

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У БЕРЕМЕННЫХ ПО ПРОТОКОЛУ ОЛЛ-2009

Treatment of acute lymphoblastic leukemia during pregnancy according to the ALL-2009 protocol

Троицкая В. В.¹, Паровичникова Е. Н.¹, Соколов А. Н.¹,
Кохно А. В.¹, Галстян Г. М.¹, Гаврилина О. А.¹, Фидарова З. Т.¹,
Лукьянова И. А.¹, Махиня С. А.¹, Латышкевич О. А.^{1,2},
Оленев А. С.³, Кузьмина Л. А.¹, Клясова Г. А.¹, Капорская Т. С.⁴,
Лاپин В. А.⁵, Сердюк О. Д.⁶, Чабаяева Ю. А.¹, Куликов С. М.¹,
Савченко В. Г.¹ и Российская группа по изучению острых
лейкозов

Troitskaya V. V.¹, Parovichnikova E. N.¹, Sokolov A. N.¹,
Kokhno A. V.¹, Galstyan G. M.¹, Gavrulina O. A.¹, Fidarova Z. T.¹,
Lukyanova I. A.¹, Makhinya S. A.¹, Latyshkevich O. A.^{1,2},
Olenev A. S.³, Kuzmina L. A.¹, Klyasova G. A.¹, Kaporskaya T. S.⁴,
Lapin V. A.⁵, Serdyuk O. D.⁶, Chabaeva Yu. A.¹, Kulikov S. M.¹,
Savchenko V. G.¹, and the Russian Acute Lymphoblastic Leukemia
Study Group

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

² ГБУЗ города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ ГБУЗ г. Москвы Филиал № 2 Городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴ ГБУЗ Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница

⁵ ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница»

⁶ ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края

¹ National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

² Center for Family Planning and Reproduction, Moscow, Russian Federation

³ Affiliate No. 2 of the Moscow Municipal Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation

⁴ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

⁵ Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

⁶ Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Введение. Диагностика острого лейкоза (ОЛ) во время беременности — крайне редкое событие, что ограничивает возможность проведения крупных проспективных исследований и сравнительных исследований по лечению этого заболевания у беременных. В 2009 г. Российская кооперированная группа по лечению ОЛ в рамках проспективного многоцентрового клинического исследования ОЛЛ-2009 приняла решение о возможности включения в исследование женщин, которым диагноз острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) был установлен на различных сроках беременности. Это позволило оценить прогностическое значение беременности на момент диагностики ОЛЛ и провести сравнительный анализ переносимости и эффективности терапии по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных.

Материалы и методы. С 2009 по 2017 год в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009 (идентификационный номер ClinicalTrials.gov NCT01193933) было включено 15 беременных в возрасте 18–41 года

ABSTRACT

Introduction. Acute leukemias are very rarely diagnosed during pregnancy, which makes large prospective or comparative studies of treatment of leukemias during pregnancy difficult. In 2009, the Russian Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group decided to include women diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) during various stages of pregnancy into the ALL-2009 prospective clinical study to determine the predictive role of pregnancy at diagnosis, and to estimate efficacy and tolerance of the ALL-2009 protocol in pregnant women.

Materials and methods. During the period of 2009–2017, 15 pregnant women with Ph-negative ALL aged 18–41 (median 28) years were enrolled in the multicenter clinical trial ALL-2009 (NCT number NCT01193933). Eleven women were treated at the National Research Center for Hematology in Moscow; the other four were treated in Russian regional hospitals.

In cases when ALL was diagnosed during the first trimester of pregnancy (n = 3), the pregnancy was terminated. If ALL was

(медиана 28 лет) с Ph-негативным ОЛЛ. Лечение 11 из 15 больных проводилось в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения России, остальных 4 больных — в региональных клиниках.

При диагностике ОЛЛ в I триместре беременность прерывали по медицинским показаниям ($n = 3$). При диагностике ОЛЛ на 34–40-й неделе беременности проводили родоразрешение до начала терапии ($n = 3$). При диагностике заболевания в II триместре и на более ранних сроках III триместра терапию проводили во время беременности ($n = 9$).

Был проведен сравнительный анализ выполнимости и токсичности химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных и у молодых (до 30 лет) больных ОЛЛ в целом. Проанализировано влияние беременности на момент диагностики ОЛЛ на результаты терапии, для чего была сформирована группа сравнения из 127 женщин фертильного возраста (16–50 лет, медиана — 28 лет), лечение которых проводилось в рамках этого протокола. Для сравнения и обсуждения полученных результатов был выполнен метаанализ доступных литературных источников. Поиск публикаций в PubMed осуществлялся по ключевым словам «acute lymphoblastic leukemia» и «pregnancy».

Результаты. При сравнительном анализе исходных клиничко-лабораторных характеристик беременных и небеременных больных ОЛЛ у беременных статистически достоверно чаще выявлялся Т-клеточный вариант ОЛЛ (53,3 и 26% соответственно), чем В-клеточный (46,7 и 69,3%, $p = 0,025$). В отношении большинства других параметров и в отношении распределения больных по группам риска различий не было.

Не было выявлено статистически значимых различий в продолжительности периодов нейтропении, в частоте и длительности интервалов (отклонений от протокола) в ходе индукции химиотерапии (ХТ) на фоне беременности в сравнении с общей популяцией больных ОЛЛ в возрасте до 30 лет. Однако у беременных в ходе первой фазы индукции ремиссии была выше потребность в трансфузиях компонентов крови, в частности концентрата тромбоцитов (77,8 и 46,6% случаев соответственно). При анализе результатов лечения показано, что наличие беременности на момент диагностики ОЛЛ не влияло на частоту достижения полной ремиссии (ПР) (86,7 и 85,8% соответственно). Не было выявлено также статистически достоверных отличий в частоте рефрактерных форм ОЛЛ (13,3 и 4,7% соответственно). Ранней смертности среди беременных не отмечено. При анализе долгосрочных результатов терапии также не найдено достоверных различий как в общей выживаемости (у женщин, которым ОЛЛ диагностирован во время беременности, — 58,6%, у небеременных женщин —

diagnosed at week 34–40 ($n = 3$), the baby was delivered before the beginning of therapy. If ALL was diagnosed during the second or early third trimester, the treatment was performed during pregnancy. We compared toxicity and tolerance of chemotherapy according to the ALL-2009 protocol in pregnant patients and in young (30 years and younger) ALL patients. We also compared the results of treatment of pregnant patients with the control group (127 women of fertile age: 16–50 years old, with a median of 28 years old) enrolled in the study. For discussion of the results, we did a meta-analysis of available publications (retrieved via PubMed using the keywords “acute lymphoblastic leukemia” and “pregnancy”).

Results. There was a significantly higher frequency of T-cell ALL than of B-cell ALL (53.3% vs 46.7% compared to 26% vs 69.3% in the control group, $p = 0.025$). Other than that, there were no significant differences in clinical or laboratory data between the groups. No significant differences were found in the duration of neutropenia, or in the duration and frequency of breaks in chemotherapy compared with other patients below 30 enrolled in the study. However, during the first remission induction phase, pregnant patients required blood transfusions, specifically platelets, at a higher rate (77.8% vs 46.6% of cases). Results of the treatment were similar regardless of pregnancy at the time of diagnosis (86.7% of complete remissions, vs 85.8% in the control group). Differences in the frequency of refractory leukemia (13.3% vs 4.7%) were not statistically significant. There were no cases of early mortality. Long-term results were also similar, both in terms of overall survival (58.6% vs 43.3% in the control group) and in terms of disease-free survival (46% vs 51%). Relapse probability was the same (49% vs 40.3%). Overall, the pregnant patients gave birth to 12 children (6 boys and 6 girls) at weeks 34–38 (median 35 weeks) of pregnancy. At the time of writing, all children are healthy and are developing in accordance with their age, which ranges from 2 years 1 month to 8 years 10 months (median 5 years and 2 months).

Conclusion. The results of the study suggest that pregnancy at the time of diagnosis with ALL did not affect either the short-term or the long-term results of therapy according to the ALL-2009 protocol. The acceptable level of toxicity of the low-dose cytostatic therapy for both the mother and the child makes it possible to use the ALL-2009 protocol in treatment of pregnant patients.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, pregnancy, chemotherapy

For citation: Troitskaya V. V., Parovichnikova E. N., Sokolov A. N., Kokhno A. V., Galstyan G. M., Gavrulina O. A., Fidarova Z. T., Lukyanova I. A., Makhinya S. A., Latyshkevich O. A., Olenev A. S., Kuzmina L. A., Klyasova G. A., Kaporskaya T. S., Lapin V. A., Serdyuk O. D., Chabaeva Yu. A., Kulikov S. M., Savchenko V. G.

Treatment of acute lymphoblastic leukemia during pregnancy according to the ALL-2009 protocol. Russian Journal of Hematology and

43,3%), так и в безрецидивной выживаемости (46 и 51% соответственно). Вероятность развития рецидива также была идентична (49 и 40,3% соответственно).

В общей сложности на сроке беременности 34–38 недель (медиана 35 недель) рождено 12 детей (6 мальчиков и 6 девочек). В настоящее время все они здоровы и развиваются соответственно возрасту, медиана которого составляет 5 лет и 2 месяца (от 2 лет и 1 месяца до 8 лет и 10 месяцев).

Заключение. По результатам данного исследования можно сделать вывод, что наличие беременности на момент диагностики ОЛЛ не оказало влияния не только на индукционные, но и на долгосрочные результаты терапии по протоколу ОЛЛ-2009. Приемлемая токсичность терапии, основанной на принципе постоянного низкодозного цитостатического воздействия, как для матери, так и для плода, позволяет полноценно реализовывать данный протокол у беременных женщин.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз; беременность; химиотерапия

Для цитирования: Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Соколов А. Н., Кохно А. В., Галстян Г. М., Гаврилина О. А., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Махиня С. А., Латышкевич О. А., Оленев А. С., Кузьмина Л. А., Клясова Г. А., Капорская Т. С., Лапин В. А., Сердюк О. Д., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Савченко В. Г. Лечение острых лимфобластных лейкозов у беременных по протоколу ОЛЛ-2009. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3):209–230
doi: 10.25837/HAT.2019.92.27.001

Для корреспонденции: Троицкая Вера Витальевна, заведующая отделением высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Электронная почта: troitskaya.v@blood.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.09.2018

Принята к печати 15.10.2018

Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(3):209–230 (in Russian)

doi: 10.25837/HAT.2019.92.27.001

For correspondence: Troitskaya Vera Vitalievna, MD, PhD, Head of the Department of High-Dose Intensive Chemotherapy of Leukemia and Depression of hematopoiesis, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. E-mail: troitskaya.v@blood.ru

Information about authors:

Troitskaya V. V., <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Parovichnikova E. N., <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Sokolov A. N., <https://orcid.org/0000-0003-1494-7978>

Kokhno A. V., <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Galstyan G. M., <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Gavrilina O. A., <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Fidarova Z. T., <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Latyshkevich I. A., <https://orcid.org/0000-0003-0089-5476>

Makhinya S. A., <https://orcid.org/0000-0001-9923-1711>

Latishkevich O. A., <https://orcid.org/0000-0002-3467-4236>

Olenev A. S., <https://orcid.org/0000-0001-9632-6731>

Kuzmina L. A., <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Klyasova G. A., <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Kaporskaya T. S., Scopus Author ID: 6504455296

Lapin V. A., Scopus Author ID: 8661766900

Serdyuk O. D., AuthorID: 174902

Chabaeva Yu. A., <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Kulikov S. M., <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Savchenko V. G., <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 05 Sep 2018

Accepted 15 Oct 2018

Введение

Относительная редкость развития лейкозов у женщин во время беременности (1 случай на 75 000 беременностей) [1] ограничивает возможность проведения больших проспективных исследований. Поэтому, начиная с первого описания, приведенного Р. Вирховым в 1856 г. [2], в литературе описано всего несколько сот случаев выявления острых лейкозов (ОЛ) у беременных [3], и то лишь в виде небольших ретроспективных сообщений и клинических наблюдений [4]. Среди всех ОЛ, диагностируемых у беременных, острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) составляют около трети случаев (28%) [1].

До появления цитостатических препаратов вопрос о тактике терапии беременных с ОЛ не возникал, т. к. смерть женщины наступала быстро, вне зависимости от медицинского вмешательства. Однако уже с 50-х годов прошлого столетия сопроводительная терапия позволила пролонгировать беременность у больных лейкозами до момента родоразрешения [5]. С 1960-х годов применение 6-меркаптопурина и преднизолона для лечения ОЛЛ, в том числе у беременных, позволило достичь первых ремиссий и, соответственно, большего числа благоприятных исходов самой беременности [6–9]. Однако материнская смертность оставалась

по-прежнему крайне высокой, а перинатальная смертность достигала 34–36% [10].

Группа по лечению острых лейкозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения России данной проблемой занимается на протяжении уже нескольких десятилетий. Первые результаты этой работы были опубликованы еще Л. Г. Ковалевой в 1978 г. [9]. В то время диагностика ОЛ во время беременности считалась показанием к ее прерыванию, а результаты лечения больных были хуже, чем в общей популяции.

С 1990-х гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» применяется унифицированный протокол лечения беременных с ОЛ, основным принципом которого является «спасение двух жизней» [11]. В соответствии с данной концепцией, при диагностике ОЛ в I триместре беременности женщине рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям, при диагностике в II и начале III триместра проводится химиотерапия (ХТ) в соответствии с вариантом ОЛ, направленная на максимально раннее достижение ремиссии. На поздних сроках беременности (более 34–35 недель) сначала выполняется родоразрешение, а затем проводится цитостатическая терапия ОЛ в полном объеме. Как можно более раннее достижение ремиссии ОЛ и восстановление показателей гемограммы определяет необходимость соблюдения интервалов между цитостатическим воздействием и родоразрешением, а также своевременным возобновлением ХТ в послеродовом периоде. Соблюдение интервала между последним введением цитостатических препаратов и предполагаемым родоразрешением необходимо как для профилактики транзиторной нейтропении у плода, так и возможных осложнений у женщины в родах и в послеродовом периоде. Возобновление ХТ в раннем послеродовом периоде (до двух недель после родов) нежелательно из-за опасности тяжелых инфекционных осложнений на фоне нейтропении, а также иммунологического дисбаланса, характерного для беременности и раннего послеродового периода [12, 13].

Единых подходов к лечению ОЛЛ у беременных в мире до настоящего времени нет. Не существует единой схемы цитостатической терапии для данной категории больных. При беременности рекомендуется избегать использования метотрексата и L-аспарагиназы. Безопасность остальных препаратов, используемых в большинстве схем терапии ОЛЛ, неоднократно доказана различными авторами, особенно при применении их на поздних сроках беременности [14–18]. Для оценки опыта и имеющейся в международных публикациях информации мы провели метаанализ литературных данных, отражающих подходы к терапии ОЛЛ при беременности.

Начиная с 1990 г. и до апреля 2018 г. Российская кооперированная группа по лечению острых лейкозов провела терапию у 81 женщины с диагнозом ОЛ, поставленным на разных сроках беременности;

у 29 (35,8%) из них был диагностирован ОЛЛ (у 27 (33,3%) — Ph-негативный ОЛЛ, у 2 (2,5%) — Ph-позитивный ОЛЛ).

В 2009 г. Российской кооперированной группой по лечению ОЛ было инициировано проведение проспективного многоцентрового клинического исследования ОЛЛ-2009, в рамках которого было принято решение о возможности включения женщин, диагноз ОЛЛ которым был установлен на различных сроках беременности. Принципом данного исследовательского протокола является непрерывность лечения с модификацией доз цитотоксических препаратов в зависимости от степени миелосупрессии и возможностью переноса сроков их введения в зависимости от клинической ситуации. Детали протокола были опубликованы ранее [19–21]. Включение беременных в протокол ОЛЛ-2009 и проведение терапии по единому протоколу на различных сроках беременности выполнялись в рамках многоцентрового исследования, что позволило нам проанализировать и описать характеристики ОЛЛ, диагностированного у беременных, а также сравнить особенности терапии ОЛЛ и эффективность терапии по протоколу у беременных и в общей популяции.

Материалы и методы

С 2009 по 2017 год в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009 [22] (идентификационный номер ClinicalTrials.gov NCT01193933) в 30 гематологических центрах России было включено 330 больных Ph-негативным ОЛЛ, в том числе 15 беременных (группа 1). Медиана возраста больных составила 28 лет (диапазон 18–41 год). Лечение 11 из 15 беременных больных проводилось в ФГБУ «НМИЦ гематологии», 2 больных — в гематологических отделениях областной клинической больницы г. Иркутска и по 1 больной — в клиническом онкологическом диспансере г. Краснодара и в областной клинической больнице г. Ярославля.

Для сравнительной оценки исходных клинико-лабораторных данных больных, а также результатов терапии в электронной базе протокола ОЛЛ-2009 была сформирована группа контроля из 127 женщин фертильного возраста (возраст 16–50 лет, медиана 28 лет), лечение которым проводили по этому протоколу в различных гематологических центрах России (группа 2).

Всем больным выполняли иммунофенотипическое, а большинству также цитогенетическое исследование пунктата костного мозга.

Терапию по протоколу ОЛЛ-2009 беременным выполняли в полном объеме с небольшими отклонениями. При проведении индукции ремиссии не вводили L-аспарагиназу — это делалось после родоразрешения при курсах консолидации ремиссии. Данное решение было обусловлено высоким риском тромбогеморрагических осложнений при терапии L-аспарагиназой, развития отслойки плаценты, что описано в литературе и наблюдалось нами ранее [12, 14, 23]. Однако

больным, у которых на фоне первой фазы индукции ремиссии не была достигнута полная ремиссия (ПР), L-аспарагиназу вводили под контролем параметров гемостаза, исследуемых не реже 1 раза в 2–3 дня, и заместительной терапии свежезамороженной плазмой. Поскольку метотрексат в силу своей липофильности может проникать через гематоплацентарный барьер, причем его тератогенный эффект зависит от дозы и срока беременности, рекомендуется избегать применения этого антиметаболита при беременности [15–17]. В связи с этим беременным плановые интратекальные введения выполняли без метотрексата. Других отклонений от схемы терапии для беременных протоколом предусмотрено не было. После прерывания беременности или родоразрешения терапия по протоколу проводилась полностью, без каких-либо отклонений.

В соответствии с протоколом лечения ОЛ на фоне беременности [11], при диагностике ОЛЛ в I триместре беременность прерывали по медицинским показаниям в течение 7 дней предфазы преднизолоном (60 мг/м²). При диагностике ОЛЛ на поздних сроках беременности (34–40 недель) родоразрешение проводили до начала терапии, после чего начинали предфазу по протоколу. При диагностике ОЛЛ в II триместре беременности и на более ранних сроках III триместра индукционную терапию проводили во время беременности.

У всех 15 беременных были проанализированы эффективность лечения и его долгосрочные результаты, а также зафиксированы ключевые этапы протокола. Эффективность лечения оценивали по частоте достижения ПР; проценту рефрактерных форм ОЛЛ (недостижение ПР после двух фаз индукции ремиссии), ранней смертности и частоте смертей в ремиссии.

При анализе долгосрочных результатов оценивали общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость для всех больных. При расчете ОВ время жизни рассчитывали от первого дня терапии до дня смерти от любых причин. БРВ оценивали только для больных, у которых достигнута ПР; время жизни рассчитывали от дня достижения ремиссии до рецидива или смерти от любых причин. Точкой цензурирования считали дату последнего контакта с больной или дату проведения любого лабораторного анализа для больных, находящихся на тот момент под наблюдением в стационаре.

Был проведен сравнительный анализ выполняемости и токсичности ХТ по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных. Для сравнения, кроме вышеописанной группы сравнения (небеременных женщин), были использованы параметры, приведенные в публикациях, посвященных результатам терапии больных ОЛЛ моложе 30 лет, включенных Российской исследовательской группой в протокол ОЛЛ-2009 [19–21].

В метаанализ мировых литературных данных по лечению ОЛЛ на фоне беременности были включены источники, доступные в сети Интернет, опубликован-

ные исследовательскими группами из разных стран мира с 1953 г. до настоящего времени. Поиск публикаций в базе данных PubMed осуществлялся по ключевым словам «acute lymphoblastic leukemia» и «pregnancy». Анализовались соответствующие критериям поиска статьи, а также публикации, цитируемые в них. Всего проанализировано 65 публикаций, в которых приведено описание 115 случаев сочетания ОЛЛ и беременности [1, 5–9, 14, 17, 24–80]. Данные, необходимые для выполнения анализа, имелись для 93 больных (возраст 14–43 года, медиана – 25 лет). В большинстве случаев диагноз ОЛЛ на фоне беременности был установлен *de novo* (n = 77); у 7 больных на различных сроках беременности был констатирован рецидив заболевания, у 9 женщин беременность наступила уже на фоне терапии ОЛЛ.

Для статистической обработки полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики, частотный и событийный анализ. Пороговый уровень статистической значимости был выбран равным 0,05. Статистический анализ проводили с помощью программного пакета SAS 9.3. Для анализа таблиц 2 × 2 применялся точный критерий Фишера. Для сравнения кривых выживаемости использовался логранговый анализ.

Результаты

Медиана срока беременности на момент диагностики ОЛЛ составила 26 недель (диапазон 10–40 недель). У 3 (20%) из 15 женщин ОЛЛ был диагностирован в I триместре беременности на сроке 10–11 недель, у 4 (26,7%) женщин – в II триместре на сроке 15–25 недель (медиана 20 недель) и у 8 (53,3%) – в III триместре на сроке 28–40 недель (медиана 31 неделя).

На основании иммунофенотипического исследования бластных клеток с использованием стандартной диагностической панели антител у 7 (46,7%) из 15 беременных женщин был диагностирован В-клеточный вариант ОЛЛ (В-ОЛЛ) (иммунофенотип по классификации EGIL [81] определен как ВII в 2 случаях, как ВIII – в 5 случаях), у 8 женщин (53,3%) – Т-клеточный вариант ОЛЛ (Т-ОЛЛ) (иммунофенотип Т-I/Т-II в 5 случаях, Т-III – в 2 случаях, Т-IV – у 1 больной).

При проведении сравнительного анализа исходных клинико-лабораторных характеристик (табл. 1) различий в отношении большинства параметров, а также в отношении распределения больных по группам риска не было. Однако среди беременных по сравнению с небеременными больными ОЛЛ статистически чаще диагностировали Т-ОЛЛ (53,3 и 25,6% случаев соответственно, $p = 0,025$).

У 14 (93,3%) из 15 беременных и у 83 (65%) из 127 больных из группы сравнения было выполнено цитогенетическое исследование. Если при стандартном исследовании не было получено митозов, прово-

Таблица 1. Исходные клинико-лабораторные характеристики и распределение больных по иммунологическим вариантам и группам риска ОЛЛ

Table 1. Clinical and laboratory characteristics and distribution of patients by immunophenotype and ALL risk groups

Параметр <i>Parameter</i>	Беременные (n = 15) <i>Pregnant women (n = 15)</i>	Небеременные (n = 127) <i>Non-pregnant women (n = 127)</i>
Возраст больных, лет, Ме (разброс) <i>Age, years, Me (range)</i>	28 (18–41)	28 (16–50)
Лейкоциты ПК, × 10⁹/л, Ме (разброс) <i>WBC, × 10⁹/l, Me (range)</i>	38 (0,8–556)	9,6 (0,4–785)
Тромбоциты ПК, × 10⁹/л, Ме (разброс) <i>PLT, × 10⁹/l, Me (range)</i>	56 (2–218)	53 (2–568)
Гемоглобин ПК, г/л, Ме (разброс) <i>Hb, g/l, Me (range)</i>	80 (44–82)	81 (35–77)
Бластные клетки в КМ, %, Ме (разброс) <i>Blast cells in BM, %, Me (range)</i>	91 (65,6–97,6)	84 (0–100)
Альбумин сыворотки, г/л, Ме (разброс) <i>Albumin, g/l, Me (range)</i>	33 (27–69)	39,95 (24–565)
Креатинин сыворотки, мкмоль/л, Ме (разброс) <i>Creatinine, μmol/l, Me (range)</i>	60 (43–87)	73 (41–160)
ЛДГ сыворотки ед/л, Ме (разброс) <i>LDH ед/l, Me (range)</i>	664 (332–2686)	837 (35,3–11 326)
Протромбиновый индекс, %, Ме (разброс) <i>Prothrombin index, %, Me (range)</i>	94 (57–100)	80 (0–96)
Иммунологический вариант ОЛЛ: <i>Immunophenotype:</i>		
В-ОЛЛ, n (%) <i>B-ALL, n (%)</i>	7 (46,7)*	88 (69,3)*
Ранний пре-В (В-I), n (%) <i>Pro-B ALL (B-I), n (%)</i>	0	28 (22)
Общий пре-В (В-II), n (%) <i>Common ALL (B-II), n (%)</i>	2 (13,4)	44 (34,6)
Пре-В (В-III), n (%) <i>Pre-B ALL (B-III), n (%)</i>	5 (33,3)	16 (12,6)
Т-ОЛЛ, n (%) <i>T-ALL, n (%)</i>	8 (53,3)*	33 (26)*
Ранний Т и пре-Т (Т-I/II), n (%) <i>Pro-T and pre-T ALL (T-I/II), n (%)</i>	5 (33,3)	16 (12,6)
Кортикальный Т (Т-III), n (%) <i>Cortical T ALL (T-III), n (%)</i>	2 (13,4)	14 (11)
Зрелый Т (Т-IV), n (%) <i>Mature T ALL (T-IV), n (%)</i>	1 (6,7)	3 (2,36)
Бифенотипический ОЛ, n (%) <i>Biphenotype AL, n (%)</i>	0	3 (2,4)
Неизвестен, n (%) <i>Unknown, n (%)</i>	0	3 (2,3)
Цитогенетическое исследование, n (%) <i>Cytogenetics, n (%)</i>	14/15 (93)	83/127 (65)
Наличие хромосомных aberrаций, n (%) <i>Aberrations, n (%)</i>	6/14 (42,8)	29/83 (35)
t(4;11)/вовлечение гена MLL, n (%) <i>t(4;11)/MLL-involving, n (%)</i>	3/14 (21,4)	9/83 (10,8)

Таблица 1 (окончание). Исходные клинико-лабораторные характеристики и распределение больных по иммунологическим вариантам и группам риска ОЛЛ

Table 1. Clinical and laboratory characteristics and distribution of patients by immunophenotype and ALL risk groups

Параметр Parameter	Беременные (n = 15) Pregnant women (n = 15)	Небеременные (n = 127) Non-pregnant women (n = 127)
Группа риска: Risk group:		
Стандартный риск **, n (%) Standard **, n (%)	5/15 (33,3)	43/127 (33,85)
Высокий риск, n (%) High, %	10/15 (66,6)	86/127 (67,7)
Поражение ЦНС (нейролейкемия), n (%): CNS involvement, n (%):	1(6,7)	12 (9,4)
В-ОЛЛ, n (%) B-ALL, n (%)	1/7 (14,3)	10/88 (11,36)
Т-ОЛЛ, n (%) T-ALL, n (%)	0	1/33 (3)
Бифенотипический ОЛ, n (%) Biphenotype AL, n (%)	0	1/3 (33,3)
Увеличение размеров средостения, n (%): Enlargement of mediastinum, n (%):	5/15 (33,3)	18/127 (14,1)
В-ОЛЛ, n (%) B-ALL, n (%)	0	1/88 (1,14)
Т-ОЛЛ, n (%) T-ALL, n (%)	5/8 (62,5)	15/33 (45,45)
Бифенотипический ОЛ, n (%) Biphenotype AL, n (%)	0	2/3 (66,7)
Спленомегалия, n (%): Splenomegaly, n (%):		
В-ОЛЛ, n (%) B-ALL, n (%)	5/7 (71,4)	43/88 (48,9)
Т-ОЛЛ, n (%) T-ALL, n (%)	8/8 (100)	13/33 (39,4)
Гепатомегалия, n (%): Hepatomegaly, n (%):		
В-ОЛЛ, n (%) B-ALL, n (%)	5/7 (71,4)	32/88 (36,4)
Т-ОЛЛ, n (%) T-ALL, n (%)	4/8 (50)	11/33 (33,3)
Лимфоаденопатия, n (%): Lymphadenopathy, n (%):		
В-ОЛЛ, n (%) B-ALL, n (%)	5/7 (71,4)	19/88 (21,6)
Т-ОЛЛ, n (%) T-ALL, n (%)	6/8 (75)	10/33 (30,3)

КМ — костный мозг; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; Me — медиана; ПК — периферическая кровь; ЦНС — центральная нервная система.

* $p = 0,025$. ** Лейкоцитоз для В-ОЛЛ $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$, для Т-ОЛЛ $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$, В-II-III фенотип для В-ОЛЛ, Т-II-III фенотип для Т-ОЛЛ, активность ЛДГ менее чем в 2 раза превышает норму, отсутствие t(4;11).

BM — bone marrow; CNS — central nervous system; LDH — lactatedehydrogenase; Me — median value; PLT — platelets; WBC — white blood cells.

* $p = 0,025$. ** Leukocytosis for B-ALL $\leq 30 \times 10^9/\text{l}$, for T-ALL $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$, B-II-III immunophenotype for B-ALL, T-II-III immunophenotype for T-ALL, LDH < 2N, not detected t(4;11).

дили дополнительное FISH-исследование (от англ. fluorescence in situ hybridization) на t(9;22) и t(4;11).

При анализе цитогенетических характеристик заболевания у беременных с ОЛЛ достоверных отличий от небеременных выявлено не было: аномалии кариотипа обнаружены у 42,8 и 35% соответственно; в частности, вовлечение гена *MLL* (mixed lineage leukemia) и/или t(4;11) — у 21,4 и 10,8% соответственно.

На основании исходных клинико-лабораторных параметров 5 (33,3%) беременных были отнесены к группе стандартного риска, 10 (66,6%) — к группе высокого риска. В группе небеременных женщин с ОЛЛ распределение по группам риска было идентичным — 33 и 67% соответственно.

У 3 женщин (20%), которым диагноз ОЛЛ был установлен на ранних сроках беременности (в I триместре), по медицинским показаниям и решению консилиума беременность была прервана в течение первых 5 дней проведения предфазы по протоколу ОЛЛ-2009 преднизолоном (60 мг/м²). Послеоперационный период у них протекал без осложнений, и индукционная терапия ОЛЛ была начата и проведена без отклонений от протокола.

У 3 женщин (20%), которым диагноз ОЛЛ был установлен на поздних сроках беременности (35—40 недель), было выполнено родоразрешение до начала ХТ. Двум женщинам было проведено кесарево сечение на сроке беременности 35—36 недель, у одной беременной произошли самостоятельные срочные роды на сроке 40 недель в акушерском стационаре по месту жительства. После кесарева сечения у одной из двух больных послеоперационный период протекал без осложнений, а у второй было отмечено развитие воспаления в области послеоперационной раны. На 3—4-й день после родоразрешения всем больным было начато проведение предфазы преднизолоном, а в дальнейшем была проведена индукционная ХТ в полном объеме.

В периоперационном периоде всем больным проводили заместительную терапию компонентами крови, антибактериальную терапию, подавление лактации и утеротоническую терапию в соответствии с протоколом [11].

Химиотерапия ОЛЛ на фоне беременности была начата у 9 (60%) из 15 беременных на сроке беременности 15, 20, 20, 25, 28, 29, 31, 31 и 34 недели (медиана — 28 недель); она проводилась в полном объеме с ограничениями, оговоренными выше.

Трем беременным, у которых в дебюте заболевания был выявлен гиперлейкоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$ и/или большой объем экстрамедуллярного поражения, в соответствии с протоколом ведения больных ОЛ с гиперлейкоцитозом [82] на фоне ХТ были проведены плазмообмен и лейкоцитаферез, что позволило избежать у них развития синдрома распада опухоли.

Для оценки токсичности и выполняемости протокола ХТ был проведен сравнительный анализ частоты отклонений от требований протокола, длительности перерывов в лечении, продолжительности периода нейтропении и потребности в трансфузиях у женщин, которым ХТ проводили на фоне беременности ($n = 9$). В этом случае группой сравнения служили 105 больных ОЛЛ в возрасте до 30 лет, которые получали лечение по протоколу ОЛЛ-2009 [20] (табл. 2).

Вследствие выявления в костном мозге более 25% бластных клеток после 7 дней предфазы у 13 (86,7%) из 15 женщин, у которых ОЛЛ был диагностирован во время беременности, была выполнена смена преднизолона на дексаметазон. Таким образом, после проведения предфазы преднизолоном 86,7% беременных могут быть отнесены к группе высокого риска.

Предфазу преднизолоном и первую фазу индукции ремиссии на фоне беременности проводили 9 женщинам, вторую фазу индукции ремиссии — 5 женщинам, из них 2 женщинам — с увеличением длительности курса на 2 недели, и 1 больной до момента родоразрешения также было выполнено еще 2 курса консолидации ремиссии.

Не было выявлено статистически значимых различий в частоте и длительности интервалов (отклонений от протокола) во время проведения предфазы и первой фазы индукции на фоне беременности в сравнении со всеми больными ОЛЛ до 30 лет (табл. 2). Прерывание первой фазы индукции ремиссии (на 22 дня) потребовалось лишь одной больной в связи с развитием тяжелых инфекций в период аплазии. Удлинять перерыв между первой и второй фазами индукционной терапии пришлось с одинаковой частотой в обеих группах (55,5 и 53,3% соответственно). Однако у беременных отмечено увеличение длительности этого интервала (2—62 дня, медиана — 8 дней) по сравнению с контрольной группой (14—38 дней, медиана — 21 день). У 4 из 5 больных это было связано с родоразрешением после достижения ремиссии ОЛЛ, причем у 2 женщин, лечение которым проводили не в НМИЦ гематологии, длительность перерывов между курсами ХТ составила 38 дней. В одном случае перерыв был обусловлен развитием тяжелых септических осложнений на фоне резистентного течения ОЛЛ и пролонгируемой беременности.

При проведении второй фазы индукции ремиссии и после ее окончания прерывание терапии потребовалось 3 (60%) из 5 беременных на срок 18—55 дней (медиана 23 дня) в сравнении с 28,4% на срок 2—62 дня (медиана 6 дней) в общей популяции больных ОЛЛ моложе 30 лет. В одном случае вторую фазу индукции ремиссии пришлось прервать из-за необходимости экстренного родоразрешения у больной с резистентным течением ОЛЛ и тяжелыми инфекционными осложнениями (32 дня без ХТ); в другом случае у больной в ремиссии ОЛЛ, лечение которой проводилось в регио-

Таблица 2. Отклонения от протокола ОЛЛ-2009 и гематологическая токсичность при индукции ремиссии у беременных и у больных ОЛЛ в целом

Table 2. Deviations from the ALL-2009 protocol and hematologic toxicity during the remission induction in pregnant women and in the general population of ALL patients

Параметр Parameter	Предфаза и I фаза индукции Pre-phase and 1 st induction		Во время и/или после окончания II фазы индукции During and after 2 nd induction	
	Беременные (n = 9) Pregnant women (n = 9)	Больные ОЛЛ моложе 30 лет* (n = 105) ALL pts younger than 30 years* (n = 105)	Беременные (n = 5) Pregnant women (n = 5)	Больные ОЛЛ моложе 30 лет* (n = 105) ALL pts younger than 30 years* (n = 105)
Число больных, которым потребовались перерывы в ХТ (отклонения от протокола), n (%) Number of patients, who took breaks in chemotherapy (deviations from the protocol), n (%)	1 (11)	15 (14,8)	3 (60)	30 (28,4)
Длительность перерыва (дней), Me (разброс) Interruption duration (days), Me (range)	22	15 (1–88)	23 (18–55)	6 (2–62)
Число больных, у которых развилась нейтропения, n (%) Number of patients with neutropenia, n (%)	5 (55,6)	60 (57,3)	3 (60)	49 (46,6)
Длительность нейтропении (дней), Me (разброс) Neutropenia duration (days), Me (range)	22 (7–30)	11 (1–42)	27 (5–30)	5 (1–27)
Число больных, которым потребовались трансфузии концентрата тромбоцитов, n (%) Number of patients, who took platelet transfusions, n (%)	7 (77,8)	49 (46,6)	2 (40)	34 (32,9)
Количество доз концентрата тромбоцитов, Me (разброс) Number of doses of platelet concentrate, Me (range)	34 (13–90)	26 (2–117)	8, 8	14 (1–48)

Me — медиана.

Me — median value.

* Больные ОЛЛ моложе 30 лет (n = 105) [20].

* ALL patients younger than 30 years (n = 105) [20].

нальном центре, перерыв после второй фазы индукции составил 55 дней, что было обусловлено родоразрешением и тяжелыми послеродовыми осложнениями.

У 2 больных с Т-ОЛЛ, у которых к моменту окончания второй фазы индукции ремиссия не наступила, а срок беременности не позволял выполнить безопасное родоразрешение, продолжили проведение второй фазы индукции ремиссии, начиная с 43-го дня, с введениями L-аспарагиназы, и через 2 недели у них была достигнута ремиссия. У одной больной на этом этапе лечения было проведено экстренное родоразрешение из-за септических осложнений и цитопении; дальнейшая терапия по протоколу была возобновлена через 23 дня. Второй женщине родоразрешение было выполнено в условиях акушерского стационара после проведения еще двух курсов консолидации ремиссии.

При сравнении гематологической токсичности терапии по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных и в общей популяции молодых больных было выявлено, что

частота и длительность нейтропении в ходе индукционной терапии у них сходна. Однако у беременных в первой фазе индукции ремиссии была выше потребность в трансфузиях концентрата тромбоцитов (77,8 и 46,6% больных соответственно; различия статистически не значимы), что было обусловлено необходимостью поддержания у беременных более высокого уровня тромбоцитов в периферической крови ($50 \times 10^9/\text{л}$ и более) (табл. 3).

Проведение первой фазы индукции ремиссии у всех беременных сопровождалось развитием различных инфекционных осложнений, в том числе септических у 3 из 9 больных, которым во время беременности была начата ХТ. Терапию антибиотиками у беременных проводили с учетом возможного тератогенного действия используемых препаратов [11].

Для оценки эффективности терапии у женщин, которым диагноз ОЛЛ был установлен на разных сроках беременности, было проведено сравнение полученных

данных с аналогичными показателями в контрольной группе (в анализ включено 127 небеременных женщин с ОЛЛ) (табл. 3).

Анализ результатов индукционного лечения показал, что наличие беременности на момент диагностики ОЛЛ не влияло на частоту достижения ПР (86,7 и 85,8% у беременных и небеременных соответственно). Также не было выявлено статистически достоверных различий по частоте рефрактерных форм ОЛЛ (13,3 и 4,7% соответственно). Ранней смертности у беременных не выявлено (табл. 3).

При анализе долгосрочных результатов терапии в двух исследуемых группах (табл. 4) не было выявлено достоверных различий как в ОВ (у женщин, которым диагноз ОЛЛ был установлен во время беременности, — 58,6%, у небеременных женщин — 43,3%), так и в БРВ (46 и 51% соответственно) (рис. 1). Вероятность развития рецидива также была идентична (49 и 40,3%

соответственно) (рис. 2). Одна больная (7,8%), которой индукционную терапию проводили во время беременности, умерла в ремиссии после родоразрешения от инфекционных осложнений при проведении консолидационной терапии.

Трем больным Т-ОЛЛ в ремиссии (23%) из группы беременных была выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и четырем (30,8%) — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), в том числе одной из них — во второй ремиссии после предшествующей ауто-ТГСК. Частота выполнения алло-ТГСК у этих больных была значимо выше, чем в группе сравнения (30,8 и 6,2 % соответственно) ($p = 0,01$) (табл. 4). В настоящее время живы 10 из 15 женщин (66,7%), которым диагноз ОЛЛ был поставлен во время беременности, и 67,2% женщин из группы сравнения.

Таблица 3. Результаты индукционной терапии по протоколу ОЛЛ-2009
Table 3. Induction — results on protocol ALL-2009

Параметр Parameter	Беременные (n = 15) Pregnant women (n = 15)	Небеременные (n = 127) Non-pregnant women (n = 127)
Полная ремиссия, n (%): Complete remission, n (%):	13 (86,7)	109 (85,8)
После первой фазы индукции, n (%) After 1st induction, n (%)	9 (69,4)	90 (82,6)
После второй фазы индукции, n (%) After 2nd induction, n (%)	4 (30,8)	19 (17,4)
Резистентность, n (%) Refractory, n (%)	2 (13,3)	6 (4,7)
Ранняя смертность, n (%) Early dead, n (%)	—	12 (9,5)

Различия статистически не достоверны.
Differences are not statistically significant.

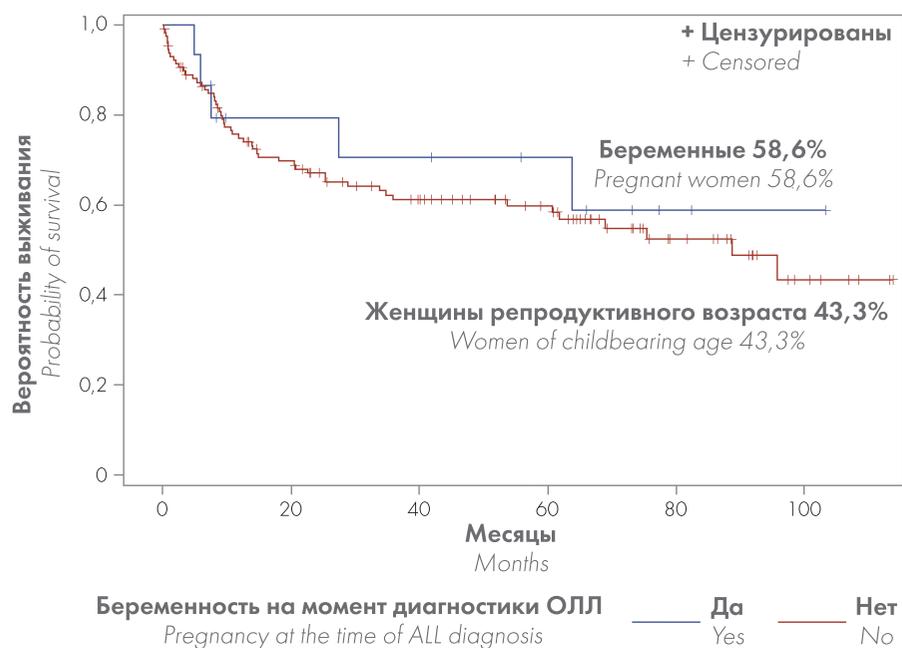
Таблица 4. Постремиссионные события при проведении лечения по протоколу ОЛЛ-2009
Table 4. Outcome results on protocol ALL-2009

Параметр Parameter	Беременные (n = 15) Pregnant women (n = 15)	Небеременные (n = 127) Non-pregnant women (n = 127)
Смерть в ремиссии, n (%) Dead in CR, n (%)	1 (7,7)	11 (8,7)
Рецидив, n (%) Relapse, n (%)	4 (30,8)	30 (23,6)
Ауто-ТГСК, n (%) Auto-SCT, n (%)	3 (23)	16 (14,6)
Алло-ТГСК, n (%) Allo-SCT, n (%)	4 (30,8)	8 (7,3)*

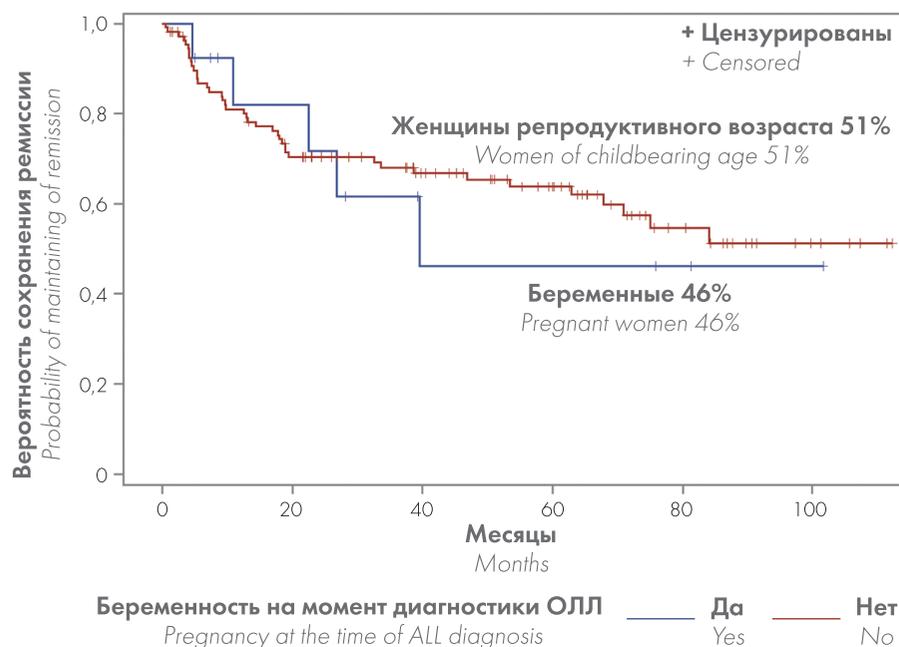
* $p = 0,01$. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
SCT — stem cell transplantation.

Рисунок 1. Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных ОЛЛ в группе беременных (n = 15) и в группе сравнения (n = 127).

Figure 1. Probability of overall survival (A) and disease-free survival (B) of ALL patients: pregnant women (n = 15) and comparison group (n = 127).



A (A)



Б (B)

На сроках беременности 34–38 недель (медиана 35 недель) рождено в общей сложности 12 детей (6 мальчиков и 6 девочек). Из 9 больных, которым родоразрешение проводилось после проведения ХТ, у 2 женщин произошли самостоятельные роды в условиях акушерского стационара, а 7 женщинам проведено оперативное родоразрешение. К моменту родоразрешения 7 из 9 женщин были в ремиссии ОЛЛ. Медиана времени от окончания ХТ до родоразрешения составила 5 дней (диапазон 1–20 дней), а от родов до возобновления ХТ — 15 дней (диапазон 10–34 дня). Все 9 детей, матерям которых во время беременности проводилась ХТ, родились живыми. У 4 детей не было врожденной патоло-

гии, отмечалась лишь низкая масса тела при рождении, обусловленная недоношенностью. У остальных 5 детей были выявлены те или иные врожденные патологические состояния. В большинстве случаев отмечались задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу и недоношенность, в 2 случаях зарегистрировано незаращение овального окна, и у одного ребенка — странгуляционная кишечная непроходимость, заворот тонкой кишки, потребовавшие оперативного лечения. Однако все вышеописанные изменения в раннем младенческом возрасте были купированы.

В настоящее время все 12 детей здоровы и развиваются соответственно возрасту, медиана возраста со-

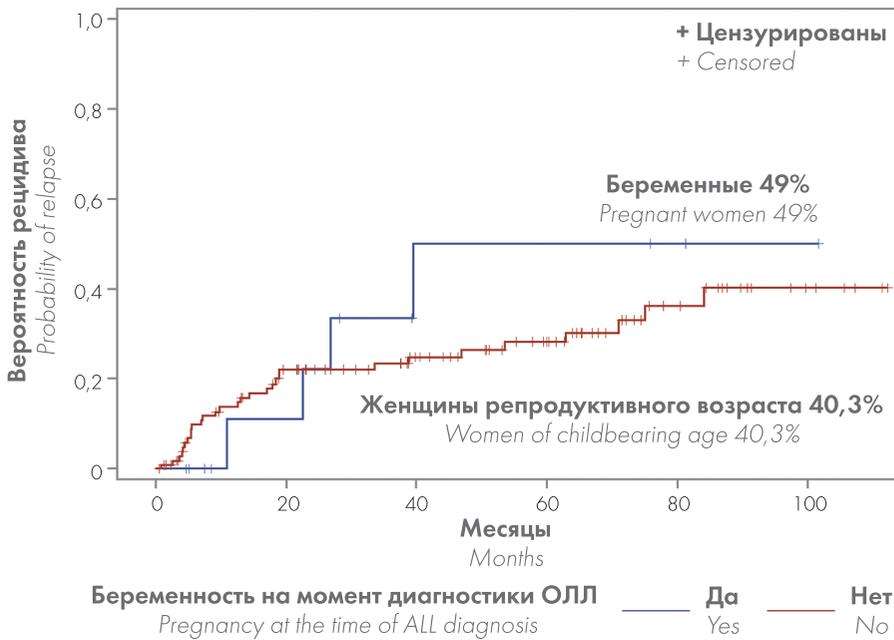


Рисунок 2. Вероятность рецидива у больных ОЛЛ в группе беременных (n = 15) и в группе сравнения (n = 127).
Figure 2. Relapse probability in ALL patients: pregnant women (n = 15) and comparison group (n = 127).

ставляет 5 лет и 2 месяца (от 2 лет и 1 месяца до 8 лет и 10 месяцев). Подробные данные по исходам у женщин, которым во время беременности был поставлен диагноз ОЛЛ, и у их детей, приведены в табл. 5.

Обсуждение

Нами впервые выполнено проспективное многоцентровое исследование терапии ОЛЛ у беременных, что позволило проанализировать биологические особенности течения ОЛЛ на фоне беременности, а также сравнить выполняемость и эффективность терапии по одному протоколу у беременных и в общей популяции больных. Ввиду отсутствия как единого подхода к тактике терапии ОЛЛ во время беременности, так и сравнительных исследований результатов лечения у беременных и небеременных женщин, мы попытались собрать имеющиеся в доступных литературных источниках данные по этому вопросу и провести метаанализ. Полученные данные послужили материалом для сравнения и обсуждения полученных нами результатов.

В проанализированных литературных источниках представлена информация о 93 случаях сочетания ОЛЛ и беременности. Медиана возраста женщин на момент диагностики ОЛЛ составила 25 лет (14–43 года); в нашей группе больных этот показатель составил 28 лет (18–41 год). Медиана срока беременности на момент диагностики ОЛЛ по данным метаанализа составляла 24 недели (1–38 недель): в I триместре было диагностировано 30% случаев ОЛЛ, в II триместре — 38% и в III триместре — 32% случаев. В нашей группе больных при сходной медиане срока беременности на момент диагностики ОЛЛ (медиана 26 недель, диапазон 10–40 недель) можно отметить более поздние сроки диагностики ОЛЛ — более чем у

половины женщин (53,3%) диагноз ОЛЛ установлен в III триместре беременности.

Литературных данных, отражающих распределение по вариантам ОЛЛ среди беременных, в проанализированных источниках не было. В 52 описанных случаях приведены данные о линейной направленности бластной популяции: у 11 больных (21%) был диагностирован Т-ОЛЛ, у 36 (69%) — В-ОЛЛ, в 5 случаях (10%) — Rh-положительный ОЛЛ. Это в целом соответствует распределению больных ОЛЛ данной возрастной категории, но несколько отличается от анализируемой нами группы больных. В нашем проспективном исследовании у беременных статистически чаще по сравнению с небеременными диагностировали Т-ОЛЛ — 53,3 и 25,6% соответственно (p = 0,025), чем В-ОЛЛ (46,7 и 68,2% соответственно). Мы полагаем, что информация, полученная в ходе проспективного исследования, является более достоверной, чем результаты метаанализа, в котором приведены только отобранные, а не все случаи диагностики ОЛЛ у беременных, и даже те, что описаны, не всегда полноценно представлены.

Поэтому оценить распределение больных по группам риска на основании литературных данных, использованных для метаанализа, а также частоту выявления различных факторов прогноза не представляется возможным. В литературе, в частности в работе Aljurf et al. [24], описано увеличение частоты MLL-лейкозов именно среди беременных — у 3 из 5 (60%). Аргументом в пользу этого предположения являются результаты исследования, в котором на экспериментальной модели продемонстрировано влияние высоких концентраций эстрогенов на процесс лейкемогенеза с появлением аберрации гена *MLL* [83], что возможно на фоне приема оральных контрацептивов, а также во время беременности. В пользу гипотезы о

Таблица 5. Беременные женщины с ОЛЛ, включенные в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009
Table 5. Pregnant women with ALL — participants of the multicenter clinical study ALL-2009

№ #	ФИО Initials	Возраст (лет) Age (years)	Вариант ОЛЛ ALL immunophenotype	Срок беременности (на момент диагноза ОЛЛ) (неделя) Gestational age (at diagnosis of ALL) (weeks)	Объем ХТ на фоне беременности CT during pregnancy	Эффективность ХТ Maternal outcome	ОВ (мес) Maternal OS (m)	БРВ (мес) Maternal DFS (m)	ТГСК SCT	Жизненный статус женщины Maternal life-status	Срок беременности (родоразрешение) (неделя) Gestational age (delivery) (weeks)	Родоразрешение (способ) Delivery	Пол ребенка (м/ж) Child sex (M/F)	Рост, МТ, баллы по Аппар Height, weight, Argarg-score	Наличие патологии новорожденного Newborn outcome	Состояние и возраст ребенка (лет и мес) Child's age and outcome (years and months)
1	СКА SKA	30	B III	10	—	ПР после 1-й фазы индукции CR after 1st induction	63	28	—	Смерть в рецитиве Death for refractory relapse	10	МА SA	—	—	—	—
2	КДГ KDG	22	T I	10	—	ПР после 2-й фазы индукции CR after 2nd induction	9	6	Алло-ТГСК Allo-SCT	Жива Alive	11	МА SA	—	—	—	—
3	КАМ KAM	29	T II	20	1-я и 2-я фазы индукции 1st and 2nd induction	Первичная резистентность Refractory	5	—	—	Смерть на фоне резистентного течения ОЛЛ Death for refractory ALL	35	ОР CS	Ж F	41 см, 2060 г, 7/7 б 41 cm, 2060 g, 7/7 b	Задержка внутриутробного развития I ст по гипотрофическому типу Intrauterine growth retardation for hypotrophy type, I stage	8 лет 10 мес, здоров 8 y and 10 mon, normal child
4	ТЮВ TYV	29	B III	29	1-я и 2-я фазы индукции 1st and 2nd induction	ПР после 1-й фазы индукции, молекулярный рецидив CR after 1st induction, mol. relapse	75	23	Алло-ТГСК Allo-SCT	Жива Alive	36	ОР CS	Ж F	47 см, 2360 г, 7/8 б 47 cm, 2360 g, 7/8 b	Ци II ст., открытое овальное окно, задержка внутриутробного развития I ст по гипотрофическому типу CII stage, open oval window, intrauterine growth retardation for hypotrophy type, I st.	6 лет и 1 мес, здоров 6 y and 1 mon, normal child

Таблица 5 (продолжение). Беременные женщины с ОЛЛ, включенные в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009
Table 5 (continuation). Pregnant women with ALL — participants of the multicenter clinical study ALL-2009

№ #	ФИО Initials	Возраст (лет) Age (years)	Вариант ОЛЛ ALL immunophenotype	Срок беременности (на момент диагноза ОЛЛ) (неделя) Gestational age (at diagnosis of ALL) (weeks)	Объем ХТ на фоне беременности CT during pregnancy	Эффективность ХТ Maternal outcome	ОВ (мес) Maternal OS (m)	БВВ (мес) Maternal DFS (m)	ТГСК SCT	Жизненный статус женщины Maternal life-status	Срок беременности (родоразрешение) (неделя) Gestational age (delivery) (weeks)	Родоразрешение (способ) Delivery	Пол ребенка (м/ж) Child sex (M/F)	Рост, МТ, баллы по Апар Height, weight, Argarg-score	Наличие патологий у новорожденного Newborn outcome	Состояние и возраст ребенка (лет и мес) Child's age and outcome (years and months)
5	КВА KVA	24	B II	40	—	ПР после 1-й фазы индукции CR after 1st induction	79	78	Алло-ТГСК Allo-SCT	Жива Alive	40	СР SL	M	53 см, 3270 г, 7/8 б 53 cm, 3270 g, 7/8 b	Без патологии Without pathology	6 лет и 7 мес, здоров 6 y and 7 mon, normal child
6	ТРР TRR	28	T IV	10	—	ПР после 2-й фазы индукции CR after 2nd induction	74	72	Алло-ТГСК Allo-SCT	Жива Alive	10	МА SA	—	—	—	—
7	БМА BMA	23	T II	35	—	ПР после 1-й фазы индукции, рецидив CR after 1st induction, relapse	27	11	—	Смерть в рефрактерном рецидиве Death for refractory relapse	35	ОР CS	M	50 см, 3090 г, 4/6 б 50 cm, 3090 g, 4/6 b	Ишемическо-геморрагическое поражение ЦНС, ЦИ II-III ст. CNS-ischemic-hemorrhagic lesion, CI II-III st.	5 лет и 9 мес, здоров 5 y and 9 mon, normal child
8	НАМ NAM	32	T I	25	1-я и 2-я фазы индукции 1st and 2nd induction	ПР после продленной 2-й фазы индукции, молекулярный рецидив CR after extended 2nd induction, mol. relapse	54	39	Ауто-ТГСК и алло-ТГСК Auto-SCT and Allo-SCT	Жива Alive	34	ОР CS	Ж F	46 см, 3070 г, 6/7 б 46 cm, 3070 g, 6/7 b	ЦИ I-II ст., РПН открытое овальное окно CI I-II st., RPP, open oval window	4 года 4 мес, здоров 4 y and 4 mon, normal child

Таблица 5 (продолжение). Беременные женщины с ОЛЛ, включенные в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009
Table 5 (continuation). Pregnant women with ALL — participants of the multicenter clinical study ALL-2009

№ #	ФИО Initials	Возраст (лет) Age (years)	Вариант ОЛЛ ALL immunophenotype	Срок беременности (на момент диагноза ОЛЛ) (неделя) Gestational age (at diagnosis of ALL) (weeks)	Объем ХТ на фоне беременности CT during pregnancy	Эффективность ХТ Maternal outcome	ОВ (мес) Maternal OS (m)	БРВ (мес) Maternal DFS (m)	ТТСК SCT	Жизненный статус женщины Maternal life-status	Срок беременности (родоразрешение) (неделя) Gestational age (delivery) (weeks)	Родоразрешение (способ) Delivery	Пол ребенка (м/ж) Child sex (M/F)	Рост, МТ, баллы по Ангар Height, weight, Apgar-score	Наличие патологии у новорожденного Newborn outcome	Состояние и возраст ребенка (лет и мес) Child's age and outcome (years and months)
9	АЛП ALP	26	B II	28	1-я фаза индукции 1st induction	ПР после 1-й фазы индукции CR after 1st induction	7	6	—	Смерть в ПР Death in CR for septic shock	34	ОР CS	Ж F	45 см, 2000 г, 5/7 6 45 cm, 2000 g, 5/7 b	Без патологии Without pathology	3 года и 11 мес, здоров 3 y and 11 mon, normal child
10	ЮНС UNS	18	B III	36	—	Первичная ре-зистентность Refractory	8	—	—	Смерть на фоне ре-зистентного течения ОЛЛ Death for refractory ALL	36	ОР CS	М M	50 см, 3000 г, 6/7 6 50 cm, 3000 g, 6/7 b	Без патологии Without pathology	5 лет и 9 мес, здоров 5 y and 9 mon, normal child
11	РОВ ROV	29	T III	31	1-я фаза индукции 1st induction	ПР после 1-й фазы индукции CR after 1st induction	63	62	—	Жива Alive	36	СР SL	М M	49 см, 3070 г, 8/8 6 49 cm, 3070 g, 8/8 b	Без патологии Without pathology	5 лет и 2 мес, здоров 5 y and 2 mon, normal child
12	ЛОВ LOV	21	B III	26	1-я фаза индукции 1st induction	ПР после 1-й фазы индукции CR after 1st induction	108	107	—	Жива Alive	36	СР SL	Ж F	48 см, 2700 г, 8/9 6 48 cm, 2700 g, 8/9 b	Без патологии Without pathology	8 лет и 10 мес, здоров 8 y and 10 mon, normal child

Таблица 5 (окончание). Беременные женщины с ОЛЛ, включенные в многоцентровое клиническое исследование ОЛЛ-2009
Table 5 (ending). Pregnant women with ALL — participants of the multicenter clinical study ALL-2009

№ #	ФИО Initials	Возраст (лет) Age (years)	Вариант ОЛЛ ALL immunophenotype	Срок беременности (на момент диагноза ОЛЛ) (неделя) Gestational age (at diagnosis of ALL) (weeks)	Объем ХТ на фоне беременности CT during pregnancy	Эффективность ХТ Maternal outcome	ОВ (мес) Maternal OS (m)	БРВ (мес) Maternal DFS (m)	ТТСК SCT	Жизненный статус женщины Maternal life-status	Срок беременности (родоразрешение) (неделя) Gestational age (delivery) (weeks)	Родоразрешение (способ) Delivery	Пол ребенка (м/ж) Child sex (M/F)	Рост, МТ, баллы по Ангар Height, weight, Apgar-score	Наличие патологии у новорожденного Newborn outcome	Состояние и возраст ребенка (лет и мес) Child's age and outcome (years and months)
13	ИАА IAA	25	T II	15	1-я и 2-я фазы индукции, 1-й и 2-й курсы консолидации 1st and 2nd induction and consolidation	ПР после 2-й фазы индукции CR after 2nd induction	39	37	Ауто-ТТСК Auto-SCT	Жива Alive	35	ОР CS	M M	42 см, 2050 г, 7/7 6 42 cm, 2050 g, 7/7 b	Странгуляционная кишечная непроходимость, заворот тонкой кишки, церебральная гипоксия, голопроэнцефалия (лобарная форма) Strangulated intestinal obstruction, inversion of the small intestine, cerebral hypoxia, prosencephaly (lobar form)	2 года и 11 мес, здоров 2 y and 11 mon, normal child
14	ЩНМ CNM	41	T III	31	1-я фаза индукции 1st induction	ПР после 1-й фазы индукции CR after 1st induction	27	26	—	Жива Alive	38	ОР CS	Ж F	51 см, 3330 г, 8/9 6 51 cm, 3330 g, 8/9 b	Перинатальная энцефалопатия Perinatal encephalopathy	2 года и 1 мес, здоров 2 y and 1 mon, normal child
15	БЕР BER	35	B III	20	1-я и 2-я фазы индукции 1st and 2nd induction	ПР после предфазы CR after predphase	28	28	—	Жива Alive	35	ОР CS	M M	46 см, 2400 г, 8/9 6 46 cm, 2400 g, 8/9 b	Без патологии Without pathology	2 года и 1 мес, здоров 2 y and 1 mon, normal child

МА — медицинский аборт; МТ — масса тела; ОР — оперативное родоразрешение; ПР — полная ремиссия; РПН — ретинопатия недоношенных; СР — самостоятельные роды; ТТСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХТ — химиотерапия; ЦИ — церебральная ишемия; ЦНС — центральная нервная система.

CI — cerebral ischemia; CNS — central nervous system; CR — complete remission; CS — cesarean section; CT — chemotherapy; m — months; RPP — retinopathy of prematurity; SA — surgical abortion; SCT — stem cell transplantation; SL — spontaneous labor; y — years.

ранних событиях лейкемогенеза с участием гена *MLL*, обусловленных эстрогенами, говорит и высокая частота диагностики у новорожденных *MLL*-лейкозов, развивающихся во внутриутробном периоде, особенно у детей, рожденных от матерей, которые до беременности принимали оральные контрацептивы [84]. В большинстве случаев эта форма лейкоза характеризуется агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом [85].

Описано также возрастание у беременных с ОЛЛ частоты других факторов неблагоприятного прогноза [61], в частности Rh-положительного варианта заболевания. Однако в нашем исследовании различий в распределении больных по группам риска и в частоте выявления хромосомных поломок, в том числе с вовлечением гена *MLL* и/или с t(4;11), между беременными и небеременными женщинами не было.

Первые попытки ХТ ОЛЛ 6-меркаптопурином у беременных описаны в литературе в 1950—1960-х гг. [6—8]. До этого времени при беременности проводилась только терапия глюкокортикоидными гормонами и компонентами крови. Однако уже в середине прошлого столетия эта тактика позволяла пролонгировать беременность до родоразрешения [5]. Начиная с 1970-х гг. появились описания успешного пролонгирования беременности на фоне ХТ ОЛЛ [27—29], причем результаты лечения были лучше при его немедленном начале, а не после отсрочки для родоразрешения [64, 67].

В проанализированных публикациях авторы в 82 случаях указали момент начала терапии и препараты, использованные для лечения ОЛЛ на различных сроках беременности (анализировались только публикации, в которых имелась информация о сроках беременности и применявшихся препаратах): 2 больным (2,4%) цитостатическое лечение вообще не проводилось, в 20 случаях (24%) специфическая терапия была начата после родоразрешения или прерывания беременности. Лечение ОЛЛ на фоне беременности проводили у 60 из 82 женщин (73%): у 6 из них беременность наступила на фоне уже проводимой терапии ранее диагностированного ОЛЛ; в остальных 54 случаях ХТ была начата в I триместре у 14 больных (26%), в II триместре — у 30 больных (55,5%) и в III триместре — у 10 больных (18,5%). Терапия ОЛЛ проводилась с использованием различных схем и дозировок глюкокортикоидных гормонов и цитостатических препаратов (преднизолон, дексаметазон, даунорубин, доксорубин, винкристин, циклофосфамид, цитарабин, 6-меркаптопурин и L-аспарагиназа). В 92% случаев применялись схемы лечения ОЛЛ с использованием двух и более препаратов, в 3 случаях ограничивались только монотерапией глюкокортикоидными гормонами [9, 26, 41]; в трех случаях препараты и схемы терапии в публикациях не приводились [40, 58, 76].

Большинство авторов [12, 27, 64, 67, 73] указывают на необходимость полноценной ХТ при ОЛ у

беременных, однако ни в одном из исследований не анализируются особенности проведения ХТ во время беременности и не проводится сравнение ее результатов с результатами у аналогичной популяции больных вне беременности при лечении по одному протоколу. Поэтому сравнительная оценка токсичности и выполняемости ХТ с анализом частоты и длительности отклонений от требований протокола (перерывов в лечении), продолжительности периода нейтропении и потребности в трансфузиях у женщин, которым ХТ проводили во время беременности, и у больных без беременности является оригинальным исследованием. Реализация этого проекта стала возможной благодаря принятию решения о включении беременных женщин в многоцентровое исследование по протоколу терапии ОЛЛ ОЛЛ-2009.

При анализе была продемонстрирована приемлемая переносимость лечения по данному протоколу у беременных — не было выявлено статистически значимых отклонений от протокола в ходе предфазы и индукционного лечения. При анализе гематологической токсичности отмечено, что частота и длительность нейтропении в ходе индукционной терапии на фоне беременности сходна с показателями для общей популяции молодых больных. Однако повышенная потребность в трансфузионной заместительной терапии концентратами тромбоцитов и высокая частота различных инфекционных осложнений, в том числе септических (30%), у беременных являются косвенными признаками тяжести состояния больных и необходимости соблюдения всех правил при их лечении. Аналогичная закономерность была отмечена и другими исследователями [70]. Вместе с тем наиболее тяжелые инфекционные осложнения развились у больных вне ПР ОЛЛ. Ранней смертности среди беременных не было, и частота достижения ПР такая же, как и в группе сравнения (86,7 и 85,5% соответственно). При анализе отдельно больных с Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ отличий не получено. Поэтому можно говорить, что факт беременности на момент диагностики ОЛЛ не влияет на результаты индукционной терапии по протоколу.

При анализе долгосрочных результатов терапии также не получено статистически значимых различий в показателях как ОВ и БРВ, так и вероятности развития рецидива. Немаловажную роль в эти результаты, бесспорно, внесло более частое проведение у этих больных трансплантации гемопоэтических стволовых клеток — как ауто-ТГСК (23% случаев по сравнению с 14,6% в общей популяции), так и алло-ТГСК (30,8%, что статистически значимо выше, чем в общей популяции больных — 7,3%). Возможно, это связано с субъективным фактором: более пристальным вниманием врачей к этим пациенткам. Аллогенную трансплантацию выполняли в случаях позднего достижения ПР после индукционной терапии, а также при выявлении вовлечения гена *MLL*.

Проанализировать эффективность лечения ОЛЛ у беременных женщин удалось для 67 использованных в метаанализе случаев; частота достижения ПР составила 79%, ранняя смертность — 7,5%, резистентное течение заболевания было констатировано у 13,5% больных, что не отличается от полученных нами результатов.

Исходы беременности по результатам метаанализа можно оценить в 85 случаях (табл. 6). Медиана срока беременности на момент родоразрешения составила 32 недели (диапазон 6—40 недель). Живыми родились 55 детей (68% случаев) на сроке 27—40 недель (медиана 32 недели), их них 23 мальчика (59%) и 16 девочек (41%); в 16 случаях пол не был указан. У 12,3% женщин на сроке 6—18 недель (медиана 9 недель) беременность была прервана по медицинским показаниям, в большинстве случаев при диагностике ОЛЛ в I триместре (9 и 10 больных). Спонтанные аборт и выкидыши на сроке 3—30 недель (медиана 14 недель) произошли у 13 больных (16%), в большинстве случаев (12 из 13) в I и II триместрах беременности. В 3 случаях (3,7%) отмечена антенатальная гибель плода в II триместре.

При диагностике ОЛЛ в II и III триместрах беременности в большинстве случаев (соответственно 71 и 96%) удалось благополучно выполнить родоразрешение. Соотношение мальчиков и девочек среди новорожденных примерно равное, как и в нашем исследовании. При диагностике ОЛЛ в I триместре пролонгировать беременность удалось лишь у трети больных; в большинстве случаев беременность либо прерывали по медицинским показаниям (37,5% слу-

чаев), либо происходило ее спонтанное прерывание (29,1% случаев).

Данные по осложнениям беременности на момент родоразрешения представлены о 34 женщинах. В большинстве случаев — 29 женщин (85%) — родоразрешение проходило без осложнений. У 5 (15%) больных были отмечены следующие осложнения: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и инфекционные осложнения (5 случаев), геморрагический синдром (2 случая), преэклампсия (1 случай), преждевременное излитие околоплодных вод (1 случай). Данные по состоянию здоровья представлены о 53 новорожденных: у 41 (77,3%) ребенка патологии не было выявлено, у 12 (22,6%) детей были диагностированы различные патологические состояния, которые в двух случаях (3,7%) привели к их гибели.

В нашем исследовании все 12 детей, матерям которых диагноз ОЛЛ был установлен в II и III триместрах беременности, в настоящее время здоровы и развиваются соответственно возрасту, медиана которого составляет 5 лет и 2 месяца (от 2 лет и 1 месяца до 8 лет и 10 месяцев). Все изменения, которые наблюдались в раннем младенческом возрасте, были купированы и не повлияли на дальнейший рост и развитие детей.

Заключение

Острый лейкоз во время беременности — это большая медицинская, этическая и социальная проблема. Лечение ОЛ у беременных и небеременных не должно отличаться, за некоторыми незначительными исключения-

Таблица 6. Анализ исходов беременности в зависимости от ее срока на момент диагностики ОЛЛ по данным метаанализа
Table 6. Pregnancy outcome, depending on gestation age at the moment of diagnosis of ALL (meta-analysis of published data)

Исход беременности (n = 85) Pregnancy outcome (n = 85)	n (%)	Срок беременности на момент ее окончания (недели), Me (разброс) Delivery (weeks), Me (range)	Срок беременности на момент диагностики ОЛЛ Gestation age at diagnosis of ALL		
			I триместр, % Ist trimester, %	II триместр, % IInd trimester, %	III триместр, % IIIrd trimester, %
Родоразрешение живым ребенком Delivery (alive fetus)	59 (69,5%) M — 60% Ж — 40% M — 60% F — 40%	32 (27—40)	33,4%	71%	96%
Медицинский аборт Surgical abortion	10 (11,7%)	9 (6—18)	37,5%	3,3%	—
Спонтанный аборт/выкидыш Spontaneous abortion	13 (15,3%)	14 (3—30)	29,1%	16%	4%
Антенатальная гибель плода Fetal death	3 (3,5%)	22 (19—35)	—	9,7%	—

Me — медиана.
Me — median value.

ми. Включение беременных женщин в проспективное многоцентровое исследование ОЛЛ-2009 позволило доказать, что выполняемость и эффективность ХТ по протоколу ОЛЛ-2009 на фоне беременности и в общей популяции больных ОЛЛ не различаются.

Того же нельзя сказать про острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ). Согласно ранее опубликованным нами данным, при ОМЛ беременность является фактором неблагоприятного прогноза, оказывая достоверное негативное влияние на 5-летнюю ОВ [86]. Аналогичная закономерность выявлена нами и для беременных с ОПЛ, однако не за счет биологических негативных факторов прогноза заболевания, а из-за высокой частоты рецидивов вследствие отказа от лечения больных, находящихся в ПР в послеродовом периоде [86, 87]. Строгое соблюдение врачебных назначений при лечении ОЛЛ в силу малой интенсивности химиотерапевтического воздействия на данном протоколе и возможность его проведения в условиях региональных гематологических стационаров, по-видимому, также является немаловажным фактором, влияющим на результаты терапии.

Таким образом, по результатам данного исследования можно сказать, что беременность на момент диагностики ОЛЛ не оказала влияния не только на индукционные, но и на долгосрочные результаты терапии по протоколу ОЛЛ-2009.

Немаловажно, что все рожденные дети, матерям которых в II и III триместрах беременности проводили ХТ, несмотря на выявленные у них перинатальные осложнения, живы без каких-либо отклонений в развитии в дальнейшем. Это позволяет нам говорить о возможности ХТ ОЛЛ у беременных женщин по протоколу ОЛЛ-2009 и ее относительной безопасности как для матери, так и для плода.

Информация об авторах

Троицкая Вера Витальевна (Troitskaya V. V.), кандидат медицинских наук, заведующая отделением высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, troitskaya.v@blood.ru

Паровичникова Елена Николаевна (Parovichnikova E. N.), доктор медицинских наук, заведующая отделом высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, elenap@blood.ru

Соколов Андрей Николаевич (Sokolov A. N.), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, cat@blood.ru

Кохно Алина Владимировна (Kokhno A. V.), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела высокодозной интенсивной

химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, anilaco@rambler.ru

Галстян Геннадий Мартинович (Galstyan G. M.), доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, gengalst@gmail.com

Гаврилина Ольга Александровна (Gavrilina O. A.), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, dr.gavrilina@gmail.com

Фидарова Залина Таймуразовна (Fidarova Z. T.), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, zalinafidarova@gmail.com

Лукьянова Ирина Анатольевна (Lukyanova I. A.), врач отделения высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, lukyanova.i@blood.ru

Махиня Сергей Александрович (Makhinya S. A.), кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, makhinya.s@blood.ru

Латышкевич Олег Александрович (Latyshkevich O. A.), кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, latishkevich@mail.ru

Оленев Антон Сергеевич (Olenev A. S.), кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий филиалом «Перинатальный центр» ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения города Москвы, olenevAS@zdrav.mos.ru

Кузьмина Лариса Анатольевна (Kuzmina L. A.), кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, kuzlara@rambler.ru

Клясова Галина Александровна (Klyasova G. A.), доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Klyasova.g@blood.ru

Капорская Татьяна Семеновна (Kaporiskaya T. S.), кандидат медицинских наук, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ Ир-

кутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница, tsk2704@mail.ru

Лапин Валерий Альбертович (Lapin V. A.), главный внештатный специалист-гематолог ДЗиФ Ярославской области, врач ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», valapin0409@mail.ru

Сердюк Ольга Дмитриевна (Serdyuk O. D.), главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 7-18@mail.ru

Чабаева Юлия Александровна (Chabaeva Yu. A.), старший научный сотрудник информационно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, uchabaeva@gmail.com

Куликов Сергей Михайлович (Kulikov S. M.), кандидат физико-технических наук, заведующий информационно-аналитическим отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, kulikov@blood.ru

Савченко Валерий Григорьевич (Savchenko V. G.), академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, director@blood.ru

Литература

9. Ковалева ЛГ, Исаев ВГ, Соболева СС, Федорова ТБ. К вопросу о лечебной тактике при сочетании острого лейкоза и беременности. *Акушерство и гинекология*. 1978;5:24–6.
11. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН, Троицкая ВВ, Махиня СА, Галстян ГМ, Латышкевич ОА. Протокол лечения острых лейкозов на фоне беременности. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под редакцией В. Г. Савченко. *Практика*. Москва; 2018. Стр. 753–92.
12. Савченко ВГ. Острые лейкозы и беременность — некоторые постулаты. *Терапевтический архив*. 2009;7:5–7.
18. Галстян ГМ, Троицкая ВВ, Паровичникова ЕН, Баженов АВ, Спирин МВ, Махиня СА и др. Интенсивная терапия угрожающих жизни осложнений у беременных с острыми лейкозами. *Анестезиология и реаниматология*. 2017;62:268–74.
19. Паровичникова ЕН, Клясова ГА, Исаев ВГ, Соколов АН, Кохно АВ, Троицкая ВВ и др. Первые итоги терапии Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу Научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив*. 2011;83:11–7.
20. Паровичникова ЕН, Троицкая ВВ, Соколов АН, Ахмерзаева ЗХ, Кузьмина ЛА, Менделеева ЛП и др. Промежуточные результаты по лечению острых Ph-негативных лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) у взрослых больных (итоги Российской исследовательской группы по лечению ОЛЛ (RALL)). *Онкогематология*. 2014;3:6–15.
21. Паровичникова ЕН, Соколов АН, Троицкая ВВ, Клясова ГА, Русинов МА, Ахмерзаева ЗХ и др. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола. *Терапевтический архив*. 2016;88:15–24.
22. Паровичникова ЕН, Давидян ЮР, Савченко ВГ. Протокол лечения Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых «ALL-

2009». Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В. Г. Савченко. *Практика*. Москва; 2012. Стр. 287–342.

23. Галстян ГМ, Полеводова ОА, Баженов АВ, Троицкая ВВ, Гаврилина ОА, Гительзон ДГ и др. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. *Клиническая онкогематология*. 2018;11:89–99.

82. Троицкая ВВ, Паровичникова ЕН, Галстян ГМ, Савченко ВГ. Протокол индукционной фазы лечения острых лейкозов, протекающих с гиперлейкоцитозом. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В. Г. Савченко. *Практика*. Москва; 2018. Стр. 731–51.

87. Троицкая ВВ, Паровичникова ЕН, Соколов АН, Кохно АВ, Махиня СА, Галстян ГМ и др. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза у беременных. *Терапевтический архив*. 2013;85:56–63.

Остальные источники см. в References.

References

1. Terek MC, Ozkinay E, Zekioglu O, Erhan Y, Cagircan S, Pehlivan M et al. Acute leukemia in pregnancy with ovarian metastasis: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:904–8.
2. Virchow R. Die Leukam. In: Virchow R, editor. *Wissenschaftlichen Med. G.Grote'sc. Hamm: Muller, C*; 1862. p. 190–211.
3. Yang D, Pharm D, Hladnik L. Treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2009;29:709–24.
4. Carradice D, Austin N, Bayston K, Ganly PS. Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin La Haematol*. 2002;24:307–11.
5. Gillim DL. Leukemia and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1955;70:1047–56.
6. Mersky C, Rigal W. Pregnancy in acute leukaemia treated with 6-mercaptopurine. *Lancet*. 1956;2:1268.
7. Stewart J. Leukemia in pregnancy. A case report of acute lymphatic leukemia. 1964;56:87–9.
8. Hoover BA, Schumacher HR. Acute leukemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;96:316–20.
9. Kovaleva LG, Isaev VG, Soboleva SS, Fedorova TB. At question about treatment-approach of pregnancy during acute leukemia. *Obstetrics and gynecology*. 1978;5:24–6 (in Russian).
10. McInain CR. Leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1974;17:185–94.
11. Savchenko VG, Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Makhinya SA, Galstyan GM, Latyshkevich OA. Protocol of treatment acute leukemias during pregnancy. Algorithms of diagnosis and treatment protocols for haematological diseases. Edited by Savchenko VG. *Practica*. Moscow; 2018. Pp. 753–92 (in Russian).
12. Savchenko VG. Acute leukemia and pregnancy — some postulates. *Ter Arkh*. 2009;81:5–7 (in Russian).
13. Papantoniou N, Daskalakis G, Marinopoulos S, Anastasakis E, Mesogitis S, Antsaklis A. Management of pregnancy in adolescence complicated by acute lymphoblastic leukemia. *Fetal Diagn Ther*. 2008;23:164–7.
14. Zaidi A, Johnson LM, Church CL, Gomez-Garcia WC, Popescu MI, Margolin JF et al. Management of concurrent pregnancy and acute lymphoblastic malignancy in teenaged patients: two illustrative cases and review of the literature. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2014;3:160–75.
15. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004;5:283–91.

16. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev.* 2008;22:247–59.
17. Mainor CB, Duffy AP, Atkins KL, Kimball AS, Baer MR. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in pregnancy. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;22:1–4.
18. Galstyan GM, Troitskaya VV, Parovichnikova EN, Bazhenov AV, Spirin MV, Makhinya SA et al. Intensive care of life-threatening complication in pregnant women with acute leukemia. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2017;62:268–74 (in Russian).
19. Parovichnikova EN, Klyasova GA, Isaev VG, Sokolov AN, Kokhno AV, Troitskaya VV et al. First results of Ph-negative acute lymphoblastic leukemia therapy of adults according to the protocol of Research Group of Russian Hematological Centers ALL-2009. *Ter Arkh.* 2011;83:11–7 (in Russian).
20. Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Sokolov AN, Akhmerzaeva ZH, Kuzmina LA, Mendeleeva LP et al. Interim results of the Ph-negative acute lymphoblastic leukemia treatment in adult patients (results of Russian research group of ALL treatment (RALL). *Oncohaematology.* 2014;3:6–15 (in Russian).
21. Parovichnikova EN, Sokolov AN, Troitskaya VV, Klyasova GA, Rusinov MA, Akhmerzaeva ZK et al. Acute Ph-negative lymphoblastic leukemias in adults: Risk factors in the use of the ALL-2009 protocol. *Ter Arkh.* 2016;88:15–24. doi: 10.17116/terarkh201688715-24 (in Russian).
22. Parovichnikova EN, Davidyan JR, Savchenko VG. The protocol of therapy Ph-negative acute lymphoblastic leukemia of adults «ALL-2009». Edited by Savchenko VG. *Practica.* Moscow. 2012. Pp. 287–342 (in Russian).
23. Galstyan G M, Polevodova OA, Bazhenov AV, Troitskaya VV, Gavrilina OA, Gitelzon DG et al. Thrombohemorrhagic complications in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia by L-asparaginase. *Clin Oncohaematology.* 2018;11:89–99 (in Russian).
24. Aljurf M, Nassar A, Saleh AJ, Almhareb F, Alzahrani H, Walter C et al. Maternal acute lymphocytic leukemia with rearrangement of the mixed lineage leukemia gene occurring during pregnancy. *Hematol Oncol Stem Cell Ther. King Faisal Specialist Hospital.* 2009;2:399–402.
25. Alvarez-Goris MP, Sanchez-Zamora R, Torres-Aguilar AA, Briones Garduno JC. Tumor lysis syndrome in a pregnancy complicated with acute lymphoblastic leukemia. *Ginecol Obstet Mex.* 2016;84:252–6.
26. Harris LJ. Leukaemia and pregnancy. *Can Med Assoc J.* 1953;68:234–6.
27. Krueger JA, Davis RB, Field C. Multiple-drug chemotherapy in the management of acute lymphocytic leukemia during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1976;48:324–7.
28. Newcomb M, Balducci L, Thigpen JT, Morrison FS. Acute leukemia in pregnancy. *JAMA.* 1978;239:32–8.
29. Okun DB, Groncy PK, Sieger L, Tanaka KR. Acute leukemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. *Med Pediatr Oncol.* 1979;7:315–9.
30. O'Donnell R, Costigan C, O'Connell LG. Two cases of acute leukaemia in pregnancy. *Acta Haematol.* 1979;61:298–300.
31. Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, Niz J, Morales M, Romero F. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep.* 1980;64:679–83.
32. Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL, Young RC, Poplack DG. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med.* 1980;69:828–32.
33. Dara P, Slater LM, Armentrout SA. Successful pregnancy during chemotherapy for acute leukemia. *Cancer.* 1981;47:845–6.
34. Awidi AS, Tarawneh MS, Shubair KS, Issa AA, Dajani YF. Acute leukemia in pregnancy: report of five cases treated with a combination which included a low dose of adriamycin. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1983;19:881–4.
35. Fassas A, Kartalis G, Klearchou N, Tsatalas K, Sinacos Z, Mantalenakis S. Chemotherapy for acute leukemia during pregnancy. Five case reports. *Nouv Rev Fr d'hematologie.* 1984;26:19–24.
36. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, Farquharson HA, Garvey MB, Baker MA. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol.* 1987;5:1098–106.
37. Volkenandt M, Buchner T, Hiddemann W, Van de Lo J. Acute leukaemia during pregnancy. *Lancet (London, England).* 1987;2:1521–2.
38. Sigler E, Varon D, Lugassy G, Skurnik Y, Borenstein R, Berrebi A. Favorable outcome in T-cell acute lymphoblastic leukemia with mediastinal mass during pregnancy. *Am J Med.* 1988;85:125–6.
39. Ohba T, Matsuo I, Katabuchi H, Nishimura H, Fujisaki S, Okamura H. Adult T-cell leukemia/lymphoma in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1988;72:445–7.
40. Brincker H, Christensen BE, Cold S. Two pregnancy-associated late relapses in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 1989;74:289–91.
41. Hamdoun L, Zeineb NB, Ferchiou M, Zhioua F, Meriah S. Acute lymphoblastic leukemia and pregnancy. Apropos of a case. *Bull Cancer.* 1992;79:301–3.
42. Selvais PL, Mazy G, Gosseye S, Ferrant A, Van Lierde M. Breast infiltration by acute lymphoblastic leukemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1619–20.
43. Avasthi R, Agarwal MP. Acute lymphatic leukemia and pregnancy. *Indian J Cancer.* 1993;30:143–5.
44. Kawamura S, Yoshiike M, Shimoyama T, Suzuki Y, Itoh J, Yamagata K et al. Management of acute leukemia during pregnancy: from the results of a nationwide questionnaire survey and literature survey. *Tohoku J Exp Med.* 1994;174:167–75.
45. Utsumi T, Tsuda A, Hirano H, Goto K, Tsubaki H, Tanaka T. A case of pregnancy with adult T-cell leukemia. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996;22:599–601.
46. Camera A, Campanile M, Catalano D, Mattace Raso A, Rotoli B. Relapse of acute lymphoblastic leukemia during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1996;17:303–5.
47. Bergstrom SK, Altman AJ. Pregnancy during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: two case reports and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20:154–9.
48. Bohgaki T, Notoya A, Mukai M, Kohno M. Acute lymphoblastic leukemia with breast infiltration during the second trimester of pregnancy and followed by successful delivery. *Rinsho Ketsueki.* 1999;40:652–7.
49. Tewari K, Cappuccini F, Rosen RB, Rosenthal J, Asrat T, Kohler MF. Relapse of acute lymphoblastic leukemia in pregnancy: survival following chemoradiation and autologous transfer of interleukin-2-activated stem cells. *Gynecol Oncol.* 1999;74:143–6.
50. Tsabouri SE, Tsatsoulis A, Giannoutsos C, Bourantas KL. Acute lymphoblastic leukaemia presenting as an enlarged goitre in a pregnant woman with Graves' disease. *Eur J Haematol.* 2000;65:84–5.
51. Achtari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:511–2.

52. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. 2001;2:173–7.
53. Hansen WF, Fretz P, Hunter SK, Yankowitz J. Leukemia in pregnancy and fetal response to multiagent chemotherapy. *Obstet Gynecol*. 2001;97:809–12.
54. Cardonick E, Stepanuk K, Kaufmann M. The effects of chemotherapy in the midtrimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:S178.
55. Greenlund U, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leuk Lymphoma*. 2001;41:571–7.
56. Peres RM, Sanseverino MT, Guimaraes JL, Coser V, Giuliani L, Moreira RK et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34:1551–9.
57. Safdar A, Johnson N, Gonzalez F, Busowski JD. Adult T-cell leukemia-lymphoma during pregnancy. *N Engl J Med*. 2002;346:2014–5.
58. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozan U, Kimya Y et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience. *Leuk Res*. 2003;27:381–5.
59. Patri S, Roberts S, Ashraf M, Wright AM. Acute leukaemia in pregnancy – an unusual presentation. *J Obstet Gynaecol*. 2004;24:930.
60. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, Huguet F, Pigneux A, Witz B et al. Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer*. 2005;104:110–7.
61. Molkenboer JFM, Vos H, Schouten HC, Vos MC. Acute lymphoblastic leukaemia in pregnancy. *Neth J Med*. 2005;63:361–3.
62. Dilek I, Topcu N, Demir C, Bay A, Uzun K, Gul A et al. Hematological malignancy and pregnancy: a single-institution experience of 21 cases. *Clin Lab Haematol*. 2006;28:170–6.
63. Jameel A, Jamil SN. Safety of cytotoxic chemotherapy during pregnancy. *J Pak Med Assoc*. 2007;57:449–52.
64. Matsouka C, Marinopoulos S, Barbaroussi D, Antsaklis A. Acute lymphoblastic leukemia during gestation. *Med Oncol*. 2008;25:190–3.
65. Al Sabty F, Demeckova E, Mistrik M. Leukemia in pregnancy. *Bratislava Med J*. 2008;109:364–6.
66. Vladareanu AM, Popov V, Vasilache V, Marinescu C, Bumbea H, Zvanca M et al. Leukemia and pregnancy. No longer a dangerous liaison? Case report and review of literature. *Gynaecol Perinatol*. 2008;17:94–100.
67. Papantoniou N, Daskalakis G, Marinopoulos S, Anastasakis E, Mesogitis S, Antsaklis A. Management of pregnancy in adolescence complicated by acute lymphoblastic leukemia. *Fetal Diagn Ther*. 2008;23:164–7.
68. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, Koksali N, Ozkan H, Ozkocaman V et al. Acute leukemia and pregnancy. *Leuk Res*. 2009;e26–8.
69. Udink Ten Cate FEA, Ten Hove CH, Nix WMLE, De Vries JIP, Van De Loosdrecht AA, Van Elburg RM. Transient neonatal myelosuppression after fetal exposure to maternal chemotherapy: Case report and review of the literature. *Neonatology*. 2008;95:80–5.
70. Nomura RMY, Igai AMK, Facioli NC, Aguiar IN, Zugaib M. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with leukemia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33:174–81.
71. Bottsford-Miller J, Haeri S, Baker AM, Boles J, Brown M. B-cell acute lymphocytic leukemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:303–6.
72. Tissir R, Lamchahab M, Benhassou M, Quachouh M, Rachid M, Benchakroun S et al. Difficulte de la prise en charge de la leucemie aigue au cours de la grossesse au Maroc [Difficulty of the management of acute leukaemia during pregnancy in Morocco]. *Pan Afr Med J*. 2012;13:4 (in French).
73. Ticku J, Oberoi S, Friend S, Busowski J, Langenstroer M, Baidas S. Acute lymphoblastic leukemia in pregnancy: a case report with literature review. *Ther Adv Hematol*. 2013;4:313–9.
74. Amor MM, Olaso AS, Atienza R, Stueben B, Cohen S, Kossev P et al. Adult T-cell leukemia-lymphoma during pregnancy. *Case Rep Oncol Med Hindawi Publishing Corporation*. 2013;2013:1–2.
75. Khandaker S, Munshi S. A rare case of acute lymphoblastic leukaemia in pregnancy – unique maternal-fetal challenges. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:OD10-2.
76. Saleh JM, Alhejazi A, Ahmed SO, Al Mohareb F, AlSharif F, AlZahrani H et al. Leukemia during pregnancy: long-term follow-up of 32 cases from a single institution. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2014;7:63–8.
77. Esin S, Tarim E, Abali H, Kardes O, Kocer EN, Alkan O. Management of precursor B-lymphoblastic lymphoma/leukaemia of thoracic spine in a pregnancy presenting with acute paraplegia. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32:485–6.
78. Farhadfar N, Cerquozzi S, Hessenauer MR, Litzow MR, Hogan WJ, Letendre L et al. Acute leukemia in pregnancy: a single institution experience with 23 patients. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:1052–1060.
79. Vlijm-Kievit A, Jorna NGE, Moll E, Pajkrt E, Pals ST, Middeldorp S et al. Acute lymphoblastic leukemia during the third trimester of pregnancy. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:1274–6.
80. Goncalves R, Meel R. A rare case of massive hepatosplenomegaly due to acute lymphoblastic leukemia in pregnancy. *South African Med J*. 2017;107:402.
81. Gokbuget N, Bassan R, Dombret H, Doubek M, Fielding A, Foa R et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL. *UNI-MED Ve. Bremen – London – Boston*; 2011.
82. Troitskaya VV, Parovichnikova EN, Galstyan GM, Savchenko VG. The protocol of the induction phase of the treatment of acute leukemia occurring with hyperleukocytosis. Algorithms of diagnosis and treatment-protocols for haematological diseases. Edited by Savchenko VG. *Practica. Moscow*; 2018. Pp. 731–51 (in Russian).
83. Schnyder S, Du TD, Le HB, Singh S, Loredoa GA and ATV. Estrogen treatment induces MLL aberrations in human lymphoblastoid cells. *Leuk Res*. 2009;33:1400–4.
84. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2336–41.
85. Winters AC, Bernt KM. MLL-Rearranged Leukemias – An Update on Science and Clinical Approaches. *Front Pediatr*. 2017;5:11–3.
86. Troitskaya V, Parovichnikova E, Sokolov A, Kokhno A, Fidarova ZT, Sidorova A et al. Prognostic impact of pregnancy on long-term outcome in acute leukemias patients. *Blood*. 59th ASH Annu Meet Expo. Dec 2017. № 4665.
87. Troitskaia VV, Parovichnikova EN, Sokolov, Kokhno AV, Makhinya SA, Galstyan GM et al. Treatment for acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Ter Arkh*. 2013;85:56–6 (in Russian).