

¹ ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Росмедтехнологий (НЦ АГиП),
² ФГУ Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН (РОНЦ), Москва

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЛИМФОМАХ

Р.Г. Шмаков¹, Е.А. Демина²

На основании зарубежных и собственных данных авторами разработаны показания и противопоказания к пролонгированию беременности, а также тактика ведения беременности у женщин с лимфомами. Беременность и её сохранение на любом этапе заболевания не влияют на эффективность лечения и длительность жизни больных лимфомами

ВВЕДЕНИЕ

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 деторождение 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 (гемобласты), по классификации ВОЗ (2001, 2008) – опухоли гемопозитической и лимфоидной тканей – составляют большую группу миело- и лимфопролиферативных заболеваний. Гемобласты довольно распространены среди женщин репродуктивного возраста, из них лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина) – самое частое онкологическое заболевание пациенток в возрасте от 15 до 24 лет [8] (см. табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости онкологических заболеваний во время беременности*

Онкологическое заболевание	Частота (на число 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 NA. Coexistence of pregnancy and malignancy // Oncologist. – 2002. – N7. – P. 279–287.

Использование современных методов лечения позволило добиться излечения у 60–80% больных лимфомой Ходжкина. Эпидемиологические данные последних лет свидетельствуют как об истинном росте распространённости гемобластозов, так и об увеличении числа молодых женщин, у которых современная специфическая терапия приводит к излечению от заболевания, что сделало актуальной проблему реализации у них репродуктивной функции.

Успехи, достигнутые в лечении ряда онкологических заболеваний, молодой возраст части пациенток, хороший прогноз на продолжительную 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 (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, лейкоз и др.), то необходимо экстренное прерывание беременности. Появление в последние годы новых программ лечения с использованием препаратов, не нарушающих развитие плода во II и III триместрах беременности, и отказ от облучения лимфатических коллекторов ниже диафрагмы потребовали пересмотра этого мнения.

Побочные действия облучения и полихимиотерапии проявляются не только повреждением различных органов и тканей, но и изменением регуляции гомеостаза, прежде всего иммунной и эндокринной систем, что особенно важно учитывать при наступлении беременности у пациенток с новообразованиями. Среди

всей популяции онкологических больных реактивацию герпетической инфекции наиболее часто наблюдают у больных гемобластозами (лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, лейкозы). Эти пациенты составляют до 90% всех онкологических больных, перенёвших герпес-вирусную инфекцию. Не возникает сомнений во взаимосвязи иммунодепрессии, сопровождающей эти заболевания, и активации вирусов. Реактивация герпетической инфекции обусловлена как самим заболеванием, которое сопровождается снижением количества CD4⁺ Т-лимфоцитов, так и воздействием иммуносупрессивной терапии (полихимиотерапия, лучевая терапия, кортикостероиды). Восстановление иммунной системы происходит в течение 5 лет после окончания лечения при сохранении полной ремиссии.

Всё вышеотмеченное подтверждает актуальность проблемы онкогематологических заболеваний в акушерской практике, так как в современной литературе нет чётких данных как об особенностях течения гемобластозов у беременных, так и об изменениях в период беременности, родов и послеродового периода, состояния новорождённых, отсутствуют рекомендации по ведению и психотерапевтической поддержке пациенток, прогнозам состояния матери и новорождённого.

Лимфома Ходжкина – самое частое онкологическое заболевание у женщин молодого возраста, и потому из всех онкологических заболеваний оно наиболее часто встречается у беременных. Число молодых женщин, излеченных от лимфомы Ходжкина, непрерывно увеличивается, и всё большее число гинекологов и акушеров встречаются с ситуацией, когда беременность сочетается с этим заболеванием либо в его активной фазе, либо в ремиссии.

В отличие от лимфомы Ходжкина большинство неходжкинских лимфом (НХЛ) возникают преимущественно во второй половине жизни, поэтому их распространённость в популяции беременных женщин минимальна. НХЛ представляют гетерогенную группу разных злокачественных лимфопрлиферативных 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].

Во время беременности наиболее часто диагностируют лимфому Ходжкина, пик заболеваемости которой приходится на репродуктивный возраст 15–35 лет, в отличие от НХЛ, при которых средний возраст заболевания составляет 42 года. Именно поэтому сочетание НХЛ с беременностью отмечают гораздо реже, 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. Все это может осложнить течение самого заболевания. Также важно отметить, что диагностика лимфом может быть запоздалой в связи со схожестью симптомов, характерных для беременности (утомляемость, тошнота и рвота, потеря веса, боли в животе). Имеются некоторые отличительные особенности выявления лимфом у беременных женщин. Так же, как и вне беременности, должна производиться пункция и последующая биопсия лимфатического узла (узел должен быть взят целиком) с обязательным иммунофенотипированием. Эту операцию проводят под местной анестезией, которая безвредна для плода. Распределение гистологических вариантов лимфомы Ходжкина во время беременности аналогично распределению у небеременных женщин, преобладающий 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% встречают локальные (I и II стадии) лимфомы Ходжкина, то неходжкинская лимфома в 70–80% представлена наоборот распространёнными стадиями – III и IV [9]. 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 предрасполагать к диссеминации особо агрессивных форм лимфом (например, лимфома Беркита). С другой стороны, гормональные и иммунологические изменения могут стабилизировать пролиферацию лимфом во вре-

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.

мя беременности. Морфологические варианты НХЛ, выявленные в нашем исследовании, 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 в обычных условиях требуют обязательного выполнения компьютерной томографии грудной клетки. У беременных женщин выполнение этого исследования затруднено, такое 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. Следует обратить внимание на трудности диагностики гемобластозов во время беременности, которые заключаются в сложности ультразвуковой визуализации забрюшинных лимфоузлов при больших сроках беременности.

Доза радиации, получаемая плодом во время радиологических исследований, включающих рентгенографию и компьютерную томографию грудной клетки, намного ниже, чем пороговая доза для повреждающего воздействия на плод. Исследования же с помощью компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза сопровождаются более высоким уровнем облучения плода. В этих случаях предпочтение необходимо отдавать более безопасным методам исследования: МРТ и УЗИ. Для исключения поражения костного мозга показана трепанобиопсия подвздошной кости.

Для определения стадии лимфомы Ходжкина используют классификацию Ann-Arbor (1971) с дополнениями, предложенными в Cotswald (1989).

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. Индуцированное химиотерапией нарушение менструальной функции обычно временное, цикл восстанавливается в первые 2–3 года после окончания специфического лечения. Однако 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). Гипотиреоз во время беременности может привести к преждевременным родам и прерыванию беременности.

4. До беременности необходимо исследование иммунного и интерферонового статусов, а также проведения 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 лим-

фомы; 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 онкологи, акушеры-гинекологи, неонатологи, терапевты 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 гемобластоза 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 составляющих:

- 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.

Авторами разработана тактика ведения беременности у женщин с лимфомами [5].

1. Сочетание беременности с лимфомой Ходжкина, НХЛ в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности.

2. При выявлении лимфомы Ходжкина 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 лимфоме Ходжкина и СНОР при неходжкинских лимфомах. Лимфома Ходжкина 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 лимфомы Ходжкина 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) воз-

можно её пролонгирование и начало лечения во II или III триместре беременности.

4. При рецидивирующем течении лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы, а также всем женщинам с впервые диагностированными заболеваниями, выявленными 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 лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы 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. 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 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 (в ремиссии заболевания);
- 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 [10]. 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. Последнее связано с большим риском рецидива в первые 2–3 года после окончания лечения в общей популяции больных. В связи с этим необходимо сооб-

щать женщинам о нежелательности беременности в первые 3 года после окончания лечения как лимфомы Ходжкина, 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.

Следует обратить внимание на высокую частоту многоплодной беременности у женщин с лимфомой Ходжкина, 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 химио-лучевого лечения, то частота многоплодной беременности составляет 12% (6 из 50 женщин), что в 10–20 раз превышает частоту многоплодной беременности в общей популяции.

Среди всех онкологических больных реактивацию герпетической инфекции наиболее часто наблюдают именно у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (лимфома Ходжкина, НХЛ, лейкозы) и составляет до 90% всех онкологических больных. Реактивация герпетической инфекции обусловлена как самим заболеванием, которое вызывает иммунодефицит за счёт снижения количества CD4⁺T-лимфоцитов, так и воздействием иммуносупрессивной терапии (полихимио-, лучевая терапия, кортикостероиды). В большинстве схем полихимиотерапии содержатся достаточно большие дозы глюкокортикоидов, в них включается всё больше лимфотропных цитостатиков, поэтому больные, получающие лечение по поводу лимфопролиферативных заболеваний, имеют значительный комбинированный гуморальный и клеточный иммунодефицит.

Из осложнений беременности наиболее часто наблюдаются рецидивы вирусно-бактериальной инфекции, так, у 20 (19,6%) беременных было обострение герпетической инфекции (табл. 4). У 9 (8,8%) больных диагности-

ровали 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 обострении генитального герпеса или при обнаружении вируса простого герпеса в слизистой оболочке шейки матки 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 19 (18,6%) женщин. У 31 (30,4%) пациентки диагностировали угрозу прерывания беременности, которая в большинстве случаев выявлялась только в одном из триместров, а у 3 из них симптомы сохранялись во всех трёх триместрах. Преэклампсию диагностировали во время беременности лишь у трёх женщин, а плацентарную недостаточность – у 7 пациенток, из них у двоих наблюдали задержку внутриутробного развития I степени.

Более чем у 30% женщин, перенёсших лимфопролиферативное заболевание с коротким реабилитационным периодом, 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 лимфопролиферативного заболевания – в несколько раз ниже, чем при длительной. Не отмечено ни одного случая преэклампсии у беременных с короткой ремиссией.

Различие осложнений беременности в зависимости от длительности ремиссии нашли своё подтверждение при

Таблица 4

Структура осложнений беременности у женщин с лимфомами*

Осложнения	n=102 (%)
Ранний токсикоз	23 (22,5)
Угроза прерывания беременности	31 (30,4)
Плацентарная недостаточность	9 (8,8)
Задержка внутриутробного развития	3 (2,9)
Анемия	19 (18,6)
Отеки беременных	14 (13,7)
Преэклампсия	6 (5,9)
ОРВИ	10 (9,8)
Обострение хронического пиелонефрита	9 (8,8)
Генитальный герпес	11 (10,8)
Герпес другой локализации	9 (8,8)
Пневмония	1 (0,9)
Без осложнений	36 (35,3)

* Данные НЦ АГиП.

исследовании системы иммунитета и интерферонообразования. Наибольшие проявления иммунодефицита выявлены у женщин с 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, 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.

Проведённые исследования показали, что 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 нед. до предполагаемого родоразрешения.

В Дании с 1973 по 2002 г. было проведено национальное когортное исследование 292 случаев родов у женщин с лимфомой Ходжкина. Было показано, что частота преждевременного родоразрешения, задержка внутриутробного развития, антенатальной гибели плода не превышает популяционных значений у женщин, перенёсших лимфому Ходжкина до беременности или в течение двух лет после родоразрешения. В группе пациенток, заболевших лимфомой Ходжкина во время беременности, была выше частота преждевременного родоразрешения (53,3%), так как у 5 из 8 женщин были преждевременные роды в плановом порядке в связи с необходимостью начала противоопухолевого лечения. В нашем исследовании при активном течении заболевания во время беременности родоразрешены преждевременно на 30–36-й неделе беременности половина женщин – 6 с лимфомой Ходжкина и 4 с НХЛ. У остальных 10 женщин с активной лимфомой роды произошли в срок.

Сама лимфома как в активной фазе, так и в ремиссии заболевания не является показанием для оперативного

родоразрешения. Показанием к оперативному родоразрешению при лимфомах могут послужить либо необходимость немедленного начала противоопухолевого лечения при неподготовленных родовых путях, либо осложнения, связанные с противоопухолевым лечением. К таким осложнениям относят: постлучевой кардиофиброз, сердечно-лёгочную недостаточность II–III степени, асептический некроз тазобедренного сустава, переломы поясничного отдела позвоночника и др. В нашем исследовании у 89 (87,3%) женщин с лимфомами как в активной фазе, так и в ремиссии заболевания роды произошли в срок [5]. Из 23 женщин с активным течением лимфомы 10 были родоразрешены преждевременно в плановом порядке. Ещё у 3 женщин из всей группы роды были преждевременными в связи с излитием околоплодных вод или отслойкой нормально расположенной плаценты. 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%). 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 24 (23,5%) женщин, из них у 19 – I, а у 5 – II степени тяжести, лохиометру – у 3 женщин [5]. Развитие послеродовой и послеоперационной анемии не зависело от длительности ремиссии лимфомы Ходжкина.

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. Про-

блема 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. Различные классы химиопрепаратов, а также их суммарная доза обладают разным мутагенным эффектом [7].

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 Da практически не проникают через плаценту, в то время как низкомолекулярные препараты (600 Da и ниже) обычно диффундируют через неё. Следует подчеркнуть, что большинство химиопрепаратов имеют молекулярную массу 250–400 Da, 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 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 монохимиотерапию 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 завершён, 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 миелосупрес-

сию 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. Однако по некоторым данным, частота тяжёлых пороков развития после применения полихимиотерапии в I триместре беременности составляет 10–20%, причём эти пороки развития распространялись на все системы и органы. При обзоре 32 статей в 139 случаях применения цитотоксической терапии в I триместре выявлено 17% детей с пороками развития после применения монохимиотерапии и 25% новорождённых после полихимиотерапии.

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 (3,1%). Если женщина настаивает на сохранении беременности, для адекватной терапии лимфом следует выбирать химиопрепараты, не обладающие выраженным мутагенным воздействием (например, антрациклины, винкаалкалоиды – винкристин, винбластин). Таким требованиям отвечает схема ABVD. В ФГЦ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова родоразрешены 6 женщин с лимфомой Ходжкина, получавших специфическое противоопухолевое лечение во время беременности по схемам МОРР и ABVD. При сравнении физического развития, заболеваемости новорождённых с детьми, рождёнными матерями, не получавшими специфических противоопухолевых препаратов, различий не выявлено. Также не было выявлено пороков развития у этих новорождённых [5].

В исследовании А. Aviles, N. Neri (2001) было обследовано 84 новорождённых, матерям которых проводили полихимиотерапию (по схеме ABVD, ABD, EBVD или МОРР) во время беременности, у 10 из которых в I триместре. Все пациентки родоразрешены на сроках 36–40 нед. без развития аномалий у плода [6]. У 11 пациенток сохранялась полная ремиссия от 3 до 17 лет после лечения. Однако по сообщению D.C. Doll (1989) аномалии развития имели 4 из 7 плодов, матери которых получали лечение по схеме МОРР. Некоторые авторы предполагают, что наиболее тератогенным препаратом является прокарбазин. 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, невроло-

гических и психологических нарушений [6]. В последние годы предпочтителен химио-иммунотерапевтический подход – схема СНОР в комбинации с анти-CD20 моноклональными антителами, Rituximab (R-СНОР). СНОР безопасен для плода во II или III триместрах беременности, безопасность же препарата Rituximab (схема R-СНОР) недостаточно изучена. В некоторых исследованиях показано, что Rituximab проникает через плаценту и может взаимодействовать с фетальными В-клетками. Несколько исследований показывают безопасность применения этой схемы во время беременности.

Очень агрессивные формы лимфом требуют более агрессивного лечения, чем R-СНОР, и предпочтение необходимо отдавать очень интенсивным химиотерапевтическим схемам, которые нежелательно применять во время беременности. Именно поэтому в таких случаях сложно дать обычные рекомендации, и решение должно приниматься индивидуально, сбалансированно между прогнозом жизни для матери и риском для плода.

Важно подчеркнуть, что противоопухолевое лечение необходимо закончить за 3 нед. (до 37 нед. беременности) до предполагаемого срока родоразрешения и начинать через 3-4 нед. после родов для избежания индуцированной полихимиотерапией нейтропении или тромбоцитопении.

Повреждающее воздействие лучевой терапии дозозависимо. При облучении в первые 2 нед. после оплодотворения эмбрион в большой степени подвержен летальному исходу и не подвержен тератогенному эффекту. С 3 по 10 нед. 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.

Во многих исследованиях показана эффективность лучевой терапии при лечении лимфомы Ходжкина, ассоциированной с беременностью. Ряд авторов деклари-

рует следующие принципы достижения хороших терапевтических результатов при лечении лимфомы Ходжкина 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. Несмотря на распространённое мнение о частоте спонтанных аборт и пороков развития плода, в литературе нет фактов, подтверждающих это. При облучении зон лимфатических коллекторов ниже диафрагмы необходимо использовать свинцовый фартук для защиты плода, причём защита максимальна при использовании 4 или 5 полиобъёмных свинцовых блоков.

ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Рядом исследователей показано, что беременность не усугубляет прогноза заболевания, а некоторые виды полихимиотерапии не влияют на здоровье новорождённых. Пылова И.В. (ГУ Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН) провела сравнение частоты полных ремиссий, общей и безрецидивной выживаемости женщин с лимфомой Ходжкина в следующих группах: 1-я – при выявлении заболевания во время беременности; 2-я – при наличии беременности и родов после окончания лечения в ремиссии заболевания; 3-я – при отсутствии беременности как за несколько лет до лечения, так и после лечения на весь срок наблюдения. 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 лимфомой Ходжкина.

Список литературы

1. Демина ЕА. 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 РГ. 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. – №3. – P173-177.

7. *Lishner M., Koren G.* Cancer chemotherapy during pregnancy. Consortium of cancer in pregnancy evidence // *Can. Fam. Physician.* – 2001. – Vol.47. – P.41-42.
8. *Pavlidis N.A.* Coexistence of pregnancy and malignancy // *Oncologist.* – 2002. – №7. – P. 279–287.
9. *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. – №2. – P. 249-251.
10. *Zwitter M., Zakej M.P., Kosmelj K.* A case-control study of Hodgkin's disease and pregnancy // *Br. J. Cancer.* – 1996. – Vol.73. – №2. – P.246-251.