

УДК 616-006.446.8

**ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У БЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН: ВЛИЯНИЕ НА МАТЬ И ПЛОД****Сеидова Зейнаб Азеровна,**

Студентка 3 курса института педиатрии и репродуктивной медицины Уральского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), г.

Екатеринбург

E-mail: seidovazeynab@gmail.com

Бирюкова Анастасия Сергеевна,

Студентка 3 курса института педиатрии и репродуктивной медицины Уральского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), г.

Екатеринбург

E-mail: nastasabirukova@gmail.com

Александрова Анастасия Дмитриевна,

Ассистент кафедры патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), г. Екатеринбург

E-mail: nikanorushka98@gmail.com

Аннотация

В данной статье изучено влияние острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) на организм беременной женщины и развитие плода. Особое внимание уделено изучению исходов беременности и родоразрешения при ОМЛ, а также оценке риска развития осложнений у плода, ассоциированных с материнской болезнью. Проведен анализ современной литературы, посвященной особенностям течения ОМЛ во время беременности, что позволяет выявить наиболее актуальные проблемы и перспективы для улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: острый лейкоз, острый миелоидный лейкоз, беременность, осложнения ОМЛ.

**COMPLICATIONS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN PREGNANT
WOMEN: EFFECTS ON MOTHER AND FETUS****Seidova Zeynab Azerovna,**

3rd year student at the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

E-mail: seidovazeynab@gmail.com

Biryukova Anastasia Sergeevna,

3rd year student at the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

E-mail: nastasabirukova@gmail.com

Alexandrova Anastasia Dmitrievna,

Assistant of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

E-mail: nikanorushka98@gmail.com

ABSTRACT

This article examines the impact of acute myeloid leukemia (AML) on the pregnant woman's body and fetal development. Particular attention is paid to studying pregnancy and delivery outcomes in AML, as well as assessing the risk of fetal diseases associated with the mother's illness. An analysis of modern literature dedicated to the characteristics of AML during pregnancy is carried out, which allows identifying the most pressing issues and prospects for improving perinatal outcomes.

Keywords: acute leukemia, acute myeloid leukemia, pregnancy, AML complications.

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой наиболее распространенную форму острого лейкоза у взрослых, тогда как в детском возрасте его доля составляет 10-15% от всех случаев [1]. Важно отметить, что ОМЛ является самой часто встречающейся формой, диагностируемой во время беременности, составляя более двух третей всех случаев лейкозов у беременных женщин [2]. Частота его встречаемости составляет 1 случай на 75 000-100 000 беременностей [3]. Описание данной патологии в литературе чаще всего связано с выявлением ОМЛ непосредственно во время беременности, что обусловлено риском развития стойкой стерильности у женщин после проведения химиотерапии [4]. В связи с этим возникает ряд серьезных медицинских и этических проблем, требующих особого внимания. ОМЛ во время беременности сопряжен с риском материнской и перинатальной смертности при отсутствии адекватного лечения. Диагностика и лечение ОМЛ у беременных осложняются необходимостью учитывать потенциальное воздействие химиотерапевтических препаратов на развивающийся плод. Этические дилеммы, связанные с необходимостью принятия решения о сохранении или прерывании беременности по медицинским показаниям, также являются важным аспектом данной проблемы.

По данным ряда научных источников, в I триместре беременности ОМЛ встречается в 23% случаев, во время II и III триместров – 37% и 40% соответственно относительно других опухолевых заболеваний [2]. Так, при диагностировании ОМЛ в первом триместре беременности женщине необходимо предоставить полную информацию о высоком риске неблагоприятного исхода и обсудить возможные варианты, включая прерывание беременности по медицинским показаниям. Это связано с тем, что в этот период плод наиболее уязвим к тератогенным эффектам химиотерапевтических препаратов. При беременности во втором или начале третьего триместра следует незамедлительно начать

химиотерапию между 13 и 24 неделями [3]. Женщинам на позднем сроке беременности, при возможности, рекомендуется родоразрешение с последующим незамедлительным началом химиотерапии [3].

Таким образом, изучение особенностей диагностики и лечения ОМЛ во время беременности, оценка различных подходов к терапии на исходы для матери и плода, является актуальной задачей современной медицины.

Цель. Целью данного исследования является оценка влияния острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и его лечения на исходы беременности, включая осложнения со стороны матери и плода в зависимости от триместра беременности на момент постановки диагноза.

Материалы и методы. Проанализированы научные обзорные и оригинальные статьи, а также клинические случаи, индексированные в базе данных PubMed и опубликованные в период с 1 января 2020 года по 1 мая 2025 года.

Основная часть.

Общая характеристика ОМЛ.

Острый миелоидный лейкоз представляет собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний кроветворной ткани, возникающих из клетки-предшественницы миелопоэза и состоящих преимущественно из родоначальных клеток гранулоцитарного ряда-миелобластов, различающихся между собой определенными морфологическими, иммунофенотипическими и цитогенетическими характеристиками. При ОМЛ гемопоэтическая клетка характеризуется неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки и накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых гемопоэтических клеток [5].

Выделяют 7 вариантов, но наиболее часто встречающиеся среди заболевших являются ОМЛ - M1 и M2, для которых свойственны хромосомные транслокации t(9;22) и t(8;21) соответственно. Морфологическая характеристика ОМЛ характеризуется наличием в костном мозге и крови у больных многочисленных миелобластов, представленных двумя типами:

1. Миелобласты средних размеров с узким ободком незернистой цитоплазмы

2. Миелобласты крупных размеров с обширной (иногда вакуолизированной) цитоплазмой с азурофильными гранулами и 1-2 палочками Ауэра, представляющих собой линейные агрегаты первичных молекул из миелопероксидазы (МПО) [6].

Этиология и патогенез ОМЛ.

Острый миелоидный лейкоз, как и большинство онкологических заболеваний, возникает в результате генетических и экологических факторов, приводящих к генотоксическому повреждению гемопоэтических клеток. К факторам риска развития ОМЛ относятся: курение, воздействие токсических веществ (например, бензола), предшествующая лучевая и химиотерапия, инфицирование некоторыми вирусами (например, HTLV-1) и наличие в анамнезе тяжелых наследственных анемий [3].

В основе развития острого миелоидного лейкоза лежит сложный многостадийный процесс, характеризующийся последовательными генно-молекулярными изменениями, приводящими к неконтролируемому размножению и нарушению созревания гемопоэтических клеток. Этот процесс включает стадии инициации, промоции и прогрессии [5].

1 стадия - инициация (опухолевая трансформация). Под воздействием различных этиологических факторов в стволовой гемопоэтической клетке костного мозга возникают точковые мутации (делеции) генов-супрессоров и онкогенов. Происходит инактивация антибластомной программы, включая апоптоз, и усиление экспрессии онкогенов. Данные генные нарушения придают мутированной стволовой клетке способность к

бесконтрольному делению, что является ключевым признаком опухолей. В результате гемопоэтическая стволовая клетка превращается в стволовую лейкозную клетку [5].

2 стадия – промоция (моноклональная стадия). При наличии в организме промоторных факторов, стимулирующих клеточную пролиферацию, лейкозная стволовая клетка активно делится, формируя бессмертный моноклон, численность которого постоянно увеличивается. Таким образом, в основе формирования в костном мозге опухолевой популяции лежит первоначальное возникновение одной злокачественной стволовой клетки, а затем – клона лейкозных клеток. Лейкозы, как и другие злокачественные новообразования, характеризуются моноклональным происхождением. На ранних этапах, соответствующих стадиям инициации и промоции, специфические симптомы, как правило, отсутствуют [5,6].

3 стадия – прогрессия (поликлональная стадия). На этой стадии последующие многократные мутации, приводящие к дальнейшей дестабилизации генома трансформированных клеток. Усиливается экспрессия новых онкогенов и подавляется активность антионкогенов, что приводит к возникновению более агрессивных субклонов. Клетки этих субклонов приобретают признаки злокачественности, вытесняя нормальный гемопоэз (метаплазия) и распространяясь (диссеминация) гематогенным путем в различные ткани организма, формируя в них лейкоэмические инфильтраты и очаги извращенного (аберрантного) гемопоэза. Лейкозная популяция становится агрессивной олиго-/поликлоновой, что клинически проявляется прогрессирующим ухудшением состояния при острых лейкозах и бластными кризами в динамике хронических лейкозов. На этой стадии у пациенток могут отмечаться слабость, головокружение, одышка, повышенная кровоточивость и боль в деснах [5].

В клинической практике выделяют также стадию первой атаки (первый острый период), охватывающий период от появления первых признаков заболевания до получения результатов индуцированной химиотерапии. Важно отметить, что специфические проявления ОМЛ у беременных женщин не отличаются от таковых у небеременных, что может затруднять и приводить к поздней постановке диагноза. В связи с этим, необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику с акушерской патологией.

Например, в одном из описанных случаев женщина была направлена на дополнительные анализы для исключения HELLP-синдрома, однако в итоге была диагностирована с ОМЛ на основании быстрого снижения гематологических показателей и потери веса [7]. Важно отметить, что большинство беременных женщин поступают в клинику в плановом порядке, что говорит о необходимости тщательного сбора анамнеза и проведения дифференциальной диагностики при выявлении отклонений от нормы.

Диагностика ОМЛ у беременных женщин.

Диагностика острого лейкоза (ОЛ) у беременных представляет собой сложную задачу из-за схожести симптомов лейкоемии с проявлениями нормальной беременности. Поскольку ранние симптомы неспецифичны, диагноз в основном ставится во втором и третьем триместрах. Такие симптомы, как усталость, слабость, одышка, бледность кожных покровов, обычно являются проявлениями анемии, которая может иметь различные причины, что затрудняет ее дифференциацию от анемии при ОЛ.

Для постановки диагноза ОЛ проводят морфологическое исследование костного мозга, при котором выявляется 20% и более бластных клеток от общего числа клеток костного мозга. Также, у 30-50% пациентов впервые диагностированных с ОМЛ обнаруживаются палочки Ауэра в бластных клетках [6]. Для уточнения варианта ОЛ и определения тактики лечения применяются дополнительные методы, включающие цитохимическое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования. Сочетание данных методов обеспечивает детальную характеристику

лейкемических клеток и позволяет классифицировать ОЛ. Хотя окончательный диагноз ОЛ основывается на результатах исследования костного мозга, заподозрить заболевание можно при общем анализе крови, где могут быть выявлены анемия, тромбоцитопения, нейтропения и бластные клетки [1].

Осложнения острого миелоидного лейкоза у беременных женщин: риски для матери.

Клиническая картина ОМЛ у беременных женщин во многом схожа с таковой у небеременных пациенток, однако беременность может модифицировать течение заболевания и осложнить его лечение.

Основные клинические проявления ОМЛ обусловлены нарушением нормального кроветворения в костном мозге вследствие вытеснения нормальных клеток костного мозга бластными. Вытеснение эритроцитарного ростка костного мозга опухолевыми клетками вызывает недостаточное поступление питательных веществ и кислорода, что критично не только для матери, но и для развивающегося плода. Недостаточная оксигенация и трофика может привести к задержке внутриутробного развития, преждевременным родам и другим осложнениям. Вытеснение мегакариоцитарного ростка приводит к дефициту тромбоцитов и повышенной кровоточивости, что повышает риск спонтанных кровотечений во время беременности, родов и послеродовом периоде. Наряду с анемией и тромбоцитопенией, нейтропения делает беременную женщину восприимчивой к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям, ослабляя ее иммунную систему. Инфекции могут быстро прогрессировать и представлять угрозу для жизни матери и плода [5].

Помимо вышеописанных осложнений, значимую роль играет инфильтрация лейкемическими клетками различных органов и тканей, вызывая нарушение их функций. Спленомегалия (увеличение селезенки) и лимфаденопатия (увеличение лимфатических узлов) являются частыми проявлениями инфильтрации. Одним из наиболее серьезных и потенциально жизнеугрожающих осложнений ОМЛ является синдром лизиса опухоли, возникающий в результате массивного распада лейкемических клеток [8]. Массивный распад лейкемических клеток, особенно после начала химиотерапии, характеризуется электролитными нарушениями (гиперкалиемией, гиперфосфатемией), почечной недостаточностью и другими метаболическими осложнениями [8].

Осложнения острого миелоидного лейкоза у беременных женщин: риски для плода.

Большинство органов плода формируются в первом триместре, поэтому он является наиболее чувствительной стадией к воздействию неблагоприятных факторов, в том числе и химиотерапевтических препаратов. Следовательно, диагностирование ОМЛ в этот период и проведение химиотерапии влечет за собой особые риски, такие как тяжелые врожденные пороки развития, самопроизвольные аборт и гибель плода [3]. В связи с этим женщинам предлагается прерывание беременности и начало необходимого лечения.

При диагностировании острого лейкоза во втором или третьем триместре беременности рекомендуется сохранение беременности и начало необходимого лечения, так как откладывание химиотерапии влечет за собой определенные проблемы как для матери, так и для ребенка. Целью лечения является обеспечение оптимальной химиотерапии и родоразрешение после 28 недель беременности, когда выживаемость здоровых новорожденных превышает 90%, а в идеале – после 32 недель, когда показатель превышает 95% [8]. Если ОМЛ диагностируется между 24 и 34 неделями беременности сначала рекомендуют родить ребенка, а затем начать лечение, так как опасность преждевременных родов перевешивает опасность химиотерапии. Если ОМЛ появляется после 32 недели, предлагается индукция родов, а затем начало лечения [3]. Химиотерапия во втором триместре беременности реже вызывает врожденные пороки развития, но повышает риск преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода [3]. Младенцы, подвергшиеся терапии в третьем семестре, в большинстве процентов случаев

рождаются здоровыми без серьезных пороков развития, но регистрируются случаи задержки роста, интеллектуальных нарушений, снижения фертильности и подавления кроветворения [2].

Методы родоразрешения у беременных женщин с острым миелоидным лейкозом.

В отношении способа родоразрешения, пациенткам с острым миелоидным лейкозом чаще показаны вагинальные роды, нежели кесарево сечение. Вагинальный способ родоразрешения предпочтительнее, независимо от наличия в анамнезе онкологических заболеваний, поскольку он имеет меньший риск инфекционных осложнений и кровотечений, обеспечивает более быстрое восстановление после родов и не затягивает возобновление лечения заболевания [9].

Лечение острого миелоидного лейкоза у беременных женщин.

Выбор оптимальной тактики лечения ОМЛ у беременных женщин представляет собой особенно сложную задачу, требующую тщательного анализа соотношения потенциальных рисков и преимуществ от терапии. Это связано с тем, что необходимо учитывать негативное влияние терапии не только на здоровье матери, но и на рост и развитие плода.

Соответственно, лечение данных пациентов требует тесного сотрудничества многопрофильной команды, включающей гематологов, акушеров-гинекологов, неонатологов, с обязательным учетом их индивидуальных особенностей заболевания. Крайне важно предоставить пациенту полную информацию о диагнозе, о лечении заболевания и возможных осложнениях, связанных как с проведением терапии, так и с отказом от нее. Отсутствие своевременного лечения смертельно опасно для матери и ведет к летальному исходу в течение нескольких недель или месяцев.

Основным методом лечения является химиотерапия, однако ее назначение зависит от срока беременности. Предпочтение при терапии отдается антрациклинам, а именно даунорубину, а не идарубину. Это связано с тем, что идарубин, обладая высокой липофильностью, легче проникает через плаценту и может оказывать тератогенный эффект, особенно в первом триместре беременности [2]. Во время лечения ОМЛ необходимо ежедневное регулярное ультразвуковое исследование для мониторинга плода, так как доказано, что антрациклины могут вызывать кардиотоксичность плода [3].

Заключение

Острый миелоидный лейкоз, возникающий во время беременности, является сложным и редким случаем, несущим значительные риски как для матери, так и для ее будущего ребенка. Затрудненная диагностика, обусловленная сходством симптомов с нормальными физиологическими изменениями при беременности, требует высокой степени настороженности и внимания со стороны врача. Так, ключевую роль в определении тактики лечения играет именно своевременная и точная диагностика. При выборе терапевтического подхода необходимо тщательно проанализировать общее состояние матери, срок беременности, оценить все потенциальные риски и преимущества различных схем, подобрать индивидуальный план лечения, чтобы максимально снизить негативное воздействие химиотерапевтических препаратов на состояние здоровья матери и плода, повысить показатели живорождения и улучшить исходы беременности.

Список литературы:

1. Зайак А.С., Эджини О., Палмизиано Н.Д., Эвенс А.М. Лимфома и лейкемия, возникающие во время беременности. *Semin Perinatol.* 2025 Mar;49(2):152041. doi: 10.1016/j.semper.2025.152041. Опубликовано 13 марта 2025 г. PMID: 40089320.
2. Томас Икс. Острый миелоидный лейкоз у беременной пациентки. *Eur J Haematol.* 2015 Aug;95(2):124-36. doi: 10.1111/ejh.12479. Epub 2015 Apr 18. PMID: 25409600.

3. Джаннакаки А.Г., Джаннакаки М.Н., Ойконому Е., Николеттос К., Оба А., Котаниду С., Андреу С., Критсотакис Н., Налмпанти Т., Спанудакис Е. и др. Лейкоз у беременных: диагностика и терапевтический подход (обзор) *Mol Clin Oncol*. 2024; 21:79. doi: 10.3892/mco.2024.2777. - DOI - PMC - PubMed
4. Шмаков, Р. Г., Демина Е.А., Методы защиты и сохранения репродуктивной функции при противоопухолевом лечении / Р. Г. Шмаков, Е. А. Демина // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучения.* - 2014. - № 2 (4). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-zashity-i-sohraneniya-reproduktivnoy-funktsii-pri-protivoopuholevom-lechenii> (дата обращения: 08.05.2025).
5. Адо, А. Д. Патологическая физиология: учебник / А. Д. Адо. - Москва: Медицина, 1985. - 416 с.
6. Хоффман Р. Гематология: основные принципы и практика. 8-е изд. Филадельфия: Elsevier, 2023. 1200 стр.
7. Фраккиолла Н.С., Шуме М., Дамбрози Ф., Гуидотти Ф., Оссола М.В., Чидини Г., Джанелли У., Мерло Д., Кортелецци А. Острый миелоидный лейкоз и беременность: клинический опыт одного центра и обзор литературы. *BMC Cancer*. 2017. 23 июня. 17(1):442. doi: 10.1186/s12885-017-3436-9. PMID: 28645262; PMCID: PMC5481954.
8. Беременность и острые лейкозы: международный опыт / М. А. Виноградова, Р. Г. Шмаков, Е. С. Полушкина [и др.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* - 2014. - № 2(4). - С. 25-33. - EDN VOTFUP.
9. Патель С.Дж., Аджебо Г., Кота В., Гуддати А.К. Анализ результатов лечения госпитализированных беременных пациенток с острым миелоидным лейкозом. *Am J Blood Res*. 2020 25 августа; 10(4): 68-75. PMID: 32923085; PMCID: PMC7486487.

References:

1. Adam S. Zayas, Ogechukwu Egin, Neil D. Palmisiano, Andrew M. Evens, Lymphoma and leukemia occurring during pregnancy, *Seminars in Perinatology*, Volume 49, Issue 2, 2025, 152041, ISSN 0146-0005, <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2025.152041>.
2. Thomas, X. (2015), Acute myeloid leukemia in the pregnant patient. *Eur J Haematol*, 95: 124-136.
3. Giannakaki AG, Giannakaki MN, Oikonomou E, Nikolettos K, Bothou A, Kotanidou S, Andreou S, Kritsotaki N, Nalmpanti T, Spanoudakis E, et al. Leukemia in pregnancy: Diagnosis and therapeutic approach (Review) *Mol Clin Oncol*. 2024; 21:79. doi: 10.3892/mco.2024.2777. - DOI - PMC - PubMed.
4. Shmakov R.G., Demina E.A. Methods of protection and preservation of reproductive function in antitumor treatment / R.G. Shmakov, E.A. Demina // *Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Training.* - 2014. - № 2 (4). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-zashity-i-sohraneniya-reproduktivnoy-funktsii-pri-protivoopuholevom-lechenii> (Accessed: 08.05.2025).
5. Ado, A.D. Pathological physiology: textbook / A.D. Ado. - Moscow: Medicine, 1985. - p. 416.
6. Hoffman, R. Hematology: Basic Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2023. 1200 p.

7. Fracchiolla, N.S., 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* 17, 442 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3436-9>.
8. Pregnancy and acute leukemia: international experience / M. A. Vinogradova, R. G. Shmakov, E. S. Polushkina [et al.] // *Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Training.* – 2014. – № 2(4). – Pp. 25-33. – EDN VOTFUP.
9. Patel SJ, Ajebo G, Kota V, Guddati AK. Analysis of outcomes in hospitalized pregnant patients with acute myeloid leukemia. *Am J Blood Res.* 2020 Aug 25;10(4):68-75. PMID: 32923085; PMCID: PMC7486487.