

## БЕРЕМЕННОСТЬ И ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

## PREGNANCY AND ONCOHEMATOLOGY

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-220-228>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-220-228>

### Особенности ведения беременности у больных с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями: обзор литературы и описание клинического наблюдения

### Pregnancy Management in Patients with Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms: A Literature Review and Case Report

*К.Т. Погосян*<sup>1</sup>, *А.Л. Меликян*<sup>1</sup>,  
*Е.А. Гилязитдинова*<sup>1</sup>, *И.Н. Суборцева*<sup>1</sup>,  
*Ж.В. Трацевская*<sup>1</sup>, *Е.С. Полушкина*<sup>1,2</sup>,  
*Е.Е. Суднева*<sup>2</sup>, *Е.А. Киценко*<sup>1,3</sup>

*K.T. Poghosyan*<sup>1</sup>, *A.L. Melikyan*<sup>1</sup>,  
*E.A. Gilyazitdinova*<sup>1</sup>, *I.N. Subortseva*<sup>1</sup>,  
*Z.V. Tratsevskaya*<sup>1</sup>, *E.S. Polushkina*<sup>1,2</sup>,  
*E.E. Sudneva*<sup>2</sup>, *E.A. Kitsenko*<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

<sup>1</sup> National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ул. Академика Опарина, д. 4, Москва, Российская Федерация, 117997

<sup>2</sup> VI Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4 Akademika Oparina ul., Moscow, Russian Federation, 117997

<sup>3</sup> Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, ул. Ленская, д. 15, Москва, Российская Федерация, 129327

<sup>3</sup> AK Eramishantsev Municipal Clinical Hospital, 15 Lenskaya ul., Moscow, Russian Federation, 129327

## РЕФЕРАТ

## ABSTRACT

Миелопролиферативные новообразования (МПН) объединяют ряд хронических онкогематологических клональных заболеваний, характеризующихся избыточной пролиферацией клеток миелоидного ряда и/или избыточным фиброзом костного мозга. Хотя МПН обычно диагностируют у людей старше 60 лет, эта патология все чаще выявляется в молодом возрасте. Нередко в практике врача встречаются беременные молодые пациентки с Rh-негативными МПН. И беременность, и Rh-негативные МПН характеризуются гиперкоагуляцией, увеличивающей риск развития тромботических осложнений и других нежелательных явлений, связанных с плацентарной недостаточностью. В лечении беременных с МПН используется антиагрегантная (аспирин) и антикоагулянтная терапия (низкомолекулярный гепарин), эритроцитаферез или кровопускание; при необходимости циторедукции назначаются препараты интерферона-α. В статье приводится собственное клиническое наблюдение ведения и исхода четырех беременностей у пациентки с маскированной формой истинной полицитемии, протекавшей с тромбозами в системе портальной вены, портальной гипертензией, спленомегалией, варикозным расширением вен пищевода и дна желудка.

Myeloproliferative neoplasms (MPNs) refer to a range of chronic oncohematologic clonal diseases characterized by excessive proliferation of myeloid lineage cells and/or excessive fibrosis of the bone marrow. Although MPNs are commonly diagnosed in subjects over 60 years of age, it is now increasingly detected at a young age. It is not uncommon for practitioners to encounter young pregnant patients with Ph-negative MPNs. Both pregnancy and Ph-negative MPNs are characterized by hypercoagulation increasing the risk of thrombotic complications and other adverse events associated with placental insufficiency. Pregnant MPN patients are treated with antiaggregants (aspirin) and anticoagulants (low molecular weight heparin), erythrocytapheresis or bloodletting; interferon-α is used if cytoreduction is required. This paper reports a case of management and outcomes of four pregnancies in a patient with masked polycythemia vera marked by portal vein thrombosis, portal hypertension, splenomegaly as well as esophageal and gastric fundus varices. Her first pregnancy ended in miscarriage at the early stage of gestation, her second pregnancy resulted in a premature birth, whereas her third and fourth pregnancies were successful — she delivered full-term babies. During all pregnancies, the patient received interferon-α.

ка. Первая беременность закончилась выкидышем на раннем сроке гестации, вторая — рождением одного недоношенного ребенка, третья и четвертая — рождением доношенных детей. Во время всех беременностей пациентка получала интерферон- $\alpha$ .

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** миелопролиферативное новообразование, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, беременность, осложнения беременности, интерферон- $\alpha$ .

**Получено:** 18 августа 2025 г.

**Принято в печать:** 5 марта 2026 г.

*Для переписки:* Кристина Теймуразовна Погосян, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(916)195-90-20; e-mail: poghosyan.kristina@yahoo.com

*Для цитирования:* Погосян К.Т., Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А. и др. Особенности ведения беременности у больных с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями: обзор литературы и описание клинического наблюдения. Клиническая онкогематология. 2026;19(2):220–8. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-220-228.

**KEYWORDS:** myeloproliferative neoplasm, essential thrombocythemia, polycythemia vera, pregnancy, pregnancy complications, interferon- $\alpha$ .

**Received:** August 18, 2025

**Accepted:** March 5, 2026

*For correspondence:* Kristina Teimurazovna Poghosyan, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(916)195-90-20; e-mail: poghosyan.kristina@yahoo.com

*For citation:* Poghosyan K.T., Melikyan A.L., Gilyazitdinova E.A., et al. Pregnancy Management in Patients with Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms: A Literature Review and Case Report. Clinical oncohematology. 2026;19(2):220–8. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-220-228.

## ВВЕДЕНИЕ

Миелопролиферативные новообразования (МПН) — это клональные заболевания, связанные с приобретенными соматическими мутациями в гемопоэтических стволовых клетках [1]. Согласно классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2024) и Международной консенсусной классификации (ИСС), классические Rh-негативные МПН, а именно эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), истинная полицитемия (ИП) и первичный миелофиброз (ПМФ), входят в группу хронических миелопролиферативных неоплазий [1–3]. Характерной особенностью данных опухолей является высокая частота микроциркуляторных, геморрагических и тромбоэмболических осложнений, которые наряду с повышенным риском развития лейкозной и фиброзной трансформации служат основной причиной смертности пациентов. Медиана общей выживаемости больных ИП и ЭТ составляет 15 и 18 лет соответственно, а в возрасте 40 лет и моложе соответствующие показатели достигают 35 и 37 лет [4].

Заболеваемость классическими Rh-негативными МПН составляет 6–9 случаев на 100 000 населения с пиковой частотой в возрасте 50–70 лет [5, 6]. В литературных обзорах ряда авторов показано, что пациенты в возрасте до 40 лет составляют всего 2–8 % всех случаев МПН, однако результаты недавних исследований демонстрируют более высокую долю ( $\leq 20$  %) молодых, в первую очередь с ЭТ и ИП [7, 8].

Патогенетические драйверные мутации при МПН возникают на уровне стволовых клеток и приводят к стойкой активации гена *JAK-STAT* и индукции мутантного фенотипа МПН, управляемого *JAK2/CALR/MPL* [9].

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ Rh-НЕГАТИВНЫХ МПН

Беременность, равно как и МПН, ассоциируется с высокой вероятностью возникновения тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Увеличение частоты таких осложнений при сочетании МПН и беременности представляет серьезную опасность как для матери, так и для плода. Следует отметить, что и при нормально протекающей беременности у здоровых женщин возможно развитие различных нежелательных явлений. Так, общий риск самопроизвольного выкидыша ( $\leq 20$ -й недели) при нормальной беременности составляет около 11 % [10]. Этот показатель коррелирует с возрастом: в 20–24 года он равен 8,9 %, 45 лет и старше — 74,7 %, причем в возрасте 40 лет и более половина беременностей заканчивается выкидышем. У здоровых женщин до 35 лет частота родового тромбоза глубоких вен составляет около 0,62 случая на 1000 беременностей, а послеродового — около 0,3. Эти показатели увеличиваются 2 раза у женщин старше 35 лет [11, 12].

В последние годы рядом авторов, изучавших течение беременности на фоне МПН, было показано, что за 30 лет количество нежелательных исходов беременности на фоне Rh-негативных МПН уменьшилось, а число рожденных детей — увеличилось. Это, по мнению авторов, связано с углубленным пониманием особенностей патогенеза опухоли и ее течения во время беременности. В некоторых работах [13–16] частота разрешения беременности живым плодом (живорождение) составила 69–74 %. Осложнения беременности возникли у половины женщин, причем наиболее частым был самопроизвольный выкидыш,

**Таблица 1.** Критерии риска развития осложнений беременности при МПН

Стратификация риска	Факторы риска
Беременность с высоким риском ( $\geq 1$ фактора риска)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Предшествующий венозный или артериальный тромбоз у матери вне зависимости от связи с предыдущими беременностями</li> <li>● Предшествующие кровотечения как осложнение основного заболевания (МПН) и вне связи с предыдущими беременностями (показание к назначению циторедуктивной терапии, но не низкомолекулярных гепаринов)</li> <li>● Микроциркуляторные нарушения (эритро-мелалгия, головная боль, головокружение, снижение слуха, нарушение зрения)</li> <li>● Наличие <math>\geq 2</math> наследственных факторов тромбофилии (мутация в гене FV Лейден, мутации G20210A в гене протромбина II, мутации в гене <i>MTHFR</i> — наследственная гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С и/или приобретенные формы тромбофилии, чаще АФС)</li> <li>● Осложнения предшествующей беременности, которые могли быть вызваны основным заболеванием:               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ кровотечения до и после родов</li> <li>■ тяжелая преэклампсия, требующая экстренного родоразрешения на сроке <math>&lt; 34</math> нед.</li> <li>■ идиопатическое невынашивание беременности в I триместре (<math>\geq 3</math> выкидышей)</li> <li>■ задержка роста плода</li> <li>■ внутриутробная смерть или мертворождение (при отсутствии другой причины)</li> <li>■ отслойка плаценты, признаки плацентарной дисфункции</li> </ul> </li> <li>● Стойкий гипертромбоцитоз (<math>&gt; 1500 \times 10^9/\text{л}</math>) до или во время беременности</li> <li>● Возраст <math>&gt; 35</math> лет</li> <li>● Сахарный диабет или артериальная гипертензия, требующие лечения</li> </ul>
Беременность с низким риском	Факторы риска отсутствуют

АФС — антифосфолипидный синдром; МПН — миелопролиферативное новообразование.

в основном в I триместре. Риск развития осложнений, связанных с беременностью, был выше при ИП. Шведская группа исследователей показала, что у женщин с МПН большинство беременностей, достигших 22–28 нед., закончилось своевременным рождением живого ребенка (99 %) [17].

Вопрос о значении драйверных мутаций в развитии и исходе осложнений беременности остается спорным. F. Passamonti и соавт. [18], L. Melillo и соавт. [18] отметили связь между мутацией в гене *JAK2* и осложнениями беременности, в частности с потерей плода. В то же время D. Maze и другие исследователи не нашли подтверждения негативной роли мутации в гене *JAK2* в развитии указанных выше осложнений [14–16, 20]. В. Sokołowska и M. Sobas, изучив течение 106 беременностей при МПН, пришли к выводу, что мутация в гене *JAK2* не влияет на частоту нежелательных явлений в I триместре беременности, но двукратно увеличивает количество осложнений во II триместре [21].

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С МПН

Согласно литературным данным, среди Ph-негативных МПН при беременности абсолютное большинство случаев ( $< 70$  %) приходится на ЭТ [17]. Течение беременности при остальных МПН изучено недостаточно из-за небольшого числа клинических исследований. Публикации о течении беременности у больных ЭТ, ИП и, реже, ПМФ в основном носят описательный и ретроспективный характер [16, 21].

Для определения лечебных мероприятий у беременных пациенток с МПН необходима стратификация на группы высокого и низкого риска [22–24]. В табл. 1 представлены основные критерии риска развития осложнений с учетом статуса заболевания и акушерского анамнеза.

R. Bauersachs и соавт. к дополнительным факторам риска также относят курение, наличие варикозной болезни нижних конечностей, ожирение [25].

Европейские и российские рекомендации отличаются друг от друга незначительно и используют терапевтические подходы, учитывающие степень риска развития осложнений беременности [26]. В частности, комплекс лечебных мероприятий включает следующее: назначение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (отменяется в случае геморрагических осложнений), у больных ИП с уровнем гематокрита выше 45 % рекомендуются курсы кровопускания и назначение низкомолекулярного гепарина (НМГ) в профилактической дозе в течение 6 нед. после родоразрешения. Беременным, относящимся к группе высокого риска, с I триместра показано применение НМГ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой до родоразрешения. Препаратом выбора во время беременности при количестве тромбоцитов в крови более  $1500 \times 10^9/\text{л}$  является рекомбинантный интерферон- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ), не оказывающий отрицательного влияния на плод [26]. Следует избегать использования гидроксимочевины, бусульфана и анагрелида из-за потенциальной тератогенности, особенно в I триместре беременности. Анагрелид не следует применять во время всего срока беременности, т. к. он проникает через плацентарный барьер и вызывает тромбоцитопению у плода. По мнению членов Европейской сети по изучению лейкозов (ELN), назначение гидроксимочевины во время беременности является спорным вопросом [26].

Лечебная тактика Итальянского общества гематологов несколько отличается от вышеизложенной. В частности, рекомендуется назначение ИФН- $\alpha$  при тромбогеморрагических осложнениях до и во время беременности, при уровне тромбоцитов выше  $1000 \times 10^9/\text{л}$ , наличии врожденной тромбофилии и при сердечно-сосудистых заболеваниях [19]. Основные отличия рекомендаций Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN) следующие:

- исключение из группы высокого риска таких факторов, как количество тромбоцитов, возраст пациентки и наличие сопутствующих заболеваний;
- у всех женщин с ИП уровень гематокрита должен поддерживаться ниже показателей

гестационного диапазона (< 41 % в I триместре, < 38 % — во II, < 39 % — в III);

- в связи с отсутствием убедительных данных по безопасности применение пегилированного ИФН- $\alpha$ -2a при беременности нежелательно. Допускается использование данного препарата лишь при наличии в анамнезе выкидышей, преэклампсии, неконтролируемого лейкоцитоза/тромбоцитоза, а также в случаях, когда польза превышает потенциальный риск для плода [27].

В соответствии с российскими рекомендациями, разработанными совместно с акушерами-гинекологами, при беременности на фоне МПН лечебные мероприятия рекомендуется начинать с циторедуктивной терапии при уровне тромбоцитов выше  $600 \times 10^9/\text{л}$ , в т. ч. если противоопухолевое лечение проводилось еще до беременности. Препаратом выбора является ИФН- $\alpha$  (табл. 2) [13, 15–17, 19, 21, 28].

A. Gangat и A. Tefferi в своем обзоре предложили отличный от общепринятой модели алгоритм ведения беременных с ЭТ и ИП [14]. Пациентки были стратифицированы в группы риска развития тромботических осложнений по тому же принципу, что и вне беременности (при ЭТ — критерии шкалы R-IPSET, при ИП — в зависимости от наличия тромбозов в анамнезе). В частности, в группе низкого риска ацетилсалициловая кислота рекомендуется пациентам с ЭТ при наличии мутации в гене *JAK2* или сердечно-сосудистых факторов риска; при отсутствии мутации в гене *JAK2* или гипертромбоцитоза — наблюдение. У пациентов с гипертромбоцитозом и количеством тромбоцитов более  $1000 \times 10^9/\text{л}$  необходимо исключить приобретенный синдром фон Виллебранда, а при его наличии следует избегать приема ацетилсалициловой кислоты. У пациентов с ИП помимо назначения ацетилсалициловой кислоты рекомендуется флеботомия (контроль уровня гематокрита < 45 %). Циторедуктивная терапия ИФН- $\alpha$  является обязательной для всех пациентов с ЭТ и ИП высокого риска с тромбозами в анамнезе. Допускается назначение ИФН- $\alpha$  и в группе низкого риска, но при плохом контроле уровня гематокрита, при выраженной спленомегалии или повторной потере плода. При венозных тромбоэмболических осложнениях (ВТЭО) вместо ацетилсалициловой кислоты назначают НМГ в терапевтической дозе, при этом терапия прерывается за 24 ч до родоразрешения путем кесарева сечения или применения эпидуральной анестезии. Для снижения риска кровотечения, связанного с использованием эпидуральной анестезии, прием ацетилсалициловой кислоты следует прекратить за 3 дня до родов при наличии гипертромбоцитоза. В послеродовой период пациенткам с тромбозом в анамнезе рекомендуется в течение 6–8 нед. принимать ацетилсалициловую кислоту, ИФН- $\alpha$ , а также НМГ в терапевтической дозе, при необходимости назначают флеботомию. Профилактическое введение НМГ в послеродовой период, как правило, не применяется.

**Ацетилсалициловая кислота** в низкой дозе является наиболее часто используемым препаратом во всех описанных случаях беременности и МПН. Риск потенциального увеличения количества

Таблица 2. Терапия МПН при беременности

Стратификация риска	Терапия
Беременность с низким риском	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Целевой уровень гематокрита при ИП должен быть <math>\leq 45\%</math></li> <li>• Ацетилсалициловая кислота 50–100 мг в сутки</li> <li>• НМГ в профилактической дозе до 6–8 нед. после родов</li> </ul>
Беременность с высоким риском	<p>К перечисленным для группы низкого риска мероприятиям добавляются:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• совместное ведение гематологом и акушером</li> <li>• при тромбозах, применении антикоагулянтной терапии либо наличии тяжелых осложнений при беременности в анамнезе: НМГ на протяжении всей беременности (отменить ацетилсалициловую кислоту при кровотечениях)</li> <li>• тщательный мониторинг показателей гемограммы, назначение ИФН-<math>\alpha</math> при уровне тромбоцитов <math>&gt; 600 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>• при кровотечениях назначение ацетилсалициловой кислоты противопоказано</li> </ul>

ИФН- $\alpha$  — интерферон- $\alpha$ ; ИП — истинная полицитемия; НМГ — низкомолекулярный гепарин.

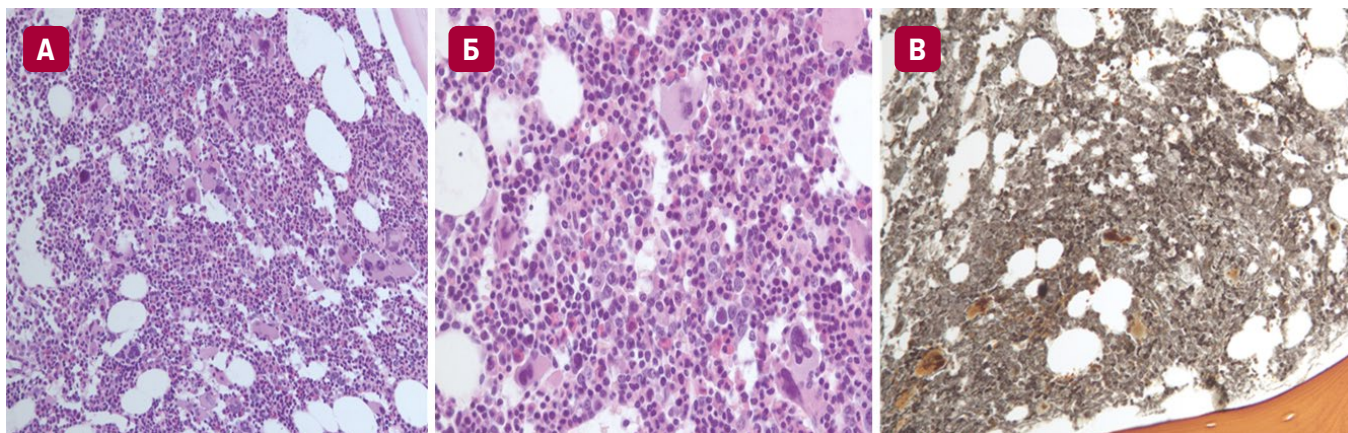
врожденных аномалий плода после ее применения на ранних сроках беременности представляется необоснованным [29]. В большинстве публикаций, посвященных вопросам беременности на фоне МПН, отмечается скорее положительное влияние ацетилсалициловой кислоты на исход беременности, при этом особое внимание акцентируется на течении беременности при ИП [13, 20, 30, 31].

**НМГ.** При наличии показаний к антикоагулянтной терапии (тромбозы в анамнезе) во время беременности целесообразно перейти на терапевтические дозы НМГ. Однако при указании на тромботические осложнения в анамнезе, включая эстроген-обусловленные, тромбофилии высокого риска с семейным анамнезом тромбоза или без такового, и при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (первые 12 нед.), НМГ могут назначаться в профилактической дозе [32].

**ИФН- $\alpha$**  эффективно контролирует тромбоцитоз, не обладая лейкозогенными или тератогенными свойствами [33–35], и может рассматриваться как препарат первой линии циторедуктивной терапии. При наличии показаний к назначению циторедуктивной терапии до беременности, невозможности поддерживать гематокрит на уровне менее 45 % с помощью флеботомии, гипертромбоцитозе на фоне приобретенного синдрома фон Виллебранда и у пациенток с осложненным акушерским анамнезом целесообразно назначение препаратов ИФН- $\alpha$  [23, 32].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У пациентки М.Ж., 1987 года рождения, с 2012 г. в клиническом анализе крови выявлялся тромбоцитоз, а с 2015 г. стала беспокоить боль в левой половине живота. В связи с первичным бесплодием в 2017 г. планировалось выполнение ЭКО. При первичном осмотре выявлена спленомегалия, что послужило осно-



**Рис. 1.** Гистологическое исследование костного мозга у пациентки М.Ж. в дебюте заболевания. (А, Б) Увеличение клеточности костного мозга обусловлено расширением трех ростков миелопоэза; мегакариоциты располагаются разрозненно в виде рыхлых кластеров (до 4–5 клеток), разного размера, с гиперлобулярными ядрами; присутствуют клетки с кольцевидными ядрами, крупные ЭТ-подобные формы. Расширенный эритроидный росток представлен рыхлыми и «рассыпающимися» скоплениями эритрокариоцитов нормобластического ряда с признаками омоложения, отмечается увеличение количества мегалобластоидных форм эритрокариоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, (А)  $\times 200$ , (Б)  $\times 400$ . (В) При гистохимическом исследовании степень ретикулинового фиброза стромы MF-0 на большом протяжении. Окраска по Гомори,  $\times 200$

**Fig. 1.** Histological examination of the bone marrow at disease onset in female patient M.Zh. (A, B) Hypercellularity of the bone marrow due to the expansion of three myelopoietic lineages; scattered megakaryocytes of various sizes with hyperlobated nuclei form loose clusters (up to 4–5 cells); there are cells with ring-shaped nuclei and large ET-like formations. Expanded erythroid lineage with loose and “scattering” clusters of normoblast erythrocytes with a number of less mature cells, increasing number of megaloblastoid forms of erythrocytes. H&E stain, (A)  $\times 200$ , (B)  $\times 400$ . (C) In the histochemical study, stroma reticulin fibrosis MF-0 over a long length. Gomori stain,  $\times 200$

ванием для полного обследования. В общем анализе крови (ОАК) эритроциты составляли  $5,25 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 141 г/л, гематокрит — 43,6 %, тромбоциты —  $457 \times 10^9/л$ , лейкоциты —  $7,69 \times 10^9/л$ . По данным УЗИ брюшной полости: селезенка  $227,1 \times 76,4$  мм (норма  $110 \times 45$  мм), воротная вена 15,7 мм (норма 9–14 мм); в брюшной полости визуализировалась развитая сеть извитых нерасширенных вен. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня лактатдегидрогеназы (464 ЕД/л), остальные показатели были в пределах нормы. В коагулограмме фактор Виллебранда составил 142 %, гомоцистеин — 12,3 мкмоль/л, активность фактора Виллебранда — 98 %, фибриноген — 1,87 г/л; D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс по Квику, антитромбин III, протеины С и S в пределах нормы. Анализ полиморфизма генов тромбофилии выявил мутацию FV Лейден, *PAI-1* и *MTHFR* в гетерозиготном состоянии. При молекулярно-генетическом исследовании определялась мутация V617F в гене *JAK2* в 20 % клеток в препарате. Клетки с мутациями W515L/K в гене *MPL* и экзона 9 гена *CALR* не обнаружены.

С диагностической целью 10.06.2017 г. выполнена трепанобиопсия, при морфологическом исследовании костного мозга в дебюте заболевания диагностировано неклассифицируемое МПН, без уточнения нозологической принадлежности (рис. 1).

С августа 2017 г. начато лечение ИФН  $\alpha$ -2b по 3 млн МЕ подкожно через день, ацетилсалициловой кислотой в дозе 50 мг в сутки. Переносимость ИФН  $\alpha$ -2b была удовлетворительной.

При повторном обращении через полгода у пациентки была констатирована первая беременность. При УЗИ выявлены посттромботические изменения

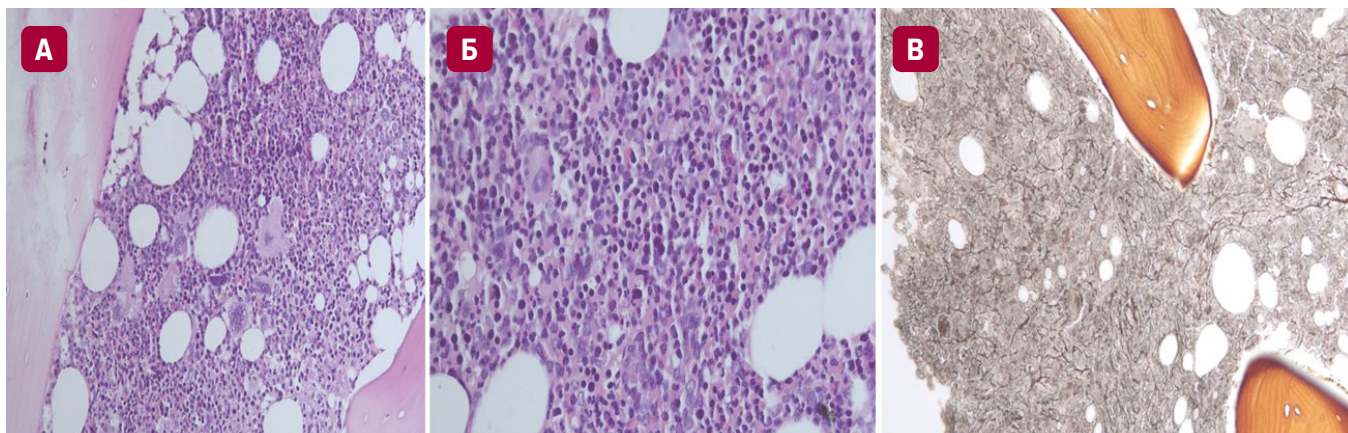
селезеночной вены, расширение вен дна желудка. Рекомендована консервативная терапия. Первая беременность закончилась выкидышем на 6-й неделе. Пациентка продолжила лечение: ИФН  $\alpha$ -2b 3 млн МЕ подкожно через день, эноксапарин натрия по 0,4 мл 2 раза в сутки и кардиомагнил 75 мг в сутки.

Через 2 года после начала циторедуктивной терапии выполнено обследование с целью определить нозологический вариант МПН. В клиническом анализе крови: гемоглобин — 131 г/л, эритроциты —  $4,93 \times 10^{12}/л$ , гематокрит — 38,5 %, лейкоциты —  $5,77 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $228 \times 10^9/л$ ; лейкоформула без изменений. Показатели биохимического исследования крови, коагулограмма были в пределах нормы. Клетки с мутацией V617F в гене *JAK2* составляли 11 % от общего числа клеток в препарате. Морфологическая картина костного мозга соответствовала ИП, маскированной форме (рис. 2).

По данным УЗИ органов брюшной полости печень умеренно увеличена, воротная вена — 15 мм, селезеночная вена — 10 мм, селезенка —  $223 \times 76$  мм; в проекции поджелудочной железы визуализировались расширенные мезентериальные сосуды (коллатерали).

При фиброзофагогастроуденоскопии (ФЭГДС) в просвете пищевода и в кардии варикозные вены не определялись, но в области дна желудка визуализировались 2–3 варикозных узла, наиболее крупный — до 1 см в диаметре.

Таким образом, в апреле 2019 г. с учетом клинической картины, показателей периферической крови, морфологических особенностей костного мозга был поставлен диагноз: ИП, маскированная форма, протекающая с абдоминальными тромбозами и выраженной спленомегалией. Ответ на терапию



**Рис. 2.** Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга у пациентки М.Ж. в процессе противоопухолевого лечения. (А, Б) Костномозговые полости содержат гиперклеточный костный мозг (относительно возрастной нормы), обусловленный расширением трех ростков миелопоэза. Мегакариоциты преимущественно располагаются разрозненно, разного размера, с гиперлобулярными ядрами; присутствуют отдельные клетки с кольцевидными ядрами. Расширенный эритроидный росток представлен «рассыпающимися» скоплениями эритрокариоцитов нормобластического ряда, значительная часть из них с признаками омоложения. Окраска гематоксилином и эозином, (А)  $\times 200$ , (Б)  $\times 400$ . (В) При гистохимическом исследовании степень ретикулинового фиброза стромы MF-1 на сохранных участках. Окраска по Гомори,  $\times 200$

**Fig. 2.** Histological examination of the bone marrow core biopsy sample of female patient M.Zh during chemotherapy. (A, B) Bone marrow cavities with hypercellular bone marrow (in context of the age norm) due to the expansion of three myelopoietic lineages. Megakaryocytes of various sizes with hyperlobated nuclei are predominantly scattered; there are some cells with ring-shaped nuclei. Expanded erythroid lineage with loose and “scattering” clusters of normoblast erythrocytes with a considerable part of less mature cells. H&E stain, (A)  $\times 200$ , (B)  $\times 400$ . (C) In the histochemical study, stroma reticulin fibrosis MF-1 in intact areas. Gomori stain,  $\times 200$

ИФН  $\alpha$ -2b (по критериям ELN) отсутствовал, размеры селезенки — с незначительной положительной динамикой ( $216 \times 47$  мм). В то же время уровень аллельной нагрузки мутации в гене *JAK2* снизился с 20 до 11 %, отсутствовали признаки прогрессирования заболевания.

С учетом планировавшейся беременности и возможного тератогенного эффекта гидроксикарбамида рекомендовано продолжить введение ИФН  $\alpha$ -2b на фоне профилактической антитромботической терапии дезагрегантами.

Повторное обращение в ноябре 2019 г. в связи с наступлением второй беременности. Данная беременность ассоциировалась с высоким риском развития тромбгеморрагических осложнений, в связи с чем было продолжено лечение дезагрегантами, ИФН  $\alpha$ -2b и НМГ в профилактической дозе.

Во время второй беременности, на сроке 8–9 нед., возникло кровотечение из варикозно-расширенных вен фундального отдела желудка. На 3-й день рвоты с примесью крови пациентка была госпитализирована в стационар для дальнейшего лечения. Кровотечение было купировано консервативно. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гематолога, гинеколога, сосудистого хирурга. Продолжена антикоагулянтная терапия (эноксапарин натрия по 0,4 мл 2 раза в сутки в стационаре, далее — 0,6 мл в сутки), введение ИФН  $\alpha$ -2b по 3 млн МЕ через день.

В III триместре отмечались холестаза беременных и умеренная преэклампсия, в связи с чем ИФН  $\alpha$ -2b был отменен. Проведено срочное родовспоможение на сроке 35 нед. Родилась живая недоношенная девочка с массой тела 1575 г, ростом 44 см, оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. В послеродовой период

пациентке в течение 6 нед. проводилась терапия НМГ. Во время беременности показатели крови были в пределах референсных значений, коагулограмма в норме, D-димер повышался до характерных для беременности значений (в III триместре D-димер достигал максимального показателя — 1200 нг/мл), размеры селезенки без изменений ( $216 \times 47$  мм), новых тромбгеморрагических явлений не было (табл. 3). После родоразрешения пациентка не получала ИФН  $\alpha$ -2b, но продолжала прием антиагрегантов.

При плановом обследовании в октябре 2021 г. в ОАК тромбоциты составили  $378 \times 10^9$ /л, лейкоциты —  $7,87 \times 10^9$ /л, эритроциты —  $5,25 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 137 г/л, гематокрит — 43 %. Результаты биохимического исследования крови, коагулограммы были в пределах нормы. По данным УЗИ брюшной полости отмечались признаки подпеченочной портальной гипертензии, спленомегалия (селезенка  $213 \times 60$  мм). С ноября 2021 г. по март 2022 г. проводилась терапия гидроксимочевинной в дозе 1000 мг в сутки.

В марте 2022 г. пациентка вновь обратилась в НМИЦ гематологии в связи с третьей беременностью (I триместр). Гидроксимочевина была отменена, проводилась профилактическая противотромботическая терапия (антиагреганты: кардиомагнил; антикоагулянты: эноксапарин натрия). Третья беременность также протекала с высоким риском тромбгеморрагических осложнений, в связи с чем была возобновлена терапия ИФН  $\alpha$ -2b по 3 млн МЕ 3 раза в неделю.

Через месяц, на сроке беременности 10–11 нед., пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение с желудочным кровотечением в виде рвоты с кровью, без мелены. Антикоагулянты и антиагреганты были отменены, проводилась симпто-

**Таблица 3.** Динамика показателей гемограммы, размеров селезенки и уровня D-димера у пациентки М.Ж. с ИП в период беременности

Событие	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	ЈАК2, %	Селезенка, мм	D-димер, нг/мл
Дебют МПН	139	40,4	4,92	10,34	401	20,0	230 × 70	129
<b>Б1</b> Беременность 1	131	38,8	4,93	5,33	295	17,0	222 × 51	68
Диагноз ИП	136	38,4	5,01	4,28	212	11,0	216 × 47	123
<b>Б2</b> I триместр	125	35,7	4,62	5,47	202			216
II триместр	112	38,5	3,99	4,00	188		213 × 60	
III триместр	135	39,1	4,8	11,16	257			158
После 2-й беременности	137	43,0	5,25	7,87	378	13,5	200 × 53	1204
<b>Б3</b> II триместр	129		4,44	6,49	188			
III триместр	122	36,0	4,05	9,47	233		230 × 65	
После 3-й беременности	129	39,0	4,97	7,85	371		212 × 57	344
Через 2 года	134	39,0	4,77	7,08	359	14,0	215 × 58	
<b>Б4</b> I триместр	129	37,0	4,35	9,44	315			178
III триместр	106	34,6	4,24	7,60	203		218 × 85	724

Б1/2/3/4 — первая/вторая/третья/четвертая беременность; ИП — истинная полицитемия; МПН — миелопролиферативное новообразование.

матическая терапия. При выписке в ОАК тромбоциты составляли  $188 \times 10^9/л$ , лейкоциты —  $6,49 \times 10^9/л$ , эритроциты —  $4,44 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 129 г/л (см. табл. 3).

ФЭГДС при выписке показала наличие варикозного расширения вен дна желудка III типа II степени, без явных признаков угрозы кровотечения.

При дальнейшем динамическом наблюдении осложнения течения беременности не регистрировались. Роды состоялись на сроке 38 нед. 5 дней (плановые оперативные роды). Родилась доношенная девочка с массой тела 2398 г, ростом 47 см, оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов.

Послеродовой период протекал без осложнений. Для профилактики ВТЭО пациентка получала НМГ (эноксапарин натрия 0,4 мг в сутки) в течение 4 нед. Терапия ИФН  $\alpha$ -2b была продолжена.

Через 1,5 года после родов показатели ОАК и УЗИ брюшной полости без значимой динамики. Клетки с мутацией V617F в гене *JAK2* составляют 14 % от общего числа клеток в препарате. После обследования пациентка самостоятельно отменила ИФН, получала только антиагрегантную терапию кардиомагнилом 75 мг в сутки.

В декабре 2024 г. при очередном обследовании новые эпизоды тромбеморрагических осложнений не зафиксированы; показатели ОАК, коагулограммы и биохимического анализа крови соответствовали норме. По данным УЗИ брюшной полости размеры селезенки были без отрицательной динамики. Пациентке было рекомендовано лечение гидроксикарбамидом. Препарат принимала в течение 3 нед., отменила в связи с повторной беременностью, далее возобновила лечение ИФН  $\alpha$ -2b.

Четвертая беременность протекала без тромбеморрагических осложнений на фоне приема кардиомагнила и НМГ в профилактической дозе.

На сроке 37 нед. 5 дней состоялись экстренные оперативные роды в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек. Кровопотеря 750 мл, проводилась реинфузия аутоэритроцитов 250 мл. Родился доношенный мальчик с массой тела 3112 г, ростом 49 см, оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов.

Послеродовой период протекал без осложнений. Для профилактики ВТЭО назначены НМГ (эноксапарин натрия 0,4 мг в сутки) в течение 6 нед., препараты железа для коррекции анемии.

Пациентка продолжает наблюдение у гематолога по месту жительства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В доступной нам литературе, посвященной течению беременности у больных МПН, наиболее часто описываются пациентки с ЭТ, редко — с ИП и ПМФ.

Беременность на фоне МПН протекает с осложнениями, самыми частыми из которых являются угроза выкидыша в I триместре, преждевременные роды, преэклампсия, антенатальная гибель плода. Беременность при ИП протекает тяжелее, чем при ЭТ. Активный мониторинг, своевременная профилактика и лечение развившихся нежелательных явлений совместно с врачом-гематологом, акушером-гинекологом и (при необходимости) сосудистым хирургом позволяют благополучно завершить беременность родами в большинстве случаев. Для снижения вероятности развития различных осложнений беременность у пациенток с МПН целесообразно планировать заранее.

## УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** Authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**FUNDING.** This study received no external financial support.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно

международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

**Концепция и дизайн:** К.Т. Погосян, А.Л. Меликян.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** К.Т. Погосян, А.Л. Меликян, Е.А. Гилязитдинова, Е.С. Полушкина.

**Подготовка рукописи:** К.Т. Погосян.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**AUTHOR CONTRIBUTION.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

**Conception and design:** K.T. Poghosyan, A.L. Melikyan.

**Data collection and processing:** all authors.

**Research materials provision:** all authors.

**Data analysis and interpretation:** K.T. Poghosyan, A.L. Melikyan, E.A. Gilyazitdinova, E.S. Polushkina.

**Manuscript writing:** K.T. Poghosyan.

**Final approval of manuscript:** all authors.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** От пациентки получено письменное информированное согласие на публикацию.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Written informed consent for publication was obtained from the patient.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ 02.10.2025 г. (протокол № 190).

**ETHICS APPROVAL.** This study was approved by the local Ethics Committee of the National Research Center for Hematology 02.10.2025 (protocol #190).

## ORCID

К.Т. Погосян — <https://orcid.org/0009-0007-8021-9203>

А.Л. Меликян — <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Е.А. Гилязитдинова — <https://orcid.org/0000-0002-3883-185X>

И.Н. Суборцева — <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Ж.В. Трацевская — <https://orcid.org/0000-0003-2197-7358>

Е.С. Полушкина — <https://orcid.org/0000-0002-1945-0154>

Е.А. Киценко — <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28. doi: 10.1182/blood.2022015850.
- Khouri JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1599–613. doi: 10.1002/ajh.26008.

- Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020;189(4):625–34. doi: 10.1111/bjh.16453.
- Hultcrantz M, Ravn Landtblom A, Andréasson B, et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms — trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *J Intern Med*. 2020;287(4):448–54. doi: 10.1111/joim.13019.
- Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H, Ghanima W. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *Eur J Haematol*. 2017;98(1):85–93. doi: 10.1111/ejh.12788.
- Szuber N, Vallapureddy RR, Penna D, et al. Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. *Am J Hematol*. 2018;93(12):1474–84. doi: 10.1002/ajh.25270.
- Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):667–79. doi: 10.1182/blood-2016-10-695940.
- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708–12. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708.
- Bates SM, Ginsberg JS. Thrombosis in pregnancy: *Curr Opin Hematol*. 1997;4(5):335–43. doi: 10.1097/00062752-199704050-00007.
- Nelson SM, Greer IA. Thrombophilia and the Risk for Venous Thromboembolism during Pregnancy, Delivery, and Puerperium. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006;33(3):413–27. doi: 10.1016/j.ogc.2006.05.009.
- How J, Leiva O, Bogue T, et al. Pregnancy outcomes, risk factors, and cell count trends in pregnant women with essential thrombocythemia. *Leuk Res*. 2020;98:106459. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106459.
- Gangat N, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms and pregnancy: Overview and practice recommendations. *Am J Hematol*. 2021;96(3):354–66. doi: 10.1002/ajh.26067.
- Randi ML, Bertozzi I, Rumi E, et al. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2014;89(3):306–9. doi: 10.1002/ajh.23635.
- Alimam S, Bewley S, Chappell LC, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol*. 2016;175(1):31–6. doi: 10.1111/bjh.14289.
- Landtblom AR, Andersson TML, Johansson ALV, et al. Pregnancy and child-birth outcomes in women with myeloproliferative neoplasms—a nationwide population-based study of 342 pregnancies in Sweden. *Leukemia*. 2022;36(10):2461–7. doi: 10.1038/s41375-022-01688-w.
- Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood*. 2007;110(2):485–9. doi: 10.1182/blood-2007-01-071068.
- Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol*. 2009;84(10):636–40. doi: 10.1002/ajh.21504.
- Maze D, Kazi S, Gupta V, et al. Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912666. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12666.
- Sokolowska B, Sobas M. Pregnancy outcomes in patients with Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms — PALG (Polish Adult Leukemia Group) a recent, extended retrospective analysis [abstract]. Abstract EP1121 presented at: December 6, 2020; EHA Library.
- Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2009;82(5):350–3. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01214.x.
- Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелолиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.). Клиническая онкогематология. 2024;17(3):291–334. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334. [Melikyan A.L., Subortseva I.N., Kovrigina A.M., et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2024). *Clinical oncohematology*. 2024;17(3):291–334. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334. (In Russ)]
- Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K. Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(9):697–706. doi: 10.1080/17474086.2018.1506325.
- Bauersachs R, Dudenhausen J, Faridi A, et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost*. 2007;98(12):1237–45. doi: 10.1160/TH07-05-0329.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761–70. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8436.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myeloproliferative Neoplasms Version 1.2025. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines> (accessed 03.12.2025).
- Lapoirie J, Contis A, Guy A, et al. Management and outcomes of 27 pregnancies in women with myeloproliferative neoplasms. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(1):49–56. doi: 10.1080/14767058.2018.1484097.

29. Nørgård B, Puhó E, Czeizel AE, et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: A population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):922–3. doi: 10.1016/j.ajog.2004.10.598.
30. Gangat N, Singh A, Ilyas R, et al. Aspirin therapy is associated with a lower risk of pregnancy loss in both JAK2- and CALR-mutated essential thrombocythemia—A Mayo Clinic study of 200 pregnancies. *Am J Hematol.* 2024;99(10):1862–9. doi: 10.1002/ajh.27416.
31. Wille K, Brouka M, Bernhardt J, et al. Outcome of 129 Pregnancies in Polycythemia Vera Patients: A Report of the European LeukemiaNET. *HemaSphere.* 2023;7(5):e882. doi: 10.1097/HS9.0000000000000882.
32. How J, Hobbs G. Pregnancy: MPN management before, during, and after pregnancy. *Hematology.* 2024;2024(1):541–6. doi: 10.1182/hematology.2024000578.
33. Schrickel L, Heidel FH, Sadjadian P, et al. Interferon alpha for essential thrombocythemia during 34 high-risk pregnancies: outcome and safety. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(5):1481–91. doi: 10.1007/s00432-020-03430-4.
34. Vachhani P, Mascarenhas J, Bose P, et al. Interferons in the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Ther Adv Hematol.* 2024;15:20406207241229588. doi: 10.1177/20406207241229588.
35. Yazdani Brojeni P, Matok I, Garcia Bournissen F, Koren G. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod Toxicol.* 2012;33(3):265–8. doi: 10.1016/j.reprotox.2011.11.003.
-