

Миелоидная реакция у беременной с ремиссией острого лимфобластного лейкоза: сепсис, рецидив или особенность гестации?

И.А.Аргунова

Перинатальный центр ОГБУЗ «Клиническая
больница № 1», Смоленск
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Смоленск

Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов нередко выявляется во II–III триместрах физиологической беременности. Интерпретация миелоидных реакций представляет трудности для врачей. Неправильная трактовка общеклинического анализа крови ведет к ненужному скринингу и назначению антибактериальной терапии без показаний. В статье приведены факторы риска развития лейкомоидных реакций с миелоцитарным сдвигом у беременных, высказано предположение о ведущей роли гормонов и цитокинов плаценты в их формировании. Описан казуистический случай развития гестационной миелоидной реакции у пациентки с ремиссией острого лимфобластного лейкоза, обсуждена ее дифференциальная диагностика, даны рекомендации по ведению женщин с этой особенностью нормального течения беременности.

Ключевые слова: беременность, миелоидная реакция, нейтрофильный лейкоцитоз, лейкоз, сепсис.

Myelocytic Leukemoid Reaction in a Pregnant Woman with Remission of Acute Lymphoblastic Leukemia: is it Sepsis, Relapse or Specific Feature of Gestation?

I.A.Argunova

Perinatal Center of the Clinical Hospital No. 1,
Smolensk
Smolensk State Medical University, Smolensk

Left shift neutrophilic leukocytosis to myelocytes is often detected during the II-III trimesters of physiological pregnancy. Interpretation of myelocytic leukemoid reactions presents difficulties for physicians. An incorrect interpretation of general clinical blood test leads to unnecessary screening and the appointment of antibiotic therapy without indications. The article presents the risk factors for the development of leukemoid reactions with myelocytic shift in pregnant women and suggests

the leading role of placental hormones and cytokines in their formation. A casuistic case of the gestational myelocytic leukemoid reaction development in a patient with remission of acute lymphoblastic leukemia is described, its differential diagnosis is discussed, recommendations for the management of women with this specific feature of the normal course of pregnancy are given.

Keywords: pregnancy, myelocytic leukemoid reaction, neutrophil leukocytosis, leukemia, sepsis.

Актуальность

Несмотря на многократные исследования особенностей гемограммы у беременных, отдельные аспекты трактовки выявляемых изменений до сих пор могут быть «камнем преткновения» для врачей. Известно, что в процессе гестации увеличивается объем циркулирующей крови преимущественно за счет плазмы, что создает тенденцию к анемизации и гестационной тромбоцитопении [1, 2]. Умеренный гранулоцитоз у беременных не является патологическим признаком и, как правило, не сопровождается миелоцитарным сдвигом [3, 4]. Однако в отдельных случаях при нейтрофильном лейкоцитозе возникает гиперрегенераторный сдвиг влево с омоложением, создающий картину миелоидной реакции (МР). В научной литературе МР у беременных не затрагиваются совсем или освещаются конспективно [5, 6]. Если МР сопутствует еще и выход СОЭ за пределы обычных цифр: во II триместре в среднем 25 мм/ч, а в III – 40 мм/ч, то у врачей возникает мысль о развитии тяжелой патологии [6]. Тем не менее, СОЭ нередко достигает 60–70 мм/час в отсутствии причин, внятно объясняющих такие сдвиги.

Этиология и патогенез МР у беременных

И.А.Кассирский определил лейкомоидную реакцию как «воспаление крови» (1970), сходную картину создают лейкозы [5]. Нейтрофильные лейкомоидные реакции встречаются в общеклиническом анализе крови (ОАК) наиболее часто как в общей популяции, так и у беременных. В практике терапевта к источникам септических процессов при гестации относятся пневмония, тяжелые респираторные, кишечные и ВИЧ-ассоциированные инфекции, пиелонефрит, листериоз, осложненная хирургическая патология, чаще всего аппендицит. Среди акушерских причин сепсиса наиболее значимы инфекции генитального тракта [7, 8]. К развитию септических состояний предрасполагают сахарный диабет, ожирение, системная красная волчанка, хроническая органная недостаточность. Редкими источниками МР у беременных бывают комы, шок, острая кровопотеря, злокачественные новообразования и гемобласты, среди которых максимальным сходством гемограммы отличается хронический миелолейкоз (ХМЛ) [3, 5, 9]. Ведущим в дифференциальной диагностике реактивной МР является наличие тяжелого заболевания, сопровождающегося лихорадкой, интоксикацией, присутствием воспалительных очагов, сепсиса. Массивная гибель микробных тел, распад и метастазирование опухоли вызывают токсинемию, стимулирующую образование нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге и выброс в периферическую кровь предшественников зрелых нейтрофилов. Строго специфичных маркеров сепсиса не существует, все клинические и лабораторные признаки следует оценивать комплексно. В случае септических осложнений нередко имеется парадоксальное несоответствие показателей ОАК тяжести состояний бе-

ременной: отсутствие выраженного лейкоцитоза, левого сдвига и «юных» форм нейтрофилов. Объективной отражают тяжесть инфекционного процесса быстро прогрессирующие снижение уровня гемоглобина, тромбоцитов и рост СОЭ (70 мм/ч и более) [10]. Дополнительными критериями септического процесса являются такие биомаркеры, как С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, пресепсин, лактат [7, 8].

Появление МР может провоцироваться приемом ряда лекарственных препаратов, среди которых у беременных применяются ГКС, гепарины и НПВП. Наиболее часто кратковременную МР вызывает введение при угрозе преждевременных родов большой суточной дозы дексаметазона с целью пренатальной профилактики острого респираторного дистресс-синдрома у новорожденных [11]. Нейтрофильный лейкоцитоз и МР, обусловленные генетически запрограммированной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, встречаются при синдроме Джоба (гипер-IgE-синдром), редком заболевании, дебютирующем в детстве [12]. Нельзя полностью исключить склонность к возникновению МР у отдельных женщин существованием определенных соматических мутаций, характеризующихся наличием в периферической крови клеток клонального миелопоэза при отсутствии критериев диагноза онкогематологического заболевания [13]. Вместе с тем, наследственной предрасположенности противоречит наш опыт работы, свидетельствующий о том, что МР не воспроизводится у конкретной женщины при других беременностях.

Особенности регуляции гемопоэза при гестации до сих пор изучены недостаточно. Контроль кроветворения, в целом, и миелопоэза, в частности, – единый многокомпонентный, ступенчатый процесс, опосредованный большим количеством механизмов. Согласно теории регуляции кроветворения гемопоэзом управляют наследственные и эндокринные факторы, воздействующие через «цитокиновую сеть». Под термином «цитокины» понимают гуморальные агенты, влияющие на клеточную активность, которые кодируются определенными генами. Способностью моделировать миелопоэз обладают колониестимулирующие факторы: макрофагальный, гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный, интерлейкины, фактор некроза опухоли и другие гемопоэтины. Первой морфологически различаемой клеткой нейтрофильного ряда в костном мозге является миелобласт. Его пролиферация и дифференциация под влиянием позднейдействующих цитокинов приводит последовательно к образованию нейтрофильного промиелоцита, миелоцита и метамиелоцита [3, 14].

По нашему мнению, механизм развития гестационной МР следует искать в особенностях иммунитета при беременности. Плацента, помимо выполнения основной функции, секретирует широкий спектр гормонов и цитокинов. Они формируют умеренный системный воспалительный ответ на поступление в организм матери антигенов плода и локальную иммуносупрессию. Собственные цитокины плаценты, контролируя фетоплацентарную зону, обеспечивают ее толерантность к генетически наполнину чужеродному плоду, пролонгацию беременности и нормальные роды [4, 15]. Однотипность лейкоидных реакций у беременных позволяет предполагать сходные причины их возникновения, представляющие собой отдельных механизмов иммуносупрессии, который включает каскад стимуляции миелопоэза во второй половине гестации. Появлению лейкоцитоза способствует высвобождение кле-

ток из костного мозга под влиянием провоспалительных цитокинов, накапливающихся в плаценте. Мы считаем, что появление МР связано с интегральной ролью плаценты в сохранении беременности, в частности, с индивидуальной для каждой женщины динамикой продукции биологически активных веществ.

Проблемы дифференциальной диагностики гестационной МР

Акушеры-гинекологи склонны считать МР подтверждением синдрома системного воспалительного ответа, который возникает при инфекционных заболеваниях матери и создает опасность развития внутриутробной инфекции и гибели плода [7, 16]. Диагноз внутриутробной инфекции основывается на результатах косвенных неинвазивных методов исследования: наличия у женщины анамнеза и клинических симптомов инфекционного заболевания, лабораторных признаков иммунного ответа, данных УЗИ, свидетельствующих о плацентарной недостаточности и структурных изменениях в органах плода, и является предположительным. Окончательное заключение может быть сделано только постнатально – по морфологическим изменениям плаценты [17].

Терапевт, консультирующий беременных в учреждениях родовспоможения, столкнувшись с МР, оказывается под нажимом воззрений акушеров-гинекологов, для которых наиболее критическими ситуациями являются тяжелые экстрагенитальные заболевания, материнский сепсис и угроза гибели плода. Врачи общей лечебной сети и клинические фармакологи редко встречаются с гестационной МР. Они экстраполируют свои знания и опыт работы с обычными категориями больных на беременных женщин в силу недостаточных компетенций в проблемах гестации, что ведет к ошибочным диагнозам и действиям. Нейтрофильный лейкоцитоз с миелоцитарным сдвигом на фоне беременности создает превратное представление о его обязательной патологической природе. Дифференциальная диагностика гестационной МР затруднена тем, что такие рекомендуемые лабораторные тесты, как определение содержания неспецифических маркеров сепсиса в сыворотке крови, щелочной фосфатазы в нейтрофилах, филадельфийской хромосомы при цитогенетическом исследовании, в рутинных, тем более амбулаторных условиях, не проводятся [3, 7]. После выполнения доступного скрининга в поисках септических и гематологических заболеваний вопрос в пользу консультаций инфекциониста и гематолога, назначение беременной антибиотиков и уросептиков без каких-либо оснований решается под надуманными предлогами или по принципу «как бы чего не вышло». Однако гестационные МР демонстрируют полную рефрактерность к антибактериальной терапии *ex juvantibus*. Реактивные МР купируются при адекватном лечении основного заболевания, которое ведет к быстрой нормализации картины крови.

Приводим наблюдение, иллюстрирующее казуистический случай развития МР у беременной с ремиссией острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и трудности ее дифференциальной диагностики при гестации.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 19 лет, поступила в отделение патологии беременности № 1 Перинатального центра ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска 24.09.19 г. с диагнозом: беременность 36–38 нед. с

Общеклинический анализ крови в динамике					
Показатели, единицы измерения	5.08	2.09	25.09	2.10	8.10
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,8	3,82	3,82	3,98	3,86
Гемоглобин, г/л	120	126	123	129	119
Тромбоциты, $10^9/л$	294	289	262	326	457
Лейкоциты, $10^9/л$	13,2	19,5	21,9	18,4	15,2
Нейтрофилы, $10^9/л$		16,2	18,4	14,5	
Миелоциты, %	–	–	2	–	–
П/ядерные, %	5	10	10	13	2
С/ядерные, %	68	77	72	74	71
Эозинофилы, %	2	1	–	–	3
Лимфоциты, %	18	5	10	9	18
Моноциты, %	7	7	6	4	6
СОЭ, мм/ч	33	42	39	45	46

ОАГА (эктопия шейки матки), ОСА (острый лимфобластный пре-пре-В-клеточный лейкоз в стадии ремиссии. Лейкоцитоз неясной этиологии. Обострение хронического пиелонефрита?).

Из анамнеза. При обращении в женскую консультацию была диагностирована первая беременность, срок которой, по данным УЗИ матки (20.03), составил 12 нед. В обменной карте фиксировалось неосложненное течение беременности. Плод, по результатам мониторинга при УЗИ, доплерометрии и кардиотокографии, развивался нормально. На 34–36 нед. в ОАК (2.09) у женщины выявились нарастание нейтрофильного лейкоцитоза, сдвиг формулы влево в динамике за 4 нед. (таблица).

В 7-летнем возрасте перенесла пиелонефрит. В 13 лет у пациентки был диагностирован острый лимфобластный лейкоз, лечилась в гематологическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина г. Смоленск». По окончании полихимиотерапии в конце 2014 г. развилась клинко-гематологическая ремиссия. Консультация гематолога (4.04.19 г.), диагноз: острый лимфобластный лейкоз, вариант пре-пре-В, полная ремиссия от декабря 2014 г. Рекомендован ОАК 1 раз в мес. При динамическом наблюдении в ПЦ лечащего акушера-гинеколога и на обходе заведующей отделением пациентка жаловалась на периодические тянущие боли внизу живота и в пояснице. Констатировалось удовлетворительное состояние женщины и плода, нормальное течение беременности.

Данные обследования. УЗИ брюшной полости и почек (23.09): Патологии не выявлено.

Микроскопия выделений из влагалища (24.09): лейкоциты – 40–45 в п/зр., флора – мелкопалочковая. Анализ на флору: дрожжевые грибы, IV степень обсеменения.

Осмотр терапевта ПЦ (24.09). Жалобы на ежедневную изжогу. Объективно: без особенностей. Диагноз: ГЭРБ, средней тяжести. Лейкоцитоз неясной этиологии. Исключить обострение хронического пиелонефрита. Рекомендовано лабораторное обследование почек, дробное питание, омепразол.

В динамике в ОАК (25.09) отмечены нарастание количества нейтрофилов и сдвига влево с появлением 2% миелоцитов (см. таблицу).

Биохимическое исследование сыворотки крови (25.09): ЩФ – 166 Ед/л; АЛТ – 9 Ед/л; АСТ – 16 Ед/л; холестерин – 4,73 ммоль/л; креатинин – 58 мкмоль/л; глюкоза – 3,2 ммоль/л; железо – 22,4 мкмоль/л; общий билирубин – 6,3 мкмоль/л; общий белок – 56,7 г/л; мочевины – 3,5 ммоль/л; СРБ – 5,23 мг/л (снижение уровня общего белка). Коагулограмма (25.09.19): ПТВ – 10,3 с; ПТИ – 107,7%; МНО – 0,96

(норма). ОАМ (25.09): лейкоциты – 2–3 в п/зр. Анализ мочи по Нечипоренко (26.09): лейкоциты – $2,5 \times 10^6/л$ (норма).

26.10 г. беременная консультирована нами. Заключение: больше данных за гестационную МР у женщины с полной ремиссией острого лимфобластного пре-пре-В-клеточного лейкоза. Нельзя полностью исключить трансформацию ОЛЛ в ХМЛ. Данных за хронический пиелонефрит нет. Учитывая доношенную беременность, рекомендованы ОАК в динамике, консультация гематолога после родов. Антибиотикотерапия в связи с отсутствием признаков инфекционной патологии в настоящее время не показана.

С 30.09 по 5.10 женщина перенесла ОРВИ без температурной реакции. Получала лечение: омепразол, обработку влагалища клотримазолом, впрыскивание морской воды и капли оксиметазолин эндоназально. На 38-й неделе беременности, по данным УЗИ, доплерометрии, кардиотокографии диагностированы маловодие, нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени, синдром задержки внутриутробного развития плода I степени (предполагаемая масса – 2400 г, отставание на 3 нед.), однократное обвитие пуповиной вокруг шеи.

2.10 у женщины развилась регулярная родовая деятельность, 3.10 в 2.20 произошли самостоятельные роды. Родился живой мальчик: масса тела – 2620 г, рост – 48 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Послеродовый период протекал без осложнений, получила стандартную терапию. Выписана на 5-е сутки с ребенком в удовлетворительном состоянии. При выписке: снижение нейтрофильного лейкоцитоза, исчезновение МР (см. таблицу), УЗИ матки – без особенностей.

Заключительный диагноз: роды первые, своевременные в головном предлежании с нетугим обвитием пуповины вокруг шеи. Раннее излитие околоплодных вод. Маловодие. Хроническая фетоплацентарная недостаточность. Синдром задержки внутриутробного развития плода. ОАГА (эктопия шейки матки). Кандидозный вульвовагинит (санирована). ОСА (Острый лимфобластный пре-пре-В-клеточный лейкоз с 2014, ремиссия. Хронический пиелонефрит, ремиссия). Острый назофарингит. Гестационная МР. Рекомендована явка в женскую консультацию, контроль ОАК в течение 10–14 дней, осмотр гематолога амбулаторно.

Катамнез. В мае и повторно в августе 2020 г. по телефону женщина сообщила нам, что чувствует себя хорошо, ОАК через месяц после выписки был в норме, к гематологу не обращалась. Ребенок находится на грудном вскармливании, здоров.

Обсуждение. Лейкозы встречаются с частотой 1 случай на 75 000–100 000 беременностей [18]. Картина МР развилась у женщины, которая перенесла ОЛЛ и забеременела через 5 лет после констатации ремиссии. Ситуация требовала повышенного внимания при интерпретации ОАК и установлении диагноза. Первой возникла мысль о рецидиве ОЛЛ, ранняя диагностика которого обеспечивает своевременное начало химиотерапии. При сохранении в течение 5 лет цитогенетической ремиссии предполагается гематологическое выздоровление, так как через 5–7 лет рецидивы крайне редки. Рецидив ОЛЛ достоверен, когда выявляются гиперпластический и геморрагический синдромы, внекостномозговые лейкоэмические очаги, бласты и тромбоцитопения менее $50 \times 10^9 / \text{л}$ в ОАК, 20% и более бластных клеток в костном мозге [3]. Таким образом, рецидив ОЛЛ отсутствовал.

С учетом особенностей гемограммы следующим встал вопрос о развитии ХМЛ. Описана трансформация острого пре-В-клеточного лимфобластного лейкоза в ХМЛ после 3 лет стандартной терапии [19]. Средний возраст больных хроническими миелолифолиферативными заболеваниями составляет 50–60 лет, поэтому беременность и роды при ХМЛ встречаются редко. ХМЛ длительно протекает бессимптомно, проявляясь лишь спленомегалией, изменениями в ОАК: лейкоцитозом, миелоцитарным сдвигом, базофильно-эозинофильной ассоциацией. Он дебютирует бластным кризом при наличии гранулоцитов всех стадий дифференцировки, начиная с миелобластов и заканчивая зрелыми нейтрофилами, прогрессией анемии, геморрагическим синдромом. Нарастает клиническая симптоматика в виде синдромов опухолевой интоксикации и пролиферации, тромбогеморрагических и инфекционных осложнений. Незначительная вероятность трансформации ОЛЛ в ХМЛ теоретически имелась, однако, ввиду отсутствия гиперлейкоцитоза и гипертромбоцитоза, допустимо было наблюдение до родов без лечения [3, 20, 21].

Пришлось учесть также возможность рецидива с изменением линейной принадлежности – переход ОЛЛ в ОМЛ, который относится к наиболее частому варианту его трансформации. Также не исключалось развитие индуцированного (вторичного) лейкоза [22, 23]. Против всех вариантов гемобластозов свидетельствовали стабильно удовлетворительное состояние женщины, отсутствие гепатоспленомегалии, тромбогеморрагических и инфекционных осложнений, в ОАК – бластных клеток, «hiatus leucemicus», базофильно-эозинофильной ассоциации, тромбоцитарных сдвигов, анемии [3, 18].

Следует отметить, что у беременных тромбоцитопения и анемия в связи с их частотой не могут быть абсолютно достоверными критериями гемобластоза и сепсиса, хотя в описанном случае это не имело значения. Признаки острых или обострения хронических инфекционных заболеваний у женщины не выявлялись, поэтому МР септического происхождения также была отвергнута. Доброкачественный характер МР *post factum* подтвердило ее исчезновение в раннем послеродовом периоде и дальнейшее отсутствие отрицательной клинико-лабораторной динамики.

Заключение

Нейтрофильный лейкоцитоз с миелоцитарным сдвигом, как правило, является одной из особенностей течения беременности. Плацента обладает способностью моделировать миелопоэз с помощью вы-

деляемых ей гормонов и цитокинов, которые регулируют системный воспалительный ответ и предотвращают отторжение плода. По нашему мнению, развитие МР вызвано индивидуальными колебаниями секреции плацентой биологически активных веществ, вызывающими повышение неспецифической активности миелоидного ростка. О доброкачественном характере гестационной МР свидетельствует нормальное течение беременности, отсутствие у женщины явных симптомов инфекции, интоксикации и других клинико-лабораторных изменений за исключением курабельной анемии, умеренной тромбоцитопении и СОЭ до 70 мм/час. Только при сочетании МР с быстрой отрицательной динамикой в виде признаков тяжелой инфекции, гепатоспленомегалии, тромбогеморрагического синдрома, неуклонного нарастания лейкоцитоза с появлением бластных клеток, гипертромбоцитоза или злокачественной тромбоцитопении следует проводить скрининговое обследование женщины в условиях ПЦ для исключения септических процессов и ХМЛ.

Гестационная МР возникает во II–III триместре и регрессирует самостоятельно – через 2–3 мес. или за 2–4 нед. послеродового периода. Нейтрофильный лейкоцитоз с миелоцитарным сдвигом у беременной не требует расширенной диагностики, проведения посевов, ИФА, ПЦР, исследования костномозгового кроветворения, консультаций инфекциониста и гематолога, назначения антибактериальной и дезинтоксикационной терапии. Правильной тактикой врача при выявлении МР является амбулаторное динамическое наблюдение, контроль состояния кожи, видимых слизистых, лимфатических узлов, печени и селезенки при объективном осмотре во II и УЗИ в III триместре, оценка ОАК и СРБ 1 раз в месяц, отказ от назначения антибиотиков и НПВП в отсутствие прямых показаний. Только при нарастающих признаках воспалительных заболеваний необходимы дополнительные исследования как неспецифического характера (прокальцитонин, пресепсин, лактат), так и другие – по требованию.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Григорьева Н.А., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. Оценка клеточного состава периферической крови при неосложненном течении беременности. Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 5. – С. 42–43. / Grigor'eva N.A., Ponukalina E.V., Glukhova T.N. Otsenka kletochnogo sostava perifericheskoy krovi pri neoslozhnennom techenii beremennosti. Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya. 2014; 5: 42–43. [in Russian]
2. Li A., Yang S., Zhang J., et al. Establishment of reference intervals for complete blood count parameters during normal pregnancy in Beijing. Clin Lab Anal. 2017; 31 (6): 26–30.
3. Гематология: рук. Под ред. Н.Н. Мамаева. СПб.: СпецЛит, 2015. / Gematologiya: ruk. dlya vrachej. Pod red. N.N. Mamaeva. SPb.: SpetsLit, 2015. [in Russian]
4. Elgari M.M. Evaluation of hematological parameters of sudanese pregnant women attending at omdurman al saudi maternity hospital. Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. 2013; 5: 37–42.
5. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С. Лейкемоидные реакции. Синдромная и нозологическая диагностика. Благовещенск: АГМА, 2011. / Wojciechowski V.V., Landyshev Y.S., Tseluyko S.S. Leukemoid reaction. Syndromic and nosological diagnostics. Blagoveshchensk: AGMA, 2011. [in Russian]
6. Лелевич С.В. Клиническо-лабораторные особенности периода беременности: учебно-методическое пособие. Гродно: ГрГМУ,

2010. / Lelevich S.V. Klinicheskoye-laboratornyye osobennosti perioda beremennosti: uchebno-metodicheskoye posobie. Grodno: GrGMU, 2010. [in Russian]
7. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). Утверждены Обществом акушерских анестезиологов-реаниматологов и Российским обществом акушеров-гинекологов. 2017. / Septicheskie oslozhneniya v akusherstve. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). Utverzhdeny Obshchestvom akusherskikh anesteziologov-reanimatologov i Rossijskim obshchestvom akusherov-ginekologov. 2017. [in Russian]
 8. Burlinson C., Sirounis D., Walley K., Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. *Int J Obstet Anesth.* 2018; Jun (16): 96–107.
 9. Мещеряков А.А. Лейкемоидная реакция при солидных опухолях: клиническое наблюдение, обзор литературы. *Клиническая онкогематология.* – 2009. – Т. 2. – № 1. – С. 56–58. / Meshcheryakov A.A. Leukemoid reaction in solid tumors: a case report and review of literature. *Clinical oncohematology.* 2009; 2 (1): 56–58. [in Russian]
 10. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: особенности течения на современном этапе. Тактика ведения. *Росс. вестник акушера-гинеколога.* – 2013. – № 4. – С. 82–85. / Krasnopol'skij V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A. Pyoseptic complications in obstetrics and gynecology: the specific features of their course at the present stage. Management tactics. *Russ. Bulletin Obstetrician-Gynecologist.* 2013; 4: 82–85. [in Russian]
 11. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации. Под ред. Н.Н.Володина. 2016. / Vedenie novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. N.N.Volodina. 2016. [in Russian]
 12. Бочарова К.А. Дифференциальная диагностика гипер-IgE-синдрома (синдром Иова) и гипер-IgE-состояний. *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2012. – Т. 6. – № 6. – С. 68–71. / Bocharova K.A. Differentsial'naya diagnostika giper-IgE-sindroma (sindrom Iova) i giper-IgE-sostoyanij. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal.* 2012; 6 (6): 68–71. [in Russian]
 13. Ольховский И.А., Гарбер Ю.Г., Горбенко А.С. и др. JAK2V617F-позитивный клональный гемопоэз неопределенного потенциала у беременных. *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2019. – Т. 13. – № 3. – С. 204–210. / Olkhovskiy I.A., Garber J.G., Gorbenko A.S. et al. JAK2V617F-positive clonal hematopoiesis of indeterminate potential in pregnant women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2019; 13 (3): 204–210. [in Russian]
 14. Дыгай А.М. Теория регуляции кроветворения. *Бюллетень сибирской медицины.* – 2004. – № 4. – С. 5–17. / Dygai A.M. Hematosis regulation theory. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2004; 4: 5–17. [in Russian]
 15. Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Салов И.А. и др. Проблемы этиологии и патогенеза гестоза. *Успехи современного естествознания.* – 2002. – № 2. – С. 55–61. / Glukhova T.N., Chesnokova N.P., Salov I.A. i dr. Problemy etiologii i patogenez gestoza. *Uspehi Sovremennogo Estestvoznaniya.* 2002; 2: 55–61. [in Russian]
 16. Безнощенко Г.Б. Синдром системного воспалительного ответа в акушерской клинике: решенные вопросы и нерешенные проблемы. *Росс. вестник акушера-гинеколога.* 2018. – № 4. – С. 6–10. / Beznoshchenko G.B. Systemic inflammatory response syndrome in an obstetric clinic: resolved and unresolved problems. *Russ. Bulletin Obstetrician-Gynecologist.* 2018; 4: 6–10. [in Russian]
 17. Ренге Л.В., Баженова Л.Г., Зорина В.Н. Диагностика и прогнозирование внутриутробной инфекции. *Росс. вестник акушера-гинеколога.* 2016. – № 1. – С. 40–44. / Renge L.V., Bazhenova L.G., Zorina V.N. Diagnosis and prediction of intrauterine infection. *Russ. Bulletin Obstetrician-Gynecologist.* 2016; 1: 40–44. [in Russian]
 18. Никитин Е.Н., Миклин Д.Н., Корняева Е.П. Успешное лечение впервые выявленного острого промиелоцитарного лейкоза у беременной женщины. *Гематология и трансфузиология.* 2017. – Т. 62. – № 2. – С. 105–108. / Nikitin E.N., Miklin D.N., Kornyaeva E.P. Successful treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in a pregnant woman. *Hematology and Transfusiology.* 2017; 62 (2): 105–108. [in Russian]
 19. Winter S.S., Greene J.M., McConnell T.S. et al. Pre-B acute lymphoblastic leukemia with b3a2 (p210) and e1a2 (p190) BCR-ABL fusion transcripts relapsing as chronic myelogenous leukemia with a less differentiated b3a2 (p210) clone. *Leukemia.* 1999; 13 (12): 2007–2011.
 20. Челышева Е.Ю., Туркина А.Г., Полушкина Е.С. и др. Тактика ведения больных хроническим миелолейкозом во время беременности (анализ данных литературы и практические рекомендации). *Клиническая онкогематология.* – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 202–210. / Chelysheva E.Yu., Turkina A.G., Polushkina E.S. et al. Management of Chronic Myeloid Leukemia Patients During Pregnancy (Analysis of Literature and Practical Recommendations). *Clinical oncohematology.* 2019; 12 (2): 202–210. [in Russian]
 21. Mikhael S., Pascoe A., Prezzato J. Recurrence of Chronic Myeloid Leukemia during Pregnancy Subsequently Achieving Complete Medical Remission. *Case Reports in Oncological Medicine.* 2017; August: 1–3.
 22. Зеркаленкова Е.А., Илларионова О.И., Казакова А.Н. и др. Смена линейной дифференцировки в рецидиве острого лейкоза с перестройкой гена MLL (KMT2A). Обзор литературы и описание случаев. *Онкогематология.* – 2016. – Т. 11. – № 2 – С. 21–30. / Zerkalenkova E.A., Illarionova O.I., Kazakova A.N. et al. Lineage switch in relapse of acute leukemia with rearrangement of MLL gene (KMT2A). Literature review and case reports. *Oncohematology.* 2016; 11 (2): 21–30. [in Russian]
 23. Sanz M.A., Tallman M.S., Grimwade D. et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2019; 113 (9): 1875–1891.

Сведения об авторах:

Аргунова Ирина Аркадьевна – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, врач-терапевт Перинатального центра ОГБУЗ «Клиническая больница №1» и «Центра ЭКО», Смоленск