Российский вестник акушера-гинеколога
2024, Т. 24, №5, с. 90–94
https://doi.org/10.17116/rosakush20242405190

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist
2024, vol. 24, №5, pp. 90–94
https://doi.org/10.17116/rosakush20242405190

# Особенности течения и тактика ведения беременности у пациентки на фоне рецидива идиопатической апластической анемии

© А.А. МАКАРИК[1], Л.С. ЛОГУТОВА[2], А.А. ШАХНАЗАРЯН[2], З.Т. ФИДАРОВА[3]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского» Минздрава Московской области, Москва, Россия;
[3]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Представлено клиническое наблюдение течения беременности у пациентки на фоне рецидива идиопатической апластической анемии. Проанализированы особенности ведения беременности, подходы к терапии, а также исходы для матери и плода. Авторами сделан вывод, что, применив современные методы диагностики, лечения, гемотрансфузионной поддержки, возможно пролонгировать беременность до доношенного срока и снизить риск неблагоприятного исхода для матери и плода.

***Ключевые слова:*** *беременность, рецидив идиопатической апластической анемии, мультидисциплинарный подход, заместительная гемокомпонентная терапия.*

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**
Макарик А.А. — https://orcid.org/0000-0002-4281-5051
Логутова Л.С. — https://orcid.org/0000-0002-6313-655X
Шахназарян А.А. — https://orcid.org/0009-0006-6099-6681
Фидарова З.Т. — https://orcid.org/0000-0003-0934-6094
**Автор, ответственный за переписку:** Логутова Л.С. — e-mail: lidialogutova@mail.ru

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**
Макарик А.А., Логутова Л.С., Шахназарян А.А., Фидарова З.Т. Особенности течения и тактика ведения беременности у пациентки на фоне рецидива идиопатической апластической анемии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2024;24(5):90–94. https://doi.org/10.17116/rosakush20242405190

# Features of the course and tactics of pregnancy management in a patient with relapse of idiopathic aplastic anemia

© A.A. MAKARIK[1], L.S. LOGUTOVA[2], A.A. SHAHNAZARYAN[2], Z.T. FIDAROVA[3]

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;
[3]National Medical Center of Hematology, Moscow, Russia

A clinical observation of the course of pregnancy in a patient with relapse of idiopathic aplastic anemia is presented. The peculiarities of pregnancy management, approaches to therapy, as well as outcomes for mother and fetus are analyzed. The authors concluded that the use of modern methods of diagnosis, treatment, and blood transfusion support can prolong pregnancy to term and reduce the risks of adverse maternal and fetal outcomes.

***Keywords:*** *pregnancy, relapse of idiopathic aplastic anemia, multidisciplinary approach, replacement hemocomponent therapy.*

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**
Makarik A.A. — https://orcid.org/0000-0002-4281-5051
Logutova L.S. — https://orcid.org/0000-0002-6313-655X
Shakhnazaryan A.A. — https://orcid.org/0009-0006-6099-6681
Fidarova Z.T. — https://orcid.org/0000-0003-0934-6094
**Corresponding author:** Logutova L.S. — e-mail: lidialogutova@mail.ru

**TO CITE THIS ARTICLE:**
Makarik AA, Logutova LS, Shahnazaryan AA, Fidarova ZT. Features of the course and tactics of pregnancy management in a patient with relapse of idiopathic aplastic anemia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2024;24(5):90–94. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush20242405190

## Введение

Анемия является одной из глобальных проблем здравоохранения, в частности акушерства. Первое место в ряду экстрагенитальной патологии занимает анемия беременных [1]. По определению Всемирной организации здравоохранения, анемией при беременности принято считать снижение уровня гемоглобина (Hb) в крови менее 110 г/л, в послеродовом периоде — менее 100 г/л [2]. Основной причиной развития анемии у беременных служит дефицит железа, распространенность которого во всем мире составляет 20—80%; анемия в основном встречается среди женского населения [3, 4]. Синдром железодефицита характеризуется ослаблением эритропоэза из-за дефицита железа вследствие несоответствия между поступлением и расходом (потреблением, потерей) железа, снижением наполнения гемоглобина железом с последующим уменьшением содержания гемоглобина в эритроците [5]. Анемия может влиять на формирование плаценты, повышать риск преждевременных родов, отслойки плаценты, кровотечения в родах [6, 7].

Для постановки диагноза железодефицитной анемии у беременных необходима комплексная оценка данных анамнеза, физикального обследования и клинико-лабораторных показателей. Поскольку железодефицитная анемия клинически проявляется только при ее средней и тяжелой степени, важна оценка гемограммы и показателей железа с целью раннего выявления его дефицита [8]. К основным методам лечения железодефицитной анемии относят назначение препаратов железа (перорально или внутривенно) [9]. Критерием эффективности назначения препаратов железа является гематологический ответ, который заключается в увеличении числа ретикулоцитов. Лечение анемии длительное, с постоянной коррекцией дозы. Прием железосодержащих препаратов необходимо продолжать на протяжении 2—3 мес после коррекции анемии [10, 11].

Однако во время беременности могут встречаться и более серьезные заболевания, которые приводят к снижению уровня гемоглобина. Например, идиопатическая апластическая анемия.

Идиопатическая апластическая анемия (АА) представляет собой заболевание системы крови неустановленной этиологии. Это заболевание характеризуется панцитопенией, возникающей вследствие аплазии кроветворной паренхимы костного мозга, связанной с нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами стволовых клеток кроветворения [12].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность АА в странах Европы составляет 2 случая на 1 млн населения в год, в то время как в Азии АА встречается в 3 раза чаще [13].

Диагноз «апластическая анемия» ставится на основании клинических проявлений, а также данных лабораторных исследований. Для АА характерны следующие особенности кроветворения:

- трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин <110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты<$2{,}0\cdot10^9$/л), тромбоцитопения (тромбоциты <$100{,}0\cdot10^9$/л);
- отсутствие лейкемических клеток и клеток солидных опухолей, а также мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга;
- аплазия кроветворной паренхимы костного мозга в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового костного мозга >75%) [14].

Основным методом лечения больных с идиопатической апластической анемией является иммуносупрессивная терапия. Программная иммуносупрессивная терапия больных АА — это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно в течение года и дольше, включающий антитимоцитарный глобулин, циклоспорин, при необходимости — повторные курсы антитимоцитарного глобулина и другие методы иммуносупрессивной терапии при рефрактерной апластической анемии, позволяющие добиться длительной выживаемости больных [14, 15].

Ввиду крайне низкой распространенности этой редкой патологии в сочетании с беременностью клинические характеристики и рекомендации по лечению основаны на отдельных сообщениях и небольших сериях исследований, а исходы для матери и плода недостаточно изучены. Единые стандарты ведения и лечения беременных с АА отсутствуют. Известно, что АА во время беременности приводит к неблагоприятному исходу как для матери, так и для ребенка, поэтому рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям [16]. Так, в одном ретроспективном исследовании обнаружено, что основными материнскими осложнениями являлись преждевременные роды, гестационный сахарный диабет, преэклампсия, острая сердечная недостаточность, послеродовое кровотечение и тяжелая послеродовая инфекция. Исследование включало ретроспективный анализ ведения 60 беременных с АА. Из этих пациенток 34 были отнесены к группе с акушерскими осложнениями, а остальные 26 без осложнений — к контрольной группе [17].

В представленном клиническом наблюдении проанализированы анамнез заболевания, динамика показателей крови во время беременности, а также описана тактика ведения пациентки во время родов и послеродовом периоде. Поскольку беременность исключает использование таких методов лечения, как трансплантация костного мозга, а применение циклоспоринов, глюкокортикостероидов и колониестимулирующего фактора ограничено, была применена трансфузионная терапия.

Представленный клинический случай демонстрирует относительно благоприятное течение и исход, связанные с наступлением беременности на фоне длительной клинико-гематологической ремиссии. Исход данного клинического наблюдения демонстрирует преимущества современной поддерживающей терапии и важность мультидисциплинарного подхода при ведении таких пациенток.

## Описание клинического наблюдения

Пациентка *Г.* 32 лет впервые поступила в стационар в сроке гестации 31 нед с жалобами на кровоточивость десен и слабость. В течение данной беременности подобные жалобы пациентка отметила впервые. Впервые цитопеничекий синдром (выраженная анемия, тромбоцитопения, лейкопения) был выявлен в 18 лет с развитием в дальнейшем выраженного геморрагического синдрома, проявлявшегося неоднократными длительными тяжело купируемыми ректальными кровотечениями. По данным трепанобиопсии костного мозга была диагностирована идиопатическая АА, по поводу которой проводилась

массивная многократная заместительная гемотрансфузионная терапия. В 20 лет пациентке была выполнена спленэктомия и продолжена терапия циклоспорином А, на фоне чего наступила длительная ремиссия. В дальнейшем в связи с плохой переносимостью препарата иммуносупрессивная терапия была отменена. На фоне отмены сохранялась ремиссия заболевания. Повторная беременность наступила на фоне ремиссии АА. При объективном осмотре: кожные покровы бледные, на бедрах и голенях отмечались экхимозные и петехиальные кровоизлияния. По данным гемограммы диагностирована тотальная цитопения: выраженная анемия (Hb 74 г/л), тромбоцитопения (до $63 \cdot 10^9$/л), лейкоцитопения ($2{,}9 \cdot 10^9$/л). Впервые анемия выявлена в сроке гестации 9 нед 6 дней (гемоглобин 112 г/л, тромбоциты 86 тыс/мкл). Во время настоящей беременности была госпитализирована впервые в сроке гестации 25 нед 2 дня, при поступлении по данным гемограммы гемоглобин 91 г/л, тромбоцитопения 42 тыс/мкл. По данным допплерометрии выявлен один живой плод в головном предлежании с предполагаемой массой 1630 г, соответствующей гестационному сроку 31—32 нед, нарушение маточно-плацентарного кровотока 1А-степени (в правой и левой маточных артериях). Пациентка была консультирована гематологом федерального центра (НМИЦ гематологии), по заключению которого был диагностирован рецидив АА на фоне беременности (31—32 нед). Злокачественный характер заболевания был исключен по данным биопсии костного мозга, результату анализа крови на ПНГ-клон (клоны клеток со своеобразным нарушением структуры мембраны — сниженной экспрессией или отсутствием на поверхности клеток белковых структур — так называемых якорных протеинов, обеспечивающих защиту собственных клеток от деструктивного воздействия активированного комплемента). Гематологом была также рекомендована трансфузия тромбоцитов при показателе менее 50 тыс/мкл или в случае появления геморрагического синдрома, трансфузия эритромассы при уровне гемоглобина менее 80 г/л или при возникновении выраженной анемической симптоматики. Исходя из данных гемограммы (тромбоцитопения 34,0 тыс/мкл) в сроке 32 нед 4 дня, пациентке была проведена гемозаместительная терапия двумя дозами концентрата тромбоцитов. Пациентка была выписана для наблюдения в женской консультации. В 33 нед 3 дня пациентка была госпитализирована в НМИЦ гематологии для проведения заместительной гемокомпонентной терапии. По данным гемограммы: панцитопения — тромбоцитопения 17 тыс/мкл, анемия — гемоглобин 79 г/л, лейкопения $2{,}6 \cdot 10^9$/л. На фоне выраженной анемии, тромбоцитопении пациентке выполнена трансфузия тромбоцитов — 2 дозы и 1 доза эритроцитарной массы. В сроке гестации 32 нед 1 день по данным УЗИ-фетометрии предполагаемая масса плода составила 2400—2500 г, по данным допплерометрии определена фетоплацентарная недостаточность. В 34 нед 5 дней пациентка также была госпитализирована в НМИЦ гематологии МЗ РФ для гемозаместительной терапии (тромбоцитопения — 21 тыс/мкл, лейкопения — $1{,}85 \cdot 10^9$/л, анемия — 74 г/л). Были проведены гемотрансфузии 2 доз тромбоцитов и 1 дозы эритроцитарной массы. В сроке гестации 34—35 нед у пациентки диагностирована легкая форма ОРВИ, в связи с наличием сопутствующих заболеваний была проведена антибиотикотерапия амоксиклавом. В 35 нед 5 дней повторно проведена гемокомпонентная трансфузионная терапия 1 дозы эритроцитарной массы и 10 ЕД тромбоцитов на фоне анемии (Hb 83 г/л), тромбоцитопении $70 \cdot 10^9$/л, лейкоцитопении $1{,}96 \cdot 10^9$/л. В 37 нед 1 день пациентка повторно госпитализирована в плановом порядке. По заключению гемограммы: панцитопения — тромбоцитопения 22 тыс/мкл (по Фонио — 36 тыс/мкл), лейкоцитопения $1{,}8 \cdot 10^9$/л, анемия — гемоглобин 87 г/л. По данным УЗИ-фетометрии предполагаемая масса плода — 3000 г. По заключению гематолога: переливание эритроцитарной массы в случае снижения уровня гемоглобина менее 20 г/л, при снижении уровня тромбоцитов менее 30 тыс/мкл, рекомендован контроль гемограммы, исключение дезагрегантов, антикоагулянтов, подкожных и внутримышечных инъекций, противопоказаны региональные методы анестезии; во время родоразрешения было рекомендовано исследование динамики показателей гемоглобина и тромбоцитов, трансфузия тромбоцитов в первом периоде родов. В 38 нед 1 день была повторно госпитализирована в НМИЦ гематологии для проведения заместительной гемокомпонентной терапии. Данные гемограммы: тромбоцитопения — 10 тыс/мкл, лейкопения — $1{,}84 \cdot 10^9$/л, анемия — Hb 81 г/л. Рекомендована поддержка компонентами крови во время родоразрешения (тромбоциты, эритроциты). Концентрация тромбоцитов должна быть не менее 70—80 тыс/мкл, гемоглобина не менее 80—90 г/л, метод родоразрешения — по акушерским показаниям. В сроке беременности 38 нед 4 дня пациентка была госпитализирована с целью родоразрешения. Данные гемограммы при поступлении: тромбоцитопения — 19 тыс/мкл, анемия — Hb 98 г/л, лейкопения — $2{,}2 \cdot 10^9$/л, противопоказаний к родам через естественный родовые пути нет; по заключению гематолога рекомендована трансфузия эритроцитов не менее 4 доз тромбомассы. После дообследования в сроке гестации 39 нед 1 день с учетом готовности родовых путей к родам решено было провести амниотомию. Предварительно проведена трансфузия 1030 мл тромбомассы. При амниотомии излилось 800 мл светлых околоплодных вод. Регулярная родовая деятельность развилась сразу, через 3 ч при влагалищном исследовании диагностировано открытие шейки матки 5 см, произошло выпадение петель пуповины, в связи с чем пациентке в экстренном порядке было выполнено кесарево сечение, использовалась многокомпонентная комбинированная анестезия (эндотрахеальный наркоз). При извлечении плода за головку излилось 200 мл светлых околоплодных вод, родился живой доношенный мальчик массой 2960 г, ростом 51 см с оценкой по шкале Апгар 7—8 баллов, кровопотеря составила 800 мл. В послеродовом периоде без возобновления иммуносупрессивной терапии были восстановлены показатели гемограммы. Сохранялась полная ремиссия АА.

## Обсуждение

Идиопатическая апластическая анемия — тяжелое заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией, возникшей в результате аплазии кроветворной паренхимы костного мозга. Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественницы гемопоэза.

По данным литературы, АА во время беременности сопровождается высокой частотой антенатальных

осложнений (внутриутробная гибель плода — 16,7%, мертворождение — 15,1%, самопроизвольный выкидыш — 16,7%, преждевременные роды — 12,1%) и представляет угрозу для жизни матери [18].

Пациенткам с диагнозом «апластическая анемия» часто рекомендуется прерывание беременности, однако все больше женщин с АА желают реализовать репродуктивную функцию.

В представленном клиническом наблюдении проанализированы данные пациентки, беременность которой наступила на фоне клинико-гематологической ремиссии идиопатической АА.

У пациентки в сроке гестации 31 нед был диагностирован рецидив идиопатической АА. По данным гемограммы была выявлена тотальная цитопения: выраженная анемия (Hb 74 г/л), тробоцитопения (до $63 \cdot 10^9$/л), лейкоцитопения ($2{,}9 \cdot 10^9$/л).

Так как беременность исключает использование таких методов лечения, как трансплантация костного мозга, а применение циклоспоринов, глюкокортикостероидов и колониестимулирующего фактора ограничено, совместно с гематологом было принято решение о проведении заместительной гемокомпонентной терапии.

Целью трансфузионной терапии было поддержание уровня гемоглобина выше 100 г/л и тромбоцитов выше $20 \cdot 10^9$/л.

Проведение заместительной гемокомпонентной терапии во время беременности, а также во время родоразрешения позволило пролонгировать беременность до доношенного срока и снизить риск материнской и антенатальной гибели.

Данное клиническое наблюдение отражает важность комплексного подхода к ведению беременной с АА в виде взаимного обсуждения специалистами разного профиля — гематологом и акушером-гинекологом.

## Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует благоприятный исход течения беременности на фоне рецидива идиопатической апластической анемии в III триместре беременности. Заместительная гемокомпонентная терапия позволила пролонгировать беременность до доношенного срока. Беременность завершилась родоразрешением путем кесарева сечения. В послеродовом периоде наблюдалось восстановление показателей гемограммы без возобновления имуносупрессивной терапии.

К настоящему времени в России не представлено единого протокола ведения беременности на фоне апластической анемии, поэтому важен мультидисциплинарный подход. Прогноз при апластической анемии во время беременности варьирует в зависимости от тяжести заболевания и доступности лечения, однако своевременная диагностика и лечение могут значительно улучшить исход.

Данное клиническое наблюдение отражает важность проведения дальнейших исследований течения беременности на фоне апластической анемии. Это необходимо для разработки новых методов лечения, улучшения прогноза течения беременности и снижения риска развития осложнений со стороны матери и плода.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования — А.А. Макарик, А.А. Шахназарян

Сбор и обработка материала — А.А. Макарик, З.Т. Фидарова

Написание текста — А.А. Макарик

Редактирование — Л.С. Логутова

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Participation of the authors:**

Concept and design of the study — A.A. Makarik, A.A. Shakhnazaryan

Data collection and processing — A.A. Makarik, Z.T. Fidarova

Text writing — A.A. Makarik

Editing — L.S. Logutova

**Authors declare lack of the conflicts of interests.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Атаджанян А.С. Анемия у беременных: клинико-патогенетические подходы к ведению беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66:5:56-63.
Atadzhanyan A.S. Anemia in pregnancy: clinico-pathogenetic approaches to the management of pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zheskikh boleznei*. 2017;66:5:56-63. (In Russ.).
2. World Health Organisation. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System 2011.
3. Breymann C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52:4:339-347.
4. James AH. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2021;138:4:663-674.
5. Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. Анемия и беременность. *РМЖ. Мать и дитя*. 2016;15:971-975.
Savchenko T.N., Agaeva M.I., Dergacheva I.A. Anemia and pregnancy. *RMZh. Mat' i ditya*. 2016;15:971-975. (In Russ.).
6. Peace JM, Banayan JM. Anemia in pregnancy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Int Anesthesiol Clin*. 2021;59:3:15-21.
7. Frayne J, Pinchon D. Anaemia in pregnancy. *Aust J Gen Pract*. 2019;48:3:125-129.
8. Elmore C, Ellis J. Screening, treatment, and monitoring of iron deficiency anemia in pregnancy and postpartum. *J Midwifery Womens Health*. 2022;67:3:321-331.
9. Баранов И.И., Дегтярева Е.И., Апресян С.В. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии, 3-е изд. М. 2016;1136.
Baranov I.I., Degtyareva E.I., Apresyan S.V. Guide for outpatient care in obstetrics and gynecology, 3rd ed. Moscow. 2016;1136. (In Russ.).
10. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;26:2(I):59-64.

Dobrokhotova Yu.E., Bakhareva I.V. Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment. *RMZh. Mat' i ditya*. 2018;26:2(I):59-64. (In Russ.).

11. Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy with intravenous versus oral iron: Systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2019;36:4:366-376.
12. Wang L, Liu H. Pathogenesis of aplastic anemia. *Hematology*. 2019;24:1:559-566.
13. Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol*. 2015;101:6:527-535.
14. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В., Клясова Г.А., Кулагин А.Д., Воронова Е.В., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2020;65:2:208-226.
Mikhailova E.A., Fidarova Z.T., Troitskaya V.V., Klyasova G.A., Kulagin A.D., Voronova E.V., Dvirnyk V.N., Gal'tseva I.V., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Gaponova T.V., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of aplastic anemia (2019 edition). *Gematologiya i transfusiologiya*. 2020;65:2:208-226. (In Russ.).
15. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. *Eur J Haematol*. 2018;101:6:711-720.
16. Riveros-Perez E, Hermesch AC, Barbour LA, Hawkins JL. Aplastic anemia during pregnancy: a review of obstetric and anesthetic considerations. *Int J Womens Health*. 2018;10:117-125.
17. Bo L, Mei-Ying L, Yang Z, Shan-Mi W, Xiao-Hong Z (2015): Aplastic anemia associated with pregnancy: maternal and fetal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:7:1120-1124.
18. Chen K-J, Chang Y-L, Chang H, Su S-Y, Peng H-H, Chang S-D, Chao A-S. Longterm outcome of pregnancy complicating with severe aplastic anemia under supportive care. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56:5:632-635.

Поступила 24.06.2024
Received 24.06.2024
Принята к печати 03.07.2024
Accepted 03.07.2024