

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛИМФОМЫ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.

Р.Г. Шмаков

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.
Кулакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В последние годы жизнь многих женщин в развитых странах претерпевает значительные изменения: формирование семьи и рождение ребёнка откладывают на период достижения профессиональной карьеры. Именно поэтому частота деторождения в возрасте после 30 лет значительно увеличивается, что ассоциировано с высоким риском для матери и ребёнка, а также более частой диагностикой онкологических заболеваний во время беременности. Онкогематологические заболевания (гемобластозы), по классификации ВОЗ (2001, 2008) — опухоли гемопоэтической и лимфоидной тканей, составляют большую группу миело- и лимфопролиферативных заболеваний. Гемобластозы довольно распространены среди женщин репродуктивного возраста, из них лимфома Ходжкина (ЛХ) (лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина) — самое частое онкологическое заболевание пациенток в возрасте от 15 до 24 лет [1,9] (см. табл 1).

Успехи, достигнутые в лечении ряда онкологических заболеваний, молодой возраст части пациенток, хороший прогноз на длительную жизнь при некоторых заболеваниях, а также различные побочные эффекты противоопухолевого лечения поставили перед онкологами и врачами других специальностей ряд вопросов о повышении качества жизни этих больных. Реализация детородной функции — одна из составляющих высокого качества жизни.

До сих пор в отечественной литературе существует догма, что если во время беременности диагностируют онкогематологическое заболевание (ЛХ, неходжкинские лимфомы (НХЛ), лейкоз и др.), то необходимо экстренное прерывание беременности. Появление в последние годы новых программ лечения с использованием препаратов, не нарушающих развитие плода, потребовали

пересмотра этого мнения.

Число молодых женщин, излеченных от ЛХ, непрерывно увеличивается и всё большее число гинекологов и акушеров встречаются с ситуацией, когда беременность сочетается с данным заболеванием либо в его активной фазе, либо в ремиссии. В отличие от ЛХ, большинство НХЛ возникают преимущественно во второй половине жизни, поэтому их распространённость в популяции беременных женщин минимальна. НХЛ представляют гетерогенную группу разных злокачественных лимфопролиферативных опухолей, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу [3]. В России НХЛ составляют 2,6% всех злокачественных опухолей, занимая пятое место среди наиболее часто встречающихся опухолей у женщин (после молочной железы, лёгких, кишечника, прямой кишки, а также матки). В западных странах частота НХЛ за последние 20 лет растёт, что связано с её ассоциацией с ВИЧ-инфекцией [2]. Сочетание беременности с НХЛ отмечают гораздо реже, чем с ЛХ, всего в литературе описано 110 случаев.

Диагностика лимфом у беременных. Следует отметить, что беременность препятствует полноценному обследованию, а именно топографическому описанию болезни при впервые диагностируемой лимфоме, в связи с тем, что некоторые дополнительные исследования инвазивны или потенциально тератогенны. Важно отметить, что диагностика лимфом может быть запоздалой в связи с похожестью симптомов, характерных для беременности (утомляемость, тошнота и рвота, потеря веса, боли в животе). Так же как и вне беременности, должна производиться пункция и последующая биопсия лимфатического узла (узел должен быть взят целиком) с обязательным иммунофенотипированием. Данную операцию проводят под местной анестезией, которая безвредна для плода. Распределение гистологических вариантов лимфомы Ходжкина во время беременности аналогично небеременным женщинам, превалирующий гистологический вариант — нодулярный склероз (табл. 2).

Что касается неходжкинских лимфом, то для популяции молодых пациенток характерны преимущественно агрессивные варианты, в основном

крупноклеточные В-клеточные или периферические Т-клеточные лимфомы. Высокую частоту тяжёлых форм у беременных можно объяснить запоздалым установлением диагноза и гормональными особенностями во время беременности, вызывающими иммунодепрессию. Если во время беременности в 70% встречаются локальные (I и II стадии) лимфомы Ходжкина, то неходжкинская лимфома в 70–80% представлена, наоборот, распространёнными стадиями — III и IV [10]. Часто диагностируется поражение вне лимфатического узла и примерно в 2/3 случаев — IV стадия заболевания. Во время беременности гормональные изменения и повышение объёма циркулирующей крови могут predispose к диссеминации особо агрессивных форм лимфом (например, лимфома Беркита). С другой стороны, гормональные и иммунологические изменения могут стабилизировать пролиферацию лимфом во время беременности. Морфологические варианты НХЛ представлены в табл. 3.

Во время беременности следует проводить следующие исследования: общий анализ крови с формулой, тромбоцитами и СОЭ, биохимический анализ крови с исследованием уровня белка и щелочной фосфатазы, рентгенографию лёгких — обязательно в прямой и боковой проекциях с использованием специального свинцового фартука для защиты плода. При лимфомах отсутствие изменений в грудной клетке на стандартных рентгенограммах, а также очень большие размеры лимфатических узлов средостения у небеременных женщин требуют обязательного выполнения компьютерной томографии грудной клетки. Во время беременности выполнение этого исследования затруднено, и решение требует отдельного обсуждения в зависимости от сроков беременности, состояния больной, необходимости срочного начала лечения и его агрессивности. Всем женщинам необходимо ультразвуковое исследование всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезёнки, щитовидной железы при больших лимфатических узлах шеи.

Доза радиации, получаемая плодом во время радиологических исследований, включающих рентгенографию и компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, намного ниже, чем пороговая доза для повреждающего воздействия на плод. Исследование же с помощью КТ органов брюшной полости

и малого таза сопровождаются более высоким уровнем облучения плода и противопоказана во время беременности. В этих случаях предпочтение необходимо отдавать более безопасным методам исследования: МРТ и УЗИ. Для исключения поражения костного мозга показана трепанобиопсия подвздошной кости.

Рекомендации по подготовке к беременности женщин с лимфомами [4,5]

1. Большинство рецидивов лимфом приходится на первые 2–3 года после окончания специфической терапии, поэтому планирование беременности – не ранее чем через 3 года после окончания специфической терапии.
2. При проведении высокоцитотоксических схем полихимиотерапии возможно повреждение большого пула фолликулов и наступление преждевременной менопаузы, особенно у женщин старше 25 лет. Именно поэтому необходимо динамическое наблюдение за функцией яичников (при УЗИ — определение количества фолликулов и объёма яичников; при гормональном исследовании — уровень ингибина В, ЛГ, ФСГ, эстрадиола).
3. Важна оценка функции щитовидной железы и постоянное мониторирование пациенток с высоким риском гипотиреоза (например, при облучении шейно-надключичных областей), который во время беременности может привести к преждевременным родам и прерыванию беременности.
4. До беременности необходимо исследование иммунного и интерферонового статусов, а также проведение серологического исследования и ПЦР-диагностики ДНК вирусов простого герпеса I и II типов, герпеса Зостер, цитомегаловируса и вирусов инфекционных гепатитов.
5. При использовании схем полихимиотерапии, содержащих большие дозы глюкокортикостероидов перед беременностью, целесообразно проведение денситометрии, и в случае снижения минеральной плотности костной массы (остеопения или остеопороз) показано лечение.
6. Физикальное обследование онкологом беременной женщины, перенёвшей лимфому, должно проводиться не менее 1–2 раза в течение беременности.
7. Не требуется постоянного контроля беременной, если при полноценном обследовании в начале беременности признаки лимфомы отсутствуют, а также

при отсутствии симптомов болезни во время физикального обследования.

8. Женщины, перенёвшие лимфому, должны быть отнесены в группу высокого акушерского риска.

Тактика ведения беременности. В соответствии с приказом № 736 Минздравсоцразвития РФ от 3 декабря 2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» прерывание беременности до 12 недель показано пациентам в следующих случаях:

- лимфомы из групп высокого риска (фолликулярная неходжкинская лимфома; диффузная неходжкинская лимфома; периферические и кожные Т-клеточные лимфомы; другие и неуточнённые типы неходжкинской лимфомы; злокачественные иммунопролиферативные болезни; множественная миелома);

- лимфогранулематоз III–IV стадий.

Во II и III триместрах вопрос о прерывании решается индивидуально консилиумом совместно с гематологом. Для решения вопроса о необходимости прерывания беременности должны привлекаться онколог, акушер-гинеколог, неонатолог, терапевт, генетик и, конечно, мать будущего ребёнка и её родственники. Несмотря на то, что основное решение по этому поводу принимают врачи, решение матери и её близких должно обязательно приниматься во внимание и учитываться, при этом необходимо грамотно объяснять возможные осложнения как для матери, так и для будущего ребенка.

Многолетний опыт большинства зарубежных клиник и ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова показывает, что лечение женщин по поводу лимфом как во время беременности, так и до неё не влияет на здоровье потомства. Если мать будущего ребёнка страдает гемобластозом и категорически отказывается от прерывания беременности, необходимо помочь сразу двум пациентам — матери и ребёнку, не навредив никому из них. Лечение гемобластоза во время беременности должно быть адекватным и эффективным и при этом не принести вреда плоду.

Тактика ведения беременности зависит от трёх слагающих:

- агрессивности лимфомы;

- времени возникновения (I, II, III триместр);
- желания женщины.

При любых формах, агрессивности и стадиях лимфом возможно три варианта тактики ведения:

- прерывание беременности;
- ожидание и наблюдение;
- противоопухолевое лечение.

Тактика ведения беременности у женщин с лимфомами [5]:

1. Сочетание беременности с ЛХ, НХЛ в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности.
2. При выявлении ЛХ и НХЛ во II или III триместрах возможна, если это необходимо, полихимиотерапия во время беременности. Желательно избегать схем полихимиотерапии, содержащих алкилирующие препараты, предпочтительна схема ABVD при ЛХ и CHOP при НХЛ. ЛХ имеет индолентное течение, которое можно успешно контролировать у большинства пациенток некоторое время без лечения. При этом возможно пролонгирование беременности до времени жизнеспособности плода с последующим бережным родоразрешением.
3. При выявлении ЛХ в I триместре беременности у женщин с благоприятным и промежуточным прогнозом (больные с IA и IIA стадиями без факторов риска — массивного поражения средостения и поражения >4 областей лимфатических коллекторов) возможно её пролонгирование и начало лечения во II или III триместре беременности.
4. При рецидивирующем течении ЛХ и НХЛ, а также всем женщинам с впервые диагностированным заболеванием, выявленным в I триместре и неблагоприятным прогнозом показано прерывание беременности.
5. Во II и III триместрах в случае тяжёлой дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности необходимо прерывание беременности или преждевременное родоразрешение. Всегда необходимо стремиться организовать родоразрешение в перинатальных центрах или роддомах с наличием детской реанимации.
6. Во всех случаях возможность пролонгирования беременности при активном

течении ЛХ и НХЛ без лечения, а также вопросы выбора схем лечения во время беременности решает только онколог или гематолог.

Особенность тактики ведения беременности у женщин с НХЛ, в отличие от ЛХ, заключается в том, что при обнаружении НХЛ во время беременности длительность её пролонгирования без лечения очень ограничена. Это обусловлено тем, что у женщин детородного возраста преимущественно выявляют агрессивные варианты лимфом и чаще необходимо экстренное начало лечения. Во-вторых, если для лечения ЛХ существуют схемы полихимиотерапии, которые включают препараты, не обладающие высоким тератогенным воздействием, то для лечения НХЛ используют более агрессивные схемы, которые могут назначать во время беременности только в крайних случаях. Всё это обуславливает большую частоту прерывания беременности при НХЛ по медицинским показаниям, особенно если заболевание диагностируется в I или в начале II триместра беременности.

Особенности течения беременности у женщин с лимфомами. Сочетание лимфомы и беременности может наблюдаться в трёх вариантах:

- перенесённая и пролеченная до беременности лимфома;
- наступившая впервые во время беременности лимфома (активная фаза);
- рецидив заболевания во время беременности.

Ремиссия заболевания. Как показал опыт ряда отечественных и зарубежных клиник, беременность и роды в период стойкой ремиссии не отягощают прогноза болезни [12]. Частота рецидивов лимфомы Ходжкина у женщин, рожавших в полной ремиссии, составляет 14%, что не превышает числа рецидивов в популяции больных с лимфомой Ходжкина в целом. Число рецидивов (9%) достоверно ниже в группе женщин, находившихся в полной ремиссии более 3 лет, но достигает 44% в группе женщин, рожавших в течение первых 3 лет после окончания лечения [1,4]. Последнее связано с большим риском рецидива в первые 2–3 года после окончания лечения в общей популяции больных. В связи с этим необходимо сообщать женщинам о нежелательности беременности в первые 2-3 года после окончания лечения как ЛХ, так и НХЛ.

Активная фаза заболевания. Выбор тактики ведения беременности

наиболее труден именно при данном сочетании и зависит от срока беременности, распространенности заболевания, ответа на лечение.

Рецидив заболевания. Наиболее сложный вариант сочетания представляет рецидив заболевания во время беременности, так как является более неблагоприятным в плане прогноза болезни и требует применения высокотоксичных схем лечения, которые нельзя применять во время беременности.

Следует обратить внимание на высокую частоту многоплодной беременности у женщин с ЛХ, получавших химио- и лучевую терапию. Так, из 96 беременностей многоплодных было 7 (7,3%). Если же взять только случаи наступления беременности в первые 5 лет после химиолучевого лечения, то частота многоплодной беременности составляет 12% (6 из 50 женщин), что в 10 раз превышает частоту многоплодной беременности в общей популяции.

Среди всех онкологических больных реактивацию герпетической инфекции наиболее часто наблюдают именно у больных с лимфомами, что составляет до 90% всех онкологических больных. Реактивация герпетической инфекции обусловлена как самим заболеванием, которое вызывает иммунодефицит за счёт снижения количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов, так и воздействием иммуносупрессивной терапии (полихимио-, лучевая терапия, кортикостероиды).

Из осложнений беременности наиболее часто наблюдаются рецидивы вирусно-бактериальной инфекции, так у 19,6% беременных было обострение герпетической инфекции, у 8,8% больных диагностировали гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита. У всех женщин первые эпизоды герпетической инфекции были и до беременности, что подтверждали присутствием противогерпетического иммунитета (наличие антител к вирусу простого герпеса при серологической диагностике). Учитывая специфику вирусных инфекций (стёртые, латентные и другие формы), связанную с ней возможность пропустить последующие осложнения у новорождённых, перед родами необходимо проводить тщательное обследование родовых путей с целью выявления очагов герпетической инфекции, а также ПЦР-диагностику ДНК вирусов герпеса. При подтверждении рецидива генитального герпеса незадолго

до родов с целью профилактики возможного заражения плода назначают 1 г ацикловира (200 мг 5 раз в сутки) в течение 10 дней. При отсутствии активации герпетической инфекции родоразрешение проводится через естественные родовые пути.

Другим частым осложнением беременности является анемия, которую выявили у 18,6% женщин. У 30,4% пациенток диагностировали угрозу прерывания беременности, которая в большинстве случаев выявлялась только в одном из триместров. Преэклампсию диагностировали во время беременности лишь у трёх женщин, а плацентарную недостаточность — у 7 из 112 женщин с лимфомами [5].

Более чем у 30% женщин, перенёвших лимфому с активной фазой заболевания или короткой ремиссией (менее 5 лет), наблюдается герпетическая инфекция различной локализации. Анемия беременных также выявляется в 2 раза чаще у женщин с короткой ремиссией заболевания. Угроза прерывания беременности при короткой ремиссии лимфомы – в несколько раз ниже, чем при длительной. Не отмечено ни одного случая преэклампсии у беременных с короткой ремиссией [5].

Различие осложнений беременности в зависимости от длительности ремиссии нашло своё подтверждение при исследовании системы иммунитета и интерферонообразования. Наибольшие проявления иммунодефицита выявлены у женщин с активной фазой лимфомы или короткой ремиссией, что выражалось в снижении процентного и абсолютного числа лимфоцитов CD3 (Т-лимфоциты) и CD4 (Т-хелперы), но повышении CD8 (Т-киллеры) и CD16 (NK-клетки) лимфоцитов по сравнению с этими показателями как у женщин с длительной ремиссией (более 5 лет), так и в контрольной группе беременных. Более значимое снижение доли Т-хелперных лимфоцитов (CD4) и повышение Т-киллерных лимфоцитов (CD8) у беременных с короткой ремиссией привело к снижению иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8). Содержание CD19 лимфоцитов, а также уровень иммуноглобулинов G, A, M в большинстве случаев не отличались от физиологической нормы беременных женщин [5]. Таким образом, снижение иммунитета у женщин после специфического лечения изменяет палитру

осложнений беременности. На фоне возникающего иммунодефицита частота бактериально-вирусной инфекции значительно увеличивается.

Роды. Время родоразрешения должно быть определено совместно акушерами и онкологами. Когда это необходимо, плод должен быть извлечён в срок наибольшей безопасности для его здоровья и здоровья матери. Диагностическая лапаротомия, выполняемая одновременно с родоразрешением не обязательна, но должна производиться, если нет другой возможности получить материал для гистологического исследования. Если беременная получала химиотерапию до родов, важно иметь в виду, что показатели крови матери и плода могут быть различны, например, цитопения у плода может быть более длительной, чем у матери. В идеале никакой миелосупрессивной терапии не должно проводиться за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения.

В Дании с 1973 по 2002 гг. было проведено национальное когортное исследование 292 случаев родов у женщин с ЛХ. Было показано, что частота преждевременного родоразрешения, задержка внутриутробного развития, антенатальной гибели плода не превышает популяционных значений у женщин, перенёсших ЛХ до беременности или в течение двух лет после родоразрешения. В группе пациенток, заболевших ЛХ во время беременности, была выше частота преждевременного родоразрешения (53,3%), в связи с необходимостью начала противоопухолевого лечения. В нашем исследовании из 20 женщин с лимфомой, выявленной во время беременности, родоразрешены преждевременно 50% женщин — 6 с ЛХ и 4 с НХЛ, а у остальных 10 женщин роды произошли в срок.

Сама лимфома как в активной фазе, так и в ремиссии заболевания не является показанием для оперативного родоразрешения. Показаниями к оперативному родоразрешению при лимфомах могут послужить или необходимость немедленного начала противоопухолевого лечения при неподготовленных родовых путях или осложнения, связанные с противоопухолевым лечением (постлучевой кардиофиброз, сердечно-лёгочная недостаточность II–III степени, асептический некроз тазобедренного сустава, переломы поясничного отдела позвоночника и др.).

Противопоказанием к регионарным методам обезболивания (эпидуральная

или спинальная) во время родов или кесарева сечения со стороны заболевания служит только обусловленная полихимиотерапией тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), в связи с риском образования пункционных гематом. Основные осложнения в родах — слабость родовой деятельности (14%), острая гипоксия плода (6%), раннее послеродовое кровотечение (у одной женщины), дефект плацентарной ткани (6%) [5]. Частота этих осложнений сравнима с общепопуляционными данными. У женщин с ремиссией лимфом нет противопоказаний к родоразрешению в родильных домах общего профиля. Однако если диагностируется активная фаза и, особенно, рецидив заболевания, то целесообразнее родоразрешать в специализированных стационарах или родильных домах при многопрофильных больницах.

Особенности послеродового периода. После родов анемию наблюдали у 23,5% женщин [5]. Развитие послеродовой и послеоперационной анемии не зависело от длительности ремиссии лимфомы.

Противоопухолевое лечение у женщин с активным течением лимфомы необходимо начинать не ранее чем через 3–4 нед после родов в онкологическом стационаре. При показаниях возможно и более раннее начало терапии, однако необходимость экстренного начала лечения решает онколог или гематолог.

Лактация не противопоказана у женщин в ремиссии онкогематологического заболевания. Подавление лактации целесообразно только у женщин с активным течением заболевания в связи с необходимостью начала экстренного противоопухолевого лечения.

Лечение во время беременности. Основным и достаточно сложным вопросом остаётся возможность применения полихимиотерапии и лучевой терапии при гемобластозах во время беременности. Проблема лечения лимфом во время беременности имеет множество потенциальных «подводных камней»: необходимость отсрочки проведения курсов полихимиотерапии (I триместр), высокий риск эмбрионально-фетальных (тератогенность, задержка развития плода) или неонатальных (недоношенность, цитопения) осложнений. Эффекты цитотоксических препаратов на плод могут быть двух видов: ближайшие, которые хорошо известны и заключаются в прерывании беременности ввиду

тератогенного воздействия на плод, и отдалённые. Отдалённые эффекты менее изучены в популяции, но известны по лабораторным исследованиям, важнейшими из них являются гонадные и эндокринные нарушения, патология роста и развития центральной нервной системы, иммуносупрессия и генетические нарушения. Тератогенный эффект зависит от многих факторов: в какой период беременности проведена терапия, какой класс химиопрепаратов, их доза, а также молекулярная масса химиопрепарата [8].

Большинство лекарственных препаратов при назначении их матери достигают плода в значительной концентрации, так как плацента не служит эффективным барьером. Размер молекулы лекарственного препарата, липорастворимость и степень ионизации препарата — факторы, определяющие скорость проникновения в плаценту. Препараты с молекулярной массой более 1000 Да практически не проникают через плаценту, в то время как низкомолекулярные препараты (600 Да и ниже) обычно диффундируют через неё. Большинство же химиопрепаратов имеют молекулярную массу 250–400 Да, легко проходят через плаценту и достигают плода.

Периоды развития плода можно разбить на преимплантационный и ранний постимплантационный, эмбриональный или период органогенеза (3–8 нед после оплодотворения), в течение которого развивается большинство органов, и фетальный (с 9-й недели до родов). Применение химио- и лучевой терапии в преимплантационный и постимплантационный периоды до 4-5 нед беременности чаще всего проявляется самопроизвольным выкидышем или дальнейшим нормальным развитием эмбриона, так как действует закон «всё или ничего». С 5-й по 12-ю неделю беременности, когда происходит формирование органов и систем плода, наблюдается наибольшее повреждающее воздействие химиопрепаратов, заключающееся в формировании различных аномалий плода. Если назначают монокимиотерапию во время I триместра беременности, то риск развития пороков плода колеблется от 7,5 до 17%, если полихимиотерапию — риск тератогенного эффекта возрастает. С 12-й недели органогенез завершен (кроме головного мозга и гонад), поэтому с этого срока химиотерапия не ассоциируется с тератогенным воздействием, однако может вызывать задержку развития плода,

преждевременные роды, антенатальную гибель, а также миелосупрессию у матери и плода.

Анализ, проведённый среди 180 детей, при внутриутробном развитии которых их матери получали химиотерапию и возраст которых на момент обследования составлял от 1 мес до 22 лет, не выявил значительного влияния химиотерапии на неврологическое развитие и познавательные способности детей. Более того, у детей, подвергнутых химиотерапии в утробе матери, риск развития онкологических заболеваний и бесплодия не был повышен [11]. При обзоре 32 статей в 139 случаях применения цитотоксической терапии в I триместре пороки развития выявлены у 17% детей после применения монокимиотерапии и у 25% новорождённых - после полихимиотерапии [7]. Безопасность же применения химиотерапии как во II, так и в III триместрах при различных онкологических заболеваниях подтверждает подавляющее большинство исследователей. Пороки развития плода констатированы у 1,3% из 150 беременных, получавших химиотерапию во II и III триместрах, что не отличается от числа пороков развития плода в общей популяции.

Если женщина настаивает на сохранении беременности, для адекватной терапии лимфом следует выбирать химиопрепараты, не обладающие выраженным мутагенным воздействием (например, антрациклины, винкаалкалоиды — винкристин, винбластин). В ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова родоразрешены 6 женщин с лимфомой Ходжкина, получавших специфическое противоопухолевое лечение во время беременности по схеме ABVD. При сравнении физического развития, заболеваемости новорождённых с детьми, рождёнными матерями, не получавшими специфических противоопухолевых препаратов, достоверных различий не выявлено. Пороков развития у этих новорождённых выявлено не было [5].

В исследовании A. Aviles, N. Neri (2001) было обследование 84 новорождённых, матерям которых проводили полихимиотерапию (по схеме ABVD, ABD, EBVD или MOPP) во время беременности, у 10 из которых - в I триместре. Все пациентки родоразрешены на сроках 36–40 нед без развития аномалий у плода [6]. Однако в сообщении D.C. Doll (1989) аномалии развития

имели 4 из 7 плодов, матери которых получали лечение по схеме МОРР. Для лечения НХЛ во время беременности в настоящее время предпочтительнее использование схемы СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон). В исследовании А. Aviles, N. Neri (2001) 29 беременных прошли курсы полихимиотерапии по схеме СНОР (из них 17 во время I триместра). Масса при рождении, память и возможность обучения у детей были в норме, не было выявлено врождённых, неврологических и психологических нарушений [6]. Очень агрессивные формы неходжкинских лимфом требуют более агрессивного лечения, которое нежелательно применять во время беременности. Именно поэтому в таких случаях сложно дать обычные рекомендации и решение должно приниматься индивидуально, сбалансировано между прогнозом жизни для матери и риском для плода.

Повреждающее воздействие лучевой терапии дозозависимо. При облучении в первые 2 недели после оплодотворения эмбрион в большой степени подвержен летальному исходу и не подвержен тератогенному эффекту. С 3 по 10 неделю беременности радиация может вызывать тератогенный эффект, задержку развития плода и в высоких дозах более 1,0 Гр привести к гибели плода. На более поздних сроках беременности радиация не приводит к развитию тяжёлых пороков развития плода, однако вызывает постоянную клеточную гибель в тканях и органах эмбриона. Наиболее чувствительным к радиации органом является головной мозг, поэтому лучевая терапия может вызывать задержку умственного развития, микроцефалию. Основываясь на данных о беременных, выживших в Хиросиме и Нагасаки, наиболее высокий риск повреждения головного мозга наблюдается на сроке 8–15 нед беременности. В некоторых исследованиях показана эффективность лучевой терапии при лечении ЛХ, ассоциированной с беременностью. Ряд авторов декларирует следующие принципы достижения хороших терапевтических результатов при лечении ЛХ у беременных: отсроченная лучевая терапия во II и III триместрах, ограничение суммарной дозы на плод до 10 Гр, лучевая терапия во время беременности как часть комбинированного лечения. Воздействие лучевой терапии на плод наиболее вероятно при облучении у матери зон лимфатических коллекторов ниже

диафрагмы, когда невозможно избежать облучения плода, что особенно опасно в I триместре беременности. Исходы для плода после лучевой терапии зависят от гестационного возраста плода, полной дозы облучения на тело плода и соматического статуса матери.

Влияние беременности на течение заболевания. Подавляющим большинством исследователей показано, что беременность не усугубляет прогноза заболевания. Проведено сравнение частоты полных ремиссий, общей и безрецидивной выживаемости женщин с ЛХ в следующих группах: 1 — при выявлении заболевания во время беременности; 2 — при наличии беременности и родов после окончания лечения в ремиссии заболевания; 3 — при отсутствии беременности как за несколько лет до лечения, так и после лечения на весь срок наблюдения [4]. Не было различий в частоте полных ремиссий (93,0%, 93,1% и 91,6%, соответственно) и частоте рецидивов (24,6%, 20,6% и 19%, соответственно). При длительности наблюдения до 30 лет 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 71%, 63% и 73%, соответственно (статистически значимого различия между кривыми выживаемости не выявлено). Общая выживаемость составила 81%, 93% и 91%, соответственно [4]. Таким образом, беременность и её сохранение на любом этапе заболевания не влияют на эффективность лечения и длительность жизни больных ЛХ.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛИМФОМЫ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ,
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.

Таблица 1. Частота встречаемости онкологических заболеваний во время беременности*

Онкологическое заболевание	Частота (на количество беременностей)
Лимфома	1:1000–6000
Злокачественная меланома	1:1000–10 000
Рак шейки матки	1:2000–10 000
Рак молочной железы	1:3000–10 000
Рак яичников	1:10 000–100 000
Рак кишечника	1:13 000
Лейкоз	1:75 000–100 000

*Pavlidis N.A. Coexistence of pregnancy and malignancy // Oncologist. — 2002. — N7. — P. 279–287.

Таблица 2. Распределение больных лимфомой Ходжкина по гистологическим вариантам (n=337)

Гистологический вариант	Лимфома Ходжкина во время беременности, n=73*	Лимфома Ходжкина вне беременности, n=264**
Лимфоидное преобладание	0	3 (1,1%)
Нодулярный склероз	44 (60,3%)	168 (63,6%)
Смешанноклеточный вариант	24 (32,8%)	64 (24,3%)
Лимфоидное истощение	1 (1,4%)	8 (3,0%)
Без варианта	4 (5,5%)	24 (9,0%)

* Данные РОНЦ и НЦ АГиП; ** Данные РОНЦ.

Таблица 3. Гистологические варианты неходжкинской лимфомы во время беременности (n=17)

Варианты неходжкинской лимфомы	Число наблюдений*
Диффузная крупноклеточная В-клеточная	7
Фолликулярная	4
MALT-лимфома	3
Вариант не определен	3

* Данные НЦ АГиП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ к статье Р.Г. Шмакова

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛИМФОМЫ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.

1. *Демина Е.А.* Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.
2. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей /Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — 1120 с.
3. Клиническая онкология / Под ред. М. И. Давыдова. — М.: РЛС, 2004. — С. 660–665.
4. *Пылова И.В.* Репродуктивная функция у женщин больных лимфомой Ходжкина. Влияние беременности и родов на течение заболевания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007.
5. *Шмаков Р.Г.* Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008.
6. *Aviles A., Neri N.* Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero // *Clin. Lymphoma.* — 2001. — Vol.2. —N3. — P. 173–177.
7. *Doll, D.C.* Antineoplastic agents and pregnancy / D.C. Doll, Q.S. Ringenberg, J.W. Yarbrow // *Semin. Oncol.* – 1989. – Vol. 16. - № 5. – P.337-346.
8. *Lishner M., Koren G.* Cancer chemotherapy during pregnancy. Consortium of cancer in pregnancy evidence // *Can. Fam. Physician.* — 2001. — Vol.47. — P.41–42.
9. *Pavlidis N.A.* Coexistence of pregnancy and malignancy // *Oncologist.* — 2002. — N7. — P. 279–287.
10. *Silva P.T., de Almeida H.M., Principe F.* et al. Non-Hodgkin lymphoma during pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1998. — Vol.77. — N2. — P. 249–251.
11. *Zemlickis, D.* //Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy / D. Zemlickis, M. Lishner, P. Degendorfer, et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1992. –Vol. 152. - № 3. – P. 573-576.
12. *Zwitter M., Zakelj M.P., Kosmelj K.* A case-control study of Hodgkin's disease

and pregnancy // Br. J. Cancer. — 1996. — Vol.73. — N2. — P.246–251.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛИМФОМЫ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.

РЕЗЮМЕ

Эпидемиологические данные последних лет свидетельствуют как об истинном росте распространённости гемобластозов, так и увеличении числа молодых женщин, у которых современная специфическая терапия приводит к излечению от заболевания, что сделало актуальной проблему реализации у них репродуктивной функции. На основании данных зарубежных исследователей, а также собственных данных разработаны и обобщены показания и противопоказания к пролонгированию беременности, а также тактика ведения беременности у женщин с лимфомами. Анализ физического развития детей, частоты врожденной и приобретенной патологии новорожденных, рожденных матерями, заболевшими гемобластозом во время беременности или перенесшими данное заболевание и рожавшими в полной ремиссии, не показал достоверного их отличия от аналогичных показателей у новорожденных в общей популяции. Беременность и её сохранение на любом этапе заболевания не влияют на эффективность лечения и длительность жизни больных лимфомами.

Ключевые слова: беременность, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, противоопухолевое лечение