

А.Н. Наумчик, Ю.В. Давыдова
**Миелопролиферативные заболевания
и беременность: акушерские
и перинатальные аспекты**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):52-55; doi 10.15574/PP.2018.75.52

Цель — изучить особенности ведения беременности у женщин с миелодиспластическим синдромом; разработать рекомендации по прегравидарной подготовке и менеджменту беременности у данной группы женщин.

Материалы и методы. Проанализированы данные англоязычной литературы (PubMed, Medline, Cochrane library, Google Search) за 10 лет по миелолиферативным состояниям, эссенциальной тромбоцитемии, беременности. Всего — 230 публикаций. Наиболее релевантная информация получена в двух источниках. Использован метод контент-анализа.

Результаты и выводы. Беременность у женщин с миелолиферативными заболеваниями требует тщательного планирования на прекоцепционном этапе, этапе предгравидарной подготовки, а также непосредственно на этапах ведения беременности, родоразрешения и послеродового периода ввиду большого количества осложнений. Наиболее вероятные осложнения — тромбоемболические. Рассмотрен вопрос об антикоагулянтной, антитромбоцитарной терапии.

Ключевые слова: миелолиферативные состояния, эссенциальная тромбоцитемия, беременность.

Myeloproliferative disorders and pregnancy: obstetric and perinatal aspects

A.N. Naumchyk, Iu.V. Davydova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology by academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», Kyiv

Objective: to study the management features of pregnant women with myelodysplastic syndrome; to elaborate recommendations on the preconceptional preparation and management of pregnancy in this group of women.

Materials and methods. The data of English-language literature (PubMed, Medline, Cochrane library, Google Search) for 10 years on myeloproliferative disorders, essential thrombocythaemia, and pregnancy have been analysed. In total there were found 230 publications. The most relevant information was obtained from two sources. The content analysis was used.

Results and conclusions. Pregnancy in women with myeloproliferative disorders requires thoughtful planning at the preconceptional stage, pregravid preparation, and also at the stages of pregnancy management, delivery and the postpartum period, considering a substantial number of complications. The most probable complications are thromboembolic ones. The issue of anticoagulant, antiplatelet therapy has been considered.

Key words: myeloproliferative disorders, essential thrombocythaemia, pregnancy.

Миелолиферативні захворювання і вагітність: акушерські та перинатальні аспекти

А.Н. Наумчик, Ю.В. Давыдова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Мета — вивчити особливості ведення вагітності в жінок із мієлодиспластичним синдромом; розробити рекомендації з прегравідарної підготовки та менеджменту вагітності в цієї групи жінок.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані англійської літератури (PubMed, Medline, Cochrane library, Google Search) за 10 років щодо мієлолиферативних станів, есенціальної тромбоцитемії, вагітності. Усього — 230 публікацій. Найбільш релевантна інформація отримана у двох джерелах. Використано метод контент-аналізу.

Результати та висновки. Вагітність у жінок із мієлолиферативними захворюваннями потребує ретельного планування на прекоцепційному етапі, етапі предгравідарної підготовки, а також безпосередньо на етапах ведення вагітності, розродження і післяпологового періоду, з огляду на значну кількість ускладнень. Найбільш вірогідні ускладнення — тромбоемболічні. Розглянуто питання про антикоагулянтну, антитромбоцитарну терапію.

Ключові слова: мієлолиферативні стани, есенціальна тромбоцитемія, вагітність.

Миелолиферативные заболевания (МПЗ) — группа заболеваний, сопровождающихся трансформацией полипотентной стволовой кроветворной клетки и характеризующихся пролиферацией одного или нескольких ростков миелопоэза, характерным для этой группы заболеваний является отсутствие филадельфийской хромосомы [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г., МПЗ включают в себя 7 подкатегорий: хронический миелолейкоз,

хронический нейтрофильный лейкоз, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, миелофиброз, хронический эозинофильный лейкоз, неклассифицированные миелолиферативные неоплазии [2].

Актуальность

Данная группа заболеваний включает потенциально злокачественные состояния. Встречаются с частотой 6–9 случаев на 100 тыс. Пик заболеваемости приходится на 60–70 лет,

но для эссенциального тромбоцитоза существует второй пик заболеваемости — 30 лет [6]. Понимание генетических основ заболевания, улучшение диагностических возможностей и увеличение среднего возраста наступления беременности ведет к увеличению числа случаев выявления МПЗ у женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции.

До настоящего времени не разработано руководство по ведению беременности у таких женщин.

Выбор методик лечения этих состояний вне беременности довольно широк, но с решением женщины реализовать репродуктивную функцию возникает ряд проблем, связанных с эмбрио- и фетотоксичностью препаратов. Беременность является сама по себе состоянием гиперкоагуляции, а в сочетании с предшествующими нарушениями системы кровотока повышается риск тромботических осложнений.

Наиболее частыми осложнениями беременности являются тромботические осложнения (5,2%), кровотечения в антенатальном или послеродовом периоде (5,2%), потери беременности в первом триместре (25–40%), антенатальная гибель плода (10%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (3,6%), патологическая инвазия плаценты (4,5%), что выше, чем в популяции [3]. Необходимо особо отметить высокий риск нарушений формирования фетоплацентарного комплекса, непосредственно связанных с патологией формирования спиральных артерий, что потенциально реализуется в развитии плацентарной дисфункции, синдрома задержки роста плода, преэклампсии [5]. Пристального внимания требуют носительницы гена JAK2 V617F, поскольку риск тромботических осложнений у них в два раза выше [6].

Поэтому, с учетом этих факторов, влияющих на наступление и исход беременности, пациенткам с данной патологией необходимо провести прекоцепционное консультирование и прегравидарную подготовку. С наступлением беременности обязателен перинатальный консилиум акушера-гинеколога и гематолога для выработки тактики ведения данной беременности, родов и послеродового периода.

Цель исследования — изучить особенности ведения беременности у женщин с МПЗ и разработать рекомендации по прегравидарной подготовке и менеджменту беременности у данной группы женщин.

Таблица

Факторы высокого риска

- Предшествовавший венозный или артериальный тромбоз.
- Предшествовавшее кровотечение, связанное с МПЗ.
- Предшествовавшие осложнения беременности:
 - три потери беременности до 10 недель;
 - одна или более потерь беременности после 24 недель;
 - патологическая инвазия плаценты;
 - антенатальная гибель плода;
 - массивное ante- или постнатальное кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии.
- Количество тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$
- Сахарный диабет или гипертензия, требующие лечения
- Наличие JAK2 V617F мутации

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные англоязычной литературы (PubMed, Medline, Cochrane library, Google Search) за 10 лет по ключевым словам: миелопролиферативные состояния, эссенциальная тромбоцитемия, беременность. Всего — 230 публикаций. Использован метод контент-анализа.

Наиболее релевантная информация получена в двух источниках.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее важным является формирование стратегии прекоцепционной подготовки, состоящей из нескольких этапов.

1. На первой прекоцепционной встрече необходимо провести перинатальный консилиум с гематологом, определить группу риска данной пациентки и решить вопрос о необходимости циторедуктивной терапии.

Факторы высокого риска отображены в таблице [3].

2. Если пациентка принимает препараты гидроксимочевины или анагрелид, их необходимо постепенно отменить. Рекомендованный «чистый» период для гидроксимочевины составляет 3 месяца.

3. Проводится мониторинг уровня тромбоцитов, гематокрита, объема эритроцитов (PCV). Целевой уровень тромбоцитов составляет $400 \times 10^9/\text{л}$.

4. Циторедуктивная терапия интерфероном-2 α применяется в случае роста PCV, при персистирующем тромбоцитозе или при наличии факторов риска (табл.).

5. Управление тромботическими рисками:

- при отсутствии противопоказаний (бронхиальная астма, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта, кровотечение) назначается аспирин в дозе как минимум

75 мг/сутки в течение беременности и 6 недель послеродового периода. При наличии болезни Виллебранда прием аспирина не допускается.

- терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) применяется при наличии факторов, указанных в таблице, при персистирующих нарушениях кровотока в маточных артериях; с осторожностью назначается в случае массивного кровотечения в анамнезе и при уровне тромбоцитов менее $1000 \times 10^9/\text{л}$.

- компрессионные чулки рекомендуются в течение беременности и 6–12 недель после родоразрешения.

6. Материнский мониторинг включает контроль общего анализа крови, мочи, артериального давления ежемесячно до 24 недель беременности и каждые 2 недели после. Фетальный мониторинг включает ультразвуковое исследование в 12, 20 недель. При аномальных величинах доплерометрии в маточных артериях — в 20 недель, повтор — в 24 недели. При персистирующем нарушении после 24 недель доза НМГ увеличивается до 40 мг дважды в день с дальнейшей интенсификацией терапии препаратами интерферона-2 α , при этом надо быть готовыми к досрочному родоразрешению.

7. Метод родоразрешения определяется индивидуально, взвешиваются перинатальные риски для плода и матери. Применяются методики для уменьшения кровопотери. Тромбопрофилактика возобновляется сразу же после того, как миновал риск массивного кровотечения.

8. Терапия НМГ и аспирином продолжается 6 недель после родоразрешения.

9. При необходимости, терапия гидроксимочевинной, анагредидом или интерфероном-2 α возобновляется сразу после родоразрешения, но в таком случае грудное вскармливание отменяется [6].

Клинический случай 1. Пациентка М., 28 лет. Из анамнеза: за 3 года до наступления беременности диагностирован синдром Бадда—Киари, что стало манифестом МПЗ — идиопатического миелофиброза. Получила курс интерферона, прооперирована в объеме установки сава-фильтра с последующим курсом

пегилированного интерферона в течение 12 месяцев, поддерживающим курсом 3 месяца после годичного перерыва. После этого в состоянии клинической ремиссии планировала беременность с преконцепционным перинатальным консилиумом в составе акушера-гинеколога и гематолога.

В беременность вступала с уровнем тромбоцитов — 380 000. Во время беременности получала аспирин в дозе 75 мг/сутки.

В 33 недели родоразрешена кесаревым сечением в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Вес ребенка — 1990 г, 6–7 баллов по шкале Апгар.

В послеродовом периоде получала НМГ по 40 мг/сутки, компрессию нижних конечностей. Грудное вскармливание сохранено.

Клинический случай 2. Пациентка С., 25 лет. Беременность II, 35–36 недель. В анамнезе — 2 года назад беременность, осложненная преэклампсией, антенатальной гибелью плода.

Во время данной беременности в 22 недели диагностирована эссенциальная тромбоцитемия. Получала НМГ в дозе 40 мг/сутки, аспирин — 75 мг/сутки.

Родоразрешена в 36 недель в связи с дистрессом плода в стадии суб-, декомпенсации, установленном посредством доплерометрии. Антенатально диагностирован синдром задержки развития плода. За 12 часов до родоразрешения НМГ был отменен, а через 6 часов после кесарева сечения возобновлен. Интраоперационная кровопотеря минимальная — 500 мл. Вес ребенка — 1350 г, 5–5 баллов по шкале Апгар. В послеоперационном периоде получала НМГ 40 мг/сутки, компрессию нижних конечностей.

Выводы

Беременность у женщин с МПЗ требует тщательного планирования на преконцепционном этапе, этапе предгравидарной подготовки, а также непосредственно на этапах ведения беременности, родоразрешения и послеродового периода ввиду большого количества осложнений.

Наиболее вероятные осложнения — тромбоэмболические.

Рассмотрен вопрос об антикоагулянтной, антитромбоцитарной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рукавицын ОА, Поп ВП. (2004). Хронические лейкозы. Москва: Бином. Лаборатория знаний: 44–81.
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Orzi A, Tefferi A. (2018, Feb.). The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J. 8 (2): 15.
3. Bohiltea RE, Cirstoiu MM, Ionescu CA, Niculescu-Mizil E, Vladareanu AM, Voican I, Dimitriu M, Turcan N. (2017, Nov.). Primary myelofibrosis and pregnancy outcomes after low molecular-weight heparin administration: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 96 (46).
4. Kleman A, Singavi AK, Michaelis LC. (2017, Oct.). Current challenges in the management of essential thrombocythemia. Clin Adv Hematol Oncol. 15 (10): 773–783. Review.
5. Lapoirie J, Contis A, Guy A, Lifermann F, Viillard JF, Sentilhes L, James C, Duffau P. (2018, Jun.). Management and outcomes of 27 pregnancies in women with myeloproliferative neoplasms. J Matern Fetal Neonatal Med. 26: 1–8.
6. Pavord S, Hunt B. (2010). The obstetric hematology manual. New York: 266.

Сведения об авторах:

Наумчик Алена Николаевна — врач акушер-гинеколог, аспирант отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 16.06.2018 г.; принята в печать 01.09.2018 г.



29TH INTERNATIONAL PEDIATRIC ASSOCIATION CONGRESS

PARTNERSHIPS FOR CHILDREN

Welcome from the committee

It is our pleasure to invite you to join us at the 29th International Pediatric Association Congress. The IPA 2019 Congress will be held March 17 – 21, 2019 in beautiful Panama City, Panama in the year of this vibrant city's Quincentennial Celebration! The IPA 2019 Congress will address progress within the context of the sustainable development goals for child health. In alignment with the congress theme «Partnerships for Children» it will advance the IPA Mission that «Pediatricians, working with other partners, will be leaders in promoting physical, mental and social health for all children, and in realizing the highest standards of health for newborns, children and adolescents in all countries of the world. The IPA will work with professional associations and all others willing to add their strengths to advocacy, education and programming on behalf of children.»

The IPA 2019 Congress will deliver an outstanding scientific program, meaningful networking opportunities and memorable cultural experiences to upwards 4000 delegates from 120+ countries.

We look forward to welcoming you to Panama!

Sincerely,

Prof. Zulfiqar Bhutta, President, IPA, Canada

Dr. William Keenan, Executive Director, IPA, USA

Dr. Errol Alden, President Elect, IPA, USA

Dr. Mariana Lopez, Congress Chair, IPA 2019, Panama

Prof. Olle Söder, Scientific Co-Chair, IPA 2019, Sweden

Dr. Iván Wilson, Scientific Co-Chair, IPA 2019, Panama

More information: <https://www.ipa2019congress.com/>