

////////////////////////////////////

## СЛУЧАЙ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА У ПАЦИЕНТКИ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ

**Карманова Е.В., Зазерская И.Е., Кустаров В.Н.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский  
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,  
Россия

**Контактная информация:**

Карманова Екатерина Вадимовна,  
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
ул. Аккурадова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: katerina253@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 21.03.2016  
и принята к печати 15.04.16.*

////////////////////////////////////

### Резюме

В настоящей статье описан клинический случай антенатальной гибели плода на фоне проведения полихимиотерапии в связи с острым миелобластным лейкозом. Обсуждены риски пролонгирования и прерывания беременности при данной патологии, варианты воздействия современных противоопухолевых препаратов на плод, а также возможности выбора метода лечения лейкоза и его осложнений при беременности. На примере данного клинического случая произведена оценка возможности снижения рисков жизнеугрожающих осложнений в зависимости от клинического течения постцитостатического периода, описаны трудности в выборе метода родоразрешения при антенатальной гибели плода.

**Ключевые слова:** острый миелобластный лейкоз, беременность, полихимиотерапия

*Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (2): 94–98.*

## THE CASE OF ANTENATAL FETUS DEATH IN A PATIENT WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA AFTER CHEMOTHERAPY

Karmanova E.V., Zazerskaya I.E., Kustarov V.N.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre,  
Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Ekaterina V. Karmanova,  
Federal Almazov North-West Medical  
Research Centre  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341  
E-mail: katerina253@mail.ru

Received 21 March 2016; accepted 15 April  
2016.

### Abstract

In the present study we described the case report of antenatal fetal death associated with multiagent chemotherapy to cure an acute myelogenous leukemia. We analyzed the risks of pregnancy prolongation and its termination, impact of contemporary oncology drugs on the fetus, and possibilities for leukemia treatment and its complications in the pregnancy period. Assessment of possible decreasing of the risk of life-threatening complications depending on clinical progression was also performed. In the present article we described the complexities associated with a choice of delivery method under antenatal fetal death.

**Key words:** myelogenous leukemia, pregnancy, multiagent chemotherapy

*For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (2): 94–98.*

### Введение

В последние десятилетия частота встречаемости острого лейкоза при беременности возросла и составляет 1 случай на 100 000 беременностей. Причиной существующей тенденции к увеличению числа лейкозов при беременности, возможно, кроется в более позднем создании семей и планировании беременности.

Острый миелобластный лейкоз (далее ОМЛ) составляет 2/3 от всех острых лейкозов. Это диагноз чаще ставится во II и III триместре беременности [2, 3, 7]. ОМЛ — это злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящая из миелоидного ростка костного мозга. Данное заболевание сопровождается панцитопенией в связи с подавлением нормальных ростов кроветворения бластными клетками. Клинически, данные изменения в костном мозге проявляют себя в виде геморрагического, анемического, инфекционного, гиперпластического и интоксикационного синдромов. Диагноз острого лейкоза у женщины в период беременности ставит перед пациенткой и врачами серьезную

задачу. С одной стороны, имеется риск для жизни матери, ассоциированный со злокачественным течением заболевания, с другой — вероятны тератогенные эффекты для плода, связанные с применением высокотоксичных химиопрепаратов. Однако при отсутствии лечения ОМЛ приводит к смерти в течение нескольких месяцев. В первом триместре, в связи с выраженным тератогенным эффектом химиопрепаратов, рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям с дальнейшим специфическим лечением. На доношенных сроках беременности имеется возможность родоразрешить пациентку, прежде чем начинать полихимиотерапию. В остальных случаях необходимо незамедлительно начать специфическую терапию на фоне текущей беременности [2].

Принцип лечения ОМЛ за последние десятилетия практически не изменился и заключается в срочном назначении полихимиотерапии после оценки рисков пролонгирования или прерывания беременности. В отличие от промиелоцитарных и лимфобластных лейкозов, внедрение новых

генспецифических препаратов не изменило эффективности лечения ОМЛ. Успехи в терапии достигаются с помощью проверенного временем цитарабина в высоких дозах [1]. В качестве примера эффективности лечения ОМЛ на фоне беременности и влияния терапии на плод ниже приведен клинический случай.

### Описание клинического случая

Пациентка Л., 23 года, беременность 13–14 недель. В июне 2014 г. заболевание дебютировало с инфекционных осложнений в виде распространенного фурункулеза; также имели место нарастающие проявления анемического синдрома (общая слабость, эпизоды головокружения, однократно — эпизод потери сознания). В гемограмме при поступлении: гемоглобин — 81 г/л, эритроциты —  $2,7 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты —  $27 \times 10^9/л$ , лейкоциты —  $9,6 \times 10^9/л$ , бласты — 62 %. В миелограмме преобладает бластная популяция — 68 % (при норме 0,1–1,1 %), по данным цитохимического исследования определена миелоидная принадлежность. Гранулоцитарный и эритроидный ростки резко сужены. Пациентке был поставлен диагноз «острый миелоидный лейкоз, М2-вариант (миелобластный с созревани-ем), первая костномозговая атака». Начата химиотерапия по протоколу «7+3» (цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 7 дней, даунорубицин 60 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 3 дней), на фоне 2-го триместра беременности. О рисках, ассоциированных с химиотерапией, пациентка предупреждена. Курс химиотерапии проведен в полном объеме. Постцитостатический период осложнился развитием генерализованных инфекционных осложнений — нижнедолевая пневмония, сепсис (на 8-й день от начала ПХТ в культуральном посеве крови обнаружены *Enterobacter agglomerans*, *Candida nonalbicans*). На 17-й день от начала полихимиотерапии отмечалось появление кровянистых выделений из половых путей, в связи с чем было выполнено УЗИ, при котором зафиксирована критическая брадикардия плода. На следующий день по данным ультразвуковой диагностики была констатирована антенатальная гибель плода.

Решение консилиума по сложившейся ситуации: в связи с неразвивающейся беременностью, текущим сепсисом, а также с учетом критической постцитостатической панцитопении (гемоглобин — 91 г/л, тромбоциты —  $45 \times 10^9/л$ , лейкоциты —  $0,4 \times 10^9/л$ ), необходимо выполнить оперативное вмешательство в объеме нижнесрединной лапаротомии, экстирпации матки с маточными трубами.

На фоне комбинированной антибактериальной и антимикотической терапии был достигнут регресс инфекционных осложнений. После прове-

денного курса индукционной химиотерапии была достигнута первая костномозговая ремиссия. По данным миелограммы на 29-й день от начала ПХТ бласты составляли 1,4 %. Полное восстановление гемопозеза — на 31-й день от начала ПХТ.

Проведение консолидирующей терапии отложено до заживления послеоперационной раны. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана под наблюдение гематолога.

### Обсуждение клинического случая.

Приведенный случай свидетельствует о высоком риске развития гнойно-септических осложнений и внутриутробной гибели плода на фоне цикла полихимиотерапии.

В литературе описания беременности на фоне острого лейкоза встречаются с 1845 г. Попытки проведения химиотерапии у беременных в те годы не увенчались успехом, так как с целью минимизации вредоносного воздействия на плод врачи использовали редуцированные дозы химиопрепаратов. Такая тактика показала свою нецелесообразность. Материнская смертность составляла 100 %. 25 % женщин погибали в течение первой недели после родов, при этом перинатальная смертность составляла 69 %. Лишь в 70-х годах XX века была продемонстрирована возможность проведения успешного курса химиотерапии у беременных пациенток с ОМЛ. По данным ФГБУ Гематологического научного центра МЗ РФ, только химиотерапия в полном объеме может дать необходимый результат, а применение редуцированных доз малоэффективны [3]. Этим и объясняются неудачные попытки лечения ОМЛ при беременности в прошлом.

В одном из немногочисленных исследований опубликованных в American Cancer Society в 2005 г., приводятся данные о 27 беременностях, протекавших на фоне острого лейкоза. В девяти случаях диагноз был поставлен в I триместре: 6 пациенток с ОМЛ (66 %) и 3 пациентки с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) (33 %). Все девять беременностей (100 %) завершились самопроизвольным абортom либо неразвивающейся беременностью [7], то есть при диагностировании острого лейкоза у пациентки на фоне I триместра беременности ее пролонгирование нецелесообразно. Общемировой практикой является прерывание беременности по медицинским показаниям с последующим началом индукционной химиотерапии [2, 3, 6, 7, 9].

Со II триместра беременности, когда между матерью и плодом возникает естественный биологический барьер, появляется возможность применения химиотерапии без прерывания беременности.

По данным того же исследования, опубликованного в American Cancer Society в 2005 г., у 10 беременных во втором триместре беременности был диагностирован ОМЛ. У половины пациенток (5 беременных) решено было прервать беременность до начала полихимиотерапии. У 5-ти других пациенток была произведена полихимиотерапия в полном объеме с индукцией ремиссии на фоне беременности. В 3 случаях (30 %) беременность удалось пролонгировать до доношенного срока. В 1 случае (10 %) имели место преждевременные роды, метод родоразрешения — операция кесарева сечения. Все четверо новорожденных здоровы. Был зафиксирован один случай самопроизвольного аборта на фоне полихимиотерапии (10 %) [7]. Таким образом, при начале полихимиотерапии во II триместре возможно достижение ремиссии ОМЛ и положительный исход гестации. Однако существуют риски прерывания беременности на разных сроках.

По данным того же исследования, у 18 беременных был диагностирован лейкоз в III триместре беременности. У 15 пациенток был ОМЛ, у 3 — ОЛЛ. У 7 пациенток (39 %) лечение лейкоза было начато сразу после родоразрешения (5 срочных родов и 2 преждевременных родов с рождением здоровых детей). 11 пациенткам (61 %) лечение проводилось на фоне беременности (9 срочных родов — 50 % и 2 преждевременных родов — 11 %). Если клиническая ситуация позволяет, то химиотерапию прекращают за 3 недели до родов. Роды желательно планировать на сроке 35–37 недель. После родоразрешения проводится курс консолидации уже без вреда для плода [5, 7, 10, 11].

Тератогенные эффекты противоопухолевых препаратов проявляются преимущественно в I триместре, однако на любом сроке возможно проявление их побочных эффектов. Индукцию ремиссии у беременных достигают с помощью цитарабина и антрациклина (даунорубимицин, доксорубицин или индурабицин). Даунорубицин или доксорубицин менее липофильны, их плацентарный перенос менее вероятен, поэтому они являются более предпочтительными по сравнению с индурабицином. Однако существует риск возникновения антрациклиновой кардиотоксичности у плода. В исследовании, в котором участвовало 160 женщин, было выявлено 3 (1,8 %) случая кардиотоксичности, связанных в основном с кумулятивным эффектом. В 1 случае был зафиксирован летальный исход в 3 триместре, в 2 случаях — обратимая кардиомиопатия. Испытания на животных показали, что цитарабин может оказывать тератогенное действие. В 4 из 93 случаев применения цитарабина диагностированы нарушения в развитии плода. В 6 случаях зафик-

сированна антенатальная гибель плода, в 12 случаях — задержка внутриутробного развития, в 2 случаях — смерть новорожденного из-за тяжелой инфекции [7–9].

Таким образом, цитарабин и антрациклины имеют ряд побочных эффектов, риски возникновения которых в каждом конкретном случае рассчитать сложно. Однако они являются наиболее приемлемыми и безопасными из имеющихся в арсенале онкологов препаратами при лечении беременных с острым лейкозом.

При антенатальной гибели плода с 17 недель родовозбуждение проводят путем амниоцентеза и введения растворов простагландинов [4]. У женщин с антенатальной гибелью плода заведомо имеется повышенный риск кровотечения. Это связано с нарушением сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звена гемостаза [3, 4]. Ситуация усугубляется у пациенток, перенесших химиотерапию, на фоне которой произошла антенатальная гибель плода. Здесь на первый план выходят риски кровотечения, связанные не только с внутриутробной гибелью плода, но и с панцитопенией. В литературе нет данных о тактике ведения таких пациенток. В каждом конкретном случае решение принимается индивидуально. Но если риск жизнеугрожающих инфекционно-геморрагических осложнений крайне высок, то родоразрешение может дополняться гистерэктомией [3]. Данная операция и была произведена в этом клиническом случае, что позволило избежать вышеизложенных жизнеугрожающих осложнений.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Parovichkova EN, Kljasova GA, Sokolov AN. The leukemias. The first results of the treatment of acute myeloid leukemia in adults under the Protocol OML — 01.10. Terapevticheskij arhiv=Therapeutical archive. 2012; 7. In Russian. [Паровичкова Е.Н., Клясова Г.А., Соколов А.Н. Лейкозы. Первые результаты лечения острых миелобластных лейкозов взрослых по протоколу ОМЛ — 01.10. Терапевтический архив. 2012; 7].
2. Polushkina ES, Shmakov RG. Leucemia and pregnancy. Prakticheskaja onkologija=Practical oncology. 2009; 10(4): 237-239. In Russian. [Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Лейкозы и беременность. Практическая онкология. 2009; 10(4): 237-239].
3. Savchenko VG, Kurcer MA. Clinical guideline to treat acute leucemia in pregnant. FGBU GNC MZ RF. 2010; 361-381. In Russian. [Савченко В.Г., Курцер

М.А. Клинический протокол лечения острых лейкозов у беременных. ФГБУ ГНЦ МЗ РФ. 2010; 361-381].

4. Salov IA, Hvorostuhina NF. Contemporary approach to treat pregnant with dead. Rossijskij vestnik Akushera-ginekologa=Russian journal of gynecology. 2007; 4: 17-21. In Russian. [Салов И.А., Хворостухина Н.Ф. Современный подход к ведению беременных с мертвым плодом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; 4: 17-21].

5. Abadi U, Koren G. Leukemia and Lymphoma in pregnancy. Hematol Oncol Clin N Am. 2011; 25: 277-291.

6. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y. Acute leukemia and pregnancy. Leukemia Research. 2009; 33: 26-28.

7. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E. Acute leukemia during Pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. American Cancer Society. 2005; 110-117.

8. German N, Goffiner F, Godwasser F. Anthracyclines during pregnancy:embryo-fetal outcome in 160 patients. Ann Oncol. 2004; 15:146-50.

9. Milojkavic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. Blood. 2014; 123.

10. Shapira T, Pereg D. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. Blood Reviews. 2009; 22: 247-259.

11. Vandenbrielle C, Vassou A, Pentheroudakis G. Hematologic Malignancies in Pregnancy. Acute Leukemia — The Scientists Perspective and Challenge. Edited by prof. Mariastefania Antica. 2011: 377-380.

#### **Информация об авторах**

Карманова Екатерина Вадимовна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кустаров Виталий Николаевич — профессор доктор медицинских наук кафедры акушерства и гинекологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### **Author information**

Ekaterina V. Karmanova, clinical intern, Department of Obstetrics and Gynecology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Irina E. Zazerskaya, MD, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Vitaliy N. Kustarov, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre