результаты терапии лимфомы Ходжкина при беременности. *Гематология и трансфузиология* 2015; 2:39–44.
5. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями / под ред. Сухих Г. Т., Давыдова М. И., Савченко В. Г. М., 2012.
6. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6:vi50–54.
7. Vandenbriele C, Vassou A, Pentheroudakis G et al. Hematologic malignancies in pregnancies. In: Antica M, ed. *Acute leukemia: the scientist's perspective and challenge*. 2011. DOI: 10.5772/21922.
8. Cornet E, Delmer A, Feugier P et al.; French Society of Haematology. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol* 2014; 93(12):1977–1983. DOI: 10.1007/s00277-014-2140-y.
9. Robak T, Matutes E, Catovsky D et al.; ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v100–107. DOI: 10.1093/annonc/mdv200.
10. Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Смирнова С. Ю., Шмаков Р. Г. Волосатоклеточный лейкоз и беременность. *Терапевтический архив* 2017; 89(7): 99–104.
11. Fatobene G, Cordeiro A, Bittencort M, Mendes R. Clinical perspectives for leukemia treatment during pregnancy. In: *Chemotherapy and pharmacology for leukemia in pregnancy: Guidelines and strategies for best practices*. Cham: Springer Nature; 2021. P. 23–48. DOI:10.1007/978-3-030-54058-6_2.

12. Zambello R, Trentin L, Facco M et al. Analysis of the T cell receptor in the lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: superantigen activation of clonal CD3+ granular lymphocytes. *Cancer Res* 1995; 55:6140—6145.
13. Sokol L, Loughran TP Jr. Large granular lymphocyte leukemia. *Oncologist* 2006; 11:263—273.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. — Lyon: IARC Press, 2017. 585 p.
15. Dang NH, Aytac U, Sato K et al. T-large granular lymphocyte lymphoproliferative disorder: expression of CD26 as marker of clinically aggressive disease and characterization of marrow inhibition. *Br J Haematol* 2003; 121:857—865.
16. Kanchan K, Loughran TP Jr. Antigen-driven clonal T cell expansion in disorders of hematopoiesis. *Leuk Res* 2003; 27:291—292.
17. Osuji N, Matutes E, Dearden C, Catovsky D. Pregnancy improves neutropenia in T-cell large granular lymphocyte leukaemia. *Br J Haematol* 2005; 128(5): 645—648.
18. Inoue T, Kanzaki H, Imai K et al. Progesterone stimulates the induction of human endometrial CD56+ lymphocytes in an in vitro culture system. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1502—1507.
19. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 20:626—630.
20. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27:45—51.

Часть III

Неопухолевые заболевания системы крови

Глава 12. Железодефицитная анемия у беременных

Эпидемиология

Анемия — одно из наиболее распространенных заболеваний человека, которое, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), затрагивает до 2 миллиардов человек — около 25% населения Земли. Распространенность анемии зависит от социально-экономических условий в стране, качества питания, пораженности инфекционными заболеваниями и паразитозами, а также от наследственных факторов [1]. Несмотря на все многообразие этиологических факторов, приводящих к развитию анемии, дефицитные состояния (в частности — дефицит железа) остаются лидирующей причиной анемии как в развивающихся, так и в развитых странах [1].

Женщины репродуктивного возраста и беременные женщины — основная группа риска развития железодефицитной анемии. Общемировая распространенность анемии у беременных женщин оценивается в 41,8%, варьируя от 5,7% в США до 75% в странах Африки [2]. По данным Росстата за 2021 г., в России анемия регистрируется у 36% беременных женщин, без существенного снижения частоты заболевания за последние годы [3]. При этом, по данным многочисленных исследований, в структуре анемий при беременности с большим отрывом преобладают железодефицитные состояния [4].

Значение анемии у беременных

Дефицит железа и железодефицитная анемия негативно влияют как на организм матери, так и на развитие плода [5].

Негативные следствия анемии для матери включают увеличение смертности (преимущественно — от послеродовых кровотечений), увеличение частоты инфекционных осложнений и вероятности развития послеродовой депрессии [6—8]. У женщин с послеродовой анемией значительно чаще регистрируют нарушение лактации и раннее прекращение грудного вскармливания [9].

Неблагоприятное влияние анемии на развитие плода связано с увеличением частоты преждевременных родов, низкой массой плода при рождении, задержкой умственного и физического развития новорожденного [10—12]. Установлена связь анемии с увеличением перинатальной и неонатальной смертности — в крупном когортном исследовании из Великобритании (включившем более 14 000 беременных женщин) показано, что у женщин с концентрацией гемоглобина < 100 г/л риск перинатальной смертности повышается в 3 раза (относительно женщин с концентрацией гемоглобина > 110 г/л), а риск мертворождения — в 5 раз [13].

Метаболизм железа у беременных

Железодефицитные состояния характерны для женщин детородного возраста и сопряжены, в первую очередь, с репродуктивной функцией: потерей железа с менструациями (в особенности у женщин с аномальными маточными кровотечениями), а также повышенной потребностью в железе в периоды беременности и лактации. Дополнительными факторами, способствующими развитию дефицита железа, являются особенности питания (низкое потребление продуктов животного происхождения, содержащих гемовое железо), патология щитовидной железы, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта [2].

Потребности в железе резко возрастают в период беременности — от 0,8 мг/день в I триместре до 7,5 мг/день в III триместре. Общие затраты железа на нормально протекающую одноплодную беременность оцениваются в 1000—1100 мг, из которых 300—350 мг требуется для формирования плаценты и плода, 500 мг используется для интенсификации материнского эритропоэза (концентрация эритропоэтина удваивается к III триместру беременности, а количество эритроцитов и объем плазмы увеличиваются на 25% и 50% соответственно) и около 250 мг железа расходуется в результате кровопотери в родах [14, 15].

Адаптация организма беременной женщины к возрастающей потребности в железе обеспечивается путем снижения экспрессии гепсидина в II—III триместрах беременности, что определяет интенсификацию всасывания, рециркуляции и выхода железа из депо [15]. Дополнительное повышение всасывания железа в двенадцатиперстной кишке обеспечивается повышенной экспрессией белка транспортера DMT-1 на апикальной мембране энтероцитов, а также повышением активности фермента DCYTB, осуществляющего восстановление Fe^{3+} до Fe^{2+} [16].

Наиболее активный трансплацентарный транспорт железа к плоду происходит в III триместре беременности. Источником железа для этого процесса является трансферрин матери, который захватывается и поглощается рецептором трансферрина 1-го типа (TfR1), расположенным на апикальной мембране синцитиотрофобласта. Комплекс трансферрина с рецептором TfR1 путем эндоцитоза поступает в клетку, где железо высвобождается и может либо накапливаться в плаценте в составе ферритина, либо через ферропортин поступать в кровообращение плода [17]. Процесс обмена железа у плода на данный момент изучен недостаточно.

Концентрация сывороточного ферритина, так же как и значение насыщения трансферрина железом, постепенно снижается в течение беременности, достигая минимума в III триместре (между 35-й и 38-й недель) [5].

Диагностика железодефицитной анемии у беременных

Диагноз железодефицитной анемии может быть заподозрен на основе характерных клинических проявлений и подтвержден результатами лабораторных исследований.

Клинические проявления

Основными клиническими проявлениями железодефицитной анемии являются [18]:

- слабость, головная боль, головокружение;
- снижение работоспособности, плохая переносимость физической нагрузки;
- тахикардия, систолический шум во всех точках аускультации сердца;
- одышка;
- синдром беспокойных ног;
- бледность кожных покровов и слизистых оболочек;

- изменения ногтей: ломкость, поперечная исчерченность, вогнутость;
- изменения волос: алоpecia, ломкость, тусклость;
- изменения обоняния и вкуса: пристрастие к запахам лака, красок, ацетона, желание употреблять в пищу мел, глину, сырые продукты.

Лабораторная диагностика

Диагноз железодефицитной анемии устанавливается на основе общего (клинического) анализа крови и исследования параметров метаболизма железа.

Согласно определению ВОЗ, анемия при беременности диагностируется при снижении концентрации гемоглобина менее 110 г/л в I и III триместрах беременности и при концентрации гемоглобина менее 105 г/л в II триместре беременности [19]. В зависимости от концентрации гемоглобина выделяют следующие степени тяжести анемии [20]:

- 90—110 г/л — легкая степень;
- 90—70 г/л — средняя степень;
- < 70 г/л — тяжелая степень.

В общем анализе крови при железодефицитной анемии отмечается картина гипохромной, микроцитарной анемии, при этом количество эритроцитов может оставаться в пределах нормальных значений. Количество ретикулоцитов в типичных случаях снижено или соответствует норме, ретикулоцитоз может наблюдаться у пациентов с кровотечениями [21]. Количество тромбоцитов повышено приблизительно в 30% случаев железодефицитной анемии. Дополнительными индикаторами железодефицитного эритропоэза являются показатели Ret-He (содержание гемоглобина в ретикулоцитах) и HYP0-He (процент гипохромных эритроцитов). Снижение показателя Ret-He менее 30,6 пг и увеличение HYP0-He более 5% свидетельствует о наличии дефицита железа [22, 23].

Определяющим лабораторным тестом для диагностики железодефицитной анемии является исследование параметров метаболизма железа, включающих концентрацию сывороточного ферритина, трансферрина, железа, общей железосвязывающей способности сыворотки и расчетного показателя насыщения трансферрина железом. Поскольку концентрация сывороточного ферритина в отсутствие воспалительного процесса коррелирует с внутриклеточными запасами железа, значение этого показателя менее 30 нг/мл является критерием диагностики абсолютного дефицита железа [24—27]. Дополнительными лабораторными характеристиками железодефицитной анемии являются по-

вышенная концентрация трансферрина и повышенный показатель общей железосвязывающей способности сыворотки при снижении насыщения трансферрина железом < 20%.

Развитию железодефицитной анемии предшествует период латентного дефицита железа, критерием диагностики которого является снижение концентрации сывороточного ферритина < 30 нг/мл при отсутствии анемии [28].

У всех беременных пациенток с анемией целесообразно оценивать сывороточную концентрацию кобаламина и фолатов с целью выявления полидефицитных состояний и выполнять полное биохимическое исследование крови с оценкой белково-синтетической функции печени и наличия синдрома цитолиза (что необходимо для правильной интерпретации параметров метаболизма железа), определением уровня азотемии (для исключения анемии, ассоциированной с нарушением функции почек), концентрации биохимических маркеров гемолиза (общий билирубин, непрямо́й билирубин, ЛДГ) [18].

Учитывая принадлежность беременных женщин к группе риска развития железодефицитной анемии, общий анализ крови необходимо проводить всем пациенткам при первом обращении для постановки на учет по беременности, на 28-й и 34-й неделях беременности, а также в любое время при появлении симптомов анемии [29]. Беременным женщинам с анемией показано выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) плода с доплерографией маточно-плацентарного кровотока для оценки состояния плода и его гемодинамических показателей.

Дополнительную оценку концентрации гемоглобина и сывороточного ферритина целесообразно проводить родильницам с объемом кровопотери в родах более 500 мл на следующие сутки после родов, а также через 4—8 недель [29].

Лечение

Терапевтические подходы к лечению железодефицитной анемии у беременных зависят от степени тяжести анемии и от срока беременности.

Пероральные препараты железа

При анемии легкой и средней степени тяжести лечение начинают с пероральных препаратов железа в дозе от 60 до 100 мг элементарного железа в сочетании с фолиевой кислотой в дозе 400 мкг ежедневно либо через день [30, 31]. Рекомендации по применению низких и средних доз препаратов железа вместо распространенных ранее высокодозных

режимов терапии (100—300 мг/сут) основаны на результатах исследования биодоступности препаратов железа в зависимости от их дозирования и режима приема [32, 33].

В ходе рандомизированных исследований было установлено, что прием высоких доз препаратов железа (160—240 мг/сут), а также разделение суточной дозы препарата на несколько приемов негативно влияют на биодоступность железа вследствие резкого увеличения секреции гепсидина, блокирующего всасывание железа в энтероцитах в течение следующих 48 часов. Наилучшие показатели биодоступности зафиксированы при приеме препаратов железа в дозе от 40 до 80 мг/сут (относительное снижение биодоступности на второй день приема на 20% и 37% соответственно), а также при приеме препарата железа через день, в то время как ежедневный прием препарата железа в дозе 240 мг характеризовался наиболее высокой концентрацией гепсидина и наибольшим снижением биодоступности (на 45% на второй день приема) [32]. Кроме того, применение низких и средних доз препаратов железа позволяет минимизировать частоту развития побочных эффектов, обусловленных влиянием препаратов железа на желудочно-кишечный тракт.

Вне зависимости от степени тяжести анемии, в I триместре беременности коррекция железодефицитной анемии проводится пероральными препаратами железа в связи с отсутствием надежной доказательной базы о безопасности применения внутривенных форм железа в этом периоде.

Латентный дефицит железа в период беременности является показанием для назначения пероральных препаратов железа в дозе 30—60 мг/сут ежедневно либо через день [34].

Оценка эффективности применения пероральных препаратов железа проводится через 4 недели терапии на основе динамики концентрации гемоглобина и сывороточного ферритина. В качестве удовлетворительного эффекта рассматривается повышение концентрации гемоглобина не менее чем на 10 г/л. Наиболее ранним маркером эффективности ферротерапии, опережающим развитие ретикулоцитоза и повышение концентрации гемоглобина, является повышение значения Ret-He (динамика отмечается на 2—3-й день лечения) [22]. В случае нормализации концентрации гемоглобина терапию препаратами железа целесообразно продолжить до восполнения тканевых запасов железа (концентрация сывороточного ферритина > 60 нг/мл).

Причинами неэффективности терапии пероральными препаратами железа могут являться:

а) прерывание терапии в связи с побочными явлениями (тошнота, абдоминальные боли, запоры и др.);

- б) обильная кровопотеря (когда потери железа превышают его поступление);
- в) сниженная абсорбция препаратов железа в кишечнике на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- г) сопутствующие заболевания, сопровождающиеся воспалением;
- д) ошибочно установленный диагноз железодефицитной анемии.

В случае отсутствия повышения концентрации гемоглобина при достижении целевых показателей ферритина требуется повторное обследование с целью исключения других причин анемии.

Внутривенные препараты железа

Внутривенные препараты железа применяются в II и III триместрах беременности, а также в послеродовом периоде в случае анемии тяжелой степени (на сроке беременности > 34 недель допустимо применение внутривенных препаратов железа при анемии средней степени тяжести). Дополнительными показаниями к назначению внутривенных препаратов железа являются [29]:

- отсутствие эффекта или недостаточный эффект на фоне терапии пероральными препаратами железа (повышение концентрации гемоглобина < 10 г/л через 4 недели терапии);
- нежелательные явления на фоне терапии пероральными препаратами железа (преимущественно побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта);
- необходимость быстрой коррекции анемии (например, при наличии активного источника кровопотери, большом сроке беременности).

Применение внутривенных препаратов железа противопоказано в I триместре беременности, а также при наличии инфекционных осложнений [35]. В связи с риском анафилактических реакций инфузии парентеральных препаратов железа должны проводиться в присутствии медицинского персонала с компетенцией купирования жизнеугрожающих инфузионных осложнений [36].

Доза и кратность внутривенных инфузий препарата железа рассчитывается индивидуально, исходя из степени тяжести анемии и инструкции к препарату (максимальная инфузионная доза и недельная доза могут варьировать в зависимости от лекарственного препарата).

Гемотрансфузионная терапия

Заместительные трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови при анемии у беременных осуществляются по индивидуальным показаниям с учетом степени тяжести анемии (трансфузии проводятся при снижении концентрации гемоглобина < 70 г/л), адаптации к ане-

мии, наличия источников кровопотери и риска декомпенсации сопутствующей (в первую очередь сердечно-сосудистой) патологии [37]. Анемия тяжелой степени у беременных ассоциирована с нарушением оксигенации плода, что может являться отдельным показанием для проведения гемотрансфузии [13].

Профилактика

Профилактика железодефицитных состояний заключается в адекватном сбалансированном питании с учетом ежедневной потребности в железе взрослого человека на уровне 9—15 мг/сут (из которого всасывается около 1—2 мг) [38]. Наилучшими источниками пищевого железа являются: красное мясо, субпродукты (целесообразно избегать потребления печени в период беременности в связи с высокой концентрацией витамина А, вызывающего аномалии развития плода), моллюски, бобовые, фасоль, орехи, сухофрукты.

Дополнительное назначение профилактической дозы препаратов железа (30—60 мг/сут под контролем сывороточных показателей метаболизма железа) показано пациентам из группы риска развития железодефицитных состояний [39]:

- пациенты с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, протекающими с мальабсорбцией;
- женщины с хронической кровопотерей в результате менометроррагий;
- пациенты с рецидивирующими кровотечениями различных локализаций (наследственная геморрагическая телеангиэктазия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и др.);
- лица, соблюдающие вегетарианскую или веганскую диету;
- доноры крови.

Литература

1. Safiri S, Kolahi AA, Noori M et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol* 2021; 14(1):185.
2. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M (editors). Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. World Health Organization, 2008. URL: www.who.int/publications/i/item/9789241596657.
3. Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.: Федеральная служба государственной статистики, 2021. URL: rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf.
4. Milman N. Prepartum anaemia: Prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008; 87(12):949–959.

5. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood* 2017; 129(8):940–949.
6. Say L, Chou D, Gemmill A et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2(6):e323–e333.
7. Wassef A, Nguyen QD, St-André M. Anaemia and depletion of iron stores as risk factors for postpartum depression: a literature review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2019; 40(1):19–28.
8. Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr* 2003; 133(12):4139–4142.
9. Rioux FM, Savoie N, Allard J. Is there a link between postpartum anemia and discontinuation of breastfeeding? *Can J Diet Pract Res* 2006; 67(2):72–76.
10. Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ et al. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the baby’s vascular health and iron in pregnancy study. *Br J Nutr* 2015; 113(12):1985–1992.
11. Haider BA, Olofin I, Wang M et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:f3443.
12. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016; 103(2):495–504.
13. Nair M, Churchill D, Robinson S et al. Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England. *Br J Haematol* 2017; 179(5):829–837.
14. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(1 Suppl):257S–264S.
15. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J et al. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients* 2014; 6(8):3062–3083.
16. Millard KN, Frazer DM, Wilkins SJ, Anderson GJ. Changes in the expression of intestinal iron transport and hepatic regulatory molecules explain the enhanced iron absorption associated with pregnancy in the rat. *Gut* 2004; 53(5):655–660.
17. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2017; 106(Suppl 6):1567S–1574S.
18. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации, 2021. URL: cr.minzdrav.gov.ru/recommend/669.
19. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization, 2012. URL: www.who.int/publications/i/item/9789241548502.
20. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization, 2011. URL: www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1.
21. Долгов В. В., Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е. Лабораторная диагностика анемий. 2-е изд. Тверь: Триада, 2009. 147 с.
22. Uçar MA, Falay M, Dağdas S et al. The importance of RET-He in the diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia and the evaluation of response to oral iron therapy. *J Med Biochem* 2019; 38(4):496–502.

23. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Percentage of hypochromic erythrocytes as a potential marker of iron availability. *Clin Chem Lab Med* 2011; 50(4): 685–687.
24. Pavord S, Daru J, Prasannan N et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2020; 188(6):819–830.
25. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L et al. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haematol* 1993; 85(4):787–798.
26. van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998; 103(3):817–824.
27. Daru J, Colman K, Stanworth SJ et al. Serum ferritin as an indicator of iron status: What do we need to know? *Am J Clin Nutr* 2017; 106(Suppl 6):1634S–1639S.
28. Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency — a disease looking for recognition of diagnosis: A systematic review. *Eur J Haematol* 2016; 96(6):618–628.
29. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med* 2018; 28(1):22–39.
30. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol* 2021; 138(2):e55–e64.
31. Tunçalp Ö, Pena-Rosas JP, Lawrie T et al. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience — going beyond survival. *BJOG* 2017; 124(6):860–862.
32. Moretti D, Goede JS, Zeder C et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015; 126(17):1981–1989.
33. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017; 4(11):e524–e533.
34. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med (Lond)* 2021; 21(2):107–113.
35. Shah AA, Donovan K, Seeley C et al. Risk of infection associated with administration of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4(11):e2133935.
36. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013; 347:f4822.
37. Karpati PC, Rossignol M, Pirot M et al. High incidence of myocardial ischemia during postpartum hemorrhage. *Anesthesiology* 2004; 100(1):30–36.
38. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 2014; 19(2):164–174.
39. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J et al. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood* 2013; 121(14):2607–2617.

Н. В. Цветаева, О. Ф. Никулина, В. Д. Латышев, В. Н. Двирнык,
Р. В. Пономарев

Глава 13.

Аутоиммунная гемолитическая анемия и беременность

Анемия является одной из наиболее распространенных проблем нарушений здоровья беременных, и ее причины в большинстве своем хорошо изучены (железодефицитная анемия, дефицит витаминов группы В, постгеморрагические анемии, гемоглобинопатии) [1, 2]. Реже встречаются другие варианты анемий или их сочетание. В некоторых регионах систематически встречаются случаи сочетания беременности с врожденными и наследственными гемолитическими анемиями. Сочетание аутоиммунной гемолитической анемии и беременности достаточно редкое явление в широкой практике.

Определение и патогенез аутоиммунной гемолитической анемии

АИГА — это группа редких приобретенных заболеваний, которые характеризуются разрушением эритроцитов вследствие избыточного образования аутоантител к антигенам на их мембране. Заболеваемость АИГА составляет 0,8—3 случаев на 100 000 человек в год [4]. В любых возрастных группах женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. Пик заболеваемости приходится не на детородный возраст, а на 50—70 лет [3].

Известно, что беременность может сопровождаться изменениями в иммунной системе, в том числе аутоиммунными нарушениями, вследствие превышения уровня естественных аутоантител. У 1 из 50 000 беременных могут появляться антиэритроцитарные аутоантитела, однако не у всех таких пациенток развивается АИГА.

В патогенезе АИГА участвуют все компоненты иммунной системы: аутоантитела, цитокины, система комплемента, фагоциты, В- и Т-лимфоциты, включая цитотоксические CD8+, Т-регуляторные CD4+ (регуляторные Т-лимфоциты — Treg) и НК-клетки. Как и при других аутоиммунных болезнях, развитие АИГА связывают с нарушением толерантности к аутоантигенам и наличием аутореактивных В- и Т-клеток [5, 6]. Экспериментальные исследования показали, что при АИГА выявляется «оксидативный стресс» ретикулоцитов, которые, как и эритроциты, подвергаются атаке аутоантител [7, 8], что, вероятно, может иметь значение во время беременности.

Обследование и дифференциальная диагностика

Анемия при снижении концентрации гемоглобина менее 90 г/л у беременной требует проведения комплексного обследования (по алгоритму, принятому в акушерской практике), куда должны быть включены:

- общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы;
- определение количества ретикулоцитов (не только процент, но и абсолютное количество);
- эритроцитарные индексы: средний эритроцитарный объем (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC);
- активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ);
- фракции билирубина;
- иммунохимический анализ крови;
- комплекс показателей обмена железа: трансферрин, ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), насыщение трансферрина железом (НТЖ);
- концентрация витамина В₁₂ и фолатов;
- исследование коагулограммы: протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), волчаночный антикоагулянт (ВА);
- УЗИ органов брюшной полости с указанием размеров печени и селезенки.

При повышении концентрации непрямого билирубина, активности ЛДГ и ретикулоцитозе, характерных для гемолиза, необходимо также определить содержание гаптоглобина (*снижается при любой форме ге-*

молиза). В последующем необходимо не только контролировать показатели гемоглобина и эритроцитов, но и мониторировать другие маркеры гемолиза (непрямой билирубин, ЛДГ, ретикулоциты).

Основным диагностическим критерием АИГА является положительная прямая проба Кумбса. Непрямая проба Кумбса в основном свидетельствует об аллосенсибилизации и не относится к главным диагностическим критериям АИГА.

При подозрении на гемолитический характер анемии необходимо проводить дифференциальную диагностику АИГА у беременных со следующими патологиями:

- Наследственные и врожденные гемолитические анемии (сфероцитарная гемолитическая анемия, мембранопатии, энзимопатии, количественные и качественные гемоглобинопатии, в первую очередь β -талассемия). При верификации диагноза врожденной гемолитической анемии на протяжении всего периода беременности проводится только заместительная терапия донорскими эритроцитами по индивидуальному подбору под наблюдением акушеров-гинекологов.
- Преэклампсия и HELLP-синдром.
- Бактериальные и вирусные инфекции — гепатиты, вызванная вирусом Эпштейна—Барр, ВИЧ, микоплазменная.
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, врожденная или приобретенная. Для верификации диагноза помимо гемолиза и тромбоцитопении важное значение имеют резкое увеличение активности ЛДГ, шистозитоз, оценка физикального статуса и определение активности ADAMTS13.
- Гемолитико-уремический синдром.
- Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка (СКВ).
- Токсический или лекарственный гемолиз.
- Лимфопролиферативные заболевания с вторичной АИГА и др.

Аутоиммунная гемолитическая анемия и беременность (данные литературы)

Диагностика и течение

В литературе очень мало сведений о длительном наблюдении за беременными с АИГА с анализом исходов и обобщением клинических данных. Главным образом встречаются редкие описания, не содержащие информации об отсроченном статусе пациенток и рожденных детей.

Самую большую когорту беременных с АИГА предоставило международное многоцентровое исследование, проведенное с 1997 по 2022 г. в 12 гематологических центрах Европы и США [4]. Основным критерием включения был установленный диагноз АИГА у пациенток детородного возраста как до беременности, так и впервые выявленный на любом этапе ее развития, включая ранний послеродовой период. Оценивали течение АИГА у беременных, в раннем послеродовом периоде, а также потребность в лечении и последствия для матери и плода.

У 33 из 546 женщин репродуктивного возраста с ранее установленным диагнозом АИГА было документировано 45 (8%) случаев беременности в возрасте от 21 до 41 года (средний возраст — 32 года). В 24 из 45 случаев (53%) отметили развитие гемолиза различной степени тяжести. Причем у 10 беременных наблюдался рецидив АИГА, диагноз которой был известен задолго до гестационного периода. У 11 женщин гемолиз впервые диагностировали во время беременности и у 2 — после родоразрешения. У 2 из 13 при повторной беременности наблюдали рецидив АИГА. Клинико-лабораторных различий в проявлениях гемолиза между этими пациентками не было. Медиана концентрации гемоглобина составила 64 г/л (31—87), что потребовало незамедлительного начала лечения. В большинстве случаев АИГА была ассоциирована с тепловыми IgG-агглютинидами, холодные антитела обнаружены только у 2 женщин. Дополнительный и важный критерий активности любого гемолиза — истощение гаптоглобина — обнаружили у всех больных с АИГА. Во вторую, контрольную, когорту включили 48 615 ранее здоровых беременных, среди которых только у 13 (0,03%) была диагностирована АИГА в период гестации.

Сопутствующая патология у 8 беременных была представлена единичными случаями СКВ с антифосфолипидным синдромом, гипотиреозом, сахарным диабетом 1-го типа, малой β -талассемией ($n = 2$), повышенным титром антинуклеарных антител $> 1:160$ ($n = 3$) и антифосфолипидных антител ($n = 2$), что принципиально не повлияло на выбор терапии. У 5 пациенток был диагностирован синдром Эванса (сочетание АИГА с иммунной тромбоцитопенией и/или нейтропенией). У 5 пациенток диагностировали атипичную АИГА с отрицательной прямой пробой Кумбса. У одной из них АИГА была сопряжена с IgA-антителами, а в остальных случаях диагноз установили после исключения всех других причин гемолиза и положительного ответа на терапию глюкокортикоидами.

Лечение

В приведенном выше международном исследовании [4] при АИГА, выявленной до беременности, во всех 45 случаях потребовалось проведение хотя бы одной линии терапии, а у 13 пациенток — двух и более линий терапии (ритуксимаб — у 9, цитостатики — у 6, спленэктомия — у 5). В 8 случаях пациентки уже получали лечение на момент наступления беременности (глюкокортикоиды — 6, циклоспорин — 1, глюкокортикоиды и азатиоприн — 1). У одной больной с АИГА в анамнезе во время беременности отмечен рецидив иммунной тромбоцитопении (ИТП), по поводу чего она также получала глюкокортикоиды. Терапия активного гемолиза в гестационном периоде включала:

- во-первых, немедленное назначение глюкокортикоидов ($n = 23$; 96%);
- во-вторых, заместительные трансфузии донорских эритроцитов ($n = 14$; 58%).

Применяли следующие варианты глюкокортикоидной терапии: метилпреднизолон ($n = 6$) или преднизолон ($n = 18$), медиана дозы которого была 1 мг/кг/сут (0,5–1,5); в одном случае была назначена доза 1 г/сут в течение 3 дней.

Результата удалось достигнуть у всех больных (15 полных ответов и 8 частичных). Медиана времени до получения ответа составила 14 (7–26) дней. Медиана длительности лечения — 17 (4–80) недель.

Одной больной с АИГА, впервые выявленной во время беременности, до родоразрешения проводилась только заместительная трансфузионная терапия эритроцитами донора, а проведение специфического лечения было отложено до послеродового периода.

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) применили в 7 эпизодах гемолиза (6 — во время беременности и 1 — в послеродовом периоде). Во всех случаях, кроме одного, уровень гемоглобина был ниже 80 г/л. Дозы ВВИГ колебались от 0,4 г/кг в течение 5 дней до 1 г/кг в течение 2 дней. У всех пациенток введение ВВИГ сочеталось с глюкокортикоидами, что затрудняет оценку эффективности каждого препарата в отдельности.

В 8 случаях (33%) проводилась профилактика тромбозов в связи с активным гемолизом, ранее проведенной спленэктомией, выявлением антифосфолипидных антител, с отягощенным акушерским анамнезом или коронавирусной инфекцией (4 получали гепарин; 2 — аспирин и 2 — их сочетание) [4].

У 9 женщин с рецидивом АИГА в гестационном периоде гемолиз сохранялся и после родов. В послеродовый период они получали глюкокортикоиды с ритуксимабом ($n = 4$), рекомбинантный эритропоэтин

($n = 2$) и циклоспорин ($n = 1$), без видимого влияния на продолжительность гемолиза.

Выбор и безопасность терапии АИГА при беременности

В качестве безопасных методов лечения АИГА у беременных наиболее часто применяют терапию глюкокортикоидами, ВВИГ и заместительные гемотрансфузии.

Глюкокортикоиды (1 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон), как правило, являются первой линией терапии, однако однозначные рекомендации относительно второй и последующих линий терапии у беременных на данный момент отсутствуют. При неэффективности глюкокортикоидов выбор второй и последующих линий терапии осуществляется индивидуально, принимая во внимание тяжесть анемии, состояние плода, сроки беременности и сопутствующую патологию [22].

При резистентном гемолизе, угрожающем нормальному развитию плода, допустима терапия высокими дозами глюкокортикоидов (пульс-терапия метилпреднизолоном, 500 мг/сут в течение 3—5 дней) с трансфузиями эритроцитной взвеси по индивидуальному подбору или другая комбинированная терапия — добавление ВВИГ, азатиоприна или проведение спленэктомии.

Частота ответа на терапию ВВИГ в дозе 0,4—0,5 г/кг/сут в течение 5 дней составляет 40% [23]. Необходимо помнить, что ответ на терапию иммуноглобулином является кратковременным (2—4 недели), в связи с чем этот метод лечения, как правило, используют в качестве временного средства с целью купирования гемолиза до начала следующего этапа лечения (спленэктомия, ритуксимаб и др.) [24].

В большинстве случаев беременности при АИГА, как и при врожденных формах гемолитических анемий, трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови требуются значительно чаще (58%), чем при тех же заболеваниях в отсутствие беременности. Тяжелая анемия может приводить к уменьшению объема амниотической жидкости, вазодилатации церебральных сосудов плода, нарушениям сердечного ритма и антенатальной гибели плода. В связи с этим трансфузионную заместительную терапию в гестационном периоде следует проводить по показаниям как со стороны матери, так и со стороны плода [11, 12].

Ритуксимаб, который широко и эффективно используют при резистентных формах АИГА, проходит через плацентарный барьер и может вызвать снижение количества В-лимфоцитов у плода [4, 13, 17].

Согласно классификации FDA, ритуксимаб при беременности относится к препаратам категории C, однако наиболее крупные исследования и систематический обзор не показали увеличения частоты

неблагоприятных исходов беременности или негативного влияния ритуксимаба на развитие плода. Количество В-лимфоцитов восстанавливалось у всех новорожденных к 6-му месяцу жизни. Необходимо помнить, что в случае лимфодеплеции необходимо отложить вакцинацию новорожденного живыми вакцинами до восстановления количества В-лимфоцитов [4, 14].

Эффективность ритуксимаба при АИГА достигает $> 80\%$ [22]. У больных без лимфопролиферативных заболеваний возможно применение более низких суммарных доз ритуксимаба — 375 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 2 недель (1-й и 8-й дни) или 100 мг 1 раз в неделю в течение 4 недель — без потери частоты достижения ответа [25].

Медиана достижения ответа на терапию ритуксимабом составляет 4—5 недель, в связи с чем этот метод лечения не подходит для экстренного купирования гемолитического криза, однако может использоваться для достижения стойкой ремиссии после проведенной терапии первой линии [22].

Известно, что у беременных с ортотопическими трансплантатами органов безопасно применяется циклоспорин, азатиоприн, а также высокие дозы метилпреднизолона в сочетании с азатиоприном [9, 10]. Этот положительный опыт оправдывает назначение данных препаратов в сложных случаях рецидива АИГА при беременности.

Осложнения беременности при АИГА

В приведенном выше международном исследовании [4] осложнения у матери отмечены в 7 из 45 случаев беременности (15%): преждевременное отхождение околоплодных вод ($n = 1$), отслойка плаценты ($n = 1$), преэклампсия ($n = 2$), тяжелое течение COVID-19 во время иммуносупрессивной терапии ($n = 1$), послеродовая инфекция ($n = 1$), печеночная колика ($n = 1$). Примечательно, что в 5 из 7 случаев осложнения развились на фоне активного гемолиза. Так, 5 из 6 случаев невынашивания произошли у женщин с рефрактерной АИГА, у которых так и не удалось достигнуть полного ответа на проводимую терапию.

Тяжелые осложнения, как у матери, так и у плода, главным образом наблюдались на фоне активного гемолиза. Однако если осложнения у самой беременной были сопоставимы с контрольной группой, где имеется зависимость от сопутствующих заболеваний (0,07—37%) [16, 17], то осложнения со стороны плода (22%) встречались значительно чаще, чем в контрольной группе (5%) [16, 18, 19]. Так, замершие беременности, мертворождение отмечались в 4% случаев (и в 11% случаев беременностей, протекавших на фоне гемолиза), в то время как в контрольной группе случаев гибели плода не было [4]. Поскольку IgG

проникает через плаценту, у детей может наблюдаться положительная прямая проба Кумбса и гемолиз (59% новорожденных). Кроме того, высвобождение свободного гемоглобина и истощение запасов окиси азота (NO) во время эпизодов гемолиза дополнительно способствует повреждению эндотелия, микротромбированию и нарушению функции плаценты при АИГА.

Собственные наблюдения

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (2004—2023 гг.) у 3 пациенток с диагнозом АИГА с положительной прямой пробой Кумбса было зафиксировано 7 беременностей. Возраст пациенток к моменту развития беременности составил 22—27 лет, продолжительность болезни от 2 до 5 лет. Во всех случаях и на всех этапах лечения сохранялась положительная прямая проба Кумбса, даже во время продолжительной ремиссии. У 2 пациенток первая беременность протекала на фоне сохраняющегося гемолиза и была прервана на раннем сроке (1 медицинский аборт и 1 выкидыш). Случаев первичной диагностики АИГА во время беременности не наблюдали. Развитие 5 нормально протекающих беременностей наблюдали у 3 пациенток после достижения полного клинико-гематологического ответа, сохраняющегося на протяжении не менее 6 месяцев (6—24). Всем трем женщинам для достижения ремиссии ранее рефрактерной формы АИГА потребовалось проведение 3 линий терапии, включая спленэктомию и ритуксимаб. Прерывания гемолиза на продолжительный период удалось достигнуть только после 2—3 курсов ритуксимаба, каждый из которых состоял из 2—4 еженедельных введений препарата в фиксированной дозе — 500 мг в/в капельно. Редукция курсовой дозы была обусловлена отсутствием лимфопролиферации и проведенной спленэктомией. Адекватность дозы ритуксимаба оценивали по исчезновению из крови В-лимфоцитов с экспрессией CD19+ и CD20+. В связи с отсутствием признаков рецидива гемолиза не только на протяжении всего гестационного периода, но и после родоразрешения иммуносупрессивная терапия не проводилась. Двум больным родоразрешение проводили путем кесарева сечения (по акушерским показаниям), у одной пациентки 2 родов через естественные родовые пути прошли без осложнений. В течение всего периода гестации была продолжена терапия ацетилсалициловой кислотой и апиксабаном, начатая после спленэктомии в связи с перенесенным венозным тромбозом и аспленическим тромбоцитозом. Сопоставляя наши наблюдения и опубликованные данные многоцентрового исследования [4], можно прийти к выводу, что диагноз АИГА при отсутствии активного

гемолиза не препятствует нормальному развитию и исходу беременности.

Динамическое наблюдение вне беременности показало воспроизводимость положительного ответа при повторном введении ритуксимаба и удлинение периода ремиссии после каждого следующего курса. У двух пациенток после 3 курсов ритуксимаба на протяжении 3 и 6 лет не наблюдали рецидивов гемолиза. У одной из больных через 2 года после первых родов начало рецидива АИГА (гемоглобин — 86 г/л, ЛДГ — 524 ед/л, ретикулоцитоз — 3,5%, гипербилирубинемия, «истощение» гаптоглобина) купировали повторным курсом ритуксимаба. Вторая беременность, развившаяся через 16 месяцев, протекала без осложнений и закончилась плановым вторым кесаревым сечением (37-я неделя).

Все дети родились с нормальным весом в срок 37—39 недель, без каких бы то ни было осложнений. В послеродовом периоде значимых осложнений у родильниц не было. При рождении у детей анемия не отмечалась. У 2 новорожденных прямая проба Кумбса была отрицательной. На данный момент возраст 5 детей составляет от 3 до 13 лет. Все дети здоровы.

Заключение

Основываясь на результатах многолетнего многоцентрового исследования [4] и собственных наблюдениях, можно подвести следующий итог:

1. АИГА, впервые выявленная во время беременности, встречается редко.
2. При АИГА, диагностированной до беременности, гемолитический криз на ранних стадиях гестации — в I и II триместре — определяет неблагоприятный прогноз для развития плода. В 33,3% случаев отмечали преждевременные роды и/или мертворожденность.
3. В большинстве случаев АИГА, диагностированная до гестации, проявляется на поздних стадиях беременности и редко уже после родоразрешения (через 4—6 нед). При повторных беременностях часто наблюдаются рецидивы гемолиза, требующие лечения.
4. Частота гемолиза у новорожденных от матери с рефрактерной или рецидивирующей формой АИГА является клинически значимой, поскольку аутоантитела могут проникать через плаценту.
5. Частота наблюдения за беременной с установленным когда-либо диагнозом АИГА определяется не только клиническим статусом пациентки. В первую очередь важно наличие или отсутствие признаков активности гемолиза на всех этапах гестации. Необходимость

динамического контроля возрастает в III триместре беременности, когда большее значение должно уделяться состоянию плода.

6. При значимых клинико-лабораторных признаках АИГА большинству беременных потребовалась стандартная терапия первой линии — глюкокортикоиды. Выбор препарата, путь введения и дозы (стандартная доза преднизолона или 3-дневная пульс-терапия метилпреднизолоном, 500 мг/сут), а также продолжительность курса лечения в каждом случае решается врачебной комиссией индивидуально и зависит от степени максимального снижения содержания гемоглобина, клинических проявлений анемического синдрома у матери, но также, и в меньшей степени, от состояния плода.
7. Трансфузии эритроцитной взвеси, проведенные более чем у половины больных, не приводили к осложнениям и признаны безопасными [4].
8. В большинстве случаев переливание эритроцитсодержащих компонентов беременной женщине следует проводить по показаниям со стороны плода. Целесообразна оценка состояния плода в динамике с проведением фетометрии, доплерометрии, кардиотокографии согласно рекомендациям акушеров при анемии беременных [20, 21].
9. Ритуксимаб до сих пор относится к разряду терапии «off-label» при АИГА и может назначаться для достижения ремиссии АИГА после тщательной оценки соотношения риска и пользы.

В целом литературные сведения и результаты собственных клинических наблюдений позволяют оценить вероятные исходы беременностей при АИГА. Несмотря на отсутствие четких рекомендаций по ведению данной категории больных, можно заключить, что АИГА не является непреодолимым препятствием к нормальному вынашиванию беременности. На лучшие исходы беременности, не отличающиеся от общей популяции, можно рассчитывать у пациенток с длительным частичным или полным клиническим ответом, позволяющим воздержаться от какой-либо поддерживающей терапии. Однако даже в этом случае необходимо динамическое наблюдение за пациенткой с ранее установленным диагнозом АИГА. Требуется мониторинг не только общего анализа крови, но также всех лабораторных показателей активности гемолиза, а в качестве скрининга определение активности гаптоглобина. При малейших признаках рецидива гемолиза это позволит своевременно выбрать оптимальную тактику лечения с учетом возможных осложнений со стороны матери и плода.

Залог благополучного течения и разрешения беременности — планирование беременности в период ремиссии или длительной клинико-гематологической компенсации.

Литература

1. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients* 2020; 12(2):447. DOI: 10.3390/nu12020447.
3. Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2015; 42(5):287–293.
4. Fattizzo B, Bortolotti M, Fantini NN et al. Autoimmune hemolytic anemia during pregnancy and puerperium: an international multicenter experience. *Blood* 2023; 141(16): 2016–2021.
5. Iuchi Y, Kibe N, Tsunoda S et al. Implication of oxidative stress as a cause of autoimmune hemolytic anemia in NZB mice. *Free Radic Biol Med* 2010; 48(7):935–944.
6. Russell PJ, Cunningham J, Dunkley M, Wilkinson NM. The role of suppressor T cells in the expression of autoimmune haemolytic anaemia in NZB mice. *Clin Exp Immunol* 1981; 45(3):496–503.
7. Chatterjee S, Bhardwaj N, Saxena RK. Identification of stages of erythroid differentiation in bone marrow and erythrocyte subpopulations in blood circulation that are preferentially lost in autoimmune hemolytic anemia in mouse. *PLoS One* 2016; 11(11):e0166878.
8. Howie HL, Hudson KE. Murine models of autoimmune hemolytic anemia. *Curr Opin Hematol* 2018; 25(6):473–481.
9. Natekar A, Pupco A, Bozzo P, Koren G. Safety of azathioprine use during pregnancy. *Can Fam Physician* 2011; 57(12):1401–1402.
10. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf* 2013; 36(5):279–294.
11. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med* 2018; 28:22–39.
12. Аксельрод Б. А., Балашова Е. Н., Баутин А. Е. и др. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. *Гематология и трансфузиология* 2018; 4:372–435. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
13. Beltagy A, Aghamajidi A, Trespidi L et al. Biologics during pregnancy and breastfeeding among women with rheumatic diseases: safety clinical evidence on the road. *Front Pharmacol* 2021; 12:621247.
14. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117(5):1499–1506.
15. Flint J, Panchal S, Hurrell A et al. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding — part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(9):1693–1697.

16. Minkauskiene M, Nadisauskiene R, Padaiga Z, Makari S. Systematic review on the incidence and prevalence of severe maternal morbidity. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(4):299–309.
17. Voerman E, Santos S, Inskip H et al. Association of gestational weight gain with adverse maternal and infant outcomes. *JAMA* 2019; 321(17):1702–1715.
18. Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR et al. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA* 2006; 296(11):1357–1362.
19. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21(2):68–73.
20. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A et al. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220(5): 449–459.e19.
21. Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients* 2020; 12(2):447. DOI: 10.3390/nu12020447.
22. Hill QA, Stamps R, Massey E et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017; 176(3):395–411. DOI: 10.1111/bjh.14478.
23. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol* 1993; 44(4):237–242. DOI: 10.1002/ajh.2830440404.
24. Wimperis J, Lunn M, Jones A et al. Clinical guidelines for immunoglobulin use. Second edition update. London: DHSC; 2011. URL: assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7b8a54e5274a7318b8f526/dh_131107.pdf.
25. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood* 2012; 119(16):3691–3697. DOI: 10.1182/blood-2011-06-363556.

Е. А. Михайлова, З. Т. Фидарова, А. В. Абрамова, А. В. Лучкин,
В. В. Троицкая

Глава 14. Апластическая анемия и беременность

Апластическая анемия (АА) — довольно редкое заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией, обусловленной аплазией костного мозга (1—2 случая на 1 млн населения).

Первое опубликованное описание клинического случая беременности при АА было сделано П. Эрлихом в 1888 г. на основании истории болезни беременной женщины, погибшей от тяжелого геморрагического синдрома в послеродовом периоде. Сочетание беременности и АА — это жизнеугрожающая как для матери, так и для ребенка, клиническая ситуация.

Тактика лечения АА, диагностированной во время беременности, зависит от периода беременности (I, II или III триместр), тяжести заболевания (выраженность панцитопении) и наличия осложнений, как правило сопровождающих течение АА (анемический, геморрагический синдромы и инфекции). Беременность при ремиссии АА или при рефрактерности к проводимой терапии может сопровождаться развитием рецидива АА либо прогрессирующей отрицательной динамикой гематологических показателей. Успешное ведение беременности при АА требует четкого взаимодействия гематологов, акушеров, трансфузиологов и неонатологов [1, 2].

В основе патогенеза АА лежат нарушения иммунной регуляции кроветворения, которые приводят к деструкции гемопоэтических клеток-предшественниц и развитию костномозговой недостаточности [3, 4]. Перестройка иммунной и эндокринной систем при беременности, позволяющая сохранить толерантность иммунной системы матери к антигенам плода, изучается. Предполагается, что во время беременности материнская иммунная система перестраивается с провоспалительного ответа Th1/Th17 типа на Th2/T-reg клеточный ответ, способствуя развитию толерантности и успешному вынашиванию плода, который является для матери аллотрансплантатом вследствие присутствия антигенов отца [5, 6]. При АА нарушается соотношение различных Т-клеточных субпопуляций, в частности, происходит снижение функциональной активности и уменьшение количества Т-регуляторных (T-reg) клеток [7]. Обсуждается возможная связь между нарушениями гормональной регуляции, имеющими место при беременности, и аплазией костного мозга [5]. Однако неизвестно, связаны ли эти изменения с развитием костномозговой недостаточности при беременности либо связи с патогенезом АА и беременностью нет. В ряде случаев появление панцитопенического синдрома на фоне беременности может быть связано с АА, которая не была диагностирована до наступления беременности. В редких случаях описано восстановление костномозгового кроветворения после родоразрешения [5].

Диагностика апластической анемии во время беременности

Беременность у здоровых женщин может протекать с умеренной анемией и незначительной тромбоцитопенией ($> 100,0 \times 10^9/\text{л}$) [5]. При снижении этих показателей (концентрация гемоглобина $< 100,0 \text{ г/л}$, тромбоциты $< 100,0 \times 10^9/\text{л}$) на фоне беременности необходимо обследование для исключения сопутствующего заболевания, в том числе и АА. Появление и нарастание панцитопении при беременности требуют особого внимания и тщательного обследования гематолога и акушера.

Диагноз АА устанавливается на основании общепринятых критериев: анемия (концентрация гемоглобина $< 110,0 \text{ г/л}$), нейтропения ($< 2,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения ($< 100,0 \times 10^9/\text{л}$), а также по данным анализов периферической крови, результатам стеральной пункции (гипоклеточный костный мозг, отсутствие или значительное снижение количества мегакариоцитов) и трепанобиопсии (преобладание жирового костного мозга, отсутствие фиброза и миелодисплазии) [8]. Решение о возможности выполнения трепанобиопсии гематологи принима-

ют совместно с акушерами с учетом срока беременности, глубины панцитопении и выраженности геморрагического синдрома. В то же время для подтверждения диагноза АА необходимо гистологическое исследование.

Дифференциальный диагноз при подозрении на АА проводится согласно алгоритму обследования, представленному в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению апластической анемии» [8]. В зависимости от выраженности трехростковой цитопении выделяют нетяжелую, тяжелую и свертжтельную АА [8].

При развитии АА у беременных достаточно часто (у трети больных) может наблюдаться двухростковая цитопения (анемия и тромбоцитопения) с нормальным или умеренно сниженным количеством нейтрофилов [5, 9]. При диагностировании АА на фоне беременности осложнения, как правило, бывают связаны с проявлениями анемического синдрома, кровотечениями и кровоизлияниями различной локализации, инфекциями (бактериальными, вирусными, грибковыми) [1, 8, 9]. Клиническая ситуация может осложняться развитием преэклампсии/ эклампсии, маточными кровотечениями в предродовом периоде, во время родов и послеродовом периоде, преждевременными родами, внутриутробной смертью плода, сепсисом у матери и у ребенка [9, 10].

У 60—70% больных АА протекает с ПНГ клоном (клон пароксизмальной ночной гематурии). ПНГ-клон представляет собой клетки, которые являются потомками стволовой кроветворной клетки с мутацией гена *PIGA*, в результате которой нарушается *экспрессия мембранных белков, в том числе защищающих клетки от разрушения белками системы комплемента* [11]. В подобной ситуации наряду с симптомами костномозговой недостаточности бывают проявления внутрисосудистого гемолиза. Под воздействием провоцирующих факторов, таких как инфекции, может развиваться гемолитический криз. В случаях беременности у больных АА, протекающей с ПНГ синдромом, особую опасность представляют также тромбозы различной локализации [11, 12].

ПНГ клон выявляют методом проточной цитометрии, определяют экспрессию CD55 и CD59 на эритроцитах, CD24/FLAER на гранулоцитах и CD14/FLAER на моноцитах периферической крови [11]. Размер ПНГ клона может варьировать от менее 1% (минорные клоны) до 90% и выше. От размера клона зависит выраженность клинических проявлений внутрисосудистого гемолиза и риск развития тромботических осложнений.

Принципы терапии апластической анемии во время беременности

Современные протоколы лечения больных АА включают в себя комбинированную иммуносупрессивную терапию (ИСТ) антитимоцитарным глобулином (АТГ), циклоспорином и/или трансплантацией костного мозга (ТКМ). Указанная стратегия ведения больных АА высокоэффективна и позволяет получить положительный ответ у 80—90% больных [1,8]. Однако эти терапевтические подходы не рекомендуются при сочетании АА и беременности из-за высокого риска развития тяжелых осложнений и токсического влияния на плод иммуносупрессивных режимов [1, 2, 5]. Исключение составляет терапия циклоспорином, назначение которого может быть рекомендовано в II триместре беременности, на сроке после 19—20 недель беременности в случае появления необходимости выполнения трансфузий компонентов крови [2, 5, 9].

Как показали клинические исследования последних лет, включение агониста тромбоцетиновых рецепторов элтромбопага в программу лечения больных АА позволяет улучшить результаты ИСТ у большинства больных, получить стабильное гематологическое улучшение и ремиссию заболевания [13, 14]. Элтромбопаг может быть эффективен как в сочетании с циклоспорином, так и при монотерапии. В литературе представлены результаты клинических исследований, указывающие на возможность и безопасность использования элтромбопага у беременных женщин, страдающих ИТП [15,16]. Однако данные клинических исследований по эффективности и безопасности применения элтромбопага при лечении больных АА в период беременности отсутствуют. Опубликованы единичные случаи использования этого препарата при сочетании АА с беременностью [5, 10, 15]. Каких-либо серьезных осложнений при применении элтромбопага в период беременности ни у матери, ни у плода отмечено не было. Однако описано снижение веса плода при применении элтромбопага во время беременности [15].

Целесообразным и достаточно эффективным, с учетом показаний к назначению, является применение в период беременности ингибиторов комплемента (экулизумаб — моноклональное антитело к C5-компоненту комплемента) в случаях сочетания беременности с АА, протекающей с ПНГ-синдромом и выраженными проявлениями внутрисосудистого гемолиза [11, 12].

Основным методом лечения остается заместительная терапия трансфузиями эритроцитарной взвеси и тромбоконцентрата. Показа-

ниями к проведению гемотрансфузий является снижение концентрации гемоглобина $< 80\text{--}100$ г/л и количества тромбоцитов $< 20,0\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$ [1, 2]. С целью снижения риска развития аллосенсибилизации к донорским эритроцитам и тромбоцитам рекомендуется проведение гемотрансфузий с индивидуальным подбором доноров по эритроцитарным, лейкоцитарным и тромбоцитарным антигенам.

Выбор antimicrobных препаратов при развитии инфекционных осложнений должен проводиться с учетом потенциального риска их применения при беременности (прил. 1, табл. 2).

Следует отметить, что решение вопроса о сохранении беременности и выборе метода лечения должно осуществляться коллегиально, при участии гематологов, акушеров и других специалистов мультидисциплинарной команды, а также с учетом мнения больной и ее желания сохранить беременность.

Метод и время родоразрешения (самостоятельные роды или кесарево сечение) должны быть выбраны с учетом акушерских и гематологических показаний и противопоказаний. В случаях наличия гематологических и/или акушерских противопоказаний к самостоятельным родам (в экстренных ситуациях, при тяжелой и сверхтяжелой АА, при инфекционных и геморрагических осложнениях) рекомендуется выполнение кесарева сечения. При этом на всех этапах операции или самостоятельных родов должна быть обеспечена полноценная заместительная гемоконцентратная терапия [2, 5]. Целевые рекомендованные значения показателей тромбоцитов до и во время оперативного родоразрешения составляют $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина — ≥ 80 г/л. В случае развития геморрагического синдрома необходимо выполнять трансфузии тромбоконцентрата и при более высоких показателях тромбоцитов.

После родоразрешения, как правило, сохраняется необходимость лечения АА. Выбор метода терапии зависит от тяжести АА, сохраняющейся зависимости от трансфузий компонентов крови, наличия инфекционных осложнений, а также возможности проведения таких методов лечения как ТКМ или комбинированная ИСТ [1, 5, 8].

Опыт ведения беременных с апластической анемией в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

В течение 10 лет (2012—2023) под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было 16 беременных женщин с АА. Медиана возраста на момент диагностирования АА составила 25 лет (18—33 года). С нетяжелой АА было 12 больных, с тяжелой АА — 4 больных.

У 6 из 16 больных диагноз приобретенной АА был установлен на фоне беременности. Медиана срока гестации на момент установки диагноза АА составила 21 неделю (8—35 недель). У 7 из 16 беременность наступила при полной ремиссии после комбинированной ИСТ с применением АТГ и циклоспорина, и у 3 из 16 — в состоянии рефрактерного течения АА и отсутствия ответа на ИСТ.

В исходе беременности у 15 из 16 больных родились здоровые дети. Родоразрешение проводилось преимущественно путем кесарева сечения. Естественные роды были у женщин в полной ремиссии и снятых с терапии. Выполнен один аборт на ранних сроках (12 недель), ввиду развития рецидива АА на фоне проводимой терапии циклоспорином.

Одна больная погибла в результате развития инфекционных осложнений на фоне рефрактерного к ИСТ течения тяжелой АА уже после оперативного родоразрешения.

Трем больным с 21—22-й недели гестации проводилась терапия циклоспорином, на фоне чего уменьшалась частота трансфузий компонентами крови.

В отличие от женщин, у которых АА диагностирована во время беременности, планировать беременность уже с установленным диагнозом АА необходимо осознанно, в состоянии полной ремиссии и после отмены ИСТ. В таком случае можно избежать развития рецидива и потребности в гемотрансфузионной терапии. В нашей когорте больных — у женщин в ремиссии АА — беременность протекала без осложнений. Однако рецидив АА и возврат к трансфузионной зависимости развились у всех 3 больных с беременностью, наступившей вне ремиссии.

Необходим индивидуальный подход к каждой беременной больной с АА, требующий слаженной работы мультидисциплинарной команды врачей, для обеспечения оптимальной трансфузионной поддержки, а также с целью учета клинических особенностей и характеристик (включая акушерские, гинекологические) в каждом случае.

Литература

1. Killick S, Bown N, Cavenagh J et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2016; 172(2):187—207. DOI: 10.1111/bjh.13853.
2. Riveros-Perez E, Hermesch A, Barbour L et al. Aplastic anemia during pregnancy: a review of obstetric and anesthetic considerations. *Int J Womens Health* 2018; 10:117—125. DOI: 10.2147/IJWH.S149683.
3. Luzzatto L, Risitano AM. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2018; 182(6):758—776. DOI: 10.1111/bjh.15443.

4. Young N. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013(1):76—81. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.76.
5. Jaime-Pérez JC, González-Treviño M, Gómez-Almaguer D. Pregnancy-associated aplastic anemia: a case-based review. *Expert Rev Hematol* 2021; 14(2):175—184. DOI: 10.1080/17474086.2021.1875816.
6. Borba V, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Exacerbations of autoimmune diseases during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(6):101321. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101321.
7. Yan L, Fu R, Liu H et al. Abnormal quantity and function of regulatory T cells in peripheral blood of patients with severe aplastic anemia. *Cell Immunol* 2015; 296(2):95—105. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.04.001.
8. Михайлова Е. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). *Гематология и трансфузиология* 2020; 65(2):208—226. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226.
9. McGowan K, Malinowski A, Schuh A et al. Aplastic anaemia in pregnancy — a single centre, North American series. *Br J Haematol* 2019; 184(3):436—439. DOI: 10.1111/bjh.15654.
10. Kawabata I, Yokote R, Kasano S et al. Preeclampsia in a pregnant woman with severe aplastic anemia: A case report. *Clin Case Rep* 2022; 10(12):e6789. DOI: 10.1002/ccr3.6789.
11. Савченко В. Г., Лукина Е. А., Михайлова Е. А. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Гематология и трансфузиология* 2022; 67(3):426—439. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439.
12. Alashkar F, Saner H, Vance C et al. Pregnancy in classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A high-risk constellation. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7:543372. DOI: 10.3389/fmed.2020.543372.
13. Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F et al. Addition of eltrombopag to immunosuppressive therapy in patients with newly diagnosed aplastic anemia. *Cancer* 2018; 124(21):4192—4201. DOI: 10.1002/cncr.31658.
14. Desmond R, Townsley M, Dumitriu B et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood* 2014; 123(12):1818—1825. DOI: 10.1182/blood-2013-10-534743.
15. Suminaga Y, Chigusa Y, Kondo T et al. Aplastic anemia treated with eltrombopag during pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2022; 2022:5889427. DOI: 10.1155/2022/5889427.
16. Agarwal N, Mangla A. Thrombopoietin receptor agonist for treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy: a narrative review. *Ther Adv Hematol* 2021; 12:20406207211001139. DOI: 10.1177/20406207211001139.

Глава 15. Первичная иммунная тромбоцитопения и беременность

Синдром тромбоцитопении регистрируется у 5—10% беременных женщин и бывает обусловлен рядом причин как гематологического, так и негематологического свойства [1]. Среднее содержание тромбоцитов у беременных женщин ниже, чем у небеременных. Снижение этого показателя примерно на 10% во вторую половину беременности определяется гемодилюцией, повышенной активацией и клиренсом тромбоцитов, а также секвестрацией тромбоцитов в плаценте [2]. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) во время беременности дебютирует у 1 из 10 000 женщин. У беременных с ИТП в анамнезе может развиваться рецидив или обострение заболевания [1, 3].

Тромбоцитопения ниже $80,0 \times 10^9/\text{л}$ у беременной требует проведения комплексного обследования (по алгоритму для ИТП) для дифференциальной диагностики между ИТП и следующими заболеваниями и состояниями у беременных [1, 4, 5]:

- гестационная тромбоцитопения;
- преэклампсия;
- HELLP-синдром;
- бактериальные инфекции;
- вирусные инфекции (ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, инфекции, вызванные вирусом Эпштейна—Барр, цитомегаловирусом);

- тромбоцитопения потребления вследствие ДВС-синдрома;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП);
- гемолитико-уремический синдром (ГУС);
- системная красная волчанка (СКВ);
- антифосфолипидный синдром (АФС);
- лекарственная тромбоцитопения;
- болезнь фон Виллебранда типа IIВ;
- наследственные тромбоцитопатии;
- заболевания системы кроветворения.

Особые указания по дифференциальному диагнозу тромбоцитопении во время беременности

Алгоритм диагностического обследования беременных с тромбоцитопенией сходен с таковым для всех пациентов с ИТП, однако дифференциальный диагноз включает заболевания, которые наблюдаются только во время беременности, например гестационную тромбоцитопению, преэклампсию/эклампсию, HELLP-синдром.

Гестационная тромбоцитопения обнаруживается примерно у 10% женщин, при этом количество тромбоцитов обычно не снижается ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$, очень редко — ниже $80,0 \times 10^9/\text{л}$. Она регистрируется на поздних сроках беременности, в большинстве случаев самостоятельно купируется после родов, лечения не требует и не опасна развитием тромбоцитопении у новорожденных [2, 6, 7].

ИТП на поздних сроках гестации трудно отличить от иных тромбоцитопений, но при ИТП количество тромбоцитов чаще ниже регистрируемого при гестационной тромбоцитопении. Диагноз ИТП у беременных женщин ставят путем исключения других патологий на основании анамнестических данных, результатов физикального обследования и стандартного для ИТП комплекса лабораторных исследований.

Однако при дифференциальной диагностике тромбоцитопений у беременных необходимо уделять особое внимание исключению микроангиопатических и коагулопатических расстройств, а также поражения печени при беременности, что требует проведения дополнительного обследования [8—10].

Морфологическое исследование мазка периферической крови необходимо для исключения тромботической микроангиопатии (ТТП, ГУС), сопровождающейся фрагментацией эритроцитов (шизоцитоз); сочетание коагуляционных нарушений (ДВС-синдром), повреждения паренхимы печени (повышение активности трансаминаз) и гемолиза может указывать на другое патологическое состояние — HELLP-синд-

ром. Дополнительные лабораторные исследования (табл. 1), в том числе для исключения СКВ и АФС, следует проводить выборочно, основываясь на истории тромбоцитопений, кровотечениях, тромбоза и/или отягощенного акушерского анамнеза (потеря плода), а также принимая во внимание другие клинические и лабораторные данные [8—11].

Таблица 1. Рекомендуемые исследования при тромбоцитопении во время беременности

Название исследования	Обоснование необходимости теста
ОАК с морфологией тромбоцитов по мазку периферической крови	При макротромбоцитопении —исключение наследственных тромбоцитопений. Отягощенный семейный анамнез и изменение морфологии тромбоцитов — исследования функциональной активности тромбоцитов (агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомидином и иммунофенотипирование тромбоцитов), генетическое тестирование на наследственную тромбоцитопению, исключение болезни фон Виллебранда типа ПВ. Обнаружение шизоцитов указывает на микроангиопатию при гемолизе
Ретикулоциты	Ретикулоцитоз при гемолизе, HELLP-синдроме
Скрининговая коагулограмма (ПВ или АЧТВ, фибриноген)	Удлинение АЧТВ при наличии тромбозов и/или замершей беременности в анамнезе — подозрение на АФС, необходимы тесты для исключения (антитела к кардиолипинам, антитела к бета-2-гликопротеину, волчаночный антикоагулянт)
Печеночные пробы (билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ)	Исключение гемолиза (билирубин, ЛДГ). При повышении активности ферментов печени и гемолизе — подозрение на HELLP-синдром
Показатели функции щитовидной железы (ТТГ, Т3 и Т4) и антитела к тиреопероксидазе	Исключение патологии щитовидной железы и аутоиммунный тиреоидит
ВИЧ, гепатиты С, В	Исключение ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С
Активность металлопротеазы ADAMTS13	ГУС и ТТП могут впервые регистрироваться во время беременности Исключение атипичного ГУС с аутоантителами к компонентам комплемента
Антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину, волчаночный антикоагулянт	Исключение системных заболеваний соединительной ткани (СКВ и др.)
Тесты на <i>Helicobacter pylori</i>	Проводятся при анамнезе тромбоцитопении до беременности

Таблица 1 (окончание). Рекомендуемые исследования при тромбоцитопении во время беременности

Название исследования	Обоснование необходимости теста
Иммуноглобулины сыворотки крови	Количественное определение иммуноглобулинов следует проводить больным с тромбозами или потерей плода в анамнезе и для исключения первичного иммунодефицита
Антитромбоцитарные антитела	Наличие антитромбоцитарных антител не позволяет прогнозировать уровень тромбоцитов у новорожденного
Исследование костного мозга	Исследование костного мозга не рекомендуется, если отсутствуют атипичные признаки

Дифференциальный диагноз ИТП с жизнеугрожающими состояниями в акушерстве

Во время беременности возможно развитие любой формы патологии, сопровождающейся тромбоцитопенией. Учитывая отсутствие единого подтверждающего теста для ИТП, на этапе диагностики впервые выявленной тромбоцитопении у беременных важно в первую очередь исключить жизнеугрожающие осложнения, требующие проведения urgentных терапевтических мероприятий.

Своевременность диагностики осложнений беременности, сопровождающихся ТМА, чрезвычайно важна ввиду значительного повышения риска материнской смертности [12, 13]. В частности, одной из причин смертей, связанных с беременностью, является такое осложнение, как преэклампсия. Преэклампсия— это мультисистемное патологическое состояние, возникающее после 20-й недели беременности и характеризующееся прогрессирующей артериальной гипертензией с протеинурией 0,3 г/сут и выше. Тяжелая преэклампсия и HELLP-синдром сопровождаются тромбоцитопенией вследствие ТМА. В настоящее время не существует патогенетического терапевтического подхода при преэклампсии, и единственным методом лечения является родоразрешение [12—14]. Основными причинами материнской смерти в случае своевременно выполненного родоразрешения являются уже так называемые «имитаторы преэклампсии», состояния, клинически и лабораторно схожие с преэклампсией, однако имеющие другие причины, а соответственно, требующие иных терапевтических подходов [13]. Клинико-лабораторной особенностью любой ТМА во время беременности является тромбоцитопения (менее $150,0 \times 10^9/\text{л}$ или снижение количества тромбоцитов более чем на 25% от исходного) в сочетании с микроангиопатической гемолитической анемией (повышение актив-

ности ЛДГ, снижение уровня гемоглобина, шизоцитоз). При HELLP-синдроме данный симптомокомплекс усугубляется нарастанием активности трансаминаз. Клинически данные состояния характеризуются полиорганной дисфункцией вследствие микрососудистых тромбозов. Объем вовлечения разных органов и систем может быть различным, наиболее часто поражаются почки и ЦНС [14, 15]. Основные виды ТМА включают ТТП, катастрофический АФС и атипичный ГУС. Эти состояния могут возникнуть как вне беременности, так и на ее фоне. В ряде случаев триггером развития, к примеру, атипичного ГУС может явиться преэклампсия. В любом случае для обеспечения максимально возможно благоприятных исходов требуется скорейшее уточнение вида ТМА. Для этого исследуется содержание в крови металлопротеазы ADAMTS13 (обнаружение активности ADAMTS13 в плазме крови менее 10 % является основанием для диагностики ТТП) и антифосфолипидных антител (IgM, IgG к кардиолипину и к бета-2-гликопротеину, волчаночный антикоагулянт). При наличии положительного теста на антифосфолипидные антитела при ТМА данное состояние рассматривается как катастрофический АФС [16]. При отрицательном результате и отсутствии дефицита ADAMTS13 у роженицы с прогрессирующими клинико-лабораторными признаками ТМА диагностируется атипичный ГУС.

Важность полноты и своевременности диагностических мероприятий состоит в определении прецизионной терапии, которая отличается в зависимости от нозологии. При развитии любого вида ТМА в отсутствие адекватного терапевтического воздействия риск неблагоприятных исходов беременности как для матери, так и для плода чрезвычайно высок. При дифференциальной диагностике тромбоцитопении во время беременности необходимо учитывать болезнь фон Виллебранда типа ПВ, особенно если в анамнезе пациентки или родственников зафиксированы аномальные кровотечения, или лечение ИТП не принесло результата. Своевременно установленный диагноз, проводимые лечебные и профилактические мероприятия позволяют избежать осложнений во время родов у беременных с ТТП [17, 18].

Ведение беременности у женщин с ИТП

Беременность больным ИТП не противопоказана, но должна протекать в состоянии клинической компенсации ИТП (отсутствие геморрагического синдрома и количество тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$), достигнутой на предыдущих этапах терапии. При ИТП нельзя прерывать беременность без акушерских показаний только из-за тромбоцитопении и геморрагического синдрома [10, 11].

Все женщины с ИТП и другими тромбоцитопениями должны находиться под совместным наблюдением у гематолога и гинеколога, а перед родами — у акушера и анестезиолога. В процессе наблюдения на первый план выходит акушерский статус, затем состояние беременной (геморрагический синдром, количество тромбоцитов, сопутствующие заболевания) [1, 10].

На протяжении почти всего периода беременности безопасным считается стабильный уровень тромбоцитов не менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$, если нет геморрагического синдрома и не планируются какие-либо вмешательства [10, 19, 20]. В конце III триместра и в родах тромбоциты следует поддерживать на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитопения может сохраняться после родов, в связи с чем требуется тщательный контроль, особенно за женщинами, перенесшими спленэктомию. Частота динамического наблюдения беременной с тромбоцитопенией определяется клиническим состоянием пациентки и возрастает со сроком беременности. При гестационной тромбоцитопении и ИТП в I и II триместрах беременности периодичность наблюдения у гинеколога и мониторинг показателей крови — должны составлять 1 раз в месяц, после 28-й недели — 1 раз в 2 недели, а после 36-й недели беременности — еженедельно [9, 10].

В случае беременности у женщин с ИТП в состоянии ремиссии или клинической компенсации следует проводить только динамическое наблюдение. Женщинам с тяжелой резистентной формой ИТП необходимо лечение до беременности, а планировать наступление беременности нужно на период ремиссии или клинико-гематологической компенсации [10, 11].

Показания к терапии беременных с ИТП

Цель терапии — повышение количества тромбоцитов до минимального уровня, обеспечивающего безопасность вынашивания и родоразрешения.

Показания к назначению терапии:

- геморрагический синдром различной степени выраженности;
- тромбоцитопения менее $20\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома.

При количестве тромбоцитов $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома показано активное динамическое наблюдение [10, 11].

Лечение беременных с ИТП

Препараты, применяемые для терапии беременных с ИТП, те же, что и у женщин без беременности: глюкокортикоиды в различных дозировках, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), их сочетание, спленэктомия, которая проводится редко в II триместре путем лапароскопического доступа с предварительной вакцинацией в соответствии с национальными рекомендациями [10–11].

В I и II триместрах беременности у женщин с впервые диагностированной ИТП и при рецидивах предпочтительными препаратами являются ВВИГ и глюкокортикоиды. ВВИГ повышает уровень тромбоцитов быстрее, чем глюкокортикоиды, однако часто вызывает лишь временный эффект, поэтому назначается для срочного повышения уровня тромбоцитов во время кровотечения или родов. В отдельных случаях требуется введение ВВИГ для поддержания безопасного уровня тромбоцитов на протяжении всей беременности и особенно при подготовке к родам, когда необходимо быстро повысить уровень тромбоцитов [19–22].

ВВИГ вводят в однократной дозе 400 мг/кг, суммарная доза определяется эффектом, количество введений варьирует от 2 до 5. Глюкокортикоиды назначают в дозе 0,5 мг/кг/сут внутрь с дальнейшей коррекцией дозы до минимальной с целью купирования геморрагического синдрома и повышения количества тромбоцитов до безопасного уровня — $30,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше. В II триместре беременности в качестве экстренной помощи при неэффективности ВВИГ и глюкокортикоидов возможно проведение лапароскопической спленэктомии [9, 11, 23, 24].

Сохранение или усугубление тромбоцитопении в III триместре и непосредственно перед родоразрешением требует интенсификации программ терапии: введение ВВИГ в курсовой дозе 2 г/кг, распределенной на 2–5 инфузий, или глюкокортикоидная терапия средними или малыми дозами короткими курсами. Спленэктомия в этот период неприемима [10].

По результатам некоторых исследований установлена эффективность и хорошая переносимость внутривенного анти-Rh0(D)-иммуноглобулина у Rh-положительных женщин, которым не проводилась спленэктомия, однако эта терапия связана с потенциальным риском гемолиза у беременной женщины или плода [25].

Ведение беременных женщин с ИТП с резистентностью к начальной терапии

Пациенткам с резистентностью к начальной монотерапии или снижением уровня тромбоцитов ниже $30,0 \times 10^9/\text{л}$, несмотря на проводимое лечение, рекомендуется комбинированная терапия: высокие дозы метилпреднизолона в сочетании с ВВИГ или азатиоприном. Циклоспорин и азатиоприн безопасно применяют у беременных женщин с ортотопическими трансплантатами органов [26, 27]. Данные препараты могут быть эффективны у пациентов с ИТП, рефрактерных к другим вариантам терапии, однако уровень тромбоцитов повышается отсроченно — спустя несколько недель.

Согласно современным международным рекомендациям, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов можно рассматривать как вариант терапии на поздних сроках беременности, когда другие варианты терапии неэффективны [11, 28, 29].

Ритуксимаб применяется до и во время беременности, однако лечение данным препаратом связано с риском перинатальной и неонатальной иммуносупрессий и инфекций [30].

Лечение другими иммунодепрессантами, включая растительные алкалоиды и микофенолата мофетил, связано с риском тератогенности, в связи с чем запрещено при беременности [31].

При увеличении кровопотери в родах или ближайшем послеродовом периоде в 1,5 раза больше физиологической и при отсроченных кровотечениях показана сочетанная терапия ВВИГ и глюкокортикоидами, а также введение свежезамороженной плазмы (СЗП) в объеме не менее 1000 мл [9, 10].

При наличии дополнительных факторов риска развития тромбозов у беременных с тромбоцитопениями, например при АФС, и необходимости проведения антикоагулянтной терапии с целью профилактики венозных тромбозов тромбоциты рекомендуется поддерживать на уровне выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$.

Применение НПВС противопоказано для послеродовой или послеоперационной анальгезии у женщин с уровнем тромбоцитов менее $70,0 \times 10^9/\text{л}$ в связи с повышенным риском геморрагических осложнений.

Алгоритм ведения беременности и родов при ИТП представлен табл. 2.

Выбор способа родоразрешения

Способ родоразрешения определяется акушерскими, а не гематологическими показаниями [10, 11]. Для нормального родоразрешения без кровопотери необходимо количество тромбоцитов выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$. ИТП при беременности не является противопоказанием для проведения кесарева сечения при уровне тромбоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$ [1, 11].

Обезболивание

Эпидуральная анестезия возможна при количестве тромбоцитов выше $80,0 \times 10^9/\text{л}$. До проведения анестезии необходимы тщательный сбор анамнеза с уточнением проявлений геморрагического синдрома и оценка показателей коагулограммы (включая ПВ, АЧТВ и уровень фибриногена) [32].

Оптимальная схема ведения родов должна быть основана на акушерских показаниях.

Таблица 2. Алгоритм ведения беременности и родов у больных ИТП

I триместр		
Отсутствие геморрагического синдрома, количество тромбоцитов $> 30,0 \times 10^9/\text{л}$	Геморрагический синдром или количество тромбоцитов $< 30,0 \times 10^9/\text{л}$	
Динамическое наблюдение	ВВИГ, 0,4 г/кг — от 2—5 введений до максимальной дозы 2 г/кг. Глюкокортикоиды, 0,5 мг/кг или малые дозы 10—30 мг преднизолона в сутки внутрь	
II триместр		
Отсутствие геморрагического синдрома, количество тромбоцитов $> 30,0 \times 10^9/\text{л}$	Геморрагический синдром или количество тромбоцитов $< 30,0 \times 10^9/\text{л}$	Кровотечение
Динамическое наблюдение	ВВИГ, 0,4 г/кг — от 2—5 введений до максимальной курсовой дозы 2 г/кг. Глюкокортикоиды, 0,5 мг/кг или малые дозы 10—30 мг преднизолона в сутки внутрь	ВВИГ, курсовая доза 2 г/кг (за 2 введения). Глюкокортикоиды, пульс-терапия: метилпреднизолон, 500 мг в/в, 3 введения, или дексаметазон, 40 мг в/в, 4 введения. ВВИГ + глюкокортикоиды. Спленэктомия (лапароскопическая)

Таблица 2 (окончание). Алгоритм ведения беременности и родов у больных ИТП

III триместр			
Отсутствие геморрагического синдрома	Геморрагический синдром или количество тромбоцитов $< 30,0 \times 10^9/\text{л}$	Перед родоразрешением	Кровотечение
Динамическое наблюдение	ВВИГ, 0,4 г/кг — 2—5 введений до купирования геморрагического синдрома. Глюкокортикоиды, 0,5 мг/кг или малые дозы 10—30 мг преднизолона в сутки внутрь	Интенсификация программ: ВВИГ, 2 г/кг (курсовая доза). Глюкокортикоиды, пульс-терапия: метилпреднизолон, 500 мг в/в, 3 введения, или дексаметазон, 40 мг в/в, 4 введения. ВВИГ + глюкокортикоиды + агонисты тромбоцитарных рецепторов	ВВИГ. Глюкокортикоиды, пульс-терапия: метилпреднизолон, 500 мг в/в, 3 введения, или дексаметазон, 40 мг в/в, 4 введения. ВВИГ + глюкокортикоиды. СЗП, ≥ 1 л. Переливание тромбоконцентрата
Роды			
Геморрагический синдром или количество тромбоцитов $< 50,0 \times 10^9/\text{л}$ (перед родоразрешением)			
ВВИГ. Глюкокортикоиды парентерально. ВВИГ + глюкокортикоиды. СЗП, ≥ 1 л. Переливание тромбоконцентрата			

Риск развития тромбоцитопении у новорожденного. Кормление ребенка

У 10% матерей с ИТП рождается ребенок с количеством тромбоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$, а у 5% — с более глубокой тромбоцитопенией — менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$. Тем не менее внутричерепные кровоизлияния фиксируются редко — в 0—1,5% случаев [1, 11]. В настоящее время четких критериев прогноза не существует, и развитие тромбоцитопении у новорожденного непредсказуемо ни по количеству тромбоцитов, ни по уровню антитромбоцитарных антител у матери.

Наиболее вероятной причиной развития тромбоцитопении у новорожденного является проникновение антитромбоцитарных антител матери, содержащихся в грудном молоке, в кровь ребенка с последую-

шей деструкцией тромбоцитов. В пользу иммунного характера тромбоцитопении новорожденного свидетельствует повышение уровня тромбоцитов у ребенка после отмены грудного вскармливания на несколько дней [33, 34].

Таким образом, при сохранении тромбоцитопении в течение 1-й недели у новорожденных от матерей с ИТП показано прекращение грудного вскармливания. Единственным признанным в настоящее время фактором прогноза тромбоцитопении у новорожденного является наличие тромбоцитопении у предыдущего ребенка.

Консультирование беременных с диагнозом ИТП и женщин с ИТП, развивившейся во время беременности

Женщины детородного возраста с ИТП должны быть информированы о том, что ИТП практически не является противопоказанием к беременности, но для благополучного вынашивания и родоразрешения они должны быть под постоянным наблюдением специалистов и соблюдать все предписания врачей.

Ведением женщин с ИТП, желающих забеременеть, и беременных с впервые диагностированной и хронической ИТП должны совместно заниматься акушер-гинеколог, имеющий опыт ведения беременностей высокого риска, и гематолог, имеющий опыт ведения пациентов с ИТП.

Литература

1. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013; 121(1):38–47. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448944.
2. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR et al. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med* 2018; 379(1):32–43.
3. Care A, Pavord S, Knight M, Alfirevic Z. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG* 2018; 125(5):604–612.
4. Provan D, Stasi R, Newland AS et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2):168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16):4190–4207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
6. Kasai J, Aoki S, Kamiya N et al. Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41(1):44–49.

7. Wang X, Xu Y, Luo W et al. Thrombocytopenia in pregnancy with different diagnoses: differential clinical features, treatments, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(29):e7561.
8. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol* 2014; 166(6):929–935.
9. Ковалева Л. Г., Пустовая Е. И., Сафонова Т. И. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа. — М.: Нью-Мун; 2014.
10. Меликян А. Л., Пустовая Е. И., Цветаева Н. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология* 2017; 62(1-S1):25–60. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1–60.
11. Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(22):3780–3817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896.
12. George JN, Nester C, McIntosh J. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015:644–648.
13. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. *Transfus Apher Sci* 2016; 54:199–202.
14. Кирсанова Т. В., Виноградова М. А., Федорова Т. А. Имитаторы тяжелой преэклампсии и HELLP синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью. *Акушерство и гинекология* 2016; 12:5–14.
15. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens* 2018; 12:29–34. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.02.007.
16. Решетняк Т. М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления. *Научно-практическая ревматология* 2014; 52:56–71.
17. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French National Registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 2016; 3(5):e237–245. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
18. Галстян Г. М., Шмаков Р. Г., Клебанова Е. Е., Троицкая В. В., Двирных В. Н., Сурин В. Л., Пшеничникова О. С., Познякова Ю. М., Полушкина Е. С., Гапонова Т. В., Мамлеева С. Ю., Пырегов А. В., Рогачевский О. В., Сысоева Е. П., Цветаева Н. В. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных: родоразрешать нельзя прерывать. Где поставить запятую? *Гематология и трансфузиология* 2021; 67(1):42–61. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61.

19. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitaine F et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol* 2014; 166(6):929–935.
20. Sun D, Shehata N, Ye XY et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2016; 128(10):1329–1335.
21. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(23):3829–3866. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
22. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR et al. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med* 2018; 379(1):32–43.
23. Reese JA, Peck JD, Yu Z et al. Platelet sequestration and consumption in the placental intervillous space contribute to lower platelet counts during pregnancy. *Am J Hematol* 2019; 94(1):E8–E11.
24. Zhang X, Zhao Y, Li X et al. Thrombopoietin: a potential diagnostic indicator of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Oncotarget* 2016; 7(7):7489–7496.
25. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 123(1):142–146.
26. Nataraj A, Pupco A, Bozzo P, Koren G. Safety of azathioprine use during pregnancy. *Can Fam Physician* 2011; 57(12):1401–1402.
27. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf* 2013; 36(5):279–294.
28. Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 2 suppl 1):481–483.
29. Ferreira IJMCF, Sousa F, Vasco EM et al. Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with eltrombopag — a case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018; 47(8):405–408.
30. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117(5):1499–1506.
31. Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M. Vinca alkaloids. *Int J Prev Med* 2013; 4(11):1231–1235.
32. Lee LO, Bateman BT, Kheterpal S et al; Multicenter Perioperative Outcomes Group Investigators. Risk of epidural hematoma after neuraxial techniques in thrombocytopenic parturients: a report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group. *Anesthesiology* 2017; 126(6):1053–1063.
33. Sharon N, Rosenberg N, Seligsohn U et al. Breast milk from immune thrombocytopenic mothers can contain anti platelet antibodies that are associated with persistent thrombocytopenia in neonates. *Blood* 2014; 124 (21):4181. DOI: 10.1182/blood.V124.21.4181.4181.
34. Hauschner H, Rosenberg N, Seligsohn U et al. Persistent neonatal thrombocytopenia can be caused by IgA antiplatelet antibodies in breast milk of immune thrombocytopenic mothers. *Blood* 2015; 126:661. DOI: 10.1182/blood-2014-12-614446.

Глава 16.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и беременность

Введение

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — орфанное заболевание, проявляющееся неиммунной тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем. В основе патогенеза ТТП лежит функциональный или количественный дефицит металлопротеиназы ADAMTS13, расщепляющей высокомолекулярный фактор фон Виллебранда.

Диагноз ТТП устанавливают при выявлении в плазме крови активности ADAMTS13 $< 10\%$. Причинами низкой активности ADAMTS13 могут быть нарушение секреции либо функции этого фермента в результате мутации гена *ADAMTS13* при *врожденной ТТП* (синдром Апшоу—Шульмана) либо выработка антител, ингибирующих ADAMTS13, при *приобретенной ТТП* [1, 2]. К развитию ТТП приводят различные этиологические факторы, среди которых могут быть инфекция, аутоиммунные и онкологические заболевания, травма, хирургические вмешательства, лекарственные препараты, но особенно часто в качестве возможного этиологического фактора выделяют беременность, которая может являться триггером как при наследственной, так и при приобретенной форме ТТП.

Феномен частого проявления первых симптомов ТТП во время беременности объясняется тем, что даже у здоровых женщин в II и III триместрах, а также в раннем послеродовом периоде происходит повышенное высвобождение фактора фон Виллебранда и уменьшение активности ADAMTS13. В ряде случаев активность этого фермента уменьшается во время беременности до 21–29% [3, 4]. Активность ADAMTS13 в крови может уменьшаться во время беременности и под действием эстрогенов [5]. Поэтому при имеющейся генетической предрасположенности и/или появлении антител к ADAMTS13 заболевание нередко впервые клинически проявляется у женщин именно во время беременности, причем часто — на поздних сроках беременности [6].

По данным французского государственного регистра тромботических микроангиопатий [7], среди 772 больных ТТП заболевание было ассоциировано с беременностью у 62 (8%) женщин. По данным итальянского регистра [8], беременность явилась триггером ТТП в 15 (3,9%) из 491 случая заболевания. Китайские авторы [9] выявили беременность в качестве триггера ТТП в 3,64% случаев. Согласно данным регистра штата Оклахома (США), беременные составили 13,3% (10 из 75) всех больных ТТП [10]. Поскольку беременность является триггером ТТП только у женщин, частота этого этиологического фактора, привязанная к полу больных, значительно возрастает. Среди женщин, больных ТТП, частота заболевания, ассоциированного с беременностью, составила 6,5% в Италии [8], 11,7% — во Франции, 5,7% — в Китае, 21,7% — в Оклахоме [10]. Эта частота становится еще выше, если рассматривать беременность как этиологический фактор только у женщин детородного возраста: в Оклахоме она составила 27,8% [10]. По данным российского регистра, беременность оказалась самым частым триггером ТТП в 38% всех случаев заболевания или у 55,5% женщин, больных ТТП [11]. Заболеваемость ТТП, ассоциированной с беременностью, составила 7 случаев на миллион родов в год в Израиле [12], а во Франции за два года при принятии 8909 родов ТТП была выявлена у 4 женщин, то есть в 0,04% случаев [13].

При сравнении течения ТТП у беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста установлено, что лабораторные показатели, а также частота развития тромботической микроангиопатии органов у них не различались, за исключением более частого поражения сердца у беременных с ТТП (25% против 3,3%; $p = 0,007$) и более частого летального исхода среди беременных (16,7% против 0%; $p = 0,007$) [12].

Низкая плазменная активность ADAMTS13 ассоциируется с осложненным течением беременности. Сниженная в I триместре активность

ADAMTS13 менее 25% в 2,9 раза повышает риск осложненного течения ТТП у беременных, а риск выкидыша — в 1,2 раза. Наличие антител к ADAMTS13 повышает риск осложненного течения ТТП при беременности в 6,6 раза, риск выкидыша — в 4,1 раза [14]. У беременных с приобретенной ТТП риск преэклампсии почти в 10 раз выше по сравнению с общей популяцией (3,2% против 31,3%), а риск тяжелой преэклампсии выше в 15 раз (1,2% против 18,8%) [15].

Возникновение у беременных тромбоцитопении, геморрагического синдрома, анемии, гемолиза, органной патологии нередко приводит к ошибочной диагностике HELLP-синдрома, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, преэклампсии, острой жировой дистрофии печени [16], что побуждает акушеров прервать беременность «по медицинским показаниям», особенно с учетом того факта, что причину указанных изменений не всегда удастся точно и быстро установить. Еще более драматически может складываться ситуация, если указанные симптомы впервые выявляют на поздних стадиях беременности либо сразу после экстренно выполненного родоразрешения, при недостаточном времени на диагностические процедуры. В этих случаях лишь сохранение симптоматики после родов заставляет пересмотреть диагноз.

Однако ТТП — это потенциально курабельное заболевание, и правильно выбранная тактика лечения позволяет сохранить беременность. Поздняя и ошибочная диагностика ТТП либо неверно выбранная тактика ведения беременных — это проблемы не только отечественной медицины. Во многих странах опыт диагностики и ведения беременных с ТТП невелик, имеются лишь единичные клинические наблюдения [17—22]. Согласно регистру штата Оклахомы (США) [15], с 1995 по 2013 г. наблюдали 10 женщин с ТТП, у которых было 16 беременностей. Обобщенные результаты и разработанные рекомендации по ведению беременности у женщин с ТТП имеются лишь в немногих странах [6, 14, 23—25].

Общие принципы ведения беременных с тромботической тромбоцитопенической пурпурой

При выявлении у беременной тромбоцитопении, неиммунного гемолиза, шизоцитов необходимо исследовать плазменную активность ADAMTS13. В случае определения у беременной низкой активности ADAMTS13 (< 10%) необходимо исследовать плазму на наличие ингибирующих ADAMTS13 антител. Выявление ингибирующих антител определяет тактику лечения и прогноз заболевания.

Беременные с наследственной ТТП могут получать лечение только трансфузиями плазмы, их кратность увеличивается в III триместре. Беременные с приобретенной ТТП должны получать лечение плазмообменами и глюкокортикоидными гормонами. При подозрении на ТТП оправданно экстренное начало терапии, до получения результата исследования на активность ADAMTS13.

Тактика ведения беременных с врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпурой

Врожденную ТТП следует заподозрить у больной с клиническими проявлениями тромботической микроангиопатии, у которой не определяется или имеется очень низкая активность ADAMTS13, не выявляются ингибирующие ADAMTS13 антитела, диагноз установлен в детском возрасте либо заболевание дебютировало у женщины во время первой беременности. Французские авторы [26] выявили высокую частоту врожденной формы у беременных с ТТП, в их наблюдениях эта частота составила 24%. По данным французского регистра [7], среди женщин, у которых ТТП манифестировала во время первой беременности, врожденная форма выявлялась в 45% случаев, а приобретенная — в оставшихся 55% случаев. В российской когорте больных она составила 40%, причем у всех пациенток с врожденной ТТП болезнь манифестировала во время первой беременности в II—III триместрах [11]. Это еще раз подчеркивает необходимость обязательного срочного обследования женщины с ТТП, диагностированной во время первой беременности, на наличие ингибитора ADAMTS13 и генетические мутации, поскольку от этого зависит дальнейшая тактика лечения.

Следует понимать, что при наличии мутации гена *ADAMTS13* можно не достичь энзимной ремиссии (нормализации активности ADAMTS13), а трансфузии плазмы носят заместительный характер, позволяя повысить активность ADAMTS13 до безопасных значений и достичь клинической ремиссии ТТП. Поэтому целью терапии наследственной формы ТТП является достижение, прежде всего, клинической ремиссии.

Период полужизни ADAMTS13 составляет 2—3 дня [27], при обострении требуются ежедневные трансфузии плазмы в течение 7—10 дней, чтобы достичь безопасного уровня ADAMTS13. Беременным с синдромом Апшоу—Шульмана рекомендуются [24, 25] трансфузии СЗП профилактически раз в 2 недели в дозе не менее 10 мл/кг от наступления беременности до 20-й недели, чтобы поддержать активность ADAMTS13 не менее 15% вне обострения.

Профилактические трансфузии плазмы каждые 2 недели эффективно предупреждают рецидивы ТТП [19]. Начиная с 20-й недели или в случаях, когда количество тромбоцитов остается ниже $150 \times 10^9/\text{л}$, отмечается повышение активности ЛДГ, трансфузии СЗП проводят еженедельно. Регулярные профилактические трансфузии СЗП продолжают до 6-й недели после родов [25, 28]. При этом необходимо мониторировать плазменную активность ADAMTS13. Подобная тактика, примененная у 23 женщин с врожденной ТТП, у которых было 53 беременности, позволила не допустить материнской смертности и в 37 (80%) случаях родить здорового ребенка, было 15 потерь плода [25].

При сравнении двух групп беременных с наследственной формой ТТП, в одной из которых проводили профилактические трансфузии плазмы, а во второй — не проводили, установлено, что живых новорожденных было больше в первой, чем во второй группе (97,1% против 50%, $p = 0,027$) [29]. В группе без трансфузий плазмы число случаев антенатальной гибели плода драматически увеличивалось после 20-й недели беременности [29].

Гистологическое исследование 28 плацент, полученных после родов женщин, страдающих наследственной ТТП, показало, что все плаценты имели повреждения, вызванные уменьшением перфузии. В 100% случаев выявляли отложения фибрина в интервиллезном пространстве, в 89% — синцитиальные узелки в ворсинках плаценты, в 50% — аваскулярные ворсинки и субхориониальные фибриновые тромбы, в 28,6% — внутриплацентарные инфаркты [30]. Общее количество изменений в плаценте у женщин, которые были лечены трансфузиями плазмы, не отличалось от таковых, которые не получали плазму. Однако эти изменения были менее выражены в плаценте у тех женщин, которые получали плазму, по сравнению с теми, кому не проводили трансфузии плазмы. Факт уменьшения выраженности изменений плаценты у леченных плазмой беременных с врожденной ТТП, особенно на ранних сроках беременности, отметили и другие авторы [29]. Выявленный феномен объясняют тем, что наибольшая секреция ADAMTS13 трофобластом и эндотелием фетальных кровеносных сосудов наблюдается в I триместре беременности, способствуя миграции и инвазии трофобласта, необходимым для трансформации спиральных артерий и адекватной перфузии плаценты [30].

При анализе статей, опубликованных в базах данных PubMed и MEDLINE, в которых были приведены результаты родоразрешения 35 беременных женщин с врожденной формой ТТП [23], выделяли тяжелые, угрожающие жизни осложнения беременности, при которых требовалась срочная госпитализация, и легкие осложнения. Установлено, что при наличии тяжелых осложнений (анемия, инсульт, судоро-

ги, кома, выраженная тромбоцитопения и др.) материнская смертность составила 6%, выжили 33% новорожденных. При легких осложнениях (транзиторная тромбоцитопения) не было материнской смертности, но выжили лишь 40% новорожденных. При отсутствии осложнений во время беременности выжили все родившиеся дети.

Таким образом, у беременных с врожденной формой ТТП трансфузии плазмы выполняются до достижения клинической ремиссии, профилактические трансфузии плазмы должны быть продолжены после достижения клинической ремиссии, то есть при нормальных значениях количества тромбоцитов крови, активности ЛДГ и концентрации гемоглобина, причем до 30-й недели они выполняются раз в 2 недели, после 30-й недели — еженедельно. Если существует угроза волеической перегрузки у беременной, особенно на поздних сроках беременности, вместо трансфузий плазмы могут выполняться процедуры плазмообмена. Такая тактика позволила подготовить к родам и безопасно выполнить родоразрешение у беременных с врожденной формой ТТП.

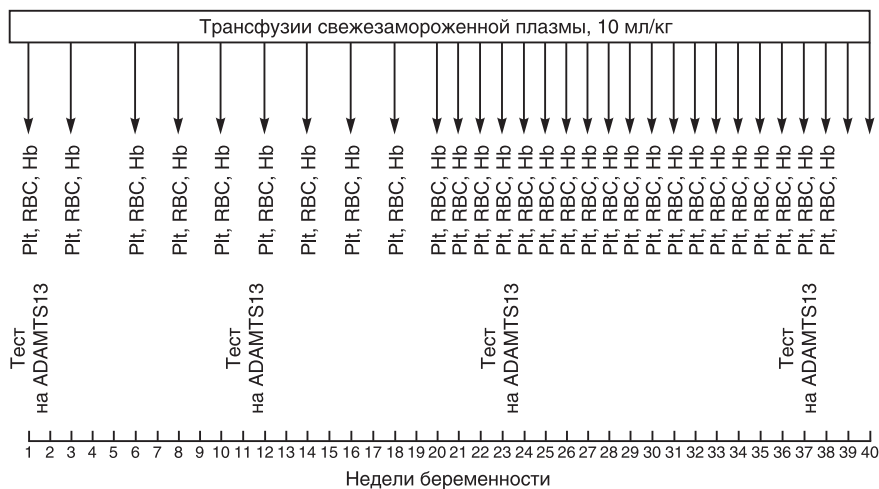


Рисунок 1. Алгоритм ведения беременности у пациентов с врожденной ТТП. Цель — количество тромбоцитов крови $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$, при меньшем количестве увеличивают кратность и объем трансфузий плазмы, при необходимости избежать волеической перегрузки проводят терапевтический плазмообмен. При количестве тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ добавляют низкомолекулярный гепарин (один из следующих препаратов: эноксапарин, далтепарин, надропарин, бемипарин). После родов трансфузии плазмы продолжают в течение 4 недель. Hb — гемоглобин; Plt — тромбоциты; RBC — эритроциты.

Тактика ведения беременных с приобретенной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпурой

При приобретенной ТТП у беременных цель лечения отличаются от таковой при врожденной ТТП. Целью лечения приобретенной ТТП у беременных является достижение не только клинической ремиссии, но и ремиссии по активности ADAMTS13. Приобретенная ТТП у беременных может протекать крайне скоротечно и драматично, поэтому лечение ТТП начинают у них «по подозрению», даже до подтверждения диагноза ТТП, то есть до получения результата исследования плазмы на активность ADAMTS13.

Первым, экстренным, методом и краеугольным камнем в лечении ТТП является плазмообмен, который позволяет удалить мультимеры фактора фон Виллебранда, ингибитор ADAMTS13, свободный гемоглобин, тромбин, восполнить дефицит ADAMTS13 и быстро улучшить состояние больных [31—33]. Объем и кратность плазмообменов определяются тяжестью течения ТТП. При необходимости возможно проведение процедур плазмообмена ежедневно и даже дважды в сутки. У беременных с приобретенной ТТП процедуры плазмообмена выполняют до достижения клинической ремиссии, профилактические плазмообмены должны быть продолжены после достижения клинической ремиссии, то есть при нормальных значениях количества тромбоцитов крови, активности ЛДГ и концентрации гемоглобина, причем до 30-й недели они выполняются раз в 2 недели, после 30-й недели — еженедельно.

При проведении частых процедур плазмообмена на протяжении длительного времени может возникнуть проблема обеспечения сосудистого доступа. С этой целью может быть применен перманентный диализный катетер [11, 34].

Лечение только плазмообменами не позволяет достичь клинической ремиссии. По данным исследования [35], в котором 38 беременных с ТТП лечили только плазмообменами, преэклампсия сохранилась в 24% случаев, кесарево сечение было выполнено в 34%, спонтанные аборт — в 29%, индуцированные аборт — в 11%, антенатальная гибель плода была в 21% случаев. Поэтому другой опцией лечения ТТП у беременных является назначение глюкокортикостероидных гормонов, которые при приобретенной ТТП позволяют подавить продукцию антител к ADAMTS13. Лечение глюкокортикоидными гормонами необходимо сочетать с плазмообменами [11, 36]. При тяжелом течении, геморрагическом синдроме, выраженной тромбоцитопении и анемии может быть назначена пульс-терапия метилпреднизолоном для быстрого достижения улучшения, затем назначается преднизолон в дозе 0,5—1 мг/кг.

По данным российских исследователей [11], у беременных с приобретенной формой ТТП лечебные мероприятия в виде назначения глюкокортикоидных гормонов (при впервые выявленной ТТП, выраженной тромбоцитопении — пульс-терапия метилпреднизолоном, затем — в дозе 1 мг/кг на протяжении всей беременности), а также регулярные плазмообмены (до достижения клинической ремиссии ежедневно, затем — раз в 2 недели до 26-й недели беременности, после 26-й недели — еженедельно) позволили сохранить клиническую ремиссию до родов.

Переливания концентратов тромбоцитов у беременных с ТТП проводят только при угрожающем жизни геморрагическом синдроме, поскольку их трансфузия приводит к ухудшению течения ТТП и увеличивает частоту рецидивов [37]. При достижении клинического улучшения или если удастся достичь ремиссии, продолжают лечение плазмообменом до 20-й недели беременности раз в 2 недели, далее — еженедельно до 6-й недели после родов. При увеличении количества



Рисунок 2. Алгоритм ведения беременности при приобретенной ТТП. Цель — активность ADAMTS13 $> 20\%$, количество тромбоцитов крови $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$, при меньшем количестве — увеличивают кратность терапевтических плазмообменов и дозы глюкокортикоидов, возможна пульс-терапия. При количестве тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ добавляют низкомолекулярный гепарин (один из следующих препаратов: эноксапарин, далтепарин, надропарин, бемипарин). После родов терапевтические плазмообмены продолжают в течение 4 недель. Hb — гемоглобин; Plt — тромбоциты; RBC — эритроциты.

тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ с профилактической целью назначают низкомолекулярные гепарины. Необходимо мониторировать плазменную активность ADAMTS13 ежемесячно. Цель — поддержание активности ADAMTS13 более 10%.

Тактика родовспоможения, вид обезболивания зависят от проведенных лечебных мероприятий и состояния, в котором женщину подготовили к родам. Сам по себе диагноз ТТП не означает ни необходимости преждевременного прерывания беременности, ни оперативного родоразрешения. После достижения клинической ремиссии и в случае отсутствия акушерских противопоказаний рекомендуется проведение вагинальных срочных родов на сроке беременности 37—42 недели, при которых возможно использование эпидуральной анестезии. При сохранении тромбоцитопении, отсутствии полной клинической ремиссии рекомендуется выполнение кесарева сечения в условиях общей анестезии [38].

Литература

1. Scully M, Cataland S, Coppo P et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017; 15(2):312—322. DOI: 10.1111/jth.13571.
2. Roose E, Tersteeg C, Demeersseman R et al. Anti-ADAMTS13 antibodies and a novel heterozygous p.R1177Q mutation in a case of pregnancy-onset immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *TH Open* 2018; 02(01): e8—e15. DOI: 10.1055/s-0037-1615252.
3. Sánchez-Luceros A, Fariás CE, Amaral MM et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost* 2004; 92(6):1320—1326. DOI: 10.1160/TH03-11-0683.
4. Момот А. П., Молчанова И. В., Батрак Т. А. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. *Проблемы репродукции* 2015; 21(1):89—97. DOI: 10.17116/repro20152189-97.
5. Adamidou D, Rouka E, Verrou E et al. Association of ADAMTS13 activity with gender in normal adult cohort. *Blood* 2008; 112(11):4554. DOI: 10.1182/blood.V112.11.4554.4554.
6. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci* 2016; 54(2):199—202. DOI: 10.1016/j.transci.2016.04.009.
7. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *The Lancet Haematol* 2016; 3(5):e237—e245. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.

8. Mancini I, Pontiggia S, Palla R et al. Clinical and laboratory features of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: fourteen years of the Milan TTP registry. *Thromb Haemost* 2019; 119(5):695—704. DOI: 10.1055/s-0039-1679907.
9. Huang F, Li XP, Xu Y et al. Clinical characteristics and outcomes of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective study. *Ann Palliat Med* 2021; 10(5):5351—5358. DOI: 10.21037/apm-21-759.
10. Vesely SK. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2015; 13(S1): S216—S222. DOI: 10.1111/jth.12953.
11. Галстян Г. М., Шмаков Р. Г., Клебанова Е. Е. и др. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных: родоразрешать нельзя прерывать. Где поставить запятую? *Гематология и трансфузиология* 2022; 67(1): 42—61. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61.
12. Rottenstreich A, Dor S, Keren-Politansky A et al. Pregnancy and non-pregnancy related immune thrombotic thrombocytopenic purpura in women of reproductive age. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51(1):187—193. DOI: 10.1007/s11239-020-02133-4.
13. Delmas Y, Helou S, Chabanier P et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women: A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15(1):1—8. DOI: 10.1186/s12884-015-0557-5.
14. Ferrari B, Maino A, Lotta LA et al. Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study. *Orph J Rare Dis* 2014; 9:193. DOI: 10.1186/s13023-014-0193-6.
15. Jiang Y, McIntosh JJ, Reese JA et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2014; 123(11): 1674—1680. DOI: 10.1182/blood-2013-11-538900.
16. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens* 2018; 12:29—34. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.02.007.
17. Al-Husban N, Al-Kuran O. Post-partum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a patient with known idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2018; 12(1):1—7. DOI: 10.1186/s13256-018-1692-1.
18. Soe AM, Tun NM, Guevara E et al. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura in late pregnancy. *Blood Res* 2016; 51(3):207—214. DOI: 10.5045/br.2016.51.3.207.
19. Nikolaou M, Karakantza M, Adonakis G et al. A case of severe ADAMTS13 deficiency presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Med Pregl* 2012; 65(9—10):436—439. DOI: 10.2298/MPNS1210436N.
20. Fyfe-Brown A, Clarke G, Nerenberg K et al. Management of pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenia purpura. *Am J Perinatol Rep* 2012; 3(1): 45—50. DOI: 10.1055/s-0032-1331380.

21. Panaitescu AM, Stoia R, Ciobanu AM et al. Pregnancy shortly after an acute episode of severe acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 2016; 55(3):308—310. DOI: 10.1016/j.transci.2016.08.002.
22. Nonaka T, Yamaguchi M, Nishijima K et al. A successfully treated case of an acute presentation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw—Schulman syndrome) with decreased ADAMTS13 during late stage of pregnancy. *J Obs Gynaecol Res* 2021; 47(5):1892—1897. DOI: 10.1111/jog.14737.
23. Kasht R, Borogovac A, George JN. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2020; 95(11):E316—E318. DOI: 10.1002/ajh.25964.
24. Savignano C, Rinaldi C, De Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management. *Transfus Apher Sci* 2015; 53(3):262—268. DOI: 10.1016/j.transci.2015.11.005.
25. Scully M, Thomas M, Underwood M et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014; 124(2):211—219. DOI: 10.1182/blood-2014-02-553131.
26. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M et al. Unexpected frequency of Upshaw—Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012; 119(24):5888—5897. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408914.
27. Zheng X. Structure-function and regulation of ADAMTS13. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 1):11—23. DOI: 10.1111/jth.12221.
28. Gangaraju R, Rodgers GM. Upshaw—Schulman syndrome and pregnancy: successful management with plasma infusions. *Ann Hematol* 2016; 95(10): 1745—1746. DOI: 10.1007/s00277-016-2755-2.
29. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; 18(11):2929—2941. DOI: 10.1111/jth.15064.
30. Miodownik S, Pikovsky O, Erez O et al. Unfolding the pathophysiology of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: lessons from a cluster of familial cases. *Am J Obs Gynecol* 2021; 225(2):177.e1—177.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.02.018.
31. Nguyen TC, Han YY. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis* 2011; 7(1):28—31. DOI: 10.4161/ORG.7.1.14027.
32. Picod A, Coppo P. When targeted therapies alleviate the burden of TPE: The example of immune-mediated TTP. *Transfus Apher Sci* 2019; 58(3):273—277. DOI: 10.1016/J.TRANSSCI.2019.04.012.
33. Фомин А. М., Зацепина А. А., Голенков А. К. и др. Обменный плазмаферез в лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Гематология и трансфузиология* 2017; 62(2):96—100. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-2-96-100.
34. Scully M, Starke R, Lee R et al. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinol* 2006; 17(6):459—463. DOI: 10.1097/01.mbc.0000240918.65306.20.
35. Vesely SK, Li X, McMinn JR et al. Transfusion practice. *Transfusion* 2004; 44(8):1149—1158. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03422.x.

36. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158(3):323–335. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
37. Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol* 2015; 90(6):E127–E129. DOI: 10.1002/ajh.23997.
38. Ferrari B, Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood* 2020; 136(19):2125–2132. DOI: 10.1182/BLOOD.2019000962.

Глава 17. Наследственные коагулопатии и беременность

Во время беременности система гемостаза претерпевает значительные физиологические изменения. Эти изменения направлены на поддержание функции плаценты и предотвращение ожидаемого кровотечения при родах. Гемостатический баланс здоровых беременных женщин смещается в сторону гиперкоагуляции и характеризуется повышением активности большинства факторов свертывания крови, снижением активности антикоагулянтов и угнетением фибринолиза. Оценка параметров гемостаза должна определяться с учетом триместра беременности. По мере прогрессирования беременности активность факторов свертывания крови I (F1), VII (FVII), VIII (FVIII), X (FX), XII (FXII), фактора Виллебранда (vWF) нарастает и остается повышенной на протяжении 8—12 недель после родов [1, 2]. Активность факторов свертывания крови II (FII), V (FV), IX (FIX), XI (FXI) и XIII (FXIII) незначительно повышается или остается неизменной во время нормальной беременности [3]. Некоторые данные свидетельствуют о снижении активности FXIII во время беременности [4, 5].

Изменение гемостаза у беременных с наследственными коагулопатиями имеет свои особенности. Так, у женщин с тяжелым дефицитом того или иного фактора свертывания крови (при гомозиготном варианте генетического дефекта) на протяжении беременности активность

соответствующего фактора остается низкой. В случае среднетяжелой или легкой формы заболевания (при гетерозиготном генетическом дефекте) активность фактора может достигать субнормальных и нормальных значений, что во многих случаях не позволяет верифицировать диагноз во время беременности.

Следует учитывать, что степень дефицита фактора не всегда коррелирует с тяжестью клинических проявлений (геморрагическим синдромом). Чем меньше активность FI, FV + FVIII, FX, FXIII, тем более тяжелый клинический фенотип. В то же время отмечается слабая корреляция между активностью FV, FVII и клиническим фенотипом. Отсутствует корреляция между выраженностью дефицита FXI и клиническими проявлениями [6].

У женщин с наследственными коагулопатиями проблемы репродуктивного возраста могут быть связаны с невынашиванием беременности, кровотечениями во время родов и в послеродовом периоде, риском рождения больного ребенка [7].

Послеродовые кровотечения являются ведущей причиной материнской смертности в общей популяции. Физиологической считается кровопотеря во время естественных родов до 500 мл, при оперативных родах кровопотеря допустима в пределах 1000 мл. В общей популяции роды осложняются первичным (в течение 24 часов после родов) кровотечением в 4—6% случаев и вторичным (в интервале через 24 часа после родов и до 6 недель после родов) кровотечением в 1—3% случаев. Акушерско-гинекологическими факторами риска кровотечений являются: многоводие, многоплодная беременность, макросомия, миома матки, внутриутробная инфекция, аномалия плаценты [8]. Наследственные коагулопатии значительно повышают риски массивной кровопотери, тем более в сочетании с акушерскими неблагоприятными факторами [7, 9]. Тщательное наблюдение за женщиной с наследственной коагулопатией должно происходить в течение 6 недель после родов [10]. Выбор способа родоразрешения осуществляется по акушерским показаниям. Необходимо учитывать, что затяжные роды, роды с применением вакуумной экстракции плода или наложением щипцов связаны с наибольшим риском внутричерепного кровоизлияния у ребенка и развитием геморрагических осложнений у матери [3, 7].

Для предупреждения акушерских неудач и развития кровотечений при тяжелых формах наследственных коагулопатий показана заместительная или гемостатическая терапия во время беременности, обеспечение гемостаза на период родоразрешения и последующая профилактическая заместительная терапия в послеродовом периоде. В случае легких форм заболевания и отсутствия спонтанного геморрагического синдрома показано проведение профилактической заместительной те-

рапии с целью родоразрешения и в послеродовом периоде. В настоящее время в случае отсутствия доступного концентрата фактора свертывания крови альтернативным выбором является свежемороженая плазма (СЗП) [7]. СЗП является универсальным источником всех факторов свертывания крови. В ряде случаев может быть использован по неутвержденным показаниям эптаког альфа (активированный). Транексамовая кислота применяется у беременных женщин с наследственными коагулопатиями; вопрос, связанный с риском развития тромботических осложнений, остается дискуссионным. Противопоказанием к назначению транексамовой кислоты является наличие тромбозов в анамнезе [7, 11—14].

Регионарная анестезия у женщин с наследственными коагулопатиями обуславливает повышенные риски развития эпидуральной или спинномозговой гематомы во время введения или удаления катетера. В большинстве случаев эти осложнения анестезии возникают при установленном диагнозе наследственной коагулопатии. Если у женщины диагноз верифицирован, проведение безопасной регионарной анестезии возможно на фоне адекватной профилактической заместительной терапии. Каждый случай должен быть оценен индивидуально. При невозможности обеспечения гемостаза регионарная анестезия противопоказана [7].

Дородовая диагностика включает инвазивные и неинвазивные методы [11, 15]. К инвазивным диагностическим процедурам относятся биопсия ворсин хориона, амниоцентез и кордоцентез. Биопсия ворсин хориона проводится на сроке беременности 8—12 недель. Получение ткани хориона осуществляют путем пункции матки через переднюю брюшную стенку или через влагалище и шейку матки пункционной иглой. Выбор места пункции зависит от особенностей расположения хориона в матке. Амниоцентез выполняется на сроке беременности 16—21 неделя и подразумевает пункцию амниотической оболочки плода через переднюю брюшную стенку женщины с целью получения околоплодных вод и последующего исследования. Кордоцентез осуществляется на сроке не ранее 18 недель беременности и подразумевает забор пуповинной крови путем прокола пункционной иглой сосуда пуповины. Перечисленные инвазивные процедуры выполняются на фоне компенсации гемостаза в условиях акушерско-гинекологического стационара под контролем УЗИ [15]. Материал для генетического исследования доставляется в генетическую лабораторию.

При легком клиническом фенотипе заболевания инвазивная пренатальная диагностика обычно не проводится. Она целесообразна в случае, если известно, что оба родителя являются гетерозиготными носителями или больны (для наследственных коагулопатий с аутосомным

типом наследования), или в случае, если женщина является носителем X-сцепленных коагулопатий или мужчина болен гемофилией, а семейная пара планирует рождение только здоровых детей.

В настоящее время в клиническую практику внедряется неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ), основанное на анализе внеклеточной ДНК плода, циркулирующей в крови беременной женщины после 10-й недели беременности [16, 17]. В будущем НИПТ может стать распространенным инструментом пренатальной диагностики моногенных заболеваний.

Прорывом в области репродуктологии стало экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Эта процедура позволяет родиться здоровым детям в семьях, где имеются генетические заболевания, в том числе наследственные коагулопатии. В этом случае ЭКО целесообразно с целью проведения предимплантационной генетической диагностики и отбора эмбрионов без генетического дефекта для последующей подсадки.

Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда (БВ) — наследственная коагулопатия, возникающая вследствие генетически обусловленной функциональной неполноценности или количественного дефицита *vWF*.

БВ вызывается мутациями в гене *VWF*, кодирующем мультимерный белок *vWF*. Белок *vWF* локализован внутри тромбоцитов, в эндотелии и плазме и играет важную роль как во взаимодействии тромбоцитов с поврежденной стенкой сосуда, так и в транспортировке и стабилизации FVIII. Ген *VWF* локализован на коротком плече 12-й хромосомы (12p13.2) [18]. В длинном плече 22-й хромосомы присутствует частичный псевдоген *VWF* (22q11.2) [19], который дублирует часть последовательности гена *VWF* с гомологией 97% и вносит вклад в спектр мутаций, приводящих к развитию БВ за счет генной конверсии. К настоящему времени известно более 250 мутаций гена *vWF*.

С целью пренатальной диагностики возможно проведение молекулярно-генетической диагностики нарушений гена *VWF* при наличии семейного анамнеза кровоточивости или подтвержденного заболевания у родственников первой линии. Целесообразна консультация гематолога и генетика.

Существует 3 типа БВ: типы 1 и 3 характеризуются преимущественно количественным дефицитом *vWF* и в меньшей степени FVIII, для БВ типа 2 характерна функциональная неполноценность *vWF*. 2-й тип БВ имеет четыре подтипа, выделенных в соответствии с основными патогенетическими механизмами дефектов *vWF*: тип 2А обусловлен снижением содержания высокомолекулярных мультимеров *vWF*

вследствие повышенной чувствительности к ADAMTS-13, тип 2B — повышением аффинности vWF к рецепторам GPIb тромбоцитов с избыточным связыванием vWF с тромбоцитами, тип 2M — снижением ристоцетин-кофакторной активности vWF (vWF:RCo) при нормальном количественном содержании антигена vWF (ag-vWF) и тип 2N — снижением аффинности к FVIII.

БВ чаще всего наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако для БВ типа 3 и 2N возможен аутосомно-рецессивный тип наследования. БВ может встречаться как у мужчин, так и у женщин с одинаковой частотой.

Нарушение функций vWF, врожденные дефекты, дефицит синтеза его мультимеров или усиление протеолиза приводят к спонтанным и посттравматическим кровотечениям. Типичными для БВ клиническими проявлениями являются кровотечения из слизистых оболочек (десневые, носовые, луночковые после удаления зубов), меноррагии, спонтанные и провокационные гематомы мягких тканей различных локализаций, кровотечения при проведении хирургических вмешательств и инвазивных диагностических процедур. При БВ типа 3 и тяжелом клиническом течении у ряда пациентов возникают гемартрозы, желудочно-кишечные кровотечения, гематурии, кровоизлияния в головной мозг.

В процессе гестации система гемостаза претерпевает гиперкоагуляционные сдвиги плазменного гемостаза с повышением концентрации vWF в 2—3 раза (до 300—475%) [20]. Кроме того, роды являются стрессовым фактором, приводящим к выходу vWF из эндотелия. После родов содержание vWF прогрессивно снижается в течение 6—10 часов, что может привести к послеродовым, в том числе отсроченным на 3—5 дней кровотечениям.

При наблюдении беременных женщин с БВ необходимо иметь информацию о типе БВ, включая активность FVIII и vWF, а также о содержании ag-vWF, активность FVIII и vWF в плазме крови пациентки до наступления беременности. Верифицировать диагноз БВ во время беременности при наличии характерных геморрагических проявлений удается в редких случаях — в основном при глубоком дефиците vWF и FVIII.

Следует учитывать, что при БВ подтипа 2B, для которой характерно снижение числа тромбоцитов, тромбоцитопения может усугубиться во время беременности из-за повышенной продукции аномальных промежуточных мультимеров vWF, которые связываются с тромбоцитами и индуцируют спонтанную агрегацию тромбоцитов.

При легких и среднетяжелых формах БВ (тип 1, тип 2) концентрация vWF в плазме крови обычно возрастает к III триместру беременно-

сти, в некоторых случаях до нормальных значений, и на этом этапе зачастую отсутствует необходимость проведения гемостатической терапии. В I и II триместрах беременности концентрация vWF повышается незначительно, что увеличивает риск самопроизвольного аборта со значительной кровопотерей [21].

В отличие от пациенток с первым типом заболевания при втором типе БВ сохраняется высокий риск развития кровотечения в родах вследствие сохраняющегося качественного дефекта vWF, несмотря на его высокий количественный показатель [22].

При тяжелых формах БВ активность vWF во время беременности возрастает недостаточно. В случае возникновения кровотечений с гемостатической целью у этих пациенток следует использовать концентраты FVIII, содержащие vWF. Доза концентрата определяется в зависимости от типа кровотечения и активности FVIII и vWF у пациентки. Для определения тактики проведения заместительной терапии в родах при БВ рекомендуется контроль АЧТВ, активности FVIII и vWF, ag-vWF на сроке гестации 28—30 недель. Выбор способа родоразрешения (естественные или оперативные роды) осуществляется по акушерским показаниям. Если ожидается рождение ребенка с БВ, рекомендовано выбрать наиболее атравматичный способ. Кесарево сечение можно проводить при активности FVIII не менее 50%. Для достижения гемостаза применяют концентраты FVIII + vWF. Вакуум-экстракция является опасной и не должна проводиться в отношении плодов, у которых подозревается БВ. Применение эпидуральной анестезии допускается при поддержании активности FVIII более 50%.

В случае естественного родоразрешения рекомендуется введение концентрата FVIII + vWF с началом регулярной родовой деятельности (10—40 МЕ на 1 кг массы тела пациентки в зависимости от типа БВ и клинического течения заболевания), далее — после отделения последа (15—20 МЕ/кг) и через 8—12 часов после родов (20—25 МЕ/кг). В течение первых трех дней после родов обязательно проведение специфической заместительной терапии: 10—30 МЕ/кг 1—2 раза в сутки в зависимости от наличия или отсутствия геморрагического синдрома и результатов лабораторного мониторинга. Целевые значения АЧТВ при невозможности проведения контроля активности FVIII и vWF — не более 45—50 секунд (при контроле — до 35—40 секунд). В дальнейшем рекомендуется динамическое наблюдение за пациенткой в течение 5—7 дней и проведение заместительной терапии в случае необходимости или начало регулярной профилактической терапии при тяжелой форме БВ. В качестве дополнительной гемостатической терапии возможно использование транексамовой кислоты в дозах 1,5—3,0 г в сутки.

При оперативном родоразрешении обязательно проведение специфической заместительной терапии концентратами FVIII + vWF с первым введением за час до начала вмешательства (20—40 МЕ/кг в зависимости от типа БВ и клинического течения заболевания), далее — при ушивании раны (10—15 МЕ/кг) и через 6—8 часов после окончания операции (20—25 МЕ/кг). В течение 1—2 послеоперационных суток проведение специфической заместительной терапии с введением концентрата FVIII + vWF в дозе 15—20 МЕ/кг 2 раза в сутки, на 3—5-е послеоперационные сутки 20—30 МЕ/кг 1 раз в сутки и далее ситуационно в зависимости от наличия геморрагического синдрома и лабораторных параметров. Рекомендуется контроль АЧТВ, активности FVIII, vWF, ag-vWF, ПТИ, фибриногена. При невозможности динамического мониторинга активности FVIII, vWF, ag-vWF необходим ежедневный контроль АЧТВ с поддержанием целевых значений не более 45—50 секунд (при контроле — до 35—40 секунд). В дальнейшем рекомендуется динамическое наблюдение за пациенткой и проведение заместительной терапии в случае необходимости или начало регулярной профилактической терапии при тяжелой форме БВ.

Рекомендуется наблюдение за пациентками с БВ в стационаре после родов в течение 7 дней.

После родоразрешения рекомендовано отобрать образец пуповинной крови в пробирку с цитратом натрия для определения АЧТВ, активности FVIII, vWF и ag-vWF. При оценке результатов необходимо учитывать возрастные особенности. До момента диагностики у новорожденных с ожидаемой БВ желательно воздержаться от венепункций (только для диагностики БВ), забора образцов капиллярной крови и других инвазивных манипуляций.

Генетический риск наследования БВ составляет 50% независимо от пола плода. Поскольку БВ в большинстве случаев наследуется по ауто-сомно-доминантному типу, заболевание могут наследовать дети обоих полов. Тем не менее дородовую диагностику БВ обычно не проводят, поскольку риск развития кровотечений у новорожденных в большинстве случаев невелик [23]. Проведение пренатальной диагностики целесообразно в случае наличия сведений о тяжелом клиническом течении БВ в семейном анамнезе.

БВ типа 3 можно диагностировать сразу же после рождения по образцу пуповинной крови, однако верификация более легких форм БВ у новорожденных практически невозможна, поскольку концентрация vWF на протяжении первых 6 месяцев после рождения у детей повышена. Нормальный результат теста может маскировать легкую форму БВ. В таких случаях обследование ребенка следует отложить на 6—12 месяцев [24].

Наследственный дефицит фактора свертывания крови VIII и IX

Планирование семьи при отягощенном анамнезе по гемофилии должно начинаться с обращения женщины или семейной пары к гематологу, оценки необходимости проведения дополнительного обследования, в том числе проведения генетического консультирования.

Наследственный дефицит FVIII (гемофилия А) и наследственный дефицит FIX (гемофилия В) — X-сцепленные заболевания, схема наследования представлена на рис. 1.

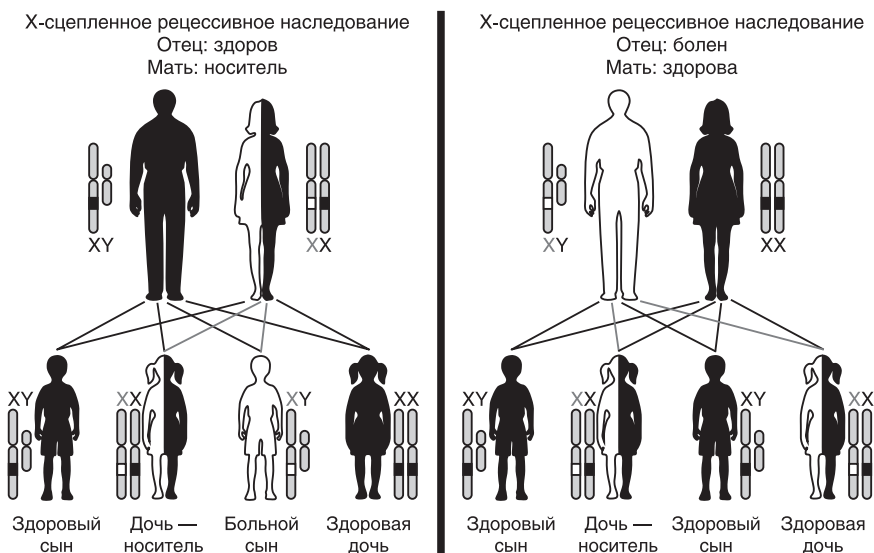


Рисунок 1. Наследование X-сцепленного заболевания. Дефектный ген выделен белым цветом, нормальный ген — черным. У больного гемофилией мужчины сыновья всегда здоровы, а все дочери являются носительницами дефектного гена. У женщины-носительницы вероятность рождения больного сына составляет 50%, дочери-носительницы — 50%.

Оценка состояния женщины, планирующей беременность, родственники которой страдают гемофилией, должна начинаться с обращения к гематологу. Необходимо выяснить следующие вопросы: является ли женщина носительницей, имеет ли женщина клинические проявления гемофилии (кровотечения). При необходимости следует провести лабораторное исследование системы гемостаза, включая определение АЧТВ и плазменной активности FVIII или FIX. Женщины, у которых отец болен гемофилией, или женщины, у которых 2 или более сына

больны гемофилией, являются облигатными носительницами. Женщины, у которых по линии матери не менее одного родственника страдают гемофилией, или женщины, у которых гемофилией болен только один сын (других родственников мужчин, страдающих гемофилией, нет), являются возможными носительницами. С целью определения носительства гемофилии проводится генетическое исследование. Может быть использована прямая генетическая диагностика — поиск мутаций в соответствующем гене — или косвенная генетическая диагностика — семейный анализ. Для диагностики на носительство необходимо наличие образцов крови больного гемофилией в семье.

По результатам генетического исследования проводится генетическое консультирование в конкретной семье с определением рисков рождения больных гемофилией детей. С женщиной или семейной парой должны быть обсуждены вопросы доступных вариантов пренатального тестирования и дальнейшей тактики в случае подтверждения заболевания у плода. В семьях с отягощенным анамнезом по гемофилии планирование семьи и рождение детей возможно следующим образом:

- зачатие естественным путем и пренатальная диагностика во время беременности с возможностью прерывания беременности, если будет диагностировано заболевание у плода;
- зачатие естественным путем, отказ от пренатального тестирования и принятие риска и последствий рождения больного ребенка;
- использование методов вспомогательных репродуктивных технологий с проведением предимплантационной генетической диагностики с отбором здоровых эмбрионов;
- использование методов вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорской яйцеклетки или сперматозоида;
- отказ от рождения собственных детей (вариант усыновления).

На решение влияют этнические, культурные, моральные аспекты, тяжесть гемофилии у членов семьи, личный и семейный опыт, связанный с заболеванием. Получив полную медицинскую информацию, семейная пара принимает решение о беременности [11, 25].

В подавляющем большинстве случаев гемофилия, как сцепленное с полом заболевание, проявляется у мужчин, а женщины являются бессимптомными носительницами. Но в редких случаях гемофилия может клинически проявляться и у женщин, поэтому данные анамнеза о кровоточивости и исследование параметров коагулограммы, включая активность FVIII или FIX, являются значимыми. К концу III триместра беременности по клиническим и лабораторным данным, выполненным на сроке 34 недели беременности, необходимо принять решение о необходимости проведения заместительной гемостатической терапии

на период родоразрешения с целью предупреждения послеродового кровотечения.

У носительниц гемофилии А активность FVIII во время беременности может сохраняться низкой, быть в норме или повышаться, нивелируя заболевание. При носительстве гемофилии В активность FIX плазмы во время беременности обычно не меняется [26, 27].

Риски кровотечений на ранних сроках беременности и выкидышей у женщин — носительниц гемофилии неизвестны. На более поздних сроках беременности риск кровотечений не увеличивается. Однако инвазивные пренатальные диагностические тесты, прерывание беременности и самопроизвольный выкидыш могут осложняться серьезными кровотечениями [11, 28—30]. Во время беременности в связи с повышением активности FVIII носительницам гемофилии А редко требуется назначение концентрата FVIII, в то время как носительницам гемофилии В с исходным низким значением плазматической активности FIX проводится заместительная терапия. Предпочтительны рекомбинантные препараты [7].

Выбор способа родоразрешения осуществляется по акушерским показаниям.

С началом родовой деятельности при активности FVIII или FIX менее 50% необходимо осуществить инфузию соответствующего фактора свертывания крови. Расчет дозы и режима введения препарата зависят от исходной активности дефицитного фактора свертывания крови и анамнеза по кровоточивости.

Вызывают затруднения и вопросы обезболивания пациенток с наследственными коагулопатиями в родах. Применение регионарной анестезии у таких пациентов сопряжено с потенциальным риском эпидурального или спинномозгового кровоизлияния, которое может привести к необратимым неврологическим последствиям. При обеспечении коагуляционного гемостаза и достижении активности FVIII или FIX более 50% регионарная анестезия не противопоказана [27, 31—32].

У новорожденного с гемофилией возможно развитие кефалогематомы, внутричерепного кровоизлияния. Вакуумная экстракция, наложение щипцов, затяжные роды повышают геморрагические риски как у матери, так и у плода [33—37].

При заранее известном статусе новорожденного или при высоких рисках рождения больного ребенка необходим мультидисциплинарный подход с привлечением гематолога. Пуповинную кровь следует собрать в цитратную пробирку для исследования параметров коагулограммы. Пункции вен, внутримышечные инъекции, вакцинации, циркумизию следует отложить до исследования параметров коагулограммы и решения вопроса о необходимости назначения заместительной

терапии для проведения необходимых инвазивных процедур. При заборе крови из пятки следует обеспечить компрессию в области инъекции в течение 5 минут [11, 27].

Активность FVIII, в отличие от FIX, быстро возвращается к исходному значению после родов. Носительницы гемофилии имеют повышенные риски как первичных, так и вторичных кровотечений, их частота повышается до 22% и 11% соответственно [26, 27, 38]. В послеродовом периоде рекомендован ежедневный контроль показателей коагулограммы и проведение заместительной терапии с целью поддержания активности FVIII или FIX не менее 50% в течение 3—5 дней. В послеродовом периоде при обильных лохиях дополнительно показано назначение транексамовой кислоты в стандартных дозах.

Наследственный дефицит фибриногена

Фибриноген представляет собой гликопротеиновый комплекс, состоящий из 3 пар идентичных цепей ($A\alpha$, $B\beta$ и γ), за синтез каждой из которых ответственны соответствующие гены (*FGA*, *FGB*, *FGG*), локализованные на длинном плече 4-й хромосомы (4q31.3, 4q31.3, 4q32.1). Наследственные нарушения синтеза фибриногена имеют аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный путь передачи, не связанный с полом [3].

Афибриногенемия — дефицит фибриногена, при котором отмечается следовая (менее 0,1 г/л) концентрация фибриногена в плазме.

Гипофибриногенемия — дефицит фибриногена, при котором отмечается снижение концентрации фибриногена в плазме менее 1,8 г/л.

Гиподисфибриногенемия — сочетание дефицита и дефекта фибриногена [40].

Необходимо иметь в виду, что проявлением дефицита фибриногена и его функциональных дефектов наряду с кровотечениями могут быть и тромбозы [3, 39, 41].

Акушерскими и репродуктивными осложнениями, обусловленными дефицитом фибриногена, являются самопроизвольные аборты, отслойка плаценты, кровотечения в родах и послеродовые кровотечения [3].

Ведение беременности зависит от концентрации фибриногена, анамнеза по кровоточивости и тромботическим осложнениям [3, 42, 43].

Источниками фибриногена могут быть концентраты фибриногена, свежезамороженная плазма, криопреципитат. В Российской Федерации не зарегистрированы концентраты фибриногена. В криопреципитате концентрация фибриногена выше, чем в плазме. В одной единице криопреципитата (приблизительно 40 мл) содержится не менее 140 мг фибриногена [44].

При афибриногенемии во время прогрессирования беременности концентрация фибриногена не изменяется и остается следовой. Показана заместительная гемостатическая терапия с целью поддержания концентрации фибриногена 0,5—1 г/л во время беременности и 1,5 г/л при родоразрешении. Бессимптомным женщинам с гипофибриногенемией специфическое лечение не требуется, показано динамическое наблюдение. Обычно при прогрессировании беременности концентрация фибриногена возрастает и может достигать нормальных значений.

Женщинам с гипофибриногенемией и анамнезом, отягощенным тромбозами, следует рассмотреть вопрос о проведении профилактической терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ). В случае и геморрагического синдрома, и тромботических осложнений показано проведение терапии НМГ на фоне заместительной гемостатической терапии криопреципитатом.

Способ родоразрешения определяется акушерскими показаниями.

Наследственный дефицит фактора свертывания крови II

Наследственный дефицит протромбина или фактора свертывания крови II (FII) является самой редкой наследственной коагулопатией. Ген *FII* локализован на 11-й хромосоме (11p11—q12), поэтому наследование заболевания является аутосомным и не связано с полом [6]. Во время беременности активность FII значительно не меняется [1—3].

Во время беременности у женщин с наследственным дефицитом FII описаны кровотечения в I триместре, выкидыши, кровотечения во время родов, в послеродовом периоде [45, 46]. Описан единичный случай субарахноидального кровоизлияния у беременной женщины на сроке 24 недели. В случае тяжелого дефицита FII и отягощенного геморрагическими проявлениями анамнеза целесообразно ведение беременности на фоне проведения заместительной терапии концентратом протромбинового комплекса (КПК). Целевое значение активности FII составляет 20—30%, с этой целью показано введение КПК в дозе 20—40 МЕ на 1 кг массы тела [6, 42, 43]. Учитывая длительный период полувыведения FII, повторные введения КПК осуществляются каждые 3 дня, при длительной профилактической терапии — 1 раз в неделю. КПК являются потенциально тромбогенными препаратами, поэтому необходим лабораторный мониторинг для определения оптимальной частоты введения. При легких формах заболевания,

в отсутствие необходимости профилактической заместительной терапии во время беременности, с целью родоразрешения показано введение КПК в дозе 20—40 МЕ/кг с началом родовой деятельности или перед проведением оперативных родов. Последующее введение через 48 часов 10—20 МЕ/кг для поддержания активности FII не менее 20% [47].

У здорового новорожденного активность FII достигает референсных значений взрослых через 6 месяцев, поэтому при подозрении на легкие формы наследственного дефицита FII целесообразно проводить диагностику ближе к годовалому возрасту. У новорожденных клиническими признаками заболевания являются кровотечение из пуповинного остатка, внутрочерепадные кровоизлияния [42].

Наследственный дефицит фактора свертывания крови V

Ген, ответственный за синтез фактора свертывания крови V (FV), локализован на 1-й хромосоме (1q24), поэтому наследование заболевания является аутосомным и не связано с полом [51—53]. При дефекте двух аллелей *FV* (гомозиготная мутация или компаунд-гетерозиготная) активность FV снижена значительно (вплоть до менее 1%), при дефекте одного аллеля активность FV снижена незначительно или умеренно. В случае гомозиготной мутации у одного из родителей риск передачи потомству составляет 50% независимо от пола. В случае гетерозиготной мутации у одного из родителей риск передачи потомству составляет 25% независимо от пола.

Учитывая, что активность FV во время беременности нарастает незначительно или остается сниженной на протяжении всей беременности, диагностика наследственного дефицита FV во время беременности возможна [1, 2]. Необходимо учитывать анамнез заболевания и семейный анамнез.

При дефиците FV описаны повторные выкидыши, преждевременные роды, кровотечения во время и после родов [3, 51, 52].

Целевое значение активности FV составляет 15—25%. В мировой практике препараты FV отсутствуют. С заместительной гемостатической целью осуществляются трансфузии СЗП, которая является источником FV. Доза и частота введения зависит от базовой активности FV, индивидуальных фармакодинамических данных и периода полувыведения FV (12—36 часов). В случае родоразрешения доза СЗП составляет 15—25 мл на 1 кг массы тела пациентки. Далее СЗП 10 мл на 1 кг массы тела в течение 3 дней каждые 12 часов. В случае опера-

тивного родоразрешения необходимо продолжить терапию до заживления раны [3, 42, 43].

При легком дефиците FV и отсутствии анамнеза по кровоточивости гемостатическая терапия проводится по факту кровотечения.

У новорожденных возможно кровотечение из пуповинного остатка, описаны единичные случаи внутричерепного кровоизлияния. Диагноз у новорожденного устанавливается при анализе пуповинной или периферической крови. Новорожденным с активностью FV менее 15% следует проводить УЗИ головного мозга в первые дни жизни с целью исключения внутричерепного кровоизлияния. Учитывая, что активность FV в течение первого месяца жизни увеличивается, диагностику легких форм заболевания целесообразней проводить ближе к годовалому возрасту [42].

Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII

Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V (FV) и VIII (FVIII) обусловлен дефектами в генах *LMAN1* (lectin mannose binding 1) и/или *MCFD2* (multiple coagulation factor deficiency 2), ответственных за синтез белкового комплекса LMAN1—MCFD2, который осуществляет внутриклеточный транспорт FV и FVIII [53]. Ген *LMAN1* локализован на 18-й хромосоме (18q21), ген *MCFD2* локализован на 2-й хромосоме (2p21), и наследование заболевания является аутосомно-рецессивным и не зависит от пола [54].

Если один из родителей страдает наследственным сочетанным дефицитом FV и FVIII (то есть имеет гомозиготную мутацию), то риск передачи потомству заболевания составляет 50%. Ребенок может родиться больным с вероятностью 25% в случае, если родители являются гетерозиготными носителями заболевания. При наличии гетерозиготной мутации у одного из родителей заподозрить заболевание и его передачу потомству невозможно ввиду отсутствия клинических проявлений.

В течение беременности в условиях физиологической гиперкоагуляции активность FV плазмы не изменяется, тогда как активность FVIII повышается, в связи с чем диагностика наследственного сочетанного дефицита FV и FVIII во время беременности затруднена, и в этом случае особенно важным является семейный анамнез [55, 56].

Связь наследственного сочетанного дефицита FV и FVIII и невынашивания беременности не доказана. Однако геморрагические осложнения во время родов и в послеродовом периоде являются частым

событием, поэтому необходимо заранее планировать гемостатическую терапию на период родоразрешения [57, 58].

Целесообразно определение активности FV и FVIII в конце III триместра беременности, в зависимости от показателей — определение доз и режима введения гемостатических препаратов.

Наследственный сочетанный дефицит FV и FVIII не является противопоказанием к естественным родам. Способ родоразрешения определяют акушеры-гинекологи. Целевое значение на период родоразрешения активности FV составляет 15—20%, FVIII — не менее 50%. На сегодняшний день в Российской Федерации доступно большое разнообразие плазматических и рекомбинантных концентратов FVIII, в то время как доступных концентратов FV ни в Российской Федерации, ни за рубежом не существует. Источником FV и FVIII является СЗП. Трансфузии СЗП может быть недостаточно для восстановления активности FVIII, поэтому целесообразно дополнительное введение концентрата FVIII. Показано введение СЗП в дозе 15—25 мг на 1 кг массы тела перед естественными или оперативными родами, далее в дозе 10 мл/кг 1 раз в 12 часов в течение 3 дней после естественных родов для поддержания целевого значения активности FV и FVIII. При необходимости дополнительно вводят концентрат FVIII, 10—30 МЕ/кг 1 раз в сутки. В случае оперативного родоразрешения следует продолжить терапию до заживления раны [3, 42, 43, 57].

При неэффективности СЗП или развитии аллергических реакций возможно назначение эптакога альфа (активированного) вне утвержденных показаний [58, 59].

С учетом умеренного и легкого клинического фенотипа заболевания пренатальная диагностика обычно не проводится. Она целесообразна в случае, если известно, что оба родителя являются гетерозиготными носителями или больны [54].

У новорожденного наследственный сочетанный дефицит FV и FVIII может быть диагностирован при исследовании пуповинной или периферической крови. Среднее значение активности FV у здоровых доношенных новорожденных сопоставимо с таковым у взрослых и несколько нарастает в течение первой недели жизни, затем остается стабильным на протяжении первых 6 месяцев [60]. Среднее значение активности FVIII при рождении здоровых новорожденных такое же, как и у взрослых. Активность FVIII в течение первых 6 месяцев имеет тенденцию к снижению. У здоровых новорожденных активность FV и FVIII положительно коррелирует со сроками родоразрешения и массой тела при рождении [61].

Наследственный сочетанный дефицит FV и FVIII редко сопровождается кровотечением у новорожденных, в некоторых случаях возмож-

на кефалогематома [57]. Неонатальные внутричерепные кровоизлияния при этом заболевании не описаны. Сообщений о проведении профилактической заместительной терапии у новорожденных нет [42].

Наследственный дефицит фактора свертывания крови VII

Наследственный дефицит фактора свертывания крови VII (FVII) — гипопроконвертинемия — является наиболее распространенным среди редких наследственных коагулопатий. Ген *FVII* локализован на 13-й хромосоме (13q34), поэтому наследование заболевания является аутосомным и не связано с полом [62]. При дефекте двух аллелей *FVII* (гомозиготная мутация или компаунд-гетерозиготная) активность FVII снижена значительно, при дефекте одного аллеля активность FVII снижена незначительно или умеренно. Необходимо учитывать, что между активностью FVII и клиническими проявлениями слабая корреляция: при тяжелом дефиците FVII клинические проявления могут быть минимальны, тогда как при незначительном дефиците геморрагический синдром может быть интенсивным [3, 6, 46, 63].

У беременных женщин с гетерозиготным дефектом активность FVII нарастает, при гомозиготном дефекте и тяжелом дефиците FVII — остается низкой на всем протяжении беременности [3].

При наследственном дефиците FVII описаны кровотечения во время родов, выкидыши на ранних сроках, осложненные кровотечением, когда еще активность FVII не нарастала [3, 64]. У женщин с тяжелым дефицитом FVII и отягощенным анамнезом по кровоточивости риск послеродового кровотечения наибольший. Риск кровотечения на ранних сроках у гетерозиготных женщин выше, чем на поздних, так как активность FVII еще не нарастает до гемостатического уровня [64].

Целевыми значениями является активность FVII 15—20%. Препаратом выбора является эптаког альфа (активированный). Иными доступными заместительными гемостатическими препаратами являются плазматический концентрат FVII, СЗП, КПК. Женщинам, которым требуется оперативное родоразрешение или которые имеют в анамнезе кровотечения, показана заместительная терапия эптаког альфа (активированным) в дозе 15—30 мкг на 1 кг массы тела с началом регулярной родовой деятельности и последующие каждые 4—6 часов в течение 3 дней. Женщины с неотягощенным анамнезом по кровоточивости и планируемыми естественными родами нуждаются в гемостатической терапии по факту кровотечения: эптаког альфа

(активированный), 15—30 мкг/кг, или плазматический концентрат FVII, 10—40 МЕ/кг [42].

Активность FVII у здоровых новорожденных нарастает в первые 6 месяцев жизни, что необходимо учитывать при диагностике заболевания. У новорожденных с дефицитом FVII возможны внутричерепные кровоизлияния или кровотечения из пуповинного остатка [66, 67]. С целью исключения внутричерепного кровоизлияния целесообразно проведение УЗИ. При тяжелом дефиците FVII и геморрагическом синдроме назначается длительная профилактическая терапия эптакоем альфа (активированным) в дозе 30 мкг/кг 3 раза в неделю [68, 69].

Наследственный дефицит фактора свертывания крови X

Ген FX локализован на 13-й хромосоме (13q34), поэтому наследование заболевания является аутосомным и не связано с полом [70].

Во время нормальной беременности активность фактора свертывания крови X (FX) повышается [1—3]. При умеренном или легком дефиците FX при прогрессировании беременности активность FX может нарастать. При тяжелом дефиците FX (гомозиготный генетический дефект) активность FX остается на низких значениях.

У женщин с наследственным дефицитом FX осложнениями беременности являются дородовые кровотечения, ретроплацентарные гематомы, спонтанные аборт, преждевременные роды, послеродовые кровотечения [71—75].

Необходимая гемостатическая активность FX составляет 10—20%. Период полужизни FX составляет 20—30 часов. Эти особенности следует учитывать при проведении заместительной терапии. В Российской Федерации изолированный концентрат FX не зарегистрирован. Используются КПК, в состав которых входит FX. В случае тяжелого дефицита FX и отягощенного анамнеза по кровоточивости целесообразно ведение беременности на фоне заместительной терапии КПК, 20—30 МЕ на 1 кг массы тела 2—3 раза в неделю. На период родоразрешения показано введение КПК в дозе 20—40 МЕ/кг с целью достижения активности FX не менее 40%. В последующие 3 дня КПК вводят в дозе 10—20 МЕ/кг с целью достижения активности FX, равной 30% [3, 42, 43].

У здоровых новорожденных активность FX низкая и нарастает в течение последующих 6 месяцев [70]. У новорожденных с дефицитом FX наиболее частыми проявлениями являются кровотечения из пуповинного остатка, кровоизлияния в центральную нервную систему, желу-

дочно-кишечные кровотечения. Целесообразно выполнение УЗИ головного мозга для исключения внутримозгового кровоизлияния [6, 42, 75].

Наследственный дефицит фактора свертывания крови XI

Иное название этого заболевания — гемофилия С. Наследование гемофилии С, в отличие от гемофилии А и В, не связано с полом. Ген *FXI* расположен на дистальном конце длинного плеча 4-й хромосомы (4q35), и заболевание является аутосомно-рецессивным. Распространенность заболевания высокая среди евреев-ашкенази, а также в регионах, где допустимы родственные браки [76, 77].

Геморрагический синдром не коррелирует со степенью дефицита фактора свертывания крови XI (FXI) и часто непредсказуем: у одного и того же пациента он может отсутствовать после одной операции и развиться после следующей [43]. У пациентов с тяжелым дефицитом FXI может наблюдаться умеренный геморрагический синдром или даже отсутствие кровотечения, а при умеренном дефиците — обильные кровотечения [78]. Во время нормальной беременности данные об активности FXI противоречивы: существенно не меняется, незначительно увеличивается или снижается [79, 80]. При лабораторной диагностике следует учитывать, что скрининговые параметры коагулограммы, в том числе АЧТВ, могут оставаться в норме, тогда как последующее определение активности FXI показывает ее снижение [81].

При наследственном дефиците FXI в течение беременности могут возникать кровотечения, которые чаще возникают при наличии дополнительных осложнений, таких как отслойка плаценты, преэклампсия [82, 83]. Другими акушерскими осложнениями являются кровотечения после аборт, в том числе медицинских, и родов. Частота самопроизвольных абортов у женщин с наследственным дефицитом FXI сопоставима с таковой в общей популяции. Описаны случаи неосложненных беременностей у женщин с наследственным дефицитом FXI [79].

Концентрат FXI не зарегистрирован в Российской Федерации [84—86]. Альтернативным источником FXI является СЗП.

Женщины с кровотечениями в анамнезе относятся к группе высокого риска развития послеродовых кровотечений. Беременные с активностью FXI менее 15% нуждаются в трансфузии СЗП из расчета 15—20 мл/кг с началом родовой деятельности или перед кесаревым сечением [42, 87]. Период полувыведения FXI в плазме составляет около

60 часов, поэтому повторные трансфузии можно повторять через 48—72 часа в дозе 5 мл/кг (СЗП в дозе 5 мл/кг повышает активность FXI в плазме на 10%) [88].

Беременным с активностью FXI 15—70% целесообразно введение транексамовой кислоты с началом родовой деятельности или перед кесаревым сечением: 10—15 мг/кг 2—3 раза в день не менее 3 дней после естественных родов и не менее 5 дней после кесарева сечения [42]. При необходимости можно сочетать СЗП с транексамовой кислотой.

Возможно применение эптаког альфа (активированного) вне утвержденных показаний в дозе 15—30 мкг/кг с целью проведения оперативного родоразрешения [79, 89, 90].

Пациентки без кровотечения в анамнезе и перенесшие операции без кровотечения и без трансфузии СЗП относятся к группе низкого риска развития послеродовых кровотечений. Такие беременные нуждаются в однократном введении транексамовой кислоты в дозе 10—15 мг/кг с началом родовой деятельности или перед кесаревым сечением [87], далее только при развитии кровотечения, но в резерве необходимо иметь СЗП не менее 1,0 л.

У новорожденных активность FXI снижена и нарастает в течение первых 6 месяцев жизни, что следует учитывать при диагностике [60]. Спонтанные кровотечения у новорожденных не описаны. Однако, учитывая наибольшую распространенность гемофилии С среди евреев-ашкенази и традиционного проведения циркумцизии у новорожденных, риски развития кровотечения после инвазивного вмешательства высоки, поэтому целесообразно проведение профилактической гемостатической терапии транексамовой кислотой или СЗП [42].

Наследственный дефицит фактора свертывания крови XII

Дефицит фактора свертывания крови XII (FXII), также известный как болезнь Хагемана, в большинстве случаев наследуется аутосомно-рецессивно. Ген, кодирующий синтез FXII, локализуется на 5-й хромосоме (5q33) [91]. Спектр мутаций в гене *FXII* разнообразен, в том числе полиморфизм 46 С/Т и Т/Т ассоциируются со снижением активности плазменного FXII [95]. Частота встречаемости болезни Хагемана — 1 случай на 1 миллион населения [93].

Клинические проявления при дефиците FXII чаще всего отсутствуют, однако в ряде случаев возможны как тромботические, так и геморрагические проявления, что обусловлено многофункциональной ролью FXII в гемостазе [93, 94]. Болезнь Хагемана в большинстве случаев выявляет-

ся случайно при проведении предоперационного обследования или скрининга во время беременности. При коагулологическом исследовании выявляется изолированное увеличение АЧТВ (более 100 секунд или может не определяться при глубоком дефиците FXII) [95]. Также наблюдается угнетение XIIa-зависимого фибринолиза до нескольких часов.

Во время беременности и в послеродовом периоде реализация тромботических осложнений при дефиците FXII наиболее вероятна, особенно при наличии дополнительных тромбофилических факторов (антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии, операции, иммобилизация, инфекции, обезвоживание и др.).

Дефицит FXII может приводить к привычному невынашиванию, внутриутробной задержке развития плода, отслойке плаценты, реже — к послеродовым кровотечениям [96].

Разработанных протоколов ведения беременности у пациенток с дефицитом FXII не существует. Опубликованы данные проведения профилактической терапии НМГ и препаратами ацетилсалициловой кислоты [97]. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России имеется опыт проведения монотерапии НМГ у пациенток с дефицитом FXII менее 1%.

С началом родовой деятельности или перед кесаревым сечением при тяжелом дефиците FXII необходимо проведение трансфузии СЗП из расчета 3—5 мл/кг. В раннем послеродовом периоде показана антикоагулянтная профилактика НМГ на протяжении 5—7 дней с возможной пролонгацией до 6 недель при наличии дополнительных тромботических факторов. Ингибиторы фибринолиза, такие как транексамовая кислота, аминокапроновая кислота, аprotинин, при болезни Хаге-мана противопоказаны.

Наследственный дефицит фактора свертывания крови XIII

Фактор свертывания крови XIII (FXIII) представляет собой комплекс двух субъединиц А и двух субъединиц В. Ген субъединицы А локализован на 6-й хромосоме (6p24-p25), ген субъединицы В локализован на 1-й хромосоме (1q31-32.1) [98]. Заболевание не связано с полом, является аутосомно-рецессивным, гетерозиготные носители мутаций могут иметь клинические проявления. Частота заболевания выше там, где допустимы родственные браки.

Сведения об изменении активности FXIII во время беременности противоречивы: существуют данные как о незначительном повышении, так и снижении активности [3, 4, 99]. Характерным акушерским

осложнением наследственного дефицита FXIII являются выкидыши [43]. Это объясняется тем, что FXIII играет незаменимую роль в процессах имплантации. Описаны послеродовые кровотечения. Активность FXIII коррелирует с клиническими проявлениями, поэтому при активности FXIII менее 3% следует ожидать тяжелый клинический фенотип и акушерские осложнения.

Заместительную гемостатическую терапию целесообразно начинать с 5-й недели беременности с целью предупреждения выкидышей. Целевым значением во время беременности является активность FXIII, равная 5—10%, на период родоразрешения — 30% [100]. Концентраты FXIII не зарегистрированы в Российской Федерации. Альтернативным источником FXIII являются СЗП и криопреципитат. Криопреципитат имеет преимущество ввиду высокого содержания FXIII в небольшом объеме. Период полужизни FXIII составляет 6—19 дней, что определяет редкую частоту введения при профилактическом режиме терапии. Расчетная дозировка СЗП составляет 10 мл/кг 1 раз в 4—6 недель или 1 единица криопреципитата на 10—20 кг массы тела каждые 3—4 недели. С целью родоразрешения и предупреждения кровотечения с началом естественных родов или до проведения кесарева сечения необходима однократная трансфузия гемостатических трансфузионных средств [3, 42, 43].

У новорожденных характерным признаком является кровотечение из пуповинного остатка, кефалогематома, внутричерепное кровоизлияние, могут быть мышечные гематомы, экхимозы [43, 98, 100—102].

С целью исключения внутричерепного кровоизлияния целесообразно проведение УЗИ. При лабораторной диагностике следует учитывать, что при дефиците FXIII скрининговые тесты остаются в пределах референсных значений, необходимо определение активности FXIII. У здоровых новорожденных активность FXIII ниже референсных значений взрослых и нарастает в течение первой недели жизни, что следует учитывать при диагностике [51]. В случае, если у новорожденного активность FXIII менее 3%, показана заместительная гемостатическая терапия в режиме профилактики каждые 4 недели [43].

Заключение

С целью минимизации потенциальных материнских и неонатальных осложнений необходим мультидисциплинарный подход и тесное взаимодействие акушера-гинеколога, репродуктолога, гематолога, трансфузиолога, анестезиолога-реаниматолога, генетика, неонатолога. Заблаговременное планирование и тщательное понимание потенциальных материнских и неонатальных осложнений могут обеспечить оптимальный исход как для матери, так и для ребенка.

Литература

1. Othman M, Pradhan A. Laboratory testing of hemostasis in pregnancy: a brief overview. *Methods Mol Biol* 2023; 2663:111–125. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1_7.
2. Simioni P, Campello E. Hemostatic changes in pregnancy. *Rev Health Care* 2013; 4:31–39. DOI: 10.7175/rhc.v4i3S.878.
3. Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2009; 15(5):990–1005. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.01984.x.
4. van Wersch JW, Voojls ME, Ubachs JM. Coagulation factor XIII in pregnant smokers and non-smokers. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27:68–71. DOI: 10.1007/BF02827246.
5. Inbal A, Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(2):171–174. DOI: 10.1055/s-2003-38832.
6. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015; 125(13):2052–2061. DOI: 10.1182/blood-2014-08-532820.
7. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2011; 17(Suppl 1):20–30. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02561.x.
8. Wheeler AP, Hemingway C, Gailani D. The clinical management of factor XI deficiency in pregnant women. *Expert Rev Hematol* 2020; 13(7):719–729. DOI: 10.1080/17474086.2020.1772745.
9. Chi C, Shiltagh N, Kingman CE et al. Identification and management of women with inherited bleeding disorders: a survey of obstetricians and gynaecologists in the United Kingdom. *Haemophilia* 2006; 12(4):405–412. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01282.x.
10. Orgul G, Aktöz F, Beksac MS. Impact of rare bleeding disorders during pregnancy on maternal and fetal outcomes: review of 29 pregnancies at a single center. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017; 39(1):4–8. DOI: 10.1055/s-0036-1597927.
11. Lee CA, Chi C, Pavord SR et al; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders — review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006; 12(4):301–36. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01314.x.
12. Walzman M, Bonnar J. Effects of tranexamic acid on the coagulation and fibrinolytic systems in pregnancy complicated by placental bleeding. *Arch Toxicol Suppl* 1982; 5:214–220. DOI: 10.1007/978-3-642-68511-8_39.
13. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 1993; 70(2):238–240.
14. Gai MY, Wu LF, Su QF, Tatsumoto K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112(2):154–157. DOI: 10.1016/s0301-2115(03)00287-2.

15. Kadir RA, Davies J, Winikoff R et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2013; 19(Suppl 4): 1—10. DOI: 10.1111/hae.12269.
16. Horn R. NIPT and the concerns regarding ‘routinisation’. *Eur J Hum Genet* 2022; 30(6):637—638. DOI: 10.1038/s41431-022-01053-6.
17. Alyafee Y, Al Tuwajri A, Umair M et al. Non-invasive prenatal testing for autosomal recessive disorders: A new promising approach. *Front Genet* 2022; 13:1047474. DOI: 10.3389/fgene.2022.1047474.
18. Ginsburg D, Handin RI, Bonthron DT et al. Human von Willebrand factor (vWF): isolation of complementary DNA (cDNA) clones and chromosomal localization. *Science* 1985; 228(4706):1401—1406.
19. Patracchini P, Calzolari E, Aiello V et al. Sublocalization of von Willebrand factor pseudogene to 22q11.22-q11.23 by in situ hybridization in a 46,X,t(X;22)(pter;q11.21) translocation. *Hum Genet* 1989; 83(3):264—266.
20. Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Brit J Anaesth* 2015; 115(2):75—88. DOI: 10.1093/bja/aev374.
21. Giangrande PLF. Pregnancy in women with inherited bleeding disorders. *Treatment of Hemophilia* 2003; 29:9—14.
22. Silver MR, Major H. Maternal coagulation disorders and postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53:252—264. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3181ce930.
23. Шабалов Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденных. *Педиатрия* 2000; 3:84—91.
24. Зозуля Н. И., Кумскова М. А. Протокол диагностики и лечения болезни Виллебранда // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 1. С. 359—375.
25. Dardik R, Janczar S, Lalezari S et al. Four decades of carrier detection and prenatal diagnosis in hemophilia: a historical overview, state of the art and future directions. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(14):11846. DOI: 10.3390/ijms241411846.
26. Greer IA, Lowe GD, Walker JJ, Forbes CD. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(9):909—918. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1991.tb13514.x.
27. Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J et al. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(7):803—810. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb12024.x.
28. Lalezari S, Barg AA, Dardik R et al. Women with hemophilia: case series of reproductive choices and review of literature. *TH Open* 2021; 5(2):e183—e187. DOI: 10.1055/s-0041-1730036.
29. Lim HI, DeSancho MT. Management and outcomes of mild hemophiliacs and hemophilia carriers during pregnancy and peripartum period: a hemophilia treatment center experience in the United States. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35(25):9759—9764. DOI: 10.1080/14767058.2022.2051699.
30. Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP et al. Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in hemophilia carriers: A systematic review. *Blood Rev* 2021; 49:100826. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100826.

31. Letsky EA. Haemostasis and epidural anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 1991; 1(1):51—54. DOI: 10.1016/0959-289x(91)90033-m.
32. Togioka BM, Burwick RM, Kujovich JL. Delivery and neuraxial technique outcomes in patients with hemophilia and in hemophilia carriers: a systematic review. *J Anesth* 2021; 35(2):288—302. DOI: 10.1007/s00540-021-02911-1.
33. Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, Tengborn L. Normal vaginal delivery is to be recommended for haemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr* 1994; 83(6):609—611. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13090.x.
34. Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21(4):289—295. DOI: 10.1097/00043426-199907000-00009.
35. Davies J, Kadir RA. Mode of delivery and cranial bleeding in newborns with haemophilia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Haemophilia* 2016; 22(1):32—38. DOI: 10.1111/hae.12726.
36. Зозуля Н. И., Аль-Ради Л. С., Андреева Т. А. и др. Национальные клинические рекомендации «Гемофилия», 2023. URL: cr.minzdrav.gov.ru/recommend/127_2.
37. Streif W, Knöfler R. Perinatal management of haemophilia. *Hamostaseologie* 2020; 40(2):226—232. DOI: 10.1055/a-1141-1252.
38. Mauser Bunschoten EP, van Houwelingen JC, Sjamsoedin Visser EJ et al. Bleeding symptoms in carriers of hemophilia A and B. *Thromb Haemost* 1988; 59(3):349—52.
39. Яковлева Е. В., Саломашкина В. В., Сурин В. Л. и др. Тромбозы у больных наследственной гипофибриногенемией. *Гематология и трансфузиология* 2022; 67(2):193—201. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-193-201.
40. Casini A, Undas A, Palla R et al; Subcommittee on Factor XIII and Fibrinogen. Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16(9):1887—1890. DOI: 10.1111/jth.14216.
41. Simurda T, Brunclikova M, Asselta R et al. Genetic variants in the FGB and FGG genes mapping in the beta and gamma nodules of the fibrinogen molecule in congenital quantitative fibrinogen disorders associated with a thrombotic phenotype. *Int J Mol Sci* 2020; 21(13):4616. DOI: 10.3390/ijms21134616.
42. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R et al; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167(3):304—326. DOI: 10.1111/bjh.13058.
43. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA et al. The rare coagulation disorders — review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10(5):593—628. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00944.x.
44. Галстян Г. М., Гапонова Т. В., Жибурт Е. Б. и др. Клиническое использование криопреципитата. *Гематология и трансфузиология* 2020; 65(1):87—114. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114.

45. Catanzarite VA, Novotny WF, Cousins LM, Schneider JM. Pregnancies in a patient with congenital absence of prothrombin activity: case report. *Am J Perinatol* 1997; 14(3):135—138. DOI: 10.1055/s-2007-994113.
46. Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999; 82(4):1207—1214. PMID: 10544899.
47. Зозуля Н. И., Свирина П. В., Жарков П. А. и др. Национальные клинические рекомендации «Редкие коагулопатии: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X», 2023. URL: cr.minzdrav.gov.ru/schema/149_2.
48. Cripe LD, Moore KD, Kane WH. Structure of the gene for human coagulation factor V. *Biochemistry* 1992; 31(15):3777—3785. DOI: 10.1021/bi00130a007.
49. Duckers C, Simioni P, Rosing J, Castoldi E. Advances in understanding the bleeding diathesis in factor V deficiency. *Br J Haematol* 2009; 146(1):17—26. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07708.x.
50. Яковлева Е. В., Коняшина Н. И., Горгидзе Л. А. и др. Наследственный дефицит фактора свертывания крови V: клинические наблюдения. *Гематология и трансфузиология* 2019; 64(4):489—503. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-489-503.
51. Naderi M, Tabibian S, Shamsizadeh M, Dorgalaleh A. Miscarriage and recurrent miscarriage in patients with congenital factor V deficiency: a report of six cases in Iran. *Int J Hematol* 2016; 103(6):673—675. DOI: 10.1007/s12185-016-1981-7.
52. Girolami A, Scandellari R, Lombardi AM et al. Pregnancy and oral contraceptives in factor V deficiency: a study of 22 patients (five homozygotes and 17 heterozygotes) and review of the literature. *Haemophilia* 2005; 11(1):26—30. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01056.x.
53. Zhang B. Recent developments in the understanding of the combined deficiency of FV and FVIII. *Br J Haematol* 2009; 145(1):15—23. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07559.x.
54. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia* 2008; 14(6):1201—1208. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01845.x.
55. Oukkache B, El Graoui O, Zafad S. Combined factor V and VIII deficiency and pregnancy. *Int J Hematol* 2012; 96(6):786—788. DOI: 10.1007/s12185-012-1201-z.
56. Fogarty H, Doyle MM, Campbell R et al. Management of combined factor V and factor VIII deficiency in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2019; 39(2):271—272. DOI: 10.1080/01443615.2018.1448766.
57. Spiliopoulos D, Kadir RA. Congenital factor V and VIII deficiency in women: a systematic review of literature and report of two new cases. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27(3):237—241. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000407.
58. Di Marzio I, Iuliani O, Malizia R et al. Successful use of recombinant FVIIa in combined factor V and FVIII deficiency with surgical bleeding resistant to substitutive treatment. A case report. *Haemophilia* 2011; 17(1):160—161. DOI: 10.1111/j.
59. Lechner D, Eichinger S, Wanivenhaus A, Kyrle PA. Peri-interventional control of haemostasis in a patient with combined coagulation factor V- and factor

- VIII-deficiency and anaphylaxis to fresh frozen plasma — a rare indication for recombinant factor VIIa. *Haemophilia* 2010; 16(4):704–705. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02240.x.
60. Andrew M, Paes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70(1):165–172.
61. Mitsiakos G, Katsaras GN, Pouliakis A et al. Neonatal haemostatic parameters in correlation to gestational age and birth weight. *Int J Lab Hematol* 2022; 44(5):952–958. DOI: 10.1111/ijlh.13932.
62. Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII deficiency: from basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23(7):703–710. DOI: 10.1177/1076029616670257.
63. Triplett DA, Brandt JT, Batard MA et al. Hereditary factor VII deficiency: heterogeneity defined by combined functional and immunochemical analysis. *Blood* 1985; 66(6):1284–1287.
64. Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2006; 12(4):413–416. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01287.x.
65. Зозуля Н. И., Кумскова М. А. Протокол диагностики и лечения редких наследственных нарушений свертывания крови (дефицит факторов свертывания II, VII, X) // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 1. С. 377–389.
66. Herrmann FH, Wulff K, Auerswald G et al; Greifswald Factor FVII Deficiency Study Group. Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. *Haemophilia* 2009; 15(1):267–280. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01910.x.
67. Di Minno MN, Dolce A, Mariani G; STER Study Group. Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited FVII deficiency. *Thromb Haemost* 2013; 109(6):1051–1059. DOI: 10.1160/TH12-10-0740.
68. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII — a critical appraisal. *Haemophilia* 2006; 12(1):19–27. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01180.x.
69. Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica* 2013; 98(4):538–44. DOI: 10.3324/haematol.2012.074039.
70. Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia* 2008; 14(6):1176–1182. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01856.x.
71. Konje JC, Murphy P, de Chazal R et al. Severe factor X deficiency and successful pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:910–911. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb13557.x.
72. Kumar M, Mehta P. Congenital coagulopathies and pregnancy: report of four pregnancies in a factor X-deficient woman. *Am J Hematol* 1994; 46:241–244. DOI: 10.1002/ajh.2830460315.

73. Rezig K, Diar N, Benabidallah D, Audibert J. Factor X deficiency and pregnancy. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21:521–524. DOI: 10.1016/s0750-7658(02)00646-9.
74. Girolami A, Lazzarin M, Scarpa R, Brunetti A. Further studies on the abnormal factor X (factor X Friuli) coagulation disorder: a report of another family. *Blood* 1971; 37:534–541.
75. Peyvandi F, Auerswald G, Austin SK et al. Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency. *Blood Rev* 2021; 50:100833. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100833.
76. Zhang X, Lewandowska M, Aldridge M et al. Global epidemiology of factor XI deficiency: A targeted review of the literature and foundation reports. *Haemophilia* 2023; 29(2):423–434. DOI: 10.1111/hae.14687.
77. Duga S, Salomon O. Factor XI deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(4):416–425. DOI: 10.1055/s-0029-1225764.
78. Wheeler AP, Gailani D. Why factor XI deficiency is a clinical concern. *Expert Rev Hematol* 2016; 9(7):629–637. DOI: 10.1080/17474086.2016.1191944.
79. Wheeler AP, Hemingway C, Gailani D. The clinical management of factor XI deficiency in pregnant women. *Expert Rev Hematol* 2020; 13(7):719–729. DOI: 10.1080/17474086.2020.1772745.
80. Phillips LL, Rosano L, Skrodellis V. Changes in factor XI (plasma thromboplastin antecedent) levels during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116(8):1114–1116. DOI: 10.1016/0002-9378(73)90945-9.
81. Lawrie AS, Kitchen S, Purdy G et al. Assessment of Actin FS and Actin FSL sensitivity to specific clotting factor deficiencies. *Clin Lab Haematol* 1998; 20(3):179–186. DOI: 10.1046/j.1365-2257.1998.00122.x.
82. Verghese L, Tingi E, Thachil J et al. Management of parturients with Factor XI deficiency — 10-year case series and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 215:85–92. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.008.
83. Gerber GF, Klute KA, Chapin J et al. Peri- and postpartum management of patients with factor XI deficiency. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25:1076029619880262. DOI: 10.1177/1076029619880262.
84. McDonald V, Geoffrey SF, Rangarajan S, Mitchel M. The use of factor XI concentrates (Hemoleven, LFB) in patients with congenital factor XI deficiency and a known bleeding tendency. *Blood* 2005; 106(11):1796. DOI: 10.1182/blood.V106.11.1796.1796.
85. Ling G, Kagdi H, Subel B et al. Safety and efficacy of factor XI (FXI) concentrate use in patients with FXI deficiency: a single-centre experience of 19 years. *Haemophilia* 2016; 22(3):411–418. DOI: 10.1111/hae.12868.
86. Bauduer F, de Raucourt E, Boyer-Neumann C et al; French Postmarketing Study Group. Factor XI replacement for inherited factor XI deficiency in routine clinical practice: results of the HEMOLEVEN prospective 3-year postmarketing study. *Haemophilia* 2015; 21(4):481–489. DOI: 10.1111/hae.12655.
87. Shander A, Friedman T, Palleschi G, Shore-Lesserson L. The evolving dilemma of factor XI in pregnancy: suggestions for management. *Anesth Analg* 2018; 126(6):2032–2037. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002836.

88. Lewandowska MD, Connors JM. Factor XI deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021; 35(6):1157–1169. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.07.012.
89. Setty S, Reddell A, England A et al. The role of recombinant factor VIIa for obstetric block in women with severe factor XI deficiency. *Haemophilia* 2011; 17(6):906–909. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02525.x.
90. Riddell A, Abdul-Kadir R, Pollard D et al. Monitoring low dose recombinant factor VIIa therapy in patients with severe factor XI deficiency undergoing surgery. *Thromb Haemost* 2011; 106(3):521–527. DOI: 10.1160/TH10-12-0816.
91. Воробьев А. И. Практическая коагулология. М.: Практическая медицина, 2010. 192 с.
92. Zito F, Drummond F, Bujac SR et al. Epidemiological and genetic associations of activated factor XII concentration with factor VII activity, fibrinopeptide A concentration, and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2000; 102(17):2058–2062. DOI: 10.1161/01.cir.102.17.2058.
93. Azaad M, Zhang Q, Li Y. Factor XII (Hageman factor) deficiency: a very rare coagulation disorder. *Open J Blood Dis* 2015; 5:39–42. DOI: 10.4236/ojbd.2015.54006.
94. Яковлева Е. В., Зозуля Н. И. Физиологическая и патологическая роль фактора свертывания крови XII. *Гематология и трансфузиология* 2022; 67(4): 570–578. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-570-578.
95. Patel N, Conley GW, McElroy LA, Refaai M. Isolated prolonged activated partial thromboplastin time and contact factor deficiencies: case series and management review. *Res Pract Anesthesiol Open J* 2016; 1(1):19–23. DOI: 10.17140/RPAOJ-1-105.
96. Ozgu-Erdinc AS, Togrul C, Aktulay A et al. Factor XII (Hageman) levels in women with recurrent pregnancy loss. *J Pregnancy* 2014; 1(2):459192. DOI: 10.1155/2014/459192.
97. Mariano ML, Yadira P, Ana A et al. Coagulation factor XII congenital deficiency in women with recurrent miscarriage. *Int J Clin Med* 2011; 2(4):80–83. DOI: 10.4236/ijcm.2011.24079.
98. Mangla A, Hamad H, Kumar A. Factor XIII deficiency. StatPearls Publishing, 2023. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557467.
99. Sharief LT, Lawrie AS, Mackie IJ et al. Changes in factor XIII level during pregnancy. *Haemophilia* 2014; 20(2):e144–148. DOI: 10.1111/hae.12345.
100. Dasari P, Mangolngnbi Chanu S, Gadipudi LP. Prenatal diagnosis of factor 13 deficiency and its recurrence. *BMJ Case Rep* 2020; 13(12):e236365. DOI: 10.1136/bcr-2020-236365.
101. von der Weid N, Furlan M, Siegenthaler I, Lämmle B. Ein Kleinkind mit Nabelschnur- und intrakranieller Blutung — Schwerer Faktor XIII-Mangel. *Ther Umsch* 1999; 56(9):544–546. DOI: 10.1024/0040-5930.56.9.544.
102. Lim DBN, Mangles S, Goturu A. Delayed and prolonged umbilical stump bleeding in a Caucasian newborn as a presenting feature of factor XIII deficiency. *BMJ Case Rep* 2022; 15(10):e248743. DOI: 10.1136/bcr-2022-248743.

Глава 18.

Тромбофилия и беременность

Диагностика и лечение тромбофилических нарушений в течение беременности — актуальная проблема современного здравоохранения. Достаточно отметить, что в 75—85% случаев причины невынашивания беременности обусловлены генетическими и приобретенными дефектами гемостаза тромбофилической направленности — тромбофилиями.

Тромбофилии — повышенная склонность к тромбозам — представляют собой наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в различных кровеносных сосудах [1].

Тромбофилии представляют собой большую группу заболеваний и синдромов, приводящих к развитию тромбозов. В акушерско-гинекологической практике тромбофилии могут быть этиопатогенетической причиной бесплодия, неудач программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ранних преембрионических потерь, антенатальной гибели плода, а также тромбофилических осложнений при проведении заместительной гормональной терапии.

Риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у беременных примерно в пять раз выше по сравнению с небеременными женщинами того же возраста, а наличие тромбофилии является дополнительным неблагоприятным фактором риска. Около 75—80% случаев

ВТЭО во время беременности приходится на тромбоз глубоких вен (ТГВ), а 20—25% случаев на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [2]. Около 2% акушерских ТЭЛА являются фатальными [3].

Беременность связана с физиологическими и анатомическими изменениями, которые повышают риск возникновения тромбозов. Нормально протекающая беременность характеризуется изменениями в системе гемостаза, которые приводят к гиперкоагуляционному состоянию. При этом наблюдается заметное усиление прокоагулянтной активности, проявляющееся повышением активности факторов свертывания крови VII, VIII, IX, XII, фактора Виллебранда и фибриногена, а также снижением содержания физиологических антикоагулянтов, преимущественно свободного протеина S. Так, при нормальном содержании свободного протеина S в плазме крови небеременной женщины 70—140% допустимые референсные значения данного белка в I триместре беременности составляют 34—133%, в II — 19—113%, в III — 20—65% [4]. Кроме того, во время беременности нарушается общая фибринолитическая активность. Активность протеина C и антитромбина III при нормально протекающей беременности, как правило, не меняется.

Анатомические изменения, характерные для беременности, проявляются в увеличении венозного застоя в нижних конечностях и органах таза из-за вызванного прогестероном расширения вен (вазодилатации) и механического сдавления нижней полой вены и тазовых вен увеличивающейся в размерах маткой, снижении тонуса венозной стенки. Немаловажную роль играет повреждение эндотелия в результате травмы, связанной с родовой деятельностью [5]. Опасность ВТЭО сохраняется на протяжении 6 недель после родоразрешения [2].

Во время беременности тромботический риск присутствует с первого триместра. Риск ВТЭО увеличивается со сроком гестации и достигает максимума во время родов и послеродовом периоде. Распространенность ВТЭО во время беременности и в послеродовом периоде и потенциально опасные для жизни последствия ВТЭО требуют оценки риска тромботических осложнений до беременности или на ранних сроках беременности и, при необходимости, начала антикоагулянтной терапии.

Согласно российским клиническим рекомендациям акушеров-гинекологов определены факторы риска возможных тромботических осложнений во время беременности и послеродовом периоде, а также сроки проведения антитромботической профилактики (табл. 1). Так, при наличии четырех или более баллов антенатально рекомендовано проведение профилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ) с I триместра на протяжении всей беременности и в течение 6 недель после родов [2].

Таблица 1. Антенатальная и постнатальная оценка факторов риска венозных тромбэмболических осложнений

Предшествующие факторы риска	Баллы
Предшествующее ВТЭО (за исключением однократного эпизода, связанного с большим хирургическим вмешательством)	4
Предшествующее ВТЭО, спровоцированное большим хирургическим вмешательством	3
Подтвержденное наличие наследственной тромбофилии	3
Сопутствующие заболевания: <ul style="list-style-type: none"> ● злокачественное новообразование; ● пароксизмальная ночная гемоглинурия; ● протезированные клапаны; ● сердечная недостаточность; ● системная красная волчанка; ● воспалительная полиартропатия; ● воспалительное заболевание кишечника; ● нефротический синдром; ● сахарный диабет I типа с нефропатией; ● серповидноклеточная анемия; ● наркомания с внутривенным введением наркотиков в настоящее время 	3
Семейный анамнез неспровоцированного тромбоза или связанное с воздействием эстрогена ВТЭО у родственника первой степени родства	1
Возраст > 35 лет	1
Ожирение: ИМТ ¹ ≥ 30 = 1; ИМТ ¹ ≥ 40 = 2	1 или 2
≥ 3 родов	1
Курение	1
Варикозное расширение вен нижних конечностей тяжелой степени	1
Акушерские факторы риска	
Преэклампсия во время текущей беременности	1
ВРТ или ЭКО	1
Многоплодная беременность	1
Кесарево сечение в родах	2
Плановое кесарево сечение	1
Вагинальное оперативное родоразрешение, в том числе с применением ротационных акушерских щипцов	1
Продолжительные роды (> 24 часов)	1
Послеродовое кровотечение (> 1 литра или переливание крови)	1
Преждевременные роды < 37-й недели при данной беременности	1
Мертворождение в настоящую беременность	1
Преходящие факторы риска	
Любая хирургическая процедура во время беременности или послеродового периода (за исключением наложения швов на промежность сразу после родов), например аппендэктомия, послеродовая стерилизация	3

Таблица 1 (окончание). Антенатальная и постнатальная оценка факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений

Предусущствующие факторы риска	Баллы
Неукротимая рвота	3
СГЯ (только I триместр)	4
Системная инфекция в настоящее время	1
Ограничение подвижности, обезвоживание	1

¹ Рассчитывается по весу пациентки до беременности.

ВРТ — вспомогательная репродуктивная технология; ИМТ — индекс массы тела; СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников.

Исходя из вышеизложенного, наиболее значимыми факторами риска ВТЭО во время беременности является наличие предшествующих ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе, а также подтвержденная наследственная тромбофилия. Следует отметить, что по крайней мере один вид наследственной тромбофилии обнаруживается у 20–50% женщин с ВТЭО, связанными с беременностью [6]. Риск ВТЭО значительно увеличивается у беременных при сочетании нескольких вариантов генетической или приобретенной тромбофилии.

Сложной задачей лечебной практики остается выбор необходимых диагностических исследований и подбор адекватной терапии тромбоэмболических нарушений у беременных. Один из главных вопросов, на который необходимо дать ответ: надо ли проводить исследования по диагностике тромбофилий при беременности и в каком объеме [7].

Наиболее частые варианты тромбофилий [1, 7, 8]:

- снижение содержания антитромбина III, протеина С, протеина S;
- мутация гена фактора V (Лейден) — *F5 1691G*, приводящая к резистентности фактора V к активированному протеину С, и мутации гена протромбина — *F2 G20210A*, *F2 Thr165Met*, приводящие к повышению активности протромбина;
- гипергомоцистеинемия;
- антифосфолипидный синдром (АФС).

Согласно популяционным исследованиям, распространенность генетических форм тромбофилии и АФС в мире составляет от 15% до 20% [9]. Наиболее распространенными наследственными тромбофилиями, предрасполагающими к ВТЭО в европейской популяции, являются гетерозиготные формы мутации *F5 1691G* и *F2 G20210A*, которые присутствуют примерно у 5% и 2% здоровых субъектов в популяции, соответственно. Распространенность мутаций *F5* (Лейден) или *F2* у женщин с тромботическим анамнезом во время беременности и послеродового периода намного выше и составляет примерно 28% и 8%

соответственно. Однако риски возникновения ВТЭО в дородовом и послеродовом периодах у женщин, гетерозиготных по мутациям *F5* (Лейден) или *F2* и не имеющих дополнительных факторов риска, значимо ниже по сравнению с беременными женщинами с гомозиготными или комбинированными гетерозиготными *F5* (Лейден) и *F2* мутациями, у которых абсолютный риск ВТЭО достигает 14% [6, 10].

Следует иметь в виду, что при беременности необходимо учитывать и вероятность возникновения приобретенных преходящих тромбофилических факторов — например, сгущение крови при токсикозе с рецидивирующими эпизодами рвоты и обезвоживанием; патологическая прибавка веса; иммобилизация в дородовом периоде и др.

При подозрении на тромбофилию и для определения тактики ведения беременности нами разработан следующий алгоритм (рис. 1).

При сборе анамнеза выясняют, были ли тромбозы в прошлом и во время настоящей беременности, а также уточняют тромботический анамнез у ближайших родственников. Особое значение имеет наличие тромбозов у родственников первой линии в возрасте младше 50 лет. При второй и последующих беременностях тщательно изучают акушерский анамнез (трудности наступления беременности, наличие самопроизвольных выкидышей, неразвивающиеся беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода и др.).

Обязательно назначают общий анализ крови и коагулологические исследования: АЧТВ, протромбин по Квику, МНО, тромбиновое время, фибриноген, D-димер. Дальнейшее ведение беременности зависит от анамнеза.

Беременные с отсутствием тромбозов и отягощенного акушерского анамнеза

Отсутствие отягощенного тромботического анамнеза, нормальные показатели общего анализа крови и коагулограммы позволяют ограничиться только регулярным наблюдением за беременной; обследование на тромбофилию и профилактическую терапию тромбозов в этом случае не проводят.

При обнаружении гиперкоагуляционных нарушений гемостаза у пациенток без отягощенного тромботического анамнеза необходимо назначение антикоагулянтной профилактики НМГ и обследование на тромбофилию с определением антитромбина III, протеина С, протеина S, мутаций генов *F5* (Лейден), *F2* G20210A, *F2* Thr165Met, гомоцистеина, волчаночного антикоагулянта, IgM/IgG к кардиолипину и бета-2-гликопротеину-1 [7, 8, 11].

Забор крови для проведения обследования на тромбофилию необходимо произвести до первого введения НМГ [13].

В случае отсутствия тромбофилии и коагулологических нарушений при контроле через 2 недели профилактическую терапию НМГ прерывают и продолжают наблюдение за беременной.

При сохранении гиперкоагуляционных нарушений, превышающих референсные значения для данного срока беременности, у пациенток с отсутствием наследственной тромбофилии целесообразно продолжить профилактику НМГ. В последующем контроль общего анализа крови и показателей коагулограммы выполняют 1 раз в 4 недели. Нормализация ранее измененных коагулологических показателей позволяет прекратить антикоагулянтную терапию и предполагает только динамическое наблюдение за беременной. Если признаки гиперкоагуляции отсутствуют при регулярном наблюдении, профилактическую терапию тромбозов не проводят.

При подтверждении тромбофилии даже в отсутствие гиперкоагуляционных нарушений гемостаза обязательно проведение терапии НМГ в профилактическом режиме в I триместре беременности у всех пациенток и далее — у большинства беременных в течение всей беременности и в послеродовом периоде. Решение вопроса о необходимости продолжения терапии НМГ в II—III триместрах, а также коррекция доз и режима введения препарата принимается на основании мониторинга УЗИ беременности, доплерометрии и коагулограммы пациентки. Длительность проведения антитромботической профилактики после родов зависит от вида тромбофилии и составляет от 5—7 дней до 6 недель.

Беременные с тромбозом в анамнезе, в том числе с отягощенным акушерским анамнезом

Указание на тромбоз в анамнезе при его отсутствии в настоящее время — основание для назначения НМГ в профилактических дозах на протяжении всей беременности и обязательного обследования на тромбофилию в случае, если такое обследование не проводилось ранее.

Коррекция доз и режима введения НМГ у беременных с тромботическим анамнезом при отсутствии выявленной тромбофилии проводится по мониторингу коагулограммы с оценкой динамического изменения АЧТВ, протромбина по Квику, фибриногена и D-димера. При сохраняющемся укорочении АЧТВ, увеличении протромбина выше референсных значений и D-димере, соответствующем физиологиче-

ским нормам для срока гестации или снижающемся по сравнению с исходным уровнем, продолжают профилактику НМГ. В тех случаях, когда D-димер резко увеличивается (в 1,5–2 раза по сравнению с предыдущим значением) или регистрируется гиперфибриногенемия, не соответствующая сроку беременности при отсутствии выявленных причин, дозу НМГ повышают до терапевтической. Дозы и режимы введения НМГ см. в табл. 2. Дополнительными маркерами изменения режима терапии являются параметры состояния плаценты по данным УЗИ, а также маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков по данным доплерометрии, объективного осмотра пациентки (наличие отеков, повышение АД, прибавка массы тела и др.).

Таблица 2. Дозы низкомолекулярных гепаринов

МНН	Активность Ха:Па	Терапевтическая доза	Профилактическая суточная доза	Промежуточная доза (при весе 5–90 кг)
Эноксапарин натрия	3,9:1	1 мг/кг 2 раза в сутки, 1,5 мг/кг 1 раз в сутки	< 50 кг: 20 мг, 50–90 кг: 40 мг, 91–130 кг: 60 мг, 131–170 кг: 80 мг, > 170 кг: 0,6 мг/кг в сутки	40 мг 2 раза в сутки
Надропарин кальция	3,2:1	86 МЕ 2 раза в сутки, 171 МЕ 1 раз в сутки	< 50 кг: 2850 МЕ (0,3 мл), 50–90 кг: 3800 МЕ (0,4 мл), 91–130 кг: 5700 МЕ (0,6 мл), 131–170 кг: 7600 МЕ (0,8 мл), > 170 кг: 42 МЕ/кг в сутки	3800 МЕ 2 раза в сутки
Далтепарин натрия	2,5:1	100 МЕ 2 раза в сутки, 200 МЕ 1 раз в сутки	< 50 кг: 2500 МЕ (0,2 мл), 50–90 кг: 5000 МЕ (0,2 мл), 91–130 кг: 7500 МЕ (0,3 мл), 131–170 кг: 10 000 МЕ (1 мл), > 170 кг: 75 МЕ/кг в сутки	5000 МЕ 2 раза в сутки

Целевой уровень анти-Ха активности (измерение через 3 часа после введения препарата): для терапевтических доз НМГ — 0,5–1 анти-Ха ед/мл; для профилактических доз НМГ — 0,3–0,5 анти-Ха ед/мл.

При выявлении гомозиготных мутаций *F5* и *F2*, дефицита антитромбина III, протеина С, АФС проводят терапию НМГ в лечебных дозах вне зависимости от концентрации D-димера на протяжении всей беременности и 6 недель после родов, а также дополнительную терапию в зависимости от вида тромбофилии.

При выявлении у беременных гипергомоцистеинемии дополнительно назначают витамины В₆, В₁₂ и фолиевую кислоту на период всей беременности и период грудного вскармливания [7, 8].

Если имеется дефицит антитромбина III, наряду с НМГ необходимо вводить очищенный антитромбин III с поддержанием концентрации антитромбина III в крови не менее 60% на протяжении всей беременности [1, 7]. При отсутствии препарата антитромбин III проводится заместительная терапия свежезамороженной плазмой.

С целью коррекции дефицита протеина С наряду с лечением НМГ проводится дополнительная заместительная терапия препаратом человеческий протеин С или свежезамороженной плазмой.

При АФС терапию НМГ необходимо дополнить препаратами ацетилсалициловой кислоты, 75—100 мг в сутки с момента подтверждения беременности. При катастрофическом АФС показано проведение плазмообмена в больших объемах (1—1,5 объема циркулирующей плазмы). Также в/в вводят нормальный человеческий иммуноглобулин, глюкокортикоиды [7, 13].

Беременные с тромбозом в настоящее время

Острый тромбоз подлежит обязательному незамедлительному лечению. Рекомендуются госпитализация в стационар, а при развитии ТЭЛА — в отделение реанимации. Назначают гепарин натрия — нефракционированный гепарин (НФГ) в/в в виде инфузии с помощью инфузомата в начальной дозе 1000 МЕ/ч. Далее доза НФГ подбирается по АЧТВ, которое должно быть увеличено в 1,5—2 раза по отношению к контролю. Для нейтрализации НФГ в случае передозировки используют протамина сульфат по схеме, указанной в инструкции. Вместо НФГ можно использовать НМГ в лечебных дозах, подбираемых по анти-Ха активности. Она должна составлять 0,5—1,0 анти-Ха ед/мл. Терапия НМГ продолжается на протяжении всей беременности и в течение 6 недель после родов. Грудное вскармливание при терапии НМГ разрешено.

Риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении при использовании НМГ существенно ниже, чем при применении НФГ. Продолжительное применение НФГ во время беременности может привести к остеопорозу и переломам, а при использовании НМГ этот риск очень невелик [2].

При разрешении ВТЭО с отсутствием клинической картины и положительной динамикой лабораторного мониторинга возможен перевод на промежуточную дозу НМГ до завершения беременности и в течение 6 недель после родоразрешения.

При родоразрешении беременных с тромботическими рисками терапия НМГ прекращается за сутки до родов или с началом родовой деятельности. После родов терапия возобновляется спустя 12—14 часов

Ведение беременности при проведении протокола экстракорпорального оплодотворения

Риск ВТЭО после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличивается примерно в два раза по сравнению с фоновой популяцией беременных [14]. Большинство тромбоемболических осложнений после ВРТ возникает у женщин с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ). У женщин с тяжелым СГЯ абсолютный риск ВТЭО увеличивается до 1–4%. У женщин с СГЯ рекомендовано обязательное проведение тромбопрофилактики НМГ в первом триместре беременности или в течение 3 месяцев после регресса клинической картины [15].

В протоколах ЭКО показано проведение антикоагулянтной профилактики НМГ одновременно с началом стимуляции с отменой препарата за сутки до пункции и возобновлением введения НМГ на следующий день после пункции с обязательным контролем коагулограммы перед переносом эмбрионов с целью своевременной коррекции доз и режима введения НМГ по мере необходимости. При подтверждении беременности решение вопроса о продолжении антикоагулянтной профилактики принимается по совокупности анамнестических данных, результатов мониторинга коагулограммы, клинического анализа крови, наличия тромбофилии.

Обследование на тромбофилию на этапе подготовки к беременности

Показаниями к обследованию на тромбофилию на этапе подготовки к беременности являются:

- ВТЭО в анамнезе;
- ВТЭО у родственников первой линии в возрасте до 50 лет;
- потеря плода после 10 недель беременности;
- тяжелая внутриутробная задержка развития плода или плацентарная недостаточность в анамнезе;
- привычное невынашивание;
- преэклампсия, HELLP-синдром;
- бесплодие при отсутствии выявленных причин.

Обследование женщины на тромбофилию до наступления беременности при наличии показаний является предпочтительным, так как физиологические изменения гемостаза при беременности и в раннем послеродовом периоде затрудняют интерпретацию результатов анализов.

Литература

1. Васильев С. А., Марголин О. В., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С. Рекомендации по диагностике и лечению тромбозов при тромбофилиях // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 1. С. 391—400.
2. Российские клинические рекомендации. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия. Российское общество акушеров-гинекологов, 2022. 87 с. URL: cg.minzdrav.gov.ru/recomend/723_1.
3. Heit JA, Kobbervig CE, James AH et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143(10):697—706.
4. Dahlbäck B. Vitamin K-dependent protein S: beyond the protein C pathway. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44(2):176—184.
5. Chan WS, Rey E, Kent NE et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(6):527—553.
6. Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood* 2016; 128(19):2343—2349.
7. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М. и др. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. М.: Триада-Х, 2008. 152 с.
8. Манухин И. Б., Балуда М. В., Зинченко И. В. и др. Роль гомоцистеина при синдроме потери плода. *Проблемы репродукции* 2008; 14(1):90—94.
9. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М. и др. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: Триада-Х, 2013. 484 с.
10. Skeith L. Preventing venous thromboembolism during pregnancy and postpartum: crossing the threshold. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017(1):160—167.
11. Coriu L, Ungur坦anu R, Talmaci R et al. Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *J Med Life* 2014; 7(4):567—71.
12. Шмаков Р. Г., Кирющенко П. А., Пырегов А. В. и др. Исследование системы гемостаза во время беременности и после родов. *Акушерство и гинекология* 2015; 4:1—2.
13. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson's syndrome). Johannesburg, 2005.
14. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 2012; 97(1):95—100.
15. Thomson AJ, Greer IA; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. *RCOG Green-top Guideline* 2015; 37b. URL: www.rcog.org.uk/media/wj2lpc05/gtg-37b-1.pdf.

Глава 19. Болезнь Гоше и беременность

Общие сведения

Болезнь Гоше — это орфанное заболевание из группы наследственных ферментопатий, развивающееся вследствие дефицита активности кислой β -D-глюкозидазы (глюкоцеребозидазы) — лизосомного фермента, катализирующего гидролизное расщепление глюкозилцерамида на церамид и глюкозу [1]. Снижение активности глюкоцеребозидазы приводит к накоплению не утилизируемых продуктов клеточного метаболизма в лизосомах макрофагов. Следствием данного процесса является нарушение макрофагально-зависимой регуляции кроветворения, стимуляция провоспалительной активности макрофагов и увеличение их абсолютного количества в местах «физиологического дома» (селезенка, печень, костный мозг), что обуславливает типичные клинические проявления «взрослого» I типа болезни Гоше: цитопению, гепато- и спленомегалию и поражение костно-суставной системы [2]. Вследствие нарушения многочисленных регуляторных функций макрофагов происходит нарушение метаболизма железа [3, 4], липидного и минерального обмена [5–7].

Лечение болезни Гоше заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ), характеризующейся высокой эффективностью [8–10]. Своевременное начало терапии позволя-

ет остановить прогрессирование заболевания и предотвратить поражение жизненно важных органов. Однако у взрослых больных заболевание зачастую диагностируется на стадиях состоявшегося поражения костно-суставной системы [11, 12].

Поражение костно-суставной системы является одним из основных проявлений заболевания, наблюдается, по данным исследований разных авторов, у 70—100% пациентов с болезнью Гоше I типа и может носить необратимый и инвалидизирующий характер. Преимущественно поражаются длинные трубчатые кости и позвоночник. При этом отмечается исключительная гетерогенность характера и степени выраженности изменений костно-суставной системы. [12].

Наиболее выраженный эффект ЗФТ обычно регистрируется в первые 4—5 лет, в течение которых около 80% больных достигают целей лечения [13]. Цель ЗФТ в дальнейшем заключается в поддержании ранее достигнутого клинического результата, то есть в сохранении баланса между вновь накопленным метаболитом и поступлением ферментного препарата [9, 14]. В России ЗФТ стала доступна с 2007 г. В настоящее время зарегистрировано 3 препарата для ЗФТ: имиглюцераза, велаглюцераза и талиглюцераза.

С 2006 г. для лечения болезни Гоше применяется субстратредуцирующая терапия (СРТ). Элиглулат — специфический ингибитор глюкозилцерамидсинтазы, применяется в качестве СРТ при болезни Гоше I типа. В 2014 г. элиглулат был зарегистрирован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (U. S. Food and Drug Administration, FDA), в 2017 г. — в РФ. СРТ направлена на снижение скорости синтеза субстрата болезни Гоше глюкозилцерамида путем ингибирования активности фермента глюкозилцерамидсинтазы. Пациенты с болезнью Гоше в России получали препарат с 2006 г. в рамках клинических исследований [15], а с 2020 г. — в рамках гуманитарной программы.

Диагноз болезни Гоше не является противопоказанием для планирования беременности [16, 17]. В литературе много описаний случаев беременности при болезни Гоше с благоприятным исходом, даже до появления специфического лечения — ЗФТ. Однако необходимо учитывать влияние беременности, родов и лактации на течение болезни Гоше у женщины, а также повышенный риск осложнений беременности у женщин с болезнью Гоше [18—20].

Гепатоспленомегалия может препятствовать нормальному росту плода [19—21]. Анемия и тромбоцитопения могут прогрессировать в течение беременности [21, 22]. Повышенная потребность в кальции во время беременности увеличивает риск прогрессирования поражения костно-суставной системы: развития остеопении, асептических

некрозов, патологических переломов [2, 23]. У пациентов с болезнью Гоше также часто регистрируется дефицит витамина D [2, 23, 24]. Также надо учитывать, что повышение концентрации ферритина в сыворотке пациентов с болезнью Гоше может быть проявлением активности болезни Гоше [3, 4] и может маскировать наличие дефицита железа.

Заместительная ферментная терапия во время беременности

Опубликовано несколько исследований и обзоров по применению ЗФТ во время беременности [19—23]. Накапливаются данные о том, что ЗФТ, проводимая во время беременности, может стабилизировать состояние пациентки при физиологических изменениях беременности и снизить частоту осложнений во время родов и в послеродовом периоде [2, 20]. Показано снижение риска самопроизвольного аборта у женщин, получавших ЗФТ, снижение риска осложнений во время родов и послеродовом периоде [20, 25, 26].

В обзоре Zimran A. et al. (2009), проанализировано течение 416 беременностей у 247 женщин с болезнью Гоше. У женщин, получающих ЗФТ во время беременности, показано значимое уменьшение частоты спонтанных аборт, снижение риска осложнений во время родов, включая кровотечения [25].

В другой работе проанализированы исходы беременностей по результатам международного регистра по болезни Гоше (Gaucher Outcome Survey). В период 1959—2015 гг. зарегистрировано 453 беременности у 189 женщин. Большинство беременностей (336/74,2%) протекали до появления ЗФТ, 92,9% из них закончились рождением здоровых детей. ЗФТ проводилась у 117 женщин (25,8%) во время беременности, 63 из них получали имиглюцеразу, 36 — велаглюцеразу, 6 — талиглюцеразу, 6 — альглюцеразу, у 6 женщин препарат неизвестен. Доля положительных исходов беременности составила 91,4%. Отсутствие различий в исходах беременности у женщин, не получавших и получавших ЗФТ во время беременности, может объясняться нетяжелой формой болезни Гоше у женщин, которые смогли зачать и выносить ребенка без ЗФТ. Решение о начале или продолжении лечения во время беременности основывается на информированном решении пациентки [26].

Применение субстратредуцирующей терапии во время беременности

Изучение применения СРТ (элиглулат) проводилось пациенткам с болезнью Гоше в рамках II—III фазы клинических исследований.

За время исследования у 18 женщин зарегистрировано 19 беременностей, 13 беременностей закончились рождением в срок 14 здоровых детей (одна двойня). У всех женщин терапия элиглулатом была прекращена с момента подтверждения беременности до окончания лактации. Медиана продолжительности приема элиглулата во время беременности составила 38 дней. У 3 пациенток беременность была прервана (3 медицинских аборта), поскольку беременность являлась критерием исключения из клинического исследования. Зарегистрирован 1 спонтанный аборт, 1 внематочная беременность и 1 внутриутробная гибель плода на сроке 37 недель. Этих данных недостаточно, чтобы сделать выводы относительно безопасности применения элиглулата во время беременности, необходимо продолжать дальнейшее наблюдение и сбор данных [27].

Лактация

За время лактации у здоровых женщин происходит потеря 3—7% костной массы [28]. Обсуждается вопрос о возможности ограничения длительности грудного вскармливания женщинами с болезнью Гоше не более чем 6 месяцами с целью предотвращения прогрессирования остеопении. Имеются данные о незначительной экскреции имиглюцеразы в грудное молоко и ее воздействии на новорожденных, матери которых получают ЗФТ во время лактации [29, 30]. Во время грудного вскармливания фермент переваривается в желудочно-кишечном тракте ребенка, что предполагает минимальный риск для грудных детей. Не сообщалось о нарушениях в развитии детей, матери которых продолжали ЗФТ и кормили грудью [29, 30].

Исходы беременности у пациенток с болезнью Гоше (собственные наблюдения)

В РФ зарегистрированы 137 случаев беременности у 93 женщин с болезнью Гоше (включая повторные беременности). У 2 женщин болезнь Гоше была диагностирована во время беременности. У 60 женщин 95 беременностей (69%) протекали до того, как стала доступна ЗФТ. Родами в срок завершилась 91 (96%) беременность, родились 92 здоро-

вых ребенка, среди них одна пара близнецов. Преждевременные роды на сроке 26 недель зарегистрированы у 1 женщины (ребенок умер). Один медицинский аборт (в первом триместре) осложнился массивным маточным кровотечением, которое привело к ампутации матки; 2 медицинских аборта выполнены на поздних сроках (18 и 22 недели). Наиболее частым осложнением в родах было кровотечение, которое было купировано консервативными методами, только у одной женщины проведена ампутация матки. У 1 женщины проведена спленэктомия на сроке 15 недель в связи с массивной спленомегалией и многоплодной беременностью (двойня).

Сорок две беременности (31%) у 33 женщин наступили после начала терапии болезни Гоше (ЗФТ или СРТ). Родами в срок завершились 39 (93%) беременностей, родились 39 здоровых детей. Зарегистрированы 2 внематочных беременности (1 — у женщины, получающей ЗФТ, 1 — СРТ). У одной женщины с наследственной тромбофилией зарегистрирована неразвивающаяся беременность на сроке 8 недель, повторная беременность на фоне антикоагулянтной терапии завершилась рождением здорового ребенка. Двум пациенткам ЗФТ на время беременности и лактации была прервана (по желанию женщин), цели лечения болезни Гоше к моменту наступления беременности были достигнуты, ухудшения состояния не наблюдалось; ЗФТ была возобновлена после окончания лактации.

СРТ была прервана по условиям протокола у 3 женщин (у одной женщины 2 беременности на СРТ), у 2 была возобновлена после окончания лактации, 1 женщина была переведена на ЗФТ. Роды у 5 женщин осложнились развитием кровотечений, купированных консервативными методами.

У 64 (69%) женщин были единственные роды, у 29 (31%) — повторные. Две пациентки имеют четырех детей (все беременности — до начала ЗФТ), 6 — трех детей (10 беременностей до ЗФТ, 8 — на ЗФТ), 21 — 2 детей (32 беременности до ЗФТ, 10 — на ЗФТ /СРТ).

Рекомендации по ведению беременности и родов у женщин с болезнью Гоше

Целесообразно планировать беременность после достижения целей лечения болезни Гоше. Необходим мультидисциплинарный подход к ведению беременности: совместное наблюдение и выработка тактики ведения беременности и родов гематологом и акушером-гинекологом с участием ортопеда. Также целесообразно проведение генетического консультирования.

При планировании беременности необходимо проведение тщательного обследования, которое помимо рутинных методов должно включать в себя:

- исследование коагулограммы (включая волчаночный антикоагулянт);
- полное исследование показателей метаболизма железа, включая ферритин, сывороточное железо, показатели трансферрина, общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) и насыщение трансферрина железом (НТЖ);
- исследование концентрации фолатов и витамина В₁₂;
- исследование концентрации витамина D;
- УЗИ органов брюшной полости для оценки степени органомегалии;
- денситометрию, МРТ бедренных костей для оценки состояния костной системы.

Во время беременности необходимо проводить оценку симптомов болезни Гоше в динамике (оссалгический синдром, степень цитопении, размеры печени и селезенки по данным УЗИ, данные лабораторных исследований). Необходима коррекция метаболических нарушений в случае их выявления.

Женщины с болезнью Гоше должны получать достаточное количество кальция, так как дефицит кальция может увеличивать риск развития остеопороза. Исследований для определения оптимального ежедневного потребления кальция женщинами с болезнью Гоше во время беременности не проводилось. Пациенткам с нормальной функцией почек и отсутствием нефролитиаза в анамнезе необходимо дополнительно назначать препараты кальция, основываясь на уровне кальция в крови.

Для поддержания уровня витамина D в пределах референсных значений рекомендуется дополнительный прием витамина D. Уровни кальция и витамина D следует контролировать не реже одного раза в триместр.

Необходима диагностика дефицитных состояний: фолатов, витамина В₁₂, железа. При выявлении дефицитов показана их коррекция: назначение препаратов железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты.

Сроки и способ родоразрешения выбирают с учетом акушерских показаний и степени активности болезни Гоше: выраженность спленомегалии (риск разрыва селезенки в родах), деформация костей таза, тромбоцитопения $< 30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$. Для коррекции глубокой тромбоцитопении возможно проведение трансфузии концентрата тромбоцитов в родах. Эпидуральная анестезия при болезни Гоше не противопоказана, но количество тромбоцитов должно составлять не менее $70 \times 10^9/\text{л}$.

Накопленные на настоящий момент данные не свидетельствуют о каких-либо тератогенных эффектах ЗФТ даже при применении в I триместре беременности; также нет данных о каких-либо побочных эффектах ЗФТ, проводимой во время беременности [25, 26]. Однако решение о начале или продолжении ЗФТ во время беременности целесообразно принимать индивидуально, учитывая клиническую картину болезни Гоше у конкретной пациентки. Проведение ЗФТ возможно во время беременности и лактации.

В связи с недостаточностью данных о влиянии СРТ при болезни Гоше на плод рекомендуется прерывание указанной терапии на период беременности и лактации.

Заключение

Болезнь Гоше не является противопоказанием для наступления беременности и не является показанием для ее прерывания. У большинства женщин с болезнью Гоше беременность и роды протекают без осложнений даже до начала ЗФТ. Планировать беременность целесообразно после достижения целей лечения болезни Гоше на фоне ЗФТ. Проведение ЗФТ возможно во время беременности и лактации, однако вопрос о ее продолжении во время беременности и грудного вскармливания должен решаться индивидуально. Из-за недостаточности сведений по безопасности применения СРТ (элиглулат) во время беременности целесообразна ее отмена на весь период беременности и лактации.

Литература

1. Zimran A, Elstein D. Gaucher disease and related lysosomal storage diseases. In: Williams' hematology. 9th edition. New York: McGraw-Hill; 2016. P. 1121—1133.
2. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci* 2017; 18(2):441. DOI: 10.3390/ijms18020441.
3. Regenboog M, van Kuilenburg AB, Verheij J et al. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: Potential pathophysiological implications. *Blood Rev* 2016; 30(6):431—437.
4. Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2010; 85(7):472—476.
5. Aerts JM, Kallemeijn WW, Wegdam W et al. Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibodies. *J Inher Metab Dis* 2011; 34(3):605—619.
6. de Fost M, Langeveld M, Franssen R et al. Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2009; 204(1):267—272.

7. Mony VK, Benjamin S, O'Rourke EJ. A lysosome-centered view of nutrient homeostasis. *Autophagy* 2016; 12(4):619–631.
8. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency — macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324(21):1464–1470.
9. Beutler E. Enzyme replacement in Gaucher disease. *PLoS Med* 2004; 1(2):e21.
10. Пономарев Р. В., Лукина Е. А. Заместительная ферментная терапия у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа. *Терапевтический архив* 2019; 91(7):127–131.
11. Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid* 2016; 11:37–47.
12. Baldini M, Casirati G, Ulivieri FM et al. Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 68:148–152.
13. Соловьева А. А., Яцык Г. А., Пономарев Р. В. и др. Обратимые и необратимые изменения костно-суставной системы при болезни Гоше I типа. *Гематология и трансфузиология* 2019; 64(1):49–59.
14. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 68:203–208.
15. Lukina E, Watman N, Dragosky M et al. Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial. *Am J Hematol* 2019; 94(1):29–38.
16. Bromberg YM, Toaff R, Diengott D. Pregnancy and Gaucher's disease. *Br Med J* 1953; 2(4839):761–763. DOI: 10.1136/bmj.2.4839.761.
17. Houlton MC, Jackson MB. Gaucher's disease and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1978; 51(5):619–620. DOI: 10.1097/00006250-197805000-00024.
18. Granovsky-Grisaru S, Aboulafia Y, Diamant YZ et al. Gynecologic obstetric aspects of Gaucher's disease: a survey of 53 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(4 Pt 1):1284–1290.
19. Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S et al. Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(2):435–441.
20. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S et al. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156: 3–8.
21. Elstein D, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R et al. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1509–1512.
22. Rosenbaum H. Management of women with Gaucher disease in the reproductive age. *Thromb Res* 2015; 135(Suppl 1):S49–S51. DOI: 10.1016/S0049-3848(15)50443-X.
23. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(3):319–336. DOI: 10.1007/s10545-008-0779-z.

24. Kałużna M, Trzeciak I, Ziemnicka K et al. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1):275. DOI: 10.1186/s13023-019-1211-5.
25. Zimran A, Morris E, Mengel E et al. The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis* 2009; 43(3):264–288.
26. Lau H, Belmatoug N, Deegan P et al. Reported outcomes of 453 pregnancies in patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher outcome survey. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 68:226–231.
27. Lukina E, Balwani M, Belmatoug N et al. Pregnancy outcome in women with Gaucher disease type 1 who had unplanned pregnancies during eliglustat clinical trials. *JIMD Rep* 2021; 57:76–84.
28. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine* 2002; 17(1):49–53. DOI: 10.1385/ENDO:17:1:49.
29. Sekijima Y, Ohashi T, Ohira S et al. Successful pregnancy and lactation outcome in a patient with Gaucher disease receiving enzyme replacement therapy, and the subsequent distribution and excretion of imiglucerase in human breast milk. *Clin Ther* 2010; 32:2048–2052.
30. Paskulin L, Dornelles AD, Quevedo A et al. Breastfeeding in patients with Gaucher disease: Is taliglucerase alfa safe? *Mol Genet Metab Rep* 2019; 18:30–31. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.11.004.

Приложения

**Информация о рисках применения
препаратов для основной
и сопроводительной терапии
у беременных с гемобластозами**

Приложение 1.

Возможные риски для плода при применении основных противоопухолевых препаратов во время беременности

Препараты	Возможное воздействие на плод
Гидрокси-карбамид	Врожденные аномалии у большинства детей не обнаружены. В I триместре описаны риски: <ul style="list-style-type: none">• антенатальная гибель плода;• малые аномалии развития плода;• преждевременные роды. В II—III триместрах описано частое развитие преэклампсии [1, 2]
Антрациклины	
Даунорубицин	Врожденные аномалии у большинства детей не обнаружены. Единичные описания [3—6]: <ul style="list-style-type: none">• преждевременные роды;• низкий вес при рождении;• транзиторная миелосупрессия;• антенатальная гибель плода;• деформация конечностей;• дефект межжелудочковой перегородки;• кардиомиопатия;• врожденные аномалии развития глаз и конечностей [7, 8]
Идарубицин	Врожденные аномалии у большинства детей не обнаружены. Единичные описания: <ul style="list-style-type: none">• транзиторная кардиомиопатия [9—11];• аномалии конечностей и черепа [5]
Митоксантрон	Врожденные аномалии у большинства детей не обнаружены [12]. В I триместре применение не описано. В II—III триместрах описаны риски [13]: <ul style="list-style-type: none">• антенатальная гибель плода;• низкий вес при рождении;• транзиторная миелосупрессия [14]

Приложение 1 (продолжение). Возможные риски для плода при применении основных противоопухолевых препаратов во время беременности

Препараты	Возможное воздействие на плод
Антиметаболиты	
Метотрексат	Врожденные аномалии у большинства детей не обнаружены [2, 15]. Риск спонтанного аборта (дозозависимый) [16]. В I триместре описаны риски: <ul style="list-style-type: none"> • низкий вес при рождении; • транзиторная миелосупрессия; • спонтанный аборт. В II—III триместрах описано тератогенное действие и следующие риски: <ul style="list-style-type: none"> • фетальный аминоптериновый синдром (аномалии костей черепа); • низкий вес при рождении; • панцитопения
Тиогуанин, меркаптопурин	В I триместре описано тератогенное действие (в 30% случаев) [17, 18]: <ul style="list-style-type: none"> • расщелина нёба; • микрофтальмия; • гипоплазия половых органов. Низкий вес при рождении, панцитопения
Аналоги нуклеозидов	
Цитарабин	Врожденные аномалии у большинства детей не обнаружены [7, 19—21], в том числе при использовании высокодозных программ [6, 27, 22]. В I триместре описано тератогенное действие: <ul style="list-style-type: none"> • единичные случаи аномалии пальцев [23]; • множественные врожденные аномалии (при терапии цитарабином в течение всей беременности) [24]. В II—III триместрах описано тератогенное действие и следующие риски: <ul style="list-style-type: none"> • хромосомные аномалии [25]; • антенатальная гибель плода [26, 27]; • панцитопения [28]; • аномалии конечностей при использовании высоких доз цитарабина [5]; • низкий вес при рождении, панцитопения [29], в том числе при использовании высоких доз цитарабина [14, 30]
Аналоги пуринов	
Кладрибин	Тератогенность и высокая внутриутробная смертность (в экспериментах на животных) [31]. Единичное клиническое описание успешного применения в III триместре беременности [32]
Флударабин	В II—III триместрах единичное описание отсутствия врожденных аномалий у новорожденного [6]
Алкилирующие средства	
Циклофосфамид	Врожденные аномалии у большинства детей не обнаружены [19, 33]. Описаны риски: <ul style="list-style-type: none"> • панцитопения; • низкий вес при рождении [17]

Приложение 1 (продолжение). Возможные риски для плода при применении основных противоопухолевых препаратов во время беременности

Препараты	Возможное воздействие на плод
Хлорамбуцил	Частота выявления врожденных аномалий составляет до 14% в I триместре беременности, не превышает 4% при использовании их на более поздних сроках [34]. Описан «синдром хлорамбуцила», при котором у новорожденного выявляются аплазия почек, «волчья пасть» и аномалии скелета [35]
Ингибиторы топоизомеразы II	
Этопозид	Врожденных аномалий у большинства детей не обнаружено [30]. Описано тератогенное действие и риски: <ul style="list-style-type: none"> • потеря слуха; • панцитопения [36]
Алкалоиды барвинка	
Винкристин	Врожденные аномалии у большинства детей не обнаружены [19, 28]. В I триместре описано тератогенное действие: <ul style="list-style-type: none"> • спонтанный аборт, гидроцефалия (гибель после родов) [25]; • дефект предсердия [37]; • мальформации почек [38]
Глюкокортикоиды	
Преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон, бетаметазон	Описано развитие расщелины губы (заячья губа) при использовании в I триместре беременности; риск меньше при использовании нефторированных глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон)
Ингибиторы протеинкиназ (тирозинкиназ)	
Ингибиторы BCR::ABL1-тирозинкиназы	
Иматиниб	При применении в I триместре описано тератогенное действие (аномалии развития скелета, внутренних органов) [39]. Описаны риски: <ul style="list-style-type: none"> • спонтанный аборт; • низкий вес при рождении [36, 40–45]; • гипоспадия (частая врожденная аномалия в общей популяции)
Нилотиниб	Врожденные аномалии у большинства детей не обнаружены. Описано развитие у плода крупной пупочной грыжи, потребовавшей прерывания беременности [41, 46]
Дазатиниб	Клинические данные ограничены. Описано тератогенное действие: <ul style="list-style-type: none"> • водянка плода (3 из 15 описанных случаев); • гидроцефалия; • спонтанный аборт [40, 47]
Бозутиниб	Очень мало клинических данных. Описано 5 доношенных беременностей при отмене бозутиниба на 4–5-й неделе беременности, врожденных аномалий не обнаружено [48]

Приложение 1 (продолжение). Возможные риски для плода при применении основных противоопухолевых препаратов во время беременности

Препараты	Возможное воздействие на плод
Ингибиторы	других протеинкиназ/тирозинкиназ
Ингибитор FLT-3 со-рафениб	Единичные описания отсутствия врожденных аномалий у новорожденного [49]
Ингибитор FLT-3 мидостаурин	Единичные описания отсутствия врожденных аномалий у новорожденного [50]
Ингибитор BRAF ве-мурафениб	Единичное описание применения в III триместре, без последствий для плода [51]
Ингибиторы	тирозинкиназы Брутона
Ибрутиниб, акалабрутиниб	Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы (доклинические эксперименты) [52]
Ингибитор антиапоптозного белка BCL-2	
Венето-клакс	Повышенный риск аборта, сниженной массы тела плода (в экспериментах на животных) [53, 54]. В II триместре единичное описание отсутствия врожденных аномалий с транзиторной В-клеточной лимфоплецией у плода [55]
Моноклональные антитела	
Ритуксимаб	В I триместре повышенный риск выкидыша — в большинстве случаев при комбинированной терапии [56, 57]. При использовании в II и III триместре: <ul style="list-style-type: none"> • нет увеличения риска врожденных аномалий; • транзиторное истощение неонатальных В-клеток без риска увеличения частоты инфекций; • повышен риск преждевременных родов
Конъюгаты антитело-препарат	
Брентуксимаб ведотин	Ранние аборт (в экспериментах на животных) [58]
Полатузумаб ведотин	Аномалии развития (доклинические эксперименты) [58]
Гемтузумаб озогаминин	В II—III триместрах единичное описание отсутствия врожденных аномалий у новорожденного [6]
Другие препараты	
Гипометилирующий препарат азациитидин	В II—III триместрах единичные описания отсутствия врожденных аномалий у новорожденного [49, 59]

Приложение 1 (окончание). Возможные риски для плода при применении основных противоопухолевых препаратов во время беременности

Препараты	Возможное воздействие на плод
Ретиноид третиноин (АТРА, полностью транс-ретиноевая кислота)	В II—III триместрах врожденных аномалий у большинства детей не обнаружено [5, 60—64]. В I триместре описаны тяжелые неврологические и сердечно-сосудистые осложнения [60, 65]. В II—III триместрах описаны аритмия и задержка развития плода [66]
Триоксид мышьяка	Тератогенен, генотоксичен, проникает через гематоплацентарный барьер [67]. Снижение веса новорожденных [68, 69]. В II—III триместрах единичные описания отсутствия врожденных аномалий у новорожденного [11, 70, 71]
Л-аспарагиназа	Тератогенность (аномалии скелета) на животных моделях [72]. Низкий вес плода [18, 73]
Леналидомид, талидомид	Тяжелые жизнеугрожающие тератогенные эффекты. Абсолютно противопоказаны во время беременности
Интерферон альфа	Не обладает тератогенными свойствами: <ul style="list-style-type: none"> • не зарегистрировано увеличения числа врожденных аномалий по сравнению с общей популяцией при использовании интерферона альфа во время беременности [74—76]; • при применении больших доз у животных отмечалось большее число спонтанных абортов [77]
ГПБ — гематоплацентарный барьер.	

Литература

1. Thauvin-Robinet C, Maingueneau C, Robert E et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. *Leukemia* 2001; 15(8):1309—1311.
2. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008; 22(5):247—259. DOI: 10.1016/j.blre.2008.03.006.
3. Azim HA, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(2):101—109. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.11.007.
4. Takatsuki H, Abe Y, Goto T et al. Two cases of acute promyelocytic leukemia in pregnancy and the effect of anthracyclines on fetal development. *Rinsho Ketsueki* 1992; 33(11):1736—1740.
5. Niedermeier DM, Frei-Lahr DA, Hall PD. Treatment of acute myeloid leukemia during the second and third trimesters of pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005; 25(8):1134—1140. DOI: 10.1592/phco.2005.25.8.1134.

6. Baumgärtner AK, Oberhoffer R, Jacobs VR et al. Reversible foetal cerebral ventriculomegaly and cardiomyopathy under chemotherapy for maternal AML. *Onkologie* 2009; 32(1–2):40–43. DOI: 10.1159/000184745.
7. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA et al. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987; 5(7):1098–1106. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.7.1098.
8. De Carolis S, Grimolizzi F, Garofalo S et al. Cancer in pregnancy: results of a series of 32 patients. *Anticancer Res* 2006; 26(3B):2413–2418.
9. Giagounidis AA, Beckmann MW, Giagounidis AS et al. Acute promyelocytic leukemia and pregnancy. *Eur J Haematol* 2000; 64(4):267–271.
10. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: Embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004; 15(1):146–150. DOI: 10.1093/annonc/mdh009.
11. Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA et al. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12(4):399–402.
12. Chang A, Patel S. Treatment of acute myeloid leukemia during pregnancy: a systematic review of the literature. *Ann Pharmacother* 2015; 49(1):48–68. DOI: 10.1177/10660028014552516.
13. Volkenandt M, Büchner T, Hiddemann W et al. Acute leukaemia during pregnancy. *Lancet* 1987; 2(8574):1521–1522.
14. Hsu KF, Chang CH, Chou CY. Sinusoidal fetal heart rate pattern during chemotherapy in a pregnant woman with acute myelogenous leukemia. *J Formos Med Assoc* 1995; 94(9):562–565.
15. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5(5):283–291. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4.
16. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993; 47(6):533–539. DOI: 10.1002/tera.1420470605.
17. Pizzuto J, Aviles A, Noriega L et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980; 64(4–5):679–683.
18. Selig BP, Furr JR, Huey RW et al. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94(8):626–650. DOI: 10.1002/bdra.23063.
19. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991; 36(4):243–248.
20. O'Donnell R, Costigan C, O'Connell LG. Two cases of acute leukaemia in pregnancy. *Acta Haematol* 1979; 61(5):298–300.
21. Plows CW. Acute myelomonocytic leukemia in pregnancy: report of a case. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143(1):41–43. DOI: 10.1016/0002-9378(82)90681-0.
22. Lam MS. Treatment of Burkitt's lymphoma during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2006; 40(11):2048–2052. DOI: 10.1345/aph.1H289.

23. Schardein JL. Chemically induced birth defects. New York: Marcel Dekker; 1985. 904 p.
24. Schleuning M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. *N Engl J Med* 1987; 317(26):1666—1667.
25. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152(3):573—576.
26. Colbert N, Najman A, Gorin NC et al. Acute leukaemia during pregnancy: favourable course of pregnancy in two patients treated with cytosine arabinoside and anthracyclines (author's transl). *Nouv Presse Med* 1980; 9(3):175—178.
27. Zuazu J, Julia A, Sierra J et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991; 67(3):703—709. DOI: 10.1002/1097-0142(19910201)67:3<703::AID-CNCR2820670329>3.0.CO; 2-6.
28. Caligiuri M, Mayer R. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989; 16: 388—396.
29. Taylor G, Blom J. Acute leukemia during pregnancy. *South Med J* 1980; 73: 1314—1315.
30. Murray NA, Acolet D, Deane M et al. Fetal marrow suppression after maternal chemotherapy for leukaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 71(3):F209—F210.
31. Lau C, Narotsky MG, Lui D et al. Exposure-disease continuum for 2-chloro-2'-deoxyadenosine (2-CdA), a prototype teratogen: Induction of lumbar hernia in the rat and species comparison for the teratogenic responses. *Teratology* 2002; 66(1):6—18. DOI: 10.1002/tera.10039.
32. Daver N, Nazha A, Kantarjian HM et al. Treatment of hairy cell leukemia during pregnancy: are purine analogues and rituximab viable therapeutic options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(1):86—89. DOI: 10.1016/j.clml.2012.06.009.
33. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75(3):307—312.
34. Glantz JC. Reproductive toxicology of alkylating agents. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49(10):709—715. DOI: 10.1097/00006254-199410000-00026.
35. Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(3):591—599. DOI: 10.1016/s0889-8545(05)70324-7.
36. Raffles A, Williams J, Costeloe K et al. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(9):1099—1100.
37. Thomas PR, Biochem D, Peckham MJ. The investigation and management of Hodgkin's disease in the pregnant patient. *Cancer* 1976; 38(3):1443—1451.
38. Mennuti MT, Shepard TH, Mellman WJ. Fetal renal malformation following treatment of Hodgkin's disease during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975; 46(2): 194—196.
39. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Ther Adv Hematol* 2020; 11:204062072096612. DOI: 10.1177/2040620720966120.

40. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood* 2014; 123(7):974–984. DOI: 10.1182/blood-2013-08-283580.
41. Chelysheva E, Turkina A, Polushkina E et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(3):733–738. DOI: 10.1080/10428194.2017.1347929.
42. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(2):169–175. DOI: 10.1007/s00404-008-0861-7.
43. Abruzzese E, Trawinska MM, De Fabritiis P et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6(1):e2014028. DOI: 10.4084/mjihid.2014.028.
44. Pye SM, Cortes J, Ault P et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; 111(12):5505–5508. DOI: 10.1182/blood-2007-10-114900.
45. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol* 2003; 40(2 Suppl 2):21–25. DOI: 10.1053/shem.2003.50038.
46. Conchon M, Sanabani SS, Bendit I et al. Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid leukemia exposed to nilotinib during the first trimester of her second pregnancy: case study. *J Hematol Oncol* 2009; 2(1):42. DOI: 10.1186/1756-8722-2-42.
47. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol* 2015; 90(12):1111–1115. DOI: 10.1002/ajh.24186.
48. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger M et al. Pregnancy outcomes in patients treated with bosutinib. *Int J Hematol Oncol* 2020; 9(2):IJH26. DOI: 10.2217/ijh-2020-0004.
49. Mahdi AJ, Gosrani D, Chakraborty M et al. Successful molecular targeted treatment of AML in pregnancy with Azacitidine and Sorafenib with no adverse fetal outcomes. *Br J Haematol* 2018; 180(4):603–604. DOI: 10.1111/bjh.14417.
50. Ojha S, Ooi MG. Pregnancy exposure to midostaurin in the first trimester. *Ann Hematol* 2020; 99(2):355–356. DOI: 10.1007/s00277-019-03903-8.
51. Maleka A, Enblad G, Sjörs G et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *J Clin Oncol* 2013; 31(11):e192–e193. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2870.
52. Parmar S, Patel K, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib (imbruvica): a novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia. *P T* 2014; 39(7):483–519.
53. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(10):1338–1345. DOI: 10.3109/00016349.2010.512070.
54. Kaufman MB. Pharmaceutical approval update. *P T* 2016; 41(8):476–478.
55. Karagiannis P, Alsdorf W, Tallarek AC et al. Treatment of refractory acute myeloid leukaemia during pregnancy with venetoclax, high-dose cytarabine and mitoxantrone. *Br J Haematol* 2021; 192(2):e60–e63. DOI: 10.1111/bjh.17220.
56. De Cock D, Birmingham L, Watson KD et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis ever treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(4):661–663. DOI: 10.1093/rheumatology/kew493.

57. Das G, Damotte V, Gelfand JM et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol neuroinflamm* 2018; 5(3):e453. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000453.
58. Luttwak E, Gurevich-Shapiro A, Azem F et al. Novel agents for the treatment of lymphomas during pregnancy: A comprehensive literature review. *Blood Rev* 2021; 49:100831. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100831.
59. Alrajhi AM, Alhazzani SA, Alajaji NM et al. The use of 5-azacytidine in pregnant patient with Acute Myeloid Leukemia (AML): A case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1):1–4. DOI: 10.1186/s12884-019-2522-1.
60. Avilés A, Neri N, Nambo M. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 2006; 17(2):286–288. DOI: 10.1093/annonc/mdj053.
61. Valappil S, Kurkar M, Howell R. Outcome of pregnancy in women treated with all-trans retinoic acid; a case report and review of literature. *Hematology* 2007; 12(5):415–418.
62. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E et al. Acute leukemia during pregnancy: A report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer* 2005; 104(1):110–117. DOI: 10.1002/cncr.21137.
63. Agarwal K, Patel M, Agarwal V. A complicated case of acute promyelocytic leukemia in the second trimester of pregnancy successfully treated with all-trans-retinoic acid. *Case Rep Hematol* 2015; 2015:634252. DOI: 10.1155/2015/634252.
64. Yang D, Pharm D, Hladnik L. Treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2009; 29(6):709–724. DOI: 10.1592/phco.29.6.709.
65. Isaev VG, Savchenko VG, Parovichnikova EN. Acute leukemia treatment in pregnant women. *Blood* 1999; 94(10):4238.
66. Terada Y, Shindo T, Endoh A et al. Fetal arrhythmia during treatment of pregnancy-associated acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and favorable outcome. *Leukemia* 1997; 11(3):454–455. DOI: 10.1038/sj.leu.2400595.
67. Waalkes MP. Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers. *Carcinogenesis* 2003; 25(1):133–141. DOI: 10.1093/carcin/bgg181.
68. Huyck KL, Kile ML, Mahiuddin G et al. Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh. *J Occup Environ Med* 2007; 49(10):1097–1104. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181566ba0.
69. Yang CY, Chang CC, Tsai SS et al. Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Environ Res* 2003; 91(1):29–34. DOI: 10.1016/S0013-9351(02)00015-4.
70. Cochet C, Simonet M, Cattin J et al. Arsenic trioxide treatment during pregnancy for acute promyelocytic leukemia in a 22-year-old woman. *Case Rep Hematol* 2020; 2020:3686584. DOI: 10.1155/2020/3686584.

71. Ganzitti L, Fachechi G, Driul L et al. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Fertil Steril* 2010; 94(6):2330.e5—e6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.060.
72. Adamson RH, Fabro S. Embryotoxic effect of L-asparaginase. *Nature* 1968; 218(5147):1164—1165. DOI: 10.1038/2181164a0.
73. Hurley TJ, McKinnell JV, Irani M.S. Hematologic malignancies in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32(4):595—614. DOI: 10.1016/j.ogc.2005.08.008.
74. Al Bahar S, Pandita R, Nath SV. Pregnancy in chronic myeloid leukemia patients treated with alpha interferon. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85(3):281—282. DOI: 10.1016/j.ijgo.2003.11.014.
75. Mubarak AAS, Kakil IR, Awidi A et al. Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha in 1st trimester: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002; 69(2):115—118. DOI: 10.1002/ajh.9876.
76. Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S et al. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. *J Perinat Med* 2000; 28(5):372—376. DOI: 10.1515/JPM.2000.047.
77. Zhou L, You JH, Wu W et al. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor. *Leuk Res* 2013; 37(10):1216—1221. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.07.020.

Приложение 2.

Особенности применения антимикробных препаратов у беременных женщин

Группа препаратов	Категория риска FDA [1]	Способность проникать через ГПБ	Данные о безопасности применения во время беременности	Особенности метаболизма препарата у беременных
Антибактериальные				
Пенициллины	B	Да	Имеются убедительные данные о безопасности [2]	Концентрация может снижаться на 50% на фоне увеличения ОЦП и особенностей клиренса креатинина [3]
Цефалоспорины	B	Да	Имеются убедительные данные о безопасности [4], описана связь применения цефтриаксона с пороками сердца [5]	Концентрация в плазме снижается в связи с повышенным выведением почками [5]
Карбопенымы	B — эртапенем, меропенем, дорипенем; C — имипенем	Нет данных	Исследования не проводились. Применяется в случае, когда польза от его применения превышает риск для плода	Нет данных

Приложение 2 (продолжение). Особенности применения антимикробных препаратов у беременных женщин

Группа препаратов	Категория риска FDA [1]	Способность проникать через ГПБ	Данные о безопасности применения во время беременности	Особенности метаболизма препарата у беременных
Монобактамы (азтреонам)	B	Да	С осторожностью в I триместре [5]	Нет данных
Аминогликозиды	D	Да	Могут оказывать токсическое действие, особенно при использовании в I триместре — от легких нарушений слуха [2, 5] до врожденной тугоухости (стрептомицин) [4]	Период полувыведения коротких, что приводит к увеличению клиренса препаратов и снижению их пиковых концентраций [5]
Фторхинолоны	C	Да	На животных моделях показана нефро-, нейротоксичность, формирование пороков сердца и скелета плода [5, 6]	Нет данных
Гликопептиды и липогликопептиды	B — ванкомицин; C — телаванцин, оритаванцин, далбаванцин	Нет данных	Ванкомицин безопасен, что доказано на животных моделях [5, 7, 8]. Телаванцин — на животных моделях показана токсичность в виде пороков развития конечностей и гипотрофии плода. Оритаванцин и далбаванцин — отсутствие токсичности на животных моделях. Данных о токсичности у человека нет [5]	Нет данных
Макролиды	B — эритромицин, азитромицин; C — кларитромицин	Да	Имеются данные о безопасности [5]. Эритромицин — единичные сообщения о кардиотоксичности [9]. Азитромицин безопасен, подтверждено на животных моделях [10]. Кларитромицин: противоречивые данные: в некоторых исследованиях в I триместре на животных моделях — пороки развития и задержка развития плода [10], в других — отсутствие связи с тяжелыми пороками развития [3, 11], поэтому рекомендуется только тогда, когда польза превышает риск	Не меняется во время беременности [5]

Приложение 2 (продолжение). Особенности применения антимикробных препаратов у беременных женщин

Группа препаратов	Категория риска FDA [1]	Способность проникать через ГПБ	Данные о безопасности применения во время беременности	Особенности метаболизма препарата у беременных
Оксазолидиноны	C	Нет данных	Линезолид, тедизолид безопасны, подтверждено на животных моделях; у крыс описаны гипотрофия плода и нарушение оссификации грудины [5, 12]	Нет данных
Тетрациклины	D	Да	Доказана тератогенность у людей; изменение цвета костей и зубов [5]	Нет данных
Даптомицин	B	Нет данных	Безопасен, доказано на животных моделях [13, 14]	Нет данных
Метронидазол	B	Да	Противопоказан в I триместре, безопасен начиная с II триместра [5], при вагинальном применении описано увеличение частоты преждевременных родов [15] и врожденной гидроцефалии [16]	Нет данных
Клиндамицин	B	Да	Безопасен [5]	Нет данных
Фосфомицин	B	Да	Безопасен [17]	Нет данных
Нитрофураны	B		Безопасен [18]	Нет данных
Тигециклин	D	Да	Доказана тератогенность на животных моделях. Описаны выкидыши и изменение цвета зубов у детей [5]	Нет данных
Полимиксины	C	Нет данных	Доказана тератогенность на животных моделях [19]. Описано безопасное применение у беременных женщин, однако высока вероятность побочных эффектов [5]	Нет данных
Триметоприм/сульфаметоксазол	C	Да	Доказана тератогенность на животных моделях. Противопоказан в I триместре (аномалии развития нервной системы, сердца и мочевыводящих путей), низкая вероятность побочных эффектов на более поздних сроках беременности [20, 21]	В III триместре приводит к образованию прямого билирубина за счет конкурентного связывания с белками [5]

Приложение 2 (окончание). Особенности применения antimicrobных препаратов у беременных женщин

Группа препаратов	Категория риска FDA [1]	Способность проникать через ГПБ	Данные о безопасности применения во время беременности	Особенности метаболизма препарата у беременных
Туберкуло-статические		Нет данных	Безопасные препараты первой линии у беременных: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид [5, 22]	Нет данных
Противогрибковые				
Азолы	С — флуконазол, итраконазол, позконазол, изавуконазол; D — ворико-назол	Да	На животных моделях и у людей доказана тератогенность (аномалии скелета) [23]	Нет данных
Эхинокандины	В — анидулафунгин, С — каспофунгин, микафунгин	Да	На животных моделях доказана тератогенность [23]	Нет данных
Флуцитозин	С	Да	На животных моделях доказана тератогенность [23]. Описаны случаи безопасного использования у людей [24, 25]	Нет данных
Полиены	В	Нет данных	Амфотерицин В и его липидные аналоги безопасны у беременных [23]	Нет данных
ГПБ — гематоплацентарный барьер; FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration).				

Литература

1. Food and Drug Administration. HHS. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. Fed Regist 2014; 79(233):72063—72103.
2. Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. Expert Opin Drug Saf 2014; 13(12):1569—1581. DOI: 10.1517/14740338.2014.939580.
3. Einarson A, Shuhaiber S, Koren G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. Paediatr Drugs 2001; 3(11):803—816. DOI: 10.2165/00128072-200103110-00003.
4. Heikkilä AM. Antibiotics in pregnancy — a prospective cohort study on the policy of antibiotic prescription. Ann Med 1993; 25(5):467—471. DOI: 10.3109/07853899309147314.

5. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B et al. A Review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015; 35(11):1052—1062. DOI: 10.1002/phar.1649.
6. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J et al. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(11):978—985. DOI: 10.1001/archpediatrics.2009.188.
7. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157C(3):175—182. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313.
8. Reyes MP, Ostrea EM, Cabinian AE et al. Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(4):977—981. DOI: 10.1016/0002-9378(89)90766-7.
9. Källén B, Danielsson BR. Fetal safety of erythromycin. An update of Swedish data. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(3):355—360. DOI: 10.1007/s00228-013-1624-3.
10. Amsden GW. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clin Ther* 1996; 18(1):56—72. DOI: 10.1016/s0149-2918(96)80179-2.
11. Einarson A, Phillips E, Mawji F et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15(9):523—525. DOI: 10.1055/s-2007-994053.
12. Guinto VT, De Guia B, Festin MR et al. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* 2010; (9):CD007855. DOI: 10.1002/14651858.CD007855.pub2.
13. Shea K, Hilburger E, Baroco A et al. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* pyelonephritis with daptomycin during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008; 42(5):722—725. DOI: 10.1345/aph.1K561.
14. Stroup JS, Wagner J, Badzinski T. Use of daptomycin in a pregnant patient with *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Pharmacother* 2010; 44(4):746—749. DOI: 10.1345/aph.1M650.
15. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001; 345(7):487—493. DOI: 10.1056/NEJMoa003329.
16. Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE. Teratogenic potential of vaginal metronidazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123(2): 174—178. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.03.016.
17. Keating GM. Fosfomicin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs* 2013; 73(17):1951—1966. DOI: 10.1007/s40265-013-0143-y.
18. Goldberg O, Moretti M, Levy A et al. Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(2):150—156. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30337-6.

19. Jaiswal MK, Agrawal V, Jaiswal YK. Effect of polymyxin B on gram-negative bacterial infection during pregnancy. *J Turkish Ger Gynecol Assoc* 2011; 12(2): 64—70. DOI: 10.5152/jtgga.2011.17.
20. Matok I, Gorodischer R, Koren G et al. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(6):956—962. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03544.x.
21. Santos F, Sheehy O, Perreault S et al. Exposure to anti-infective drugs during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age newborns: a case-control study. *BJOG* 2011; 118(11):1374—1382. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03041.x.
22. Nguyen HT, Pandolfini C, Chiodini P et al. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014; 14:617. DOI: 10.1186/s12879-014-0617-x.
23. Pilmis B, Jullien V, Sobel J et al. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(1):14—22. DOI: 10.1093/jac/dku355.
24. Ely EW, Peacock JE, Haponik EF et al. Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(3):153—167. DOI: 10.1097/00005792-199805000-00001.
25. Costa MLB, Souza JP, Oliveira Neto AF et al. Cryptococcal meningitis in HIV negative pregnant women: case report and review of literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 51(5):289—294. DOI: 10.1590/s0036-46652009000500010.

Приложение 3.

Симптоматическая лекарственная терапия системного мастоцитоза во время беременности

Группа препаратов	Лекарственный препарат (МНН)	Категория риска FDA	Последствия для беременности	Совместимость с грудным вскармливанием
Блокаторы H ₁ - рецепторов первого поколения	Хлорфенирамин	B	Отсутствие повышенного риска врожденных дефектов	C осторожно
	Дименгидринат	B	Отсутствие повышенного риска аномалий плода	C осторожно
	Дифенгидрамин	B	Неясно, описаны случаи с расщелиной нёба	Грудное вскармливание противопоказано
	Гидроксизин	C	Отсутствие повышенного риска врожденных дефектов, но не рекомендуется на ранних сроках беременности	Не рекомендуется
	Доксиламин	C	Описаны случаи с дефектами нервной трубки, губы (заячья губа), расщелиной нёба, гипоплазией левых отделов сердца	Не рекомендуется
Блокаторы H ₁ - рецепторов второго поколения	Цетиризин	B	Отсутствие повышенного риска врожденных дефектов	C осторожно. Требуется наблюдение за грудными детьми на предмет сонливости, раздражительности
	Левосетиризин	B	Отсутствие повышенного риска врожденных дефектов	Не рекомендуется
	Лоратадин	B	Отсутствие повышенного риска врожденных пороков развития; описаны случаи гипоспадии	Недостаточно данных

Приложение 3 (окончание). Симптоматическая лекарственная терапия системного мастоцитоза во время беременности

Группа препаратов	Лекарственный препарат (МНН)	Категория риска FDA	Последствия для беременности	Совместимость с грудным вскармливанием
Блокаторы H ₁ - рецепторов второго поколения	Фексофенадин	C	Нет данных	Недостаточно данных
	Дезлоратадин	C	Нежелательные явления в исследованиях на животных	Недостаточно данных
Блокаторы H ₂ - рецепторов	Циметидин	B	Отсутствие повышенного риска врожденных дефектов	Не рекомендуется
	Фамотидин	B	Отсутствие повышенного риска врожденных дефектов	C осторожностью
	Ранитидин	B	Отсутствие повышенного риска врожденных дефектов	C осторожностью
Стабилизаторы мембраны тучных клеток	Кромолин	B	Безопасен при беременности	Недостаточно данных
	Кетотифен	C	Нежелательные явления в исследованиях на животных	Не рекомендуется
Анти-IgE антитело	Омализумаб	B	Отсутствие повышенного риска врожденных дефектов	Не рекомендуется
Антагонист рецепторов лейкотриена	Монтелукаст	B	Отсутствие повышенного риска врожденных дефектов	C осторожностью
FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration).				

Литература

1. Ferrari J, Benvenuti P, Bono E et al. Mastocytosis: fertility and pregnancy management in a rare disease. *Front Oncol* 2022; 12:874178. DOI: 10.3389/fonc.2022.874178.
2. Kar S, Krishnan A, Preetha K, Mohankar A. A review of antihistamines used during pregnancy. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3(2):105—108.
3. NCCN Guidelines Version 3_2023 for Systemic Mastocytosis.

**Беременность и заболевания системы крови.
Практическое руководство**

Научные редакторы д. м. н. Е. Н. Паровичникова,
д. м. н. В. В. Троицкая, д. м. н. Е. Ю. Чельшева
Редакторы к. м. н. В. А. Ананич, к. б. н. Н. В. Первухова
Технический редактор В. Ю. Кознов
Оформление обложки Л. Е. Канивченко
Подготовка иллюстраций Ю. Г. Косовская
Корректор В. А. Алексеев

Издательский дом «Практика»
119048, Москва, а/я 421. Тел. (495) 921-22-04
Электронная почта: practica@practica.ru. Сайт: www.practica.ru
Подписано в печать 26.02.2024. Формат 60 × 90/16
Тираж 1500 экз. Заказ №

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография»,
филиал «УЛЬЯНОВСКИЙ ДОМ ПЕЧАТИ»
432980, г. Ульяновск, ул. Гончарова, 14

