https://doi.org/10.17116/terarkh201789799-104

© Коллектив авторов, 2017

Волосатоклеточный лейкоз и беременность

Л.С. АЛЬ-РАДИ[1], Т.Н. МОИСЕЕВА[1], С.Ю. СМИРНОВА[1], Р.Г. ШМАКОВ[2]

[1]ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен опыт наблюдения и лечения волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) при беременности. Сочетание ВКЛ и беременности наблюдали у 5 пациенток. Медиана возраста больных составила 35 лет (28—42 года). Диагноз ВКЛ устанавливался с помощью общепринятого протокола исследований: клинический анализ крови с оценкой морфологии лимфоцитов, миелограмма и трепанобиопсия, иммунофенотипический анализ лимфоцитов крови или костного мозга (у всех больных), цитохимическое определение тартратустойчивой кислой фосфатазы у 3 больных, определение мутации BRAFV600E у 3 больных. У 3 беременных лечение ВКЛ проведено в послеродовом периоде. У 1 пациентки беременность наблюдали в период ремиссии ВКЛ после лечения кладрибином. У 1 пациентки с ВКЛ, выявленным на сроке беременности 11 нед, в связи с нарастанием цитопении проведена терапия интерфероном-α со II триместра беременности, с последующей терапией кладрибином после родов. Течение беременности и родов у всех пациенток проходило без осложнений, у 3 пациенток через естественные родовые пути и у 2 — путем кесарева сечения. Все дети здоровы, без отклонения в развитии за период наблюдения 6—140 мес (медиана 30 мес). Все пациентки в настоящее время в ремиссии ВКЛ: 4 в первой ремиссии со сроком наблюдения от 10 до 48 мес (медиана 15 мес), одна — во второй ремиссии со сроком наблюдения 88 мес. При выявлении ВКЛ на фоне беременности возможна наблюдательная тактика. Лечение ВКЛ при беременности необходимо в случае глубокой или нарастающей цитопении и/или спленомегалии. Предпочтительно применение интерферона-α или выполнение спленэктомии.

Ключевые слова: волосатоклеточный лейкоз, беременность, интеферон-α, кладрибин.

Hairy cell leukemia and pregnancy

L.S. AL-RADI[1], T.N. MOISEEVA[1], S.Yu. SMIRNOVA[1], R.G. SHMAKOV[2]

[1]National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper presents experience in following up and treating hairy cell leukemia (HCL) during pregnancy. The combination of HCL and pregnancy was observed in 5 patients. The patients' median age was 35 years (range, 28—42 years). The diagnosis of HCL was based on a conventional examination protocol: clinical blood analysis with the morphological assessment of lymphocytes, a myelogram and trepanobiopsy, immunophenotypic analysis of lymphocytes or bone marrow (in all the patients), cytochemical determination of tartrate-resistant acid phosphatase in 3 patients, and identification of BRAFV600E mutation in 3 patients. Three pregnant women were treated for HCL in the postpartum period. In one patient with HCL, pregnancy was seen in remission after treatment with cladribine. In one patient with HCL detected at 11 weeks' gestation, interferon-α therapy during the second trimester of pregnancy was performed for increased cytopenia, which was followed by cladribine therapy after delivery. Pregnancy and delivery were uncomplicated in all the patients; 3 patients had vaginal delivery and 2 patients underwent cesarean section. All infants were healthy, with no developmental abnormalities during a follow-up period of 6—140 months (median 30 months). All the patients with HCL are currently in remission: 4 patients in first remission at a follow-up of 10 to 48 months (median 15 months) and one patient in second remission at a follow-up of 88 months. Possible observational tactics is possible when HCL is detected during pregnancy. Treatment of HCL during pregnancy is necessary in cases of deep or progressive cytopenia and/or splenomegaly. The use of interferon-α or splenectomy is preferable.

Keywords: hairy cell leukemia, pregnancy, interferon-α, cladribine.

ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз
ИФН-α — интерферон-α
КМ — костный мозг
ЛУ — лимфатические узлы
УЗИ — ультразвуковое исследование
СЭ — спленэктомия
TRAP — тартратустойчивая кислая фосфатаза

Успехи, достигнутые в лечении лейкозов, привели к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов с гемобластозами. Это относится и к редкой разновидности хронических лейкозов лимфоидной природы — волосатоклеточному лейкозу (ВКЛ). Так, применение аналогов пурина позволяет достичь ремиссии более чем у 95% пациентов с ВКЛ [1—4]. Проведенные исследования выявили, что при применении адекватного и эффективного лечения продолжительность жизни пациентов с ВКЛ не отличается от таковой в общей популяции [2, 5—7]. В связи с этим появилась потребность в определении тактики ведения беременных с ВКЛ.

До недавнего времени сочетание беременности и ВКЛ могло показаться казуистическим, поскольку традиционно ВКЛ считался заболеванием, типичным для старшей возрастной группы, с преобладанием среди заболевших мужчин. Однако анализ популяции больных ВКЛ в разных исследованиях в последнее время [8, 9] и наш собственный опыт [10] показывают, что примерно в 25% случаев ВКЛ дебютирует в довольно молодом возрасте — мо-

ложе 40—45 лет. При этом среди пациентов молодого возраста преобладание мужчин не столь выражено. Кроме того, в большинстве экономически развитых стран благодаря успехам репродуктивной медицины происходит удлинение фертильного возраста женщин.

Совокупность этих обстоятельств делают актуальными анализ случаев беременности при ВКЛ и разработку оптимальной тактики ведения этих пациенток. В связи с разнообразием клинических проявлений сочетания ВКЛ с беременностью лечебный подход варьирует от наблюдения до спленэктомии (СЭ), назначения интерферона-α (ИФН-α) и/или химиотерапии, но единой тактики лечения не разработано из-за малого числа наблюдений. В настоящее время в литературе описано 11 случаев беременности при ВКЛ с разным подходом к лечению.

Представляем свои данные о наблюдении 5 пациенток с ВКЛ и беременностью. Медиана возраста больных составила 35 лет (28—42 года). У одной больной данная беременность была первой, у 2 пациенток — второй, у 1 — третьей, и у 1 — четвертой.

Диагноз ВКЛ устанавливали с помощью стандартного протокола исследований — клинический анализ крови с оценкой морфологии лимфоцитов, миелограмма и трепанобиопсия, иммунофенотипический анализ лимфоцитов крови или костного мозга — КМ (у всех больных), цитохимическое определение тартратустойчивой кислой фосфатазы (TRAP) у 3 больных, определение мутации BRAFV600E у 3 больных.

В 4 случаях лечение ВКЛ во время беременности не проводилось — 3 пациенткам с цитопенией и спленомегалией, выявленной во время беременности, окончательная верификация диагноза ВКЛ и лечение выполнены в послеродовом периоде; 1 пациентка забеременела в период ремиссии ВКЛ и в лечении не нуждалась. У 1 пациентки с ВКЛ, выявленным на сроке беременности 11 нед, в связи с нарастанием цитопении проведена терапия ИФН-α со II триместра беременности, с последующей терапией кладрибином после родов. Течение беременности и родов у всех пациенток проходило без осложнений, у 3 пациенток через естественные родовые пути и у 2 путем кесарева сечения. В 2 случаях перед родами в связи с цитопенией проводилась заместительная гемотрансфузионная терапия.

Все женщины родили здоровых детей, без отклонения в развитии за период наблюдения 6—140 мес (медиана 30 мес). В настоящее время все 5 пациенток находятся в ремиссии ВКЛ — 4 женщины в первой ремиссии со сроком наблюдения от 10 до 48 мес (медиана 15 мес), 1 пациентка — во второй ремиссии со сроком наблюдения 88 мес.

Приводим описание лечения ВКЛ во время беременности.

Случай 1. Пациентка *К.*, 31 год, обследована в декабре 2014 г. в связи с первой беременностью сроком 11 нед. Акушерских отклонений у больной не наблюдалось, однако в клиническом анализе крови выявлены панцитопения (гемоглобин 100 г/л, тромбоциты $34 \cdot 10^9$/л, лейкоциты $1{,}2 \cdot 10^9$/л), лимфоцитоз 80%, а при ультразвуковом исследовании (УЗИ) — увеличение размеров селезенки до 19×8 см. Пациентку беспокоили умеренная слабость, единичные кожные гематомы. При обращении к гематологу на сроке беременности 16 нед выполнены дополнительные исследования, выявившие лимфоцитоз до 82% в миелограмме, клон В-лимфоцитов с фенотипом CD19k+, CD20(bright)+, CD22(bright)+, CD25+, CD103+, CD11c+; а также TRAP(+); BRAFV600E(+). В связи с показаниями к проведению лечения — усугубление панцитопении и спленомегалии — с 19-й недели беременности пациентке начата терапия ИФН-α 3 млн ед. 3 раза в неделю подкожно. Течение заболевания осложнилось абсцессом верхней трети задней поверхности правого бедра на 20-й недели беременности, в связи с чем выполнено вскрытие абсцесса и проведена внутривенная антибактериальная терапия в течение 12 дней с учетом данных бактериального исследования посева (обильный рост *Staphylococcus aureus*). Для коррекции цитопении (гемоглобин 55 г/л, тромбоциты $30 \cdot 10^9$/л) в этот период выполнялись трансфузии компонентов крови. Терапия ИФН-α продолжена, к 36-й неделе беременности достигнута нормализация гемограммы (гемоглобин 120 г/л, тромбоциты $115 \cdot 10^9$/л, лейкоциты $4{,}5 \cdot 10^9$/л, лимфоциты 30%), сокращение размеров селезенки. В дальнейшем пациентка наблюдалась без лечения, в июле 2015 г. на сроке беременности 40 нед родила здоровую девочку (по шкале Апгар 9 баллов). При обследовании через 3 мес после родов у пациентки в гемограмме вновь отмечена цитопения (тромбоциты $51 \cdot 10^9$/л, лейкоциты $1{,}5 \cdot 10^9$/л) и лимфоцитоз 60%, а также спленомегалия 135×51 мм с умеренным увеличением абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ) до 29×9 мм, в связи с чем для достижения ремиссии ВКЛ в ноябре 2015 г. в условиях дневного стационара проведено лечение кладрибином в дозе 0,14 мг/кг/сут подкожно, на курс 5 инъекций. Лечение перенесла удовлетворительно, агранулоцитоза и инфекционных осложнений не отмечалось. Достигнута ремиссия ВКЛ с нормальными показателями гемограммы и размерами селезенки, без увеличения ЛУ. В настоящее время наблюдается гематологом в ремиссии ВКЛ, срок наблюдения составил 15 мес. В развитии ребенка отклонений не наблюдается.

В анализируемой группе пациенток с сочетанием ВКЛ и беременности у 3 больных беременность протекала на фоне цитопении и спленомегалии, однако точный диагноз ВКЛ установлен лишь в послеродовом периоде. Приводим описания этих случаев:

Случай 2. У больной *С.*, 38 лет, на 20-й неделе нормально протекающей 4-й беременности выявлена бессимптомная двухростковая цитопения (гемоглобин 112 г/л, тромбоциты $76 \cdot 10^9$/л), количество лейкоцитов в норме — $8{,}7 \cdot 10^9$/л, лейкоцитарная формула неизвестна. Родоразрешение выполнено на 38-й неделе путем кесарева сечения, родился здоровый ребенок. В послеродовом периоде в гемограмме сохранялась тромбоцитопения $70 \cdot 10^9$/л, без анемии (гемо-

Сведения об авторах:

Моисеева Татьяна Николаевна — к.м.н., зав. научно-клиническим отд-нием химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания

Смирнова Светлана Юрьевна — н.с. лаб. молекулярной гематологии

Шмаков Роман Георгиевич — д.м.н., рук. акушерского физиологического отд-ния

Контактная информация:

Аль-Ради Любовь Саттаровна — к.м.н., с.н.с. научно-клинического отд-ния химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4а; тел.: +7(495)612-4866; e-mail: lalradi@gmail.com

глобин 138 г/л), отмечался лейкоцитоз 15,3·10⁹/л с лимфоцитозом 74% за счет ворсинчатых лимфоцитов, также лимфоцитоз имелся в миелограмме — 30% (5% ворсинчатые лимфоциты). При УЗИ выявлена спленомегалия 175×70 мм без лимфаденопатии. На основании иммунофенотипического исследования лимфоцитов установлен диагноз ВКЛ, и пациентка наблюдалась гематологом без лечения. При контроле через 9 мес после установления диагноза ВКЛ отмечено развитие анемии (гемоглобин 104 г/л) и усиление тромбоцитопении (тромбоциты 50·10⁹/л), в связи с чем проведена последовательная терапия ИФН-α в дозе 3 млн ед. 3 раза в неделю в течение 5 мес (достигнут эффект — нормализация уровня гемоглобина и числа лейкоцитов, увеличение числа тромбоцитов, уменьшение лимфоцитов в гемограмме до 44%, сокращение размеров селезенки до 128×60 мм) и кладрибином в дозе 0,14мг/кг/сут, 5 внутривенных инфузией. После проведенного лечения достигнута нормализация гемограммы и размеров селезенки, однако при контроле через 3 мес в КМ выявлена остаточная популяция 2,4% ворсинчатых лимфоцитов, в связи с чем пациентке проведен курс терапии ритуксимабом. В настоящее время пациентка наблюдается без терапии в течение 6 мес. Ребенку 2,5 года, здоров.

Случай 3. У больной *Б.*, 42 лет, третья беременность и роды протекали на фоне панцитопении средней степени тяжести и спленомегалии, но без осложнений, завершились рождением здорового ребенка. Диагноз ВКЛ предположен при лечении пневмонии спустя 9 мес после родов, однако из анамнеза стало известно, что еще за 2 года до этой беременности у больной выявляли двухростковую цитопению (гемоглобин 104 г/л, тромбоциты 70·10⁹/л), лимфоцитоз 80% при нормальном количестве лейкоцитов, спленомегалию 175×80 мм без лимфаденопатии, а иммунофенотипирование выявляло клон В-лимфоцитов. Диагноз ВКЛ подтвержден спустя год после родов — выявлен клон лимфоцитов с фенотипом CD19k+ CD20(bright)+ CD5- CD23- CD10- CD200+ CD103+ CD25+ CD11c+ LAIR-1+; лимфоцитоз 82% в миелограмме и лимфоидная инфильтрация в трепанобиоптате; TRAP(+); BRAFV600E(+). В связи с симптомной цитопенией, нарастающей спленомегалией, повторными эпизодами бронхолегочной инфекции пациентке проведен курс терапии ИФН-α в дозе 3 млн ед. 3 раза в неделю в течение 3 мес (достигнут эффект — снижение лимфоцитоза до 40%, сокращение размеров селезенки до 16×7,5 см). Вслед за курсом ИФН-α для достижения ремиссии проведен курс химиотерапии кладрибином 0,1 мг/кг/сут подкожно 7 инъекций, осложнившийся 5-дневным агранулоцитозом с минимальным уровнем лейкоцитов 0,7·10⁹/л, клиническими признаками острого бронхита, купированного антибактериальной терапией в течение 1 нед. При контроле через год после терапии состояние пациентки удовлетворительное, показатели гемограммы в норме, селезенка не пальпируется, однако при УЗИ отмечалась небольшая спленомегалия 145×54 мм. Больной планируется проведение противорецидивного курса терапии ритуксимабом (с учетом остаточной спленомегалии и повышенного риска раннего рецидива у пациентки молодого возраста) в дозе 375 мг/м² ежеквартально, 4 введения. Ребенку 3 года, развивается без отклонений;

Случай 4. Больная *А.*, 35 лет, переведена в тяжелом состоянии в гематологическое отделение на следующий день после экстренного родоразрешения второй беременности на сроке 34 нед путем кесарева сечения. Тяжесть состояния родильницы обусловлена двусторонней долевой пневмонией на фоне цитопении (гемоглобин 65 г/л, тромбоциты 37·10⁹/л, лейкоциты 4,9 ·10⁹/л) и гигантской спленомегалией более 30 см. При дальнейшем гематологическом обследовании обнаружены лимфоцитоз в гемограмме 89% (из них 49% «ворсинчатые») и в КМ (в миелограмме лимфоцитоз 70%, из них 40% «ворсинчатые» формы, лимфоидная инфильтрация в трепанобиоптате). При иммунофенотипировании лимфоцитов выявлен λ-клон В-лимфоцитов с высоким уровнем экспрессии CD20, CD22 и маркерами CD103+, CD11c+, CD25+; CD5–, CD10–, CD23–. Исследование TRAP(+) в 25% лимфоцитов. Проведенное обследование позволило установить диагноз ВКЛ. Особенностью заболевания явились выраженная внутригрудная и абдоминальная лимфаденопатия (конгломераты абдоминальных и забрюшинных ЛУ, сливающиеся в общую лимфоидную массу дистально от малого сальника, инфильтрирующую ворота печени, поджелудочную железу, подковообразно охватывающую аорту и нижнюю полую вену, общим размером до 12×7 см). После купирования инфекционных осложнений больной проведено лечение последовательно ИФН-α и кладрибином в стандартных дозах, с достижением полной клинико-гематологической ремиссии. Данная ремиссия сохранялась 3 года, после чего развился рецидив заболевания, успешно леченный повторным последовательным применением стандартного протокола лечения ВКЛ ИФН-α и кладрибином и (с учетом раннего рецидива) последующим курсом ритуксимаба в дозе 375 мг/м² ежеквартально 4 введения. Достигнутая вторая ремиссия ВКЛ сохраняется до настоящего времени (7 лет). Ребенку 11,5 года, здоров.

Кроме того, под нашим наблюдением находится молодая пациентка, у которой очередная беременность развилась в ремиссии ВКЛ.

Случай 5. У больной *Б.* диагноз ВКЛ установлен в возрасте 28 лет на основании панцитопении с лимфоцитозом, спленомегалии, лимфоидной инфильтрации КМ с ворсинчатыми формами лимфоцитов в миелограмме и трепанобиоптате, и популяции В-лимфоцитов с фенотипом CD19k+ CD5– CD10-, CD20+(высокая плотность) CD23- CD25+ CD11c+ CD103+ CD38—CD43–. Пациентке проведено последовательное лечение ИФН-α в дозе 3 млн ед. 3 раза в неделю в течение 4 мес и 1 курс терапии кладрибином в дозе 0,14 мг/кг/сут 5 дней, с достижением полной ремиссии, а затем консолидирующий ремиссию курс терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 4 вливания с интервалом 3 мес. Через 1 год после завершения терапии наступила полная ремиссия ВКЛ без признаков минимальной остаточной болезни в КМ, подтвержденной при иммунофенотипическом исследовании. Спустя 2 года после завершения лечения во время сохраняющейся ремиссии ВКЛ, в возрасте неполных 32 лет пациентка забеременела. В течении беременности и родов отклонений не отмечено, родился здоровый ребенок, развивается нормально при сроке наблюдения 7 мес.

ВКЛ до настоящего времени является единственным хроническим лимфопролиферативным заболеванием, при котором один короткий курс лечения аналогами пуринов приводит к длительным и в большинстве случаев полным ремиссиям, и к соответствию продолжительно-

сти жизни больных общей продолжительности жизни в популяции при адекватном лечении [5—7].

При накоплении большего числа наблюдений выясняется, что проблема ВКЛ часто касается пациентов фертильного возраста. Так, в одноцентровых исследованиях британских и американских гематологов, охватывающих 331 и 394 пациентов, у 24 и 22% больных соответственно ВКЛ выявлен в возрасте моложе 40 лет [8, 9]. Предыдущие результаты исследования ВКЛ в нашем центре обнаруживали 26% пациентов ВКЛ моложе 40 лет в когорте из 160 больных [10]. К настоящему времени в исследованной нами более чем за двадцатилетний период (1994—2016 гг.) популяции из 460 пациентов с ВКЛ 22% моложе 40 лет в дебюте заболевания (101 пациент, из них 34 женщины). Таким образом, возможность беременности у больной с ВКЛ представляется вполне ожидаемой.

Первое описание беременности у пациентки с ВКЛ относится к 1987 г. [11]. С тех пор описано 11 случаев сочетания беременности и ВКЛ, с различными подходами к лечению — от наблюдательной тактики до хирургического или лекарственного лечения [11—20].

Спленэктомия. Описаны 4 случая СЭ у пациенток с ВКЛ, выполненной на фоне беременности [14—16, 19]. Операция выполнялась на сроке от 16 до 25 нед беременности, во всех случаях хирургическое пособие и ранний послеоперационный период протекали без осложнений. В 3 случаях достигнутый после СЭ эффект оказался достаточным для ведения беременности до родов без дополнительного лечения, хотя у 2 больных эффект СЭ был нестойким и вскоре после родов возникли показания к дальнейшей терапии ВКЛ. В одном случае эффект СЭ оказался очень коротким и был утерян к 34-й неделе беременности. У одной пациентки после СЭ в раннем послеродовом периоде отмечено ущемление стенки желудка в грыжевом дефекте диафрагмы, потребовавшее экстренного хирургического пособия.

ИФН-α. Опыт применения ИФН-α у беременных довольно обширен, поскольку этот препарат широко применялся в лечении больных более распространенным видом гемобластоза — хроническим миелоидным лейкозом. Поскольку ИФН-α не ингибирует синтез ДНК, его применение теоретически оправдано при беременности [21], отмечены его хорошая переносимость, отсутствие осложнений в период беременности и родов, новорожденные не отличались от сверстников в развитии. ИФН-α практически не проникает через плацентарный барьер из-за большой молекулярной массы (19 кДа) [22]. Исследования на животных показывают, что ИФН-α не обладает тератогенными свойствами — потомство крыс и кроликов, у которых применялся ИФН-α, не отличалось от здоровой популяции, однако при применении больших доз препарата у макак-резусов отмечалось большее число спонтанных абортов [23]. В обзоре по исследованию безопасности применения ИФН-α для плода у 63 беременных не зарегистрировано ни одного случая врожденного порока развития или мертворождения, отмечен один случай спонтанного выкидыша и 13 (20%) случаев преждевременных родов [24]. Описание применения ИФН-α у беременных с ХМЛ ни в одном случае не выявило связи с повышенным риском врожденных аномалий, во всех случаях родоразрешение привело к рождению здоровых детей без отрицательных последствий для матери [25—27]. Авторы делают вывод, что отсутствие тератогенного эффекта ИФН-α и его удовлетворительная переносимость делает возможным его применение при беременности. Данных о безопасности применения ИФН в период грудного вскармливания нет, а также неизвестно, проникают ли компоненты препарата в грудное молоко.

В литературе описаны 3 случая терапии ИФН-α у пациенток с ВКЛ при беременности, отмечена хорошая переносимость матерью, отсутствие осложнений в период беременности и родов, новорожденные не отличались от сверстников в развитии [12, 13].

Кладрибин. Препарат относится к группе пуриновых аналогов и является наряду с другим пуриновым аналогом пентостатином максимально эффективным препаратом для лечения ВКЛ. Терапевтическая эффективность, тератогенные свойства, токсичность для матери и плода пуриновых аналогов изучены недостаточно, однако их относят к классу препаратов, не рекомендованных к применению при беременности из-за доказанных в экспериментах на животных тератогенных свойств и высокого уровня внутриутробной смертности (FDA категория D — «получены доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск») [28]. Тем не менее имеется одно сообщение об успешном применении кладрибина в стандартной дозе у пациентки с ВКЛ в III триместре беременности, несмотря на то что лечение осложнилось агранулоцитозом длительностью 1 мес [17].

В литературе также имеется одно сообщение об успешной беременности у пациентки в ремиссии ВКЛ после курса лечения кладрибином [18].

Ритуксимаб. Относится к классу С препаратов при беременности по классификации FDA (FDA категория С — «исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, а надлежащих исследований у беременных не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск»). В связи с этим рекомендуется планировать беременность не ранее чем через год после применения ритуксимаба. В экспериментах на обезьянах показано, что ритуксимаб в терапевтической дозе не обладает тератогенными свойствами, однако у новорожденного отмечается истощение В-клеточного иммунитета, которое нормализуется к 6-месячному возрасту [29]. Следует отметить, что проникновение ритуксимаба через плаценту возрастает от I к III триместру беременности с пиком на 26-й неделе гестации, и это следует принимать во внимание при принятии решения о назначении препарата.

В обзоре, посвященном применению ритуксимаба у беременных, проанализирован исход беременности у 153 пациенток, получавших препарат на разных сроках беременности в связи с лечением онкогематологических и аутоиммунных заболеваний — лимфом (в сочетании с химиотерапией), ревматоидного артрита, системной красной волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии или иммунной тромбоцитопении (в части случаев — в сочетании с преднизолоном) [30]. Беременность завершилась родами живым ребенком у 90 больных (из них 22 преждевременных родов на сроке от 30 до 37 нед). У 33 жен-

щин беременность спонтанно прервалась на разных сроках. У 11 младенцев отмечены гематологические отклонения — нейтропения, лимфопения, снижение числа В-лимфо-цитов, тромбоцитопения, анемия. В большинстве случаев цитопении были транзиторными и купировались самостоятельно в течение недель — месяцев. Из 3 новорожденных с тромбоцитопенией у одного ребенка (от матери с иммунной тромбоцитопенией, получавшей ритуксимаб в III триместре) возникло кровоизлияние в головной мозг. Несмотря на случаи нейтро- и лимфопении, инфекций у этих детей не отмечено; в то же время имелись 4 случая неонатальной инфекции (из них 2 случая цитомегаловирусной инфекции) у новорожденных без отклонений в анализах крови.

Что касается ВКЛ, в литературе описан единственный случай применения ритуксимаба с 26-й недели беременности (4 еженедельных введения в стандартной дозе), который, однако, не привел к купированию цитопении. В последствие этой больной на 32-й неделе беременности проведен курс терапии кладрибином, приведшим к ремиссии ВКЛ, но осложнившийся длительным агранулоцитозом до 36-й недели беременности [17].

Вемурафениб. Препарат относится к классу противоопухолевых препаратов — ингибиторов протеинкиназ, так как является мощным ингибитором BRAF-киназ (серинтреонинкиназ, кодируемых геном *BRAF* с активирующими мутациями в кодоне 600). Поскольку в результате указанных мутаций в гене *BRAF* происходит конститутивная активация онкогенного белка BRAF, возникает пролиферация клеток в отсутствие факторов роста. Вемурафениб является препаратом выбора для лечения метастатической меланомы с доказанной мутацией BRAFV600E. Данная мутация также выявляется в 98% случаев при ВКЛ, однако вемурафениб применяется в настоящее время лишь для лечения резистентных к стандартной терапии аналогами пуринов (кладрибин, пентостатин) и многократно рецидивирующих форм ВКЛ. Несмотря на то что исследования на животных не выявили тератогенности и показали крайне малое проникновение препарата через плаценту (3—5% от концентрации у самки через 4 ч применения), вемурафениб не рекомендован к применению в период беременности. Имеется одно описание применения вемурафениба при метастатической меланоме по жизненным показаниям у беременной в III триместре в течение 5 нед без последствий для плода [31]. При этом концентрация препарата в крови новорожденного и в пуповине была значительно выше описываемой в исследованиях на животных и составляла 50% от концентрации в материнской крови. Опыта применения вемурафениба у беременных с ВКЛ нет.

Учитывая изложенное, в качестве лечебных опций у больной ВКЛ, подтвержденном на сроке беременности 16 нед, мы рассматривали СЭ или применение ИФН-α. С учетом предстоящей длительности беременности мы выбрали ИФН-α как апробированный и безопасный в период беременности препарат. Проведенное с 19-й по 36-ю неделю беременности лечение ИФН-α позволило достичь хорошей частичной ремиссии ВКЛ с нормализацией гемограммы и сокращением размера селезенки без отклонений в течении беременности и развитии плода.

Наш опыт показывает, что в случае беременности у больной с ВКЛ без показаний к неотложному лечению — при неглубокой цитопении и незначительной спленомегалии, без инфекционных проявлений (случаи 2 и 3) возможно наблюдение. В то же время крайне опасно пассивное ведение пациенток с углубляющейся цитопенией (как в случае 4), напротив, необходимы быстрые верификация диагноза исследований, позволяющих выбрать адекватную тактику лечения и свести к минимуму осложнения и риски в течении беременности и родов для матери и ребенка [32—35]. По нашему опыту, беременность и роды в ремиссии ВКЛ после терапии кладрибином возможны, предшествующее применение препарата не осложняет их течение. Нами также наблюдаются пациенты с ВКЛ — мужчины, у которых родились дети (7 детей): один ребенок до начала лечения ВКЛ, остальные в период лечения ИФН-α или в период ремиссии после курса кладрибина. Возраст детей от 1,5 до 18 лет (медиана 9 лет), все здоровы.

Несмотря на достижения в лечении больных ВКЛ, ведение пациенток с гематологическими заболеваниями на фоне беременности остается сложной задачей, требующей комплексного подхода. Данные литературы по представленной проблеме весьма ограничены. Терапевтическая эффективность, тератогенные свойства, токсичность для матери аналогов пуриновых оснований, ритуксимаба и вемурафениба изучены недостаточно. Беременность на фоне ВКЛ — редкое событие, при котором требуется терапия только в случае прогрессирующей и угрожающей цитопении или спленомегалии. В настоящее время клинические рекомендации по лечению ВКЛ предписывают начинать лечение только при наличии показаний, ставя на первое место ИФН-α и СЭ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, Kim B, Evanchuk DM, Hakimian D, Peterson LC, Tallman MS. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood*. 2005; 106(1):241-246. https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0173
2. Else M, Dearden CE, Matutes E, Garcia-Talavera J, Rohatiner AZ, Johnson SA, O'Connor NT, Haynes A, Osuji N, Forconi F, Lauria F, Catovsky D. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*. 2009;145(6):733-740. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07668.x
3. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, Coiffier B, Divine M, Sebban C, Blanc M, Abgrall JF, Lederlin P, Harousseau JL, Blaise AM, Grosbois B, Morice P, Ghandour C, Castaigne S. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*. 2003;17(1):45-51.
4. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, Stefoni V, Alinari L, Musuraca G, Gabriele A, Pileri S, Baccarani M. Long-term follow-up of frontline treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica*. 2004;89(3):309-313.
5. Else M, Ruchlemer R, Osuji N, Del Giudice I, Matutes E, Woodman A, Wotherspoon A, Swansbury J, Dearden C, Catovsky D. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report

of 219 patients with a median follow-up of 12,5 years. *Cancer*. 2005,104:2442-2448. https://doi.org/10.1002/cncr.21447

6. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, Kim B, Evanchuk DM, Hakimian D, Peterson LC, Tallman MS. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood*. 2005; 106(1):241-246. https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0173
7. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(Suppl.2):21-24. https://doi.org/10.3109/10428194.2011.565093
8. Getta BM, Woo KM, Devlin S, Park JH, Abdel-Wahab O, Saven A, Rai K,Tallman MS. Treatment outcomes and secondary cancer incidence in young patients with hairy cell leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2016;175(3):402-409. https://doi.org/10.1111/bjh.14207
9. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. *Blood*. 2014; 123(2):177-183. https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-508754
10. Аль-Ради Л.С., Самойлова Р.С., Тихонова Л.Ю, Дягилева О.А., Наумова И.В., Капланская И.Б., Варламова Е.Ю. Волосатоклеточный лейкоз у больных молодого возраста. *Терапевтический архив*. 2008;12:53-58.
11. Williams JK. Hairy cell leukemia in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156:210-211.
12. Kopeć I, Debski R, Samsel M, Winter W, Maryniak R, Prochorec M, Podstawka U, Maj S, Banaczek Z, Warzocha K. Hairy cell leukemia in pregnancy. *Ginekol Pol*. 2005;76(11):898-901.
13. Baer MR, Ozer H, Foon KA. Interferon-alpha therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukaemia and hairy cell leukaemia. *Br J Haematol*. 1992;81(2):167-169. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1992.tb08202.x
14. Stiles GM, Stanco LM, Saven A, Hoffmann KD. Splenectomy for hairy cell leukemia in pregnancy. *J Perinatol*. 1998;18:200-201.
15. Bustamante A, Rodríguez MA, Ocqueteau M, Bertín P, Lira P, Valbuena J. Hairy cell leukemia during pregnancy: report of one case. *Rev Med Chil*. 2010;138(11):1422-1426. https://doi.org//S0034-98872010001200012
16. Adeniji BA, Fallas M, Incerpi M, Hamburg S, Katz R, Ogunyemi D. Laparoscopic splenectomy for hairy cell leukemia in pregnancy. *Case Rep Med*. 2010;2010.pii: 136823. https://doi.org/10.1155/2010/136823
17. Daver N, Nazha A, Kantarjian H M, Haltom R, Ravandi F. Treatment of Hairy Cell Leukemia During Pregnancy: Are Purine Analogues and Rituximab Viable Therapeutic Options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(1):86-89. https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.06.009
18. Orlowski RZ. Successful pregnancy after cladribine therapy for hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:187-188. https://doi.org/10.1080/1042819031000149458
19. Alothman A, Sparling TG. Managing hairy-cell leukemia in pregnancy. *Ann Intern Med*. 1994;120:1048-1049. https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-12-199406150-00019
20. Patsner B., Penney R.W., Walsh C.M. Recurrent hairy cell leukemia during pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5 Pt 1):1380-1381. https://doi.org/10.1016/s0002-9378(13)90471-3
21. Bhandari A, Rolen K, Shah K. Management of chronic myelogenous leukemia in pregnancy. *Anticancer Research*. 2015;35:1-12.
22. Roth MS, Foon KA. Alpha interferon in the treatment of hematologic malignancies. *Am J Med*. 1986;81(5):871-882. Review. https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90360-8
23. Zhou L, You JH, Wu W, Li JM, Shen ZX, Wang AH. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor. *Leuk Res*. 2013;37(10):1216-1221. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.07.020
24. Yazdani BP, Matok I, Garcia BF, Koren G. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod Toxicol*. 2012; 33(3):265-268. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.11.003
25. Al Bahar S, Pandita R, Nath SV. Pregnancy in chronic myeloid leukemia patients treated with alpha interferon. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;85(3):281-282. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2003.11.01
26. Mubarak AA, Kakil IR, Awidi A, Al-Homsi U, Fawzi Z, Kelta M, Al-Hassan A. Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha in 1st trimester: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol*. 2002;69(2):115-118. https://doi.org/10.1002/ajh.9876
27. Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, Sato I. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. *J Perinat Med*. 2000;28(5):372-376. https://doi.org/10.1515/jpm.2000.047
28. Lau C, Narotsky MG, Lui D, Best D, Setzer RW, Mann PC, Wubah JA, Knudsen TB. Exposure-disease continuum for 2-chloro-2'-deoxyadenosine (2-CdA), a prototype teratogen: induction of lumbar hernia in the rat and species comparison for the teratogenic responses. *Teratology*. 2002;66:6-18. https://doi.org/10.1002/tera.10039
29. Schröder C, Azimzadeh AM, Wu G, Price JO, Atkinson JB, Pierson RN. Anti-CD20 treatment depletes B-cells in blood and lymphatic tissue of cynomolgus monkeys. *Transpl Immunol*. 2003;12:19-28. https://doi.org/10.1016/s0966-3274(03)00059-5
30. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117:1499-1506. https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-295444
31. Maleka A, Enblad G, Sjörs G, Lindqvist A, Ullenhag GJ. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):e192-e193.

    https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2870
32. Cornet E, Delmer A, Feugier P, Garnache-Ottou F, Ghez D, Leblond V, Levy V, Maloisel F, Re D, Zini JM, Troussard X; French Society of Haematology. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol*. 2014; 93(12):1977-1983. https://doi.org/10.1007/s00277-014-2140-y
33. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl.5):v100-v107. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv200
34. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, Else M, Catovsky D; British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol*. 2012;156(2):186-195. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x
35. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Российское профессиональное общество онкогематологов, Российская мед. академия последипломного образования МЗ РФ, Национальное гематол. общество. Книга под ред. Поддубной И.В., проф. Савченко В.Г. 2016.

Поступила 16.03.17