

We report successful delivery in a patient on the background of a verified diagnosis: Acute myeloblastic leukemia, variant M1 according to the FAB classification, first identified.

Gulnar Murzabekova¹, Gulnar Mustafinova¹, Arlan Rakhatayev¹, Fatima Hismetova¹, Ulzhan Bugibaeva¹.

¹Corporate fund «University Medical Center» National Research Center for Maternal and Child health, department of obstetrics and gynecology, Astana, Kazakhstan.

УДК 616.361:617.053



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

J CLIN MED KAZ 2017; 3(45 SUPPL 3):92-95

Автор для корреспонденции: Мурзабекова Гульнар Саркытказиевна, Корпоративный фонд «University Medical Center» Национальный научный центр материнства и детства, отделение акушерства и гинекологии, ул.Туран 32, Астана, Казахстан. Телефон:+77019999934, E-mail: gulnara.murzabekova.47@mail.ru

ABSTRACT

The article describes the clinical case of a successful birth in a patient on the background of a verified diagnosis: Acute myeloblastic leukemia, variant M1 according to the FAB classification, first identified. Our experience is useful for counseling, the plan for conducting pregnancy and childbirth, pregnant women with a diagnosis of acute myeloblastic leukemia.

БІЗ ДӘЛЕЛДЕНГЕН ДИАГНОЗ НЕГІЗІНДЕ СӘТТІ ӨТКЕН ПАЦИЕНТ БОСАНУЫ ЖӨНІНДЕ ХАБАРЛАЙМЫЗ: ЖЕДЕЛ МИЕЛОБЛАСТТЫ ЛЕЙКОЗ, FAB КЛАССИФИКАЦИЯСЫ БОЙЫНША М1 НҰСҚАСЫ, АЛҒАШ АНЫҚТАЛҒАН.

Мурзабекова Г.С.¹, Рахатаев А.М.¹, Хисметова Ф.Г.¹, Бугибаева У.Б.¹

¹Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы «University Medical Center» корпоративтік қоры, акушерлік және гинекология бөлімі, Астана, Қазақстан.

ТҰЖЫРЫМДАМА

Мақалада табысты босанумен аяқталған клиникалық жағдай сипатталады. Жіті миелобласты лейкоз, FAB жіктеуі бойынша - М1 нұсқа, диагнозымен жүкті әйелдің табысты босануымен аяқталған клиникалық жағдай сипатталады. Біздің тәжірибеміздің жоғарыда айтылған диагнозы бар жүкті әйелдерге арнайы мамандандырылған кеңес беру, жүктілікті және босануды жоспарлауда маңызы зор.

МЫ СООБЩАЕМ О УСПЕШНЫХ РОДАХ У ПАЦИЕНТА НА ФОНЕ ВЕРИФИЦИРОВАННОГО ДИАГНОЗА: ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ, ВАРИАНТ М1 ПО FAB – КЛАССИФИКАЦИИ, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЙ.

Мурзабекова Г.С.¹, Рахатаев А.М.¹, Хисметова Ф.Г.¹, Бугибаева У.Б.¹

¹Корпоративный фонд «University Medical Center» Национальный научный центр материнства и детства, отделение акушерства и гинекологии, Астана, Казахстан.

РЕЗЮМЕ

В статье описывается клинический случае о успешных родах у пациента на фоне верифицированного диагноза: Острый миелобластный лейкоз, вариант М1 по FAB – классификации, впервые выявленный. Наш опыт полезен для консультирования, плана ведение беременности и родов, беременных с диагнозом острый миелобластный лейкоз.

Введение

В период беременности острый лейкоз развивается довольно редко: менее 1 случая на 75—100 тысяч беременных. Тем не менее это исключительно острая и во многом не решенная проблема. В момент установления диагноза острого лейкоза у беременной возникает ряд не только медицинских, но также этических и социальных

вопросов. У большинства больных (75 %) острый лейкоз диагностируют во II и III триместре беременности. Частота выявления острого миелоидного лейкоза в 2 раза выше, чем острого лимфобластного лейкоза. По данным литературы, у 17 из 19 больных диагноз острый лейкоз был установлен во II—III триместре беременности, у большинства (15) из них — острый миелоидный лейкоз. Передача острого

лейкоза от матери плоду происходит исключительно редко, но в литературе имеются описания единичных случаев. Терапевтические эффекты химиотерапии возникают преимущественно в I триместре, однако вероятность рождения здорового ребенка при проведении химиотерапии на самых ранних сроках беременности довольно высока — 75 %. Тем не менее до начала химиотерапии рекомендуется прервать беременность. После формирования основных жизненно важных органов плода и завершения формирования плаценты (после 12 нед беременности, во II триместре), когда между матерью и плодом возникает естественный биологический барьер для лекарственных препаратов, проведение химиотерапии в полном объеме не только возможно, но и необходимо, однако следует иметь в виду, что в поздние сроки беременности (ближе к родам) химиотерапия вызывает нейтропению и тромбоцитопению у плода и соответственно у новорожденного. Решение о сохранении беременности в поздние сроки зависит как от медицинского персонала, принимающего на себя ответственность за ведение беременности во время индукционной терапии с учетом возможных осложнений, так и от беременной и ее родных. Это решение должно быть оформлено как информированное согласие. С медицинской точки зрения необходимости аборта в поздние сроки беременности (16—28 нед, когда плод нежизнеспособен) нет, более того, риск выполнения этой процедуры (малое кесарево сечение, искусственные роды) превышает риск проведения химиотерапии: вероятность массивного кровотечения, наличие очага инфекции, затягивание начала индукционного курса, возможность гибели плода.

Описание случая

В нашем наблюдении представлен случай развития беременности у пациентки с острым миелобластным лейкозом, которая поступила с Северо-Казахстанской области с диагнозом: Беременность 41 неделя. Острый миелобластный лейкоз, вариант М1 по FAB – классификации, впервые выявленный. Вторичный иммунодефицит. ОРВИ. Пневмония в нижней доле правого легкого, средней степени? Хронический бронхит, обострение. ДН-1. Анемия смешанного генеза легкой степени. Отеки вызванные беременностью с протеинурией. ВПС – состояние после оперативной коррекции ОАП. НК-0.

При поступлении жалобы на периодические кровотечения десен при чистке зубов.

Из анамнеза: Периодически беспокоила кровотечения десен при чистке зубов. Кровоточивость десен беспокоила в течение последних 2-х недель. Других участков кровоточивости не было. Раннее заболеваний крови не отмечалось, кровотечений не было. Профессиональные вредности отрицает. В настоящую беременность впервые выявлены изменения в ОАК 23.01.17г - снижение тромбоцитов до 31×10^9 .

Туберкулез, гепатиты, венерические заболевания отрицает. ВПС - ОАП, оперативная коррекция порока (перевязка ОАП) в 10 летнем возрасте. В послеоперационном периоде явлений НК нет. В беременность осмотрена кардиологом 20.12.16г диагноз: ВПС, состояние после перевязки ОАП. ХСН-1. ФГ1. Анемия легкой степени. Протеинурия. Гемотранфузии - отрицает. Аллергоанамнез - спокоен. Месячные с 13 лет по 3 дня, нерегулярные. Беременность - 1- настоящая. Течение беременности без особенностей. Заболевание крови впервые выявлено при плановой госпитализации для родоразрешения, в ОАК

23.01.17г – тромбоциты 31×10^9 /л. На «Д» учете с 13 недель. В динамике с 10.02.17г появились признаки интоксикации (тошнота, рвота, подъем температуры до $37,9$ С). С 11.02.17г. присоединился кашель с мокротой, диагностирована пневмония в нижней доле справа. ДН-1.

Лабораторно-диагностические исследования по данным выписки:

Миелограмма 08.02.17г: Миелобласты 54,6%, миелоциты 1,8%, палочкоядерные 0,4%, сегментоядерные 1,6%, лимфоциты - 0,2%, моноциты 0,2%, эритробласты 0,2%, нормоциты базофильные 1%, нормоциты оксифильные - 13%, нормоциты полихроматофильные - 27%. Индекс созревания красной крови 0,97. Примечание: Пунктат костного мозга гиперклеточный. Бласты 54,6%, средних и крупных размеров, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлой и неправильной формы ядрами, крупными 1-2 нуклеолами, отличающимися по размеру, цитоплазма голубоватого цвета, в отдельных клетках дегенеративно измененное (вакуолизированная), со скудной азурофильной зернистостью, редко палочки Ауэра. Эритропоэз по нормобластическому типу. Мегакариоциты единичные при осмотре, недействительные.

Иммунофенотипирование бластных клеток 09.02.17г: Иммунофенотип бластных клеток периферической крови соответствует миелоидной линейной направленности с аббератной экспрессией В-лимфоидного антигена CD19 и Т-лимфоидного антигена CD7. Иммунологические характеристики бластных клеток соответствуют М1 варианту острого лейкоза по ФАБ-классификации.

Заключение главного внештатного гематолога МЗ РК, к.м.н. Кемайкина В.М. от 09.02.17г.: Диагноз: Беременность 40 нед. + 2 дня Острый миелобластный лейкоз, вариант М1 по FAB - классификации. Отеки вызванные беременностью с протеинурией. ВПС - состояние после оперативной коррекции ОАП. НК-0.

Заключение: 1. С учетом относительно стабильного общего состояния, субкомпенсированных показателей ОАК и наличия беременности 40 недель, начало курса химиотерапии можно отсрочить на 2-3 дня. В первую очередь решить вопрос о родоразрешении. Желательно через естественные родовые пути. 2. Подготовка к родам: консультация гематолога, трансфузиолога, наличие тромбоконцентрата, СЗП (по показаниям). 3. После родоразрешения через 2-3 суток начать курс химиотерапии согласно клиническому протоколу «Острый миелобластный лейкоз у взрослых» по схеме «7+3 DNR 60 мг/м²». Цефтазидим 2,0 * 3 раза в/в 4 дня; Сумамед 500 мл 1 раз в день в/в 4 дня; Бисептол 960 мг 2 раза в день перейти на в/в 5 дней; Тамифлю 75 мг 2 раза в день 4 дня; Солфран 1 таб * 3 раза - 4 дня; Флунол 150 мг в/в; Мазь «Оксолиновая» на слизистую носа Фолиевая кислота по 1 мг 3 раза в день; Витамин В12 0,05% 1,0 в/в ежедневно 1 раз в день; Этамзилат 12,5% 4,0 в/в 2 раза в день. Вит С 5% 4,0 в/в до 20,0 NaCl 0,9%. Дезинтоксикационная терапия согласно назначениям реаниматологов-анестезиологов; Трансфузия тромбоконцентрата, эритроцитарной массы.

Состояние при поступлении: На момент осмотра состояние средней степени тяжести за счет основного заболевания. Уровень сознания ясное, по ШКГ-15 баллов, очаговой и неврологической симптоматики нет. Жалоб активных не предъявляет. Кожные покровы бледной окраски, отеков, экхимозов, видимых признаков нарушения микроциркуляции нет. Дыхание самостоятельное, адекватное, ЧДД - 16 в мин., SpO₂ - 99%. Аускультативно над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны

сердца приглушены, ритмичные, ЧСС-78уд в мин., по кардиомонитору синусовый ритм. Гемодинамика стабильная, АД-115/65 мм.рт.ст. Язык влажный чистый, живот увеличен за счет беременности, безболезненный. Матка с четкими контурами, без локальной болезненности, не возбудима. Положение плода продольное, предлежит головка, прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ритмичное до 146 в минуту. Шевеление плода ощущает. Тест на шевеление более 6 за 2 часа. Патологических выделений из половых путей нет. Мочеиспускание самостоятельное, адекватное.

Оценка родовых путей: влагиалище нерожавшей, шейка матки укорочена до 2,0 см (1), размягчена (2), отклонена кпереди (1), цервикальный канал проходим для 1 п/п за внутренний зев (1), плодный пузырь цел. Предлежит головка, прижата ко входу в малый таз (1). Выделения бели. По Бишопу 6 баллов.

Учитывая срок гестации 41 неделю, тяжелую экстрагенитальную патологию, желание беременной родоразрешить путем индукции родов мизопростолом в питьевом режиме по схеме. Согласие получено.

В условиях стационара начата индукция мизопростолом и окситоцином по схеме. Произошли срочные роды живым, доношенным ребенком мужского пола, массой – 3180,0 гр., ростом – 56 см, 7-8 баллов по Апгар. Разрыв промежности 1 степени № Кольпоперинеоррафия. Кровопотеря 250,0 мл. Новорожденный находился на совместном пребывании.

Обсуждение

К острым лейкозам (ОЛ) относится разнородная группа клонально обусловленных опухолевых заболеваний системы крови. Они характеризуются первичным поражением костного мозга незрелыми кроветворными (бластными) клетками и инфильтрацией органов и тканей. ОЛ встречаются с частотой 4–5 случаев на 100 000 человек, их частота в структуре злокачественных опухолевых заболеваний составляет всего лишь 3 %, но они являются самыми распространёнными среди гемобластозов. Во время беременности 2/3 всех острых лейкозов составляет острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), диагностика которого обычно приходится на II или III триместры. Наиболее грозные осложнения ОЛ во время беременности – тяжёлые геморрагические синдромы, связанные чаще всего с тромбоцитопенией, обусловленной как лейкозным процессом, так и депрессией кроветворения при полихимиотерапии. При отсутствии лечения ОЛ приводит к смерти в течение нескольких месяцев. Поэтому во время беременности отложить лечение можно в случае диагностики заболевания незадолго до родов. В отличие от лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом тактика ведения беременности при ОЛ должна быть более направлена на прерывание беременности в I и начале II триместров и на преждевременное родоразрешение в III триместре. Терапевтическая тактика при ОМЛ определяется необходимостью в срочном начале лечения после оценки гематологического статуса, прогнозом заболевания, риском химиотерапии для плода, риском прерывания беременности или её сохранения. К основным методам лечения ОЛ во время беременности относятся полихимиотерапия, поддерживающее лечение при развитии побочных эффектов (антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия), заместительная трансфузионная терапия, а также экстракорпоральные методы, например, лейкоцитаферез, который проводится при высоком лейкоцитозе.

Беременность не влияет на течение ОМЛ, однако при выявлении заболевания во время беременности отсрочка лечения до послеродового периода связана с высокой частотой материнской смертности. Поэтому при впервые выявленном ОМЛ во время беременности проводится по возможности раннее начало лечения с подбором схемы полихимиотерапии, разрешенной во время беременности. В случае начала полихимиотерапии в I триместре беременности показано её прерывание. Например, антрациклин, применяемый для лечения ОМЛ в I триместре, обладает тератогенным действием (до 85% случаев) с развитием аномалий нервной и сердечно - сосудистой систем, в то время как при назначении его во II и III триместрах отмечены нормальное течение беременности и рождение здоровых детей. Следует отметить, что у любой здоровой женщины существует риск развития врождённых аномалий у плода, обусловленных спорадически возникшими мутациями, поэтому крайне сложно дифференцировать причину таких аномалий плода у беременных с ОМЛ и их связь с химиотерапией. Некоторые схемы полихимиотерапии (например, цитарабин, доксорубин, этопозид) не обладают тератогенным действием даже при применении в I триместре. Во II и III триместрах возможно проведение схем лечения с цитарабином и доксорубином под строгим контролем за состоянием плода и наблюдением за развитием конечностей. В исследовании французских авторов ни у одного из новорождённых, матерям которых проводили химиотерапию во II и III триместрах, не были обнаружены врождённые аномалии. В зависимости от интенсивности полихимиотерапии и применяемых химиопрепаратов 25% беременностей заканчиваются неразвивающейся беременностью в I триместре, и в 13% происходит антенатальная гибель плода во II и III триместрах. Синдром внутриутробной задержки развития плода и преждевременные роды происходят чаще всего – в 40 - 50% случаев. Для индукции ремиссии у беременных женщин с ОМЛ применяют комбинации препаратов, способствующие восстановлению функции костного мозга с минимальным числом побочных эффектов и относительно мягкой миелосупрессией, что позволяет пролонгировать беременность до срока родоразрешения. При отсутствии эффекта от терапии, направленной на индукцию ремиссии, лечение продолжают во время беременности до исчезновения бластных клеток и восстановления костного мозга. Самыми распространёнными осложнениями полихимиотерапии являются инфекционные процессы различной локализации, тошнота, рвота, панцитопения, поэтому всем беременным проводится поддерживающая терапия. Нейтропения, например, проявляется высоким риском развития бактериальной и грибковой инфекций, требующих применения антибиотиков широкого спектра действия. Анемия и тромбоцитопения диктуют необходимость проведения трансфузионной терапии компонентами крови для профилактики кровотечения; при некоторых состояниях, в частности при нейтропеническом энтероколите, проводится парентеральное питание. Оперативное родоразрешение (кесарево сечение) производится только после достижения гематологической ремиссии, то есть восстановления показателей крови, при отсутствии инфекционных осложнений и после восстановления костного мозга после проведённого лечения. У этих пациенток родоразрешение необходимо проводить перед следующим курсом полихимиотерапии для избежания миелосупрессии у новорождённого. В случае

диагностики заболевания в поздние сроки беременности перед врачом стоит сложный выбор между экстренным родоразрешением у женщины с развернутой клинической картиной ОМЛ и началом лечения во время беременности. Однако применение полихимиотерапии с целью достижения ремиссии заболевания ограничено сроками родоразрешения, так как она не проводится непосредственно перед родами и должна быть закончена за несколько недель до них.

Однако все перечисленные методы лечения противопоказаны для использования во время беременности, поэтому консолидация ремиссии должна быть отложена до послеродового периода. Особую значимость во время беременности имеет острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) в связи с высокой частотой развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Для лечения ОПЛ вне беременности применяют химиотерапию (антрациклин), а также ретиноиды – полный трансизомер ретиноевой кислоты – АТРА. Индукция ремиссии ОМЛ с помощью АТРА значительно уменьшает риск кровотечения, вызванного коагулопатией, характерной для этого вида лейкоза. Однако известно, что ретиноиды обладают тератогенным эффектом (ретиноидная эмбриопатия), поэтому применение их в I триместре беременности противопоказано. В литературе имеются немногочисленные противоречивые данные о назначении АТРА во время беременности. Есть сообщение о лечении АТРА в I триместре беременности и отсутствии врождённых аномалий развития у новорождённого, в других наблюдениях сообщается о многочисленных побочных эффектах препарата – от плодовой аритмии до преждевременных родов. В другом исследовании при сравнении содержания АТРА в пуповинной крови и сыворотке новорождённых было выявлено, что в сыворотке

детей препарат отсутствовал. Единого мнения о применении АТРА во время беременности нет, однако все исследователи рекомендуют начинать лечение и химиотерапию со II или III триместра. Если заболевание выявлено в поздние сроки беременности и планируется оперативное родоразрешение до начала лечения, необходимо уделить особое внимание исследованию параметров системы гемостаза. Это связано с тем, что для ОМЛ характерно раннее развитие геморрагического синдрома в результате диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, часто приводящего к летальным исходам. Именно поэтому проведение хирургического вмешательства у женщин ОМЛ без лечения представляет собой очень высокий риск развития тяжёлого коагулопатического кровотечения.

Выводы

Около 75% женщин достигают полной ремиссии остро миелобластного лейкоза во время беременности, но общая выживаемость при этом не увеличивается. Молодые пациентки, в том числе беременные, имеют благоприятный прогноз, для 40–50% пациенток до 40 лет характерна длительная безрецидивная выживаемость, однако около 10–15% пациенток с ОМЛ полностью рефрактерны к лечению и имеют неблагоприятный прогноз. Несмотря на то, что лечение лейкоза во время беременности представляет собой серьёзную проблему для врачей, и хотя этот конкретный опыт был ограничен только одним пациентом, успешный результат предполагает, что лечение беременности у пациентов должно быть индивидуализировано и основанное на балансе между относительными рисками и выгодами для пациента и плода.

Литература:

Ссылка на книгу:

1. Leonova E.V., Chanturiya A.V., Vismont F.I. Uchebnoe posobie, «Vyisheyshaya shkola», 2015; 985(6):2230-3.

Ссылки в интернете:

2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65939/#CDR0000257990__36
3. <http://www.dissercat.com/content/kliniko-diagnosticheskoe-znachenie-geneticheskikh-anomalii-pri-programmnom-lechenii-ostrogo->
4. <http://www.practical-oncology.ru/arh040/08.pdf>