

© Коллектив авторов, 2017

Р.Г. ШМАКОВ¹, Е.С. ПОЛУШКИНА¹, А.И. АХМЕДОВА¹, М.А. СОКОЛОВА², М.А. ВИНОГРАДОВА¹

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С RH-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Провести сравнительный анализ течения 167 беременностей у 95 женщин с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями (МПН), как получавших терапию основного заболевания, так и находившихся без лечения.

Материал и методы. В обеих группах проведена оценка осложнений течения беременности, родов и послеродового периода, а также состояние здоровья новорожденных.

Результаты. Создание программы подготовки, ведения беременности у женщин с Rh-негативными МПН привело к статистически значимому снижению репродуктивных потерь с 76,3 до 3,3% и тенденции к снижению числа осложнений беременности с 84,6 до 74,2%. Состояние здоровья и частота пороков развития детей, рожденных у матерей с МПН, которым проводилось лечение во время беременности, не отличаются от детей в здоровой популяции.

Заключение. Беременные женщины с Rh-негативными МПН относятся к группе высокого риска. Результаты нашей работы показали, что беременность не оказывает влияния на течение миелопролиферативного заболевания. Разработанный нами алгоритм позволил существенно снизить репродуктивные потери и число осложнений во время беременности у женщин с МПН. Состояние здоровья детей не отличается от общей популяции.

Ключевые слова: Rh-негативные миелопролиферативные новообразования, беременность, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, рекомбинантный интерферон-α.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., Ахмедова А.И., Соколова М.А., Виноградова М.А. Принципы ведения беременности у женщин с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями. Акушерство и гинекология. 2017; 12: 46-51. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.12.46-51>

R.G. SHMAKOV¹, E.S. POLUSHKINA¹, A.I. AKHMEDOVA¹, M.A. SOKOLOVA², M.A. VINOGRADOVA¹

PRINCIPLES OF PREGNANCY MANAGEMENT IN WOMEN WITH PH-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

¹Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia,
Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

²Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Novaya Zuckovskaya str. 8, Russia

Objective. To comparatively analyze the course of 167 pregnancies in 95 women with Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) who have been treated and untreated for the underlying disease.

Material and methods. Complications of pregnancy, delivery, and postpartum period and neonatal health status were evaluated in both groups.

Results. The creation of a program for pregnancy preparation and management in women with Ph-negative MPN led to a significant reduction in reproductive losses from 76.3% to 3.3% and to a downward trend in the number of pregnancy complications from 84.6% to 74.2%. The health status and frequency of malformations in children born to the mothers with MPN who had been treated during pregnancy did not differ from those in the healthy population.

Conclusion. Pregnant women with Ph-negative MPN belong to a high-risk group. The results of the investigation have shown that pregnancy has no impact on the course of myeloproliferative disease. The algorithm elaborated by the authors could substantially reduce reproductive losses and the number of pregnancy complications in women with MPN. The health status of the children does not differ from that in the general population.

Keywords: Ph-negative myeloproliferative neoplasms, pregnancy, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, recombinant interferon-alpha.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Shmakov R.G., Polushkina E.S., Akhmedova A.I., Sokolova M.A., Vinogradova M.A. Principles of pregnancy management in women with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2017; (12): 46-51. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.12.46-51>

«Классические» Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) включают в себя истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Пик заболеваемости падает на пятое и шестое десятилетия жизни человека [1]. У женщин репродуктивного возраста Rh-негативные МПН встречаются в 20% всех случаев. Наиболее часто диагностируется ЭТ [2].

Основные клинические симптомы Rh-негативных МПН представлены тромбозами, геморрагиями, спленомегалией, гипоклеточностью костного мозга и эволюцией в острый лейкоз [1]. Тромбоз считается самым частым осложнением, сопровождающим течение ИП и ЭТ, и одной из основных причин гибели пациентов [3].

Совершенствование методов молекулярной диагностики позволяет своевременно выявить и идентифицировать МПН. Мутация V617F гена Янускиназы 2 (*JAK2*) играет ключевую роль в изменении функции гемопоэтических цитокинов и выступает как основной молекулярный маркер этих заболеваний. Известно, что мутация гена *JAK2* V617F связана с более высоким риском развития тромбозов [4]. Мутации в 9-м экзоне гена кальретикулина (*CALR*) ассоциированы с более благоприятным течением заболевания и меньшим риском тромбозов, с более редкой частотой встречаемости (15–20%) при Rh-негативных МПН [5].

В последние годы отмечается рост распространенности Rh-негативных МПН во время беременности. Это обусловлено увеличением возраста беременных, совершенствованием методов инструментального и молекулярного исследований, позволяющих на ранних стадиях выявлять эти заболевания, а также повышением общей выживаемости пациентов, связанной с совершенствованием лечебных подходов и появлением новых лекарственных препаратов, позволяющих добиться стойкой ремиссии и планирование беременности.

Нормальная беременность сопровождается рядом физиологических изменений в системах свертывания и фибринолиза, которые имеют цель поддерживать плацентарную функцию и предупредить массивное кровотечение в родах. Эти изменения приводят к процессам гиперкоагуляции, повышая риск развития венозных тромбозомболических осложнений. Эти риски значительно увеличиваются, если беременность возникает на фоне МПН. Вследствие этого у женщин с МПН чаще встречаются тромботические осложнения в сосудах различных локализаций, включая маточно-плацентарные сосуды, ведущие, в частности, к плацентарной гипоперфузии, которые приводят к задержке развития плода, преэклампсии и потерям беременности на различных сроках [6].

Наш 13-летний опыт, разработанный алгоритм введения беременности и терапии Rh-негативных МПН позволили снизить количество тромбгеморрагических осложнений, частоту осложнений беременности и репродуктивных потерь.

В данной работе на основании анализа большой выборки беременных с Rh-негативными МПН

получены данные о течении и исходах беременности, осложнениях беременности и родов, а также данные о состоянии здоровья новорожденных. Это позволило оптимизировать алгоритм ведения беременности и тактику лечения беременных с МПН.

Материал и методы исследования

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ репродуктивной функции женщин с Rh-негативными МПН, как получавшими терапию гематологического заболевания по разработанному ранее алгоритму (проспективное исследование), так и находившихся без лечения (ретроспективное исследование).

Диагностика заболеваний была проведена с использованием современных критериев Rh-негативных МПН, применяемых вне беременности, включая морфологический анализ трепанобиоптата костного мозга, исследование кариотипа и молекулярно-генетическое исследование периферической крови.

У всех беременных исследовали показатели венозной крови, включая клинический и биохимический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов по Фонио, агрегацию тромбоцитов с АДФ, состояние системы гемостаза (Д-димер, РФМК, Фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс, анти-тромбин III, протеины С и S). Беременные женщины с Rh-негативными МПН, относящиеся к группе высокого риска развития сосудистых осложнений, обследованы на наличие у них врожденных и приобретенных факторов тромбофилии: маркеры антифосфолипидного синдрома, наследственные полиморфизмы фактора V (Лейден) и фактора II 20212A (протромбин). Проводилось наблюдение за состоянием плода: ультразвуковое исследование (УЗИ) плода, доплерометрия с оценкой фето-плацентарного, маточно-плацентарного кровотока и кровотока в средней мозговой артерии, кардиотокография.

Проспективно (1-я группа) было проанализировано течение 91 беременности у 82 женщин с Rh-негативными МПН. Ретроспективную группу (2-ю группу) составили 76 беременностей у 46 женщин. Следует отметить, что у части женщин была повторная беременность и случаи беременностей, во время которых проводилось лечение, были отнесены в проспективную группу, в то время как предыдущие беременности без лечения вошли в ретроспективную группу.

Результаты исследования

Проанализировано течение 167 беременностей у 95 женщин с Rh-негативными МПН в возрасте от 20 до 44 лет (медиана возраста 30,5 года) за период наблюдения с 2004 по 2017 г. В 27 (16,1%) случаях заболевание было диагностировано во время беременности. В остальных случаях время от момента диагностики заболевания до наступления беременности составляло от 1 года до 10 лет.

При анализе МПН выявлено, что в 63% случаев беременность чаще наблюдалась при ЭТ (таблица), что соответствует данным мировой литературы [2].

Таблица. Структура распределения Rh-негативных МПН во время беременности (n=95)

Нозологическая форма	Число пациентов, n
ИП	14 (14,7%)
ЭТ	60 (63,2%)
ПМФ	21 (22,1%)

В момент установления диагноза МПН у 66,7% беременных была отмечена спленомегалия; по данным УЗИ, размеры селезенки превышали норму (50 см²). Выраженную спленомегалию (+15 см ниже реберной дуги, по данным УЗИ – 160 см²) наблюдали у двух пациенток в период развития тромбоза собственных вен печени (синдром Бадда–Киари). Гепатомегалия была диагностирована в 9,1% случаев. У 49,4% женщин (n=45) с МПН проспективной группы во время беременности определялся тромбоцитоз (от 450 до 2000×10⁹/л).

У 66 пациенток из 1-й группы было проведено исследование на обнаружение молекулярного маркера МПН – мутации JAK2V617F. Носителями мутации гена JAK2 являлись 44 пациентки (66,7%).

Одним из основных проявлений МПН является наличие тромбоцитоза, который приводит к развитию тромбогеморрагических осложнений. При анализе уровня тромбоцитов во время беременности у женщин МПН на фоне адекватной терапии выявлена положительная динамика снижения среднего количества тромбоцитов с 517,4±39,5×10⁹/л (от 150 до 2000×10⁹/л) в I триместре до 365,3±21,0×10⁹/л (от 127 до 818×10⁹/л) в III триместре. У 7 пациенток с гипертромбоцитозом более 1000×10⁹/л, наблюдаемым во время беременности, на фоне проводимой терапии было отмечено снижение тромбоцитов до уровня от 304×10⁹/л до 780×10⁹/л.

Согласно разработанному протоколу всем женщинам с Rh-негативными МПН на этапах прегравидарной подготовки и во время беременности назначался комплекс витаминов группы В и ацетилсалициловая кислота 50–100 мг/сутки. При тромбоцитозе более 600×10⁹/л до и во время беременности использовали циторедуктивную терапию – рекомбинантный интерферон-α (ИФН-α) в поддерживающем режиме по 3 млн МЕ х 3 раза в неделю (или через день). В ряде случаев использовались пегилированные формы ИФН-α с введением один раз в неделю (либо каждые 2 недели). Циторедуктивная терапия во время беременности проводилась при тромбоцитозе более 400×10⁹/л, если препарат был назначен до наступления беременности при высоком тромбогенном потенциале.

Показанием для назначения антикоагулянтной терапии (низкомолекулярные гепарины (НМГ)) во время беременности и в послеродовом периоде в течение 6 недель являлись: наличие тромботических осложнений в анамнезе, приобретенные (антифосфолипидный синдром) и врожденные тромбофилии.

Во 2-й группе искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям было про-

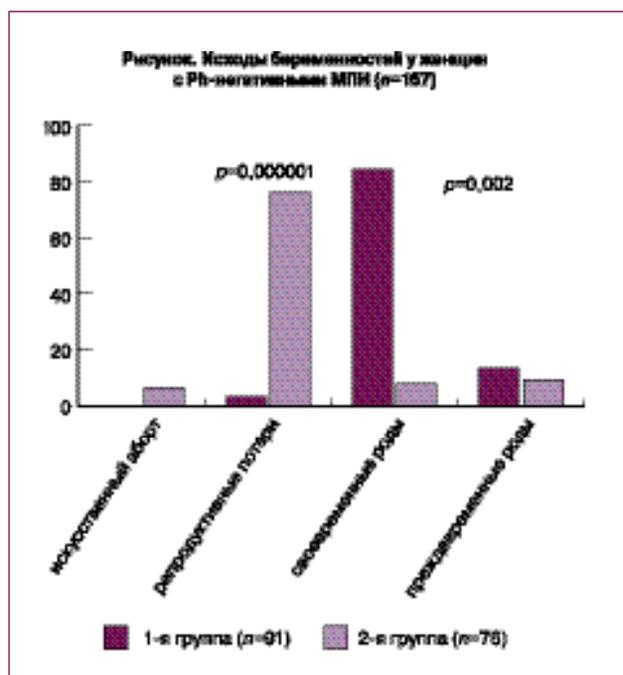
изведено в 5 (6,6%) случаях, без лечения репродуктивные потери составили 58 (76,3%) случаев. В структуре репродуктивных потерь преимущественно были самопроизвольные выкидыши на разных сроках – 32 (42,1%) беременности, в 17 (22,4%) случаях диагностирована неразвивающаяся беременность, в 9 (11,8%) – антенатальная гибель плодов (1 двойня). Преждевременными родами завершились 7 (9,2%) беременностей, своевременные роды произошли в 6 (7,9%) случаях (рисунок).

При использовании разработанного алгоритма из 91 беременности в 1-й группе неблагоприятные исходы отмечены лишь в 3,3% (3 случая). Произошло по одному случаю самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности и антенатальной гибели одного плода из двойни. Преждевременными родами закончились 12 (13,2%) беременностей, своевременными – 77 (84,6%) беременностей (p=0,002, ОШ – 0,13; 95%, ДИ: 0,034–0,466).

При отсутствии адекватной терапии репродуктивные потери составили 76,3%. Оптимизация программы подготовки, ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с МПН привела к статистически значимому снижению репродуктивных потерь до 3,3% (p=0,000001, ОШ – 0,008; 95% ДИ: 0,002–0,028).

Осложнения течения беременности у женщин с МПН чаще всего были связаны с угрозой прерывания беременности в 33 (37,1%) и 11 (84,6%) случаях в 1-й и 2-й группе соответственно (p=0,001, ОШ – 2,94; 95%, ДИ: 1,647–5,255). Анемия беременных встречалась в 46 (51,7%) и 5 (38,5%) случаях в проспективной и ретроспективной группах соответственно. Чаще выявлялась анемия легкой степени на фоне циторедуктивной терапии ИФН-α, которая не требовала проведения противоанемической терапии.

Задержка развития плода в проспективной группе встречалась в 8 (9,0%) случаях и в 3 (20,0%) случаях у женщин, не получавших терапию (p=0,29). Течение



беременностей осложнилось развитием умеренной преэклампсии в проспективной группе – в 3 (3,3%) случаях и в ретроспективной группе в 1 (7,7%) соответственно. Случаи тяжелой преэклампсии были отмечены в проспективной группе – в 5 (5,6%) случаях. Несмотря на проводимую терапию, в проспективной группе у 2 (2,2%) беременных диагностирован тромбоз селезеночной вены на сроках 24–25 недель. У одной пациентки, страдающей ПМФ и являющейся носителем гетерозиготной формы мутации Лейдена, беременность осложнилась развитием преэклампсии, гипотоническим кровотечением после родов и тромбозом мелких ветвей легочной артерии.

За весь период наблюдения родилось 106 живых детей (4 двойни): 93 ребенка (4 двойни) – в 1-й и 13 новорожденных – во 2-й группе. Здоровыми родились 55 (59,1%) и 2 (15,4%) детей в 1-й и во 2-й группах соответственно ($p=0,0004$).

В срок родились 78 (83,9%) и лишь 6 (46,1%) детей из 1-й и 2-й групп соответственно (из них одна двойня) ($p=0,016$). Средняя масса доношенных детей в 1-й группе составляла $3257 \pm 55,2$ г (от 2100 до 4480 г), а средняя длина – $50,7 \pm 0,3$ см (от 46 до 58 см). Во 2-й группе средняя масса была $3086 \pm 196,2$ г (от 2500 до 3480 г), а средняя длина – $50,2 \pm 1,3$ см (от 47 до 54 см).

В 1-й группе родилось 15 (16,1%) недоношенных детей, из них 3 двойни. Все дети 1-й группы выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Во 2-й группе родилось 7 (53,9%) недоношенных детей в сроках от 28 до 34 недель. Из них 5 (71,4%) детей умерли в течение первых 30 суток жизни. Следует отметить, что сравнительный статистический анализ выживаемости новорожденных между двумя группами в данной работе не проводился. Набор пациентов в ретроспективную группу охватывал промежутки более 10 лет, в течение которых технологии выхаживания недоношенных детей совершенствовались. В результате выживаемость недоношенных детей значительно повысилась. Тяжесть состояния недоношенных детей была обусловлена в основном незрелостью бронхолегочной системы и респираторным дистресс-синдромом, инфекционными осложнениями и недоношенностью.

Оценка по шкале Апгар в обеих группах составляла от 5 до 8 баллов на первой минуте жизни и от 7 до 9 баллов на пятой минуте. В 1-й группе в асфиксии средней степени тяжести родился один (1,1%) ребенок, а во 2-й группе – двое детей (15,4%). В асфиксии легкой степени тяжести родились 8 (8,6%) и 7 (53,8%) новорожденных соответственно в 1-й и 2-й группах. Частота рождения детей без асфиксии в 1-й группе была статистически значимо выше по сравнению со второй ($p=0,00001$, ОШ – 0,01; 95%, ДИ: 0,012–0,186). С признаками задержки роста плода родились 4 (4,3%) ребенка в первой группе и 1 (7,7%) новорожденный во 2-й группе.

У детей в 1-й группе в 8 (8,6%) случаях была диагностирована врожденная пневмония, во второй – у троих (23,1%) новорожденных. В каждой группе было выявлено по два случая кожно-геморрагического синдрома у новорожденных. Врожденные пороки развития выявлены у троих детей (3,2%) в 1-й группе, что совпадает с частотой врожденных пороков

развития у детей в здоровой популяции: аневризма межпредсердной перегородки и пахово-мошоночная грыжа, не требующие хирургического лечения, и у одного ребенка выявлен синдром Ледда. Этот ребенок был успешно прооперирован после родов. У 13 родившихся детей во 2-й группе врожденных пороков выявлено не было.

Обсуждение

Мы провели поиск статей в системе PubMed за период с 2003 по 2017 годы с использованием следующих ключевых слов: МПН, беременность, ИП, ЭТ, ПМФ. За этот период была опубликована в общей сложности 21 оригинальная статья, описывающие исходы от 1 до 122 беременностей у женщин с МПН. В структуре заболеваний наиболее часто встречаются ЭТ (446 случаев) во время беременности, редкими являются ИП (29 беременностей) и ПМФ (13 беременностей). С целью оценки материнских исходов мы исключили статьи с выборкой менее 15 пациенток. Проведя анализ 8 статей, включающих 454 беременности, выявили, что основными исходами беременности являлись прерывание беременности на различных сроках в 7 анализируемых исследованиях, антенатальная гибель плода случилась в 6 наблюдениях. Среди осложнений беременности встречались: преэклампсия – в 5, синдром задержки роста плода и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – в 3 наблюдениях, эклампсия – в 1 наблюдении, тромбоз глубоких вен голени – в одном, послеродовое кровотечение – в 5 исследованиях, гематомы родовых путей – в 2 наблюдениях. Неонатальные исходы и заболеваемость новорожденных не описаны ни в одной из найденных статей.

В мировой литературе в основном описаны единичные случаи сочетания Rh-негативных МПН во время беременности. Первые случаи наблюдения неосложненного течения беременности у двух женщин с ЭТ были описаны Н. Hoagland и М. Silverstein в 1978 году. Это связано с тем, что МПН чаще всего встречаются у лиц пожилого возраста. В последние годы отмечается тенденция к росту числа наблюдений МПН у женщин репродуктивного возраста. По данным Информационного центра здоровья и помощи Великобритании количество пациенток с МПН во время беременности составляет 3,2/100 000 беременностей [7]. Единой тактики ведения беременности с МПН до сих пор нет.

Еще в работе Aviles и соавт. [8] было отмечено, что у женщин с МПН во время беременности повышается риск развития тромбоза. В особенности изменения происходят в маточно-плацентарных сосудах. Это приводит к задержке роста плода, преэклампсии и к потерям беременности на различных сроках. 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 соответственно [9]. Патогенез тромбоза при этих заболеваниях имеет достаточно сложный механизм. Он включает в себя повышение уровня гематокрита, количества тромбоцитов, увеличение вязкости крови, нарушение функции тромбоцитов и нарушение адгезии эндотелиальных клеток.

Репродуктивные потери являются основной проблемой течения беременности у пациентов с МПН. Согласно данным N. Lavi и соавт. частота самопроизвольного выкидыша в I триместре у пациенток с МПН составляет 30% [9]. В мировой литературе в основном описаны случаи течения беременности у пациенток с ЭТ. В своей работе N.A. Hgowitz сообщает, что у женщин с ЭТ в 50–70% беременность завершается благополучно. При этом репродуктивные потери в первом триместре составляют 25–40%, случаи антенатальной гибели плода – 6–11%, что сопоставимо с данными других исследователей [5].

В результате масштабного исследования, проводимого с 2003 по 2013 гг. в Японии [10], выявлено, что у женщин с ЭТ антенатальная гибель плода составила 5,3% (14/264 женщин), тогда как частота ее в общей популяции составляет 0,4% всех родов. Исследователи показывают, что у женщин с ЭТ повышен риск антенатальной гибели плода более чем в 10 раз [10].

По данным ряда авторов основными осложнениями беременности у женщин с ЭТ являются: отслойка плаценты (3,6–4,5% случаев), задержка роста плода (3–5% случаев) и преждевременные роды (8–12,8% случаев). Менее частыми осложнениями являются тромбоз в периферических сосудах и кровоизлияние [9].

Беременность при ИП наблюдается реже, чем при ЭТ. В работе S. Robinson и соавт. (2005) 38 беременностей у 18 пациенток с ИП закончились 22 успешными родами живых детей (57%). Самопроизвольные выкидыши в I триместре наблюдались в 22% случаев, преждевременные роды – в 13,8% случаев. При ИП наиболее частые осложнения включают в себя преэклампсию, легочную эмболию и кровотечение после родов [4]. При ПМФ описано только 4 беременности с исходом, сравнимым при ИП и ЭТ [11].

В данном исследовании частота репродуктивных потерь при отсутствии лечения составляли 76,3%, осложнения беременности наблюдались в 84,6% случаев. Разработанный алгоритм позволил статистически значимо снизить репродуктивные потери до 3,3% и число осложнений беременности до 74,2%.

В настоящее время активно обсуждаются вопросы о взаимосвязи тех или иных осложнений МПН с носительством мутаций генов (JAK2V617F, CALR и др.). Однако до сегодняшнего момента не существует данных и единого мнения о связи неблагоприятного исхода беременности с генетическими изменениями у женщин с МПН [5, 12–14].

Часть авторов прослеживает связь количества неблагоприятных исходов беременностей и наличие при этом мутации гена JAK2V617F. В одной из работ [13] авторы ссылались на исследование, где описаны результаты анализа течения беременности у 103 женщин с ЭТ. Наличие мутации гена JAK2 (617V> F) было отмечено у 49% пациенток. Авторы работы установили, что риск развития осложнений беременности при наличии мутации JAK2V617F в 2 раза выше, чем в остальных случаях. Напротив, авторы других работ отрицают связь исходов беременностей с наличием в организме матери мутации гена JAK2V617F [14].

Гипертромбоцитоз является основным проявлением МПН, способствующий развитию как тромбоза, так и кровотечения. Поэтому при ведении беременности врач постоянно находится «на лезвии бритвы», так как любое нарушение баланса гемостаза приводит к изменениям, проявляющимся тромбозом либо кровотечением [15].

Женщин с МПН во время беременности можно разделить на группы высокого и низкого риска развития осложнений. К группе высокого риска относятся беременные, имевшие тромбогеморрагические осложнения, осложненное течение предыдущих беременностей (прерывание беременности на ранних сроках, антенатальная гибель плода, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия, ранние и очень ранние преждевременные роды, послеродовое кровотечение), и женщины, имеющие на момент настоящей беременности уровень тромбоцитов в крови $>1500 \times 10^9/\text{л}$ [16].

Европейское общество LeukaemiaNet на основании консенсуса членов общества опубликовало рекомендации для лечения беременных с МПН в зависимости от степени риска развития осложнений [17]. Рекомендации включают в себя использование низких доз аспирина (аспирин отменяется в случае геморрагических осложнений) при уровне гематокрита выше 45% и назначение профилактических доз НМГ в течение 6 недель после родоразрешения. Беременным женщинам, относящимся к группе высокого риска, рекомендовано назначить НМГ с I триместра беременности в сочетании с аспирином на протяжении всей беременности. При уровне тромбоцитов в крови $>1500 \times 10^9/\text{л}$ рекомендовано назначение препаратов рекомбинантного ИФН- α . ИФН- α не оказывает отрицательного влияния на плод и является препаратом выбора во время беременности [18]. Европейское общество рекомендует избегать использование гидроксимочевины, бусульфана и анагрелида из-за потенциальной тератогенности. Особенно это касается I триместра беременности. Анагрелид не следует использовать во время беременности, так как он проникает через плаценту и вызывает тромбоцитопению у плода. Использование гидроксимочевины во время беременности, по мнению членов ассоциации, является спорным вопросом [17].

Тактика Итальянского общества гематологов несколько отличается. Рекомендовано назначение ИФН- α в случаях: тромбогеморрагических осложнений до и во время беременности, уровня тромбоцитов $>1000 \times 10^9/\text{л}$, врожденной тромбофилии и наличии сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Согласно нашим данным мы рекомендуем начинать циторедуктивную терапию при тромбоцитозе $>600 \times 10^9/\text{л}$, а также если лечение проводилось еще до беременности в связи с повышением риска развития осложнений во время беременности.

Заключение

Беременность у женщин с Rh-негативными МПН относится к беременности высокого риска. Своевременность диагностики МПН и лечение гемо-

стазиологических нарушений при беременности требует тщательного регулярного лабораторного тестирования. Результаты нашей работы показали, что беременность не оказывает влияния на течение МПН. Наш многолетний опыт позволил существенно снизить репродуктивные потери у женщин с МПН до 3,3% ($p=0,000001$), а также уменьшить число осложнений беременности до 74,2% ($p=0,5$). Ни заболевание, ни лечение во время беременности не оказывают влияния на здоровье новорожденных. Заболеваемость их чаще всего связана с развитием дыхательных нарушений вследствие недоношенности в результате преждевременного родоразрешения. Частота врожденных пороков развития детей, рожденных у женщин с МПН, сопоставима с детьми в здоровой популяции.

Литература/References

1. *Alimam S., Bewley S., Chappell L.C., Knight M., Seed P., Gray G.* et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br. J. Haematol.* 2016; 175(1): 31-6.
2. *Lavi N., Horowitz N.A., Brenner B.* An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Womens Health (Lond.)*. 2014; 10(3): 255-66.
3. *Skeith L., Carrier M., Robinson S.E., Alimam S., Rodger M.A.* Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2017; 129(8): 934-9.
4. *Barbui T., Finazzi G., Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., Rumi E.* et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012; 120(26): 5128-33.
5. *Rumi E., Bertozzi I., Casetti I.C., Roncoroni E., Cavalloni C., Bellini M.* et al.; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2015; 100(11): e443-5.
6. *El-Hemaidi I., Robinson S.E.* Management of haematological malignancy in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2012; 26(1): 149-60.
7. Health and Social Care Information Centre (HSCIC). *NHS Maternity Statistics -England*, 2010-2011.
8. *Aviles A., Neri N., Nambo M.J.* Hematological malignancies and pregnancy: treat or not treat during first trimester. *Int. J. Cancer*. 2012; 131(11): 2678-83.
9. *Lavi N., Brenner B., Avivi I.* Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasms. *Thromb. Res.* 2013; 131(Suppl. 1): S11-3.
10. *Umazume T., Yamada T., Akaishi R., Araki N., Nishida R., Morikawa M., Minakami H.* Essential thrombocythemia as a risk factor for stillbirth. *Thromb. Res.* 2014; 133(2): 158-61.
11. *Gerdts A.T., Dao K.H.* Polycythemia vera management and challenges in the community health setting. *Oncology*. 2017; 92(4): 179-89.
12. *Horowitz N.A., Lavi N., Nadir Y., Brenner B.* Haematological malignancies in pregnancy: An overview with an emphasis on thrombotic risks. *Thromb. Haemost.* 2016; 16(4): 613-7.
13. *Pieri L., Guglielmelli P., Vannucchi A.M.* Chronic myeloproliferative neoplasms: a collaborative approach. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2010; 2(2): e2010017.
14. *Gangat N., Wolanskyj A.P., Schwager S., Tefferi A.* Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur. J. Haematol.* 2009; 82(5): 350-3.
15. *Сухих Г.Т., Давыдов М.И., Савченко В.Г.* Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями. М.; 2012: 172-8. [Sukhikh G.T., Davydov M.I., Savchenko V.G. Reproductive health of women with oncohematological diseases. Moscow; 2012: 172-8. (in Russian)]
16. *Amit O., Barzilai M., Avivi I.* Management of hematologic malignancies: special considerations in pregnant women. *Drugs*. 2015; 75(15): 1725-38.
17. *Barbui T., Barosi G., Birgegard G., Cervantes F., Finazzi G., Griesshammer M.* et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukaemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(6): 761-70.
18. *Yazdani Brojeni P., Matok I., Garcia Bournissen F., Koren G.* A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod. Toxicol.* 2012; 33(3): 265-8.

Поступила 09.06.2017

Принята в печать 23.06.2017

Received 09.06.2017

Accepted 23.06.2017

Сведения об авторах:

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., главный врач ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.
 Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: r_shmakov@oparina4.ru
Полушкина Евгения Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.
 Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e_polushkina@oparina4.ru
Ахмедова Аминат Исаевна, аспирант ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.
 Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: a_ahmedova@oparina4.ru
Соколова Манана Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.
 Адрес: 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4. E-mail: s_manana@mail.ru
Виноградова Мария Алексеевна, к.м.н., зав. отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: m_vinogradova@oparina4.ru

About the authors:

Shmakov Roman Georgievich, MD, Ph.D, Chief medical officer, Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: r_shmakov@oparina4.ru
Polushkina Evgenia Sergeevna, Ph.D, senior Research, Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: e_polushkina@oparina4.ru
Akhmedova Aminat Isaevna, postgraduate student, Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: a_ahmedova@oparina4.ru
Sokolova Manana Alexandrovna, Ph.D, senior Research, Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Novaya Zukovskaya str. 8. E-mail: s_manana@mail.ru
Vinogradova Maria Alekseevna, Ph.D, head of the department of transfusiology and extracorporeal detoxication, Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: m_vinogradova@oparina4.ru