

Беременность, роды и состояние здоровья детей, родившихся у женщин с лимфомой Ходжкина после лучевого или комбинированного химиолучевого лечения

С.В. Шахтарина, А.А. Даниленко, Л.Н. Щелконогова, В.В. Павлов

РЕФЕРАТ

В работе представлены данные о течении беременности и родов у 336 женщин после лечения лимфомы Ходжкина в Медицинском радиологическом научном центре (Обнинск). Всем женщинам проводилось комбинированное химиолучевое, а также только лучевое или только медикаментозное противоопухолевое лечение. В качестве программ химиотерапии использовались COPP, ABVD, BEACOPP-21. Оценено состояние здоровья 406 детей первого поколения и 22 — второго. Установлено, что частота осложнений беременности и родов соответствовала таковой в общей популяции. Большинство детей родились здоровыми, в последующем их физическое и психическое состояние, частота и структура заболеваемости не отличались от таковых в общей популяции. Врожденная патология зарегистрирована у 14 (3,4%) детей первого поколения. Лимфома Ходжкина развилась у 2 (0,5%) детей первого поколения.

Ключевые слова:

лимфома Ходжкина, беременность, роды, дети.

Pregnancy, delivery, and health of children born by Hodgkin's lymphoma patients treated with radiotherapy or combined chemo-radiotherapy

S.V. Shakhtarina, A.A. Danilenko, L.N. Shelkonogova, V.V. Pavlov

SUMMARY

The data of pregnancy course and delivery in 336 women treated for Hodgkin's lymphoma in the Medical Radiological Research Center with radiotherapy or combined chemo(COPP, ABVD, BEACOPP)-radiotherapy are presented. Health status of 406 children (1st generation) and 22 children (2nd generation) has been evaluated too. Pregnancy course and deliveries did not differ from general population. Most children were born healthy, their physical and mental status, morbidity rate were similar to those of general population. Congenital pathology was registered in 14 children of 1st generation (13,4%). Two children of 1st generation (0,5%) developed Hodgkin's lymphoma.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, pregnancy, delivery, children.

FSBI «Medical Radiological Research Center» Russian Ministry of Health, Obninsk

Контакты: danilenko@mrrc.obninsk.ru

Принято в печать: 24 сентября 2012 г.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) ко времени установления этого диагноза находятся в репродуктивном возрасте.

Применение современных программ лечения (химиотерапия, химиолучевая терапия) при ЛХ существенно увеличило показатели выживаемости, в связи с чем возросла и актуальность проблемы качества жизни пациентов. Среди отдаленных последствий противоопухолевой терапии, проводимой больным ЛХ, значительное место занимает состояние репродуктивной функции.

Цитостатические препараты способны оказывать воздействие на все органы и системы организма, в т. ч. яичники и щитовидную железу [1, 2], что может повлиять как на течение беременности, так и на родовой процесс. Кроме того, важное значение приобретает изучение тератогенного

эффекта медикаментозного противоопухолевого воздействия [3].

Имеющиеся в литературе сведения о состоянии здоровья детей, родившихся у женщин после лечения ЛХ, весьма ограничены в силу определенных методологических трудностей. Достоверность имеющихся эпидемиологических данных, свидетельствующих об увеличении частоты врожденной патологии у детей, родители которых подвергались лечению по поводу ЛХ, сомнительна вследствие, как правило, малого числа наблюдений [4].

Цель исследования — оценить течение беременности и родов у женщин после лучевого, химио- или химиолучевого лечения ЛХ, а также состояние здоровья родившихся у них детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 336 женщин, у которых наступила беремен-

ность, завершившаяся родами после окончания лечения ЛХ. Всем больным программное лечение ЛХ проводилось в ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗиСР РФ (Обнинск) с 1970 по 2011 г. У 12 (3,6 %) из 336 женщин, включенных в настоящее исследование, до беременности проводилось лечение в связи с развившимся рецидивом ЛХ.

Больные были в возрасте 14–35 лет (медиана 20 лет). Распределение по стадиям ЛХ представлено на рис. 1.

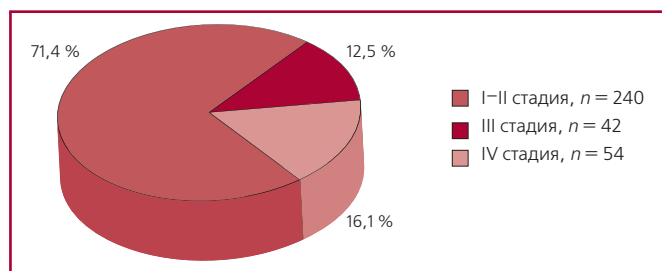


Рис. 1. Распределение больных лимфомой Ходжкина по стадиям (Ann Arbor, 1971)

Больные ЛХ с локализованным экстра nodальным поражением (E) включены в группы с соответствующими стадиями заболевания. Степень распространения опухолевого процесса у большинства женщин (71,4 %) соответствовала ранним (I–II) стадиям заболевания. Симптомы интоксикации отсутствовали у 67,2 % больных.

Программное лечение больных осуществлялось в соответствии с методами, применявшимися на определенных исторических этапах (табл. 1).

Программное лечение женщин с лимфомой Ходжкина не сопровождалось гормональной защитой яичников.

На историческом этапе, охватившем 1970–1977 гг. (I группа, $n = 77$), облучению в суммарной очаговой дозе (СОД) 40 Гр подвергались лимфатические коллекторы выше диафрагмы и селезенка. Спленэктомия выполнена

у 18 (24,3 %) больных. Кроме того, облучению в СОД 20–40 Гр были подвергнуты парааортальные области ($n = 9$), пахово-подвздошные с одной стороны ($n = 3$), пахово-подвздошные с двух сторон ($n = 2$), а также экстра nodальные очаги (кости таза, $n = 2$). После лучевой терапии 24 (32,4 %) женщинам проводилось лечение винбластином в монорежиме по 10 мг 1 раз в 10–14 дней в течение 6–24 мес.

С 1974 по 1997 г. (II группа, $n = 224$) больным проводили 1–12 циклов химиотерапии по схеме COPP или CVPP с последующим облучением лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки (СОД 40 Гр). Дополнительно облучению в СОД 20–40 Гр подвергались парааортальная область ($n = 12$), пахово-подвздошная область с одной стороны ($n = 1$), экстра nodальные очаги (тотальное облучение одного легкого — 10 больных, кости — 1). Число циклов химиотерапии составило: 1 цикл — 45 больных, 2 цикла — 6, 3 цикла — 39, 4 цикла — 21, 6 циклов — 105, более 6 циклов — 8; медиана 4 цикла).

Больные III группы (1998–2011 гг.; $n = 29$) получали химиотерапию по схемам ABVD ($n = 16$), BEACOPP-21 ($n = 6$), COPP/ABV ($n = 2$). Кроме того, назначалось лечение по схемам COPP, CNOP, CEP ($n = 5$). Лучевую терапию в СОД 20–30 Гр проводили на зоны пораженных лимфоузлов и отдельные смежные лимфатические коллекторы выше диафрагмы. Кроме того, у 5 больных облучению подвергались парааортальные области, у 2 — легочная ткань.

В IV группе (1974–2011 гг.; $n = 6$) больным проведена только химиотерапия по схемам COPP ($n = 5$, 6–12 циклов), BEACOPP-21 ($n = 1$, 6 циклов).

Женщины, родившие после рецидива ЛХ, включены в соответствующие их лечению группы.

Распределение больных согласно проведенному лечению и стадии ЛХ представлено в табл. 2.

Таблица 1. Основные исторические этапы лечения женщин с лимфомой Ходжкина в Медицинском радиологическом научном центре (Обнинск)

Исторический период ¹	Метод программной терапии	Число больных
1970–1977 гг.	Лучевая терапия: облучение лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки (или спленэктомия). ² СОД 40 Гр ± химиотерапия винбластином	77
1974–1997 гг.	Комбинированная химиолучевая терапия: химиотерапия COPP + облучение лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки (или спленэктомия). ² СОД 40 Гр	224
1998–2011 гг.	Комбинированная химиолучевая терапия: химиотерапия COPP/ABV, ABVD, BEACOPP-21 + облучение очагов поражения. СОД 20–30 Гр	29
1974–2011 гг.	Химиотерапия: COPP, BEACOPP-21	6

СОД — суммарная очаговая доза.

¹ Исторические этапы выделены с учетом выбранной программы химиолучевого лечения.

² Помимо лимфатических областей выше диафрагмы у 26 женщин облучению подвергнуты парааортальные области, у 4 — пахово-подвздошные с одной стороны, у 2 — с двух сторон, у 15 — экстра nodальные очаги.

Таблица 2. Распределение больных в соответствии с программой лечения и стадией лимфомы Ходжкина

Группа больных	Программа лечения	Стадия							Всего
		IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	
I	ЛТ 40 Гр ± VB	4	36	20	5	9	3	—	77
II	ХТ COPP + ЛТ 40 Гр	19	106	39	10	12	21	17	224
III	ХТ ABVD + ЛТ 20–30 Гр	—	9	2	4	—	—	1	16
	ХТ BEACOPP + ЛТ 20–30 Гр	—	—	—	1	—	1	4	6
	ХТ COPP, CEP, COPP/ABV, CNOP + ЛТ (20–30 Гр)	—	3	2	1	—	1	—	7
IV	ХТ (COPP, BEACOPP)	—	—	—	—	—	2	4	6
Итого		23	154	63	21	21	28	26	336

VB — винбластин; ЛТ — лучевая терапия; ХТ — химиотерапия.

Сбор информации о течении беременности, родов, состоянии здоровья родившихся детей проводился путем многократного опроса с помощью анкет, а также при непосредственном общении во время плановых обследований. При оценке течения беременности и состояния здоровья детей использовались выписки из первичной медицинской документации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Беременность

Беременность у 188 (56 %) из 336 женщин, включенных в настоящее исследование, наступила через 1–3 года после окончания лечения ЛХ, у 69 (20 %) — через 4–5 лет, у 79 (24 %) — через 6–17 лет. Мы проанализировали течение беременности, завершившейся родами либо прерванной в связи с патологией плода. У 336 женщин, включенных в исследование, было 403 беременности. Родами завершилась 401 беременность. У 1 пациентки беременность была прервана на 22-й неделе в связи с наличием у плода синдрома Денди—Уокера, у другой — на 14-й неделе вследствие внутриутробной гибели плода, связанной с патологией мочевыводящей системы (мегацистис). Самопроизвольный аборт до беременности, закончившейся родами, произошел у 6 (1,5 %) из 336 женщин. Угроза самопроизвольного аборта в первой половине беременности констатирована у 4 женщин, во второй — у 6. Токсикоз беременных (ранний и/или поздний) отмечался в 42 (10,4 %) из 403 беременностей. У большинства женщин беременность протекала без существенных отклонений от нормы. Анемия, требовавшая трансфузии эритроцитной массы, зарегистрирована в 2 наблюдениях. Во время беременности отмечено обострение хронического пиелонефрита ($n = 2$) и пиелостита ($n = 5$).

Роды

У 334 женщин были 401 роды: 1 — у 273 (81,7 %), 2 — у 56 (16,7 %), 2 — у 4 (1,2 %), 4 — у 1 (0,4 %). Возраст женщин ко времени родов колебался от 18 до 38 лет (медиана 24 года). Период времени от окончания лечения до родов составил от 10 мес. до 17 лет (медиана 3,4 года). Срочных родов было 386 (96,2 %), преждевременных — 15 (3,7 %); самостоятельных — 375 (93,5 %), родоразрешение оперативным путем — в 26 (6,5 %) случаях.

Из осложнений можно отметить следующие: со стороны матери — преждевременная отслойка плаценты ($n = 1$), со стороны ребенка — паралич Дюшенна—Эрба ($n = 1$), кровоизлияние в надпочечники ($n = 1$).

Сведения о количестве родов в группах лечения ЛХ суммированы и представлены в табл. 3.

Таблица 3. Количество родов у женщин, получивших различные программы лечения лимфомы Ходжкина

Группа лечения	Число родов				Всего женщин*
	1	2	3	4	
I	63	13	1	—	77
II	179	41	3	1	224
III	25	2	—	—	27
IV	6	—	—	—	6
Итого	273	56	4	1	334

* Не включены 2 женщины, беременность у которых была прервана в связи с патологией плода.

У 5 женщин родились двойни. Таким образом, частота многоплодной беременности составила 5 (1,2 %) случаев на 403 беременности.

Дети

Родилось 406 детей. Из них было 192 (47,3 %) мальчика и 214 (52,7 %) девочек. В двух семьях, в которых лечение ЛХ получили оба родителя, родилось 3 детей. Из 406 родившихся детей двое были мертворожденными, четверо умерли в первые часы и дни после рождения с признаками отека головного мозга (1), легочно-сердечной недостаточности (2), не связанной с родами травмы (1). На сроке беременности 8 мес. родился 1 нежизнеспособный ребенок (сведений о патологии плода получить не удалось). Число детей в каждой из групп лечения представлено в табл. 4.

Таблица 4. Число детей у женщин, получивших различные программы лечения лимфомы Ходжкина

Группа лечения*	Роды	Дети	Двойни
I ($n = 77$)	92	95	3
II ($n = 224$)	274	275	1
III ($n = 27$)	29	30	1
IV ($n = 6$)	6	6	—
Всего ($n = 334$)	401	409	5

* Не включены 2 женщины, беременность у которых была прервана в связи с патологией плода.

Доношенными было 382 (94 %) ребенка.

Масса тела родившихся детей составила 2200–4600 г (медиана 3400 г). Рост детей колебался от 46 до 58 см (медиана 52 см). Масса тела детей-близнецов варьировала от 1500 до 1700 г, а рост — от 42 до 45 см.

Характеристика детей, родившихся в каждой из групп лечения, представлена в табл. 5.

Таблица 5. Характеристика новорожденных детей* в группах программной терапии

Группа лечения матери	Пол ребенка	Число детей	Диапазон (медиана) массы тела, кг	Диапазон (медиана) роста, см
I	Женский	47	2,5–3,9 (3,0)	48–54 (50)
	Мужской	42	2,4–4,3 (3,5)	47–57 (53)
II	Женский	145	2,8–4,4 (3,5)	46–55 (52)
	Мужской	128	2,2–4,6 (3,6)	48–58 (53)
III	Женский	15	3,0–4,2 (3,3)	49–56 (52)
	Мужской	13	2,2–4,6 (3,6)	47–54 (53)
IV	Женский	4	2,8–3,4 (3,2)	46–52 (50)
	Мужской	2	3,0 и 3,1	50 и 48

* Кроме двоен.

Масса тела и рост детей, родившихся в результате одноплодной беременности, были в пределах нормальных значений во всех группах лечения. Большинство детей (387; 95,3 %) родились здоровыми.

Врожденная патология установлена у 12 детей: микроцефалия (2), гидроцефалия (1), порок сердца (3), сенсорная тугоухость (2), расщелина верхнего нёба (1), множественные экзостозы костей (1), фиброзная дисплазия кости (1), отсутствие одной почки (1).

С учетом прерывания беременности в связи с наличием у плода синдрома Денди—Уокера (1) и врожденной патологии мочевыводящей системы (1) общее число детей с врожденной патологией составило 14 (3,4 %) из 406.

Помимо данных, полученных о детях при рождении, анализу подвергнуты сведения о состоянии их здоровья в процессе жизни. В табл. 6 представлены данные о продолжительности наблюдения за детьми.

Таблица 6. Продолжительность наблюдения за детьми, родившимися у женщин после лечения лимфомы Ходжкина

Продолжительность наблюдения, лет	Число детей
0*	406
От 0 до 5	329
От 0 до 10	224
От 0 до 15	129
От 0 до 20	95
От 0 до 30	63
От 0 до 40	16

* Наблюдались при рождении.

В процессе наблюдения физическое состояние детей, их психический статус, частота и характер перенесенных заболеваний не отличались от таковых в общей популяции.

В раннем детском возрасте преобладали такие инфекционные заболевания, как ветряная оспа, острые респираторные вирусные инфекции. Встречались также гипотиреоз (1), мезенхимомы (1), рассеянный склероз (1), наследственная тромбоцитопатия (1), лимфома Ходжкина (2).

Большинство детей посещали обычные дошкольные учреждения. Все дети получили школьное образование. Отставания в физической и психическом развитии не отмечено. Лишь у 1 ребенка было замедленное развитие речи (речь сформировалась к 5 годам). Никто из детей не имел инвалидности. ЛХ выявлена у 2 (0,5 %) из 397 человек в возрасте 21 и 25 лет соответственно. К настоящему времени имеются сведения о том, что умерло 5 человек: вследствие пневмоцистной пневмонии в возрасте 5 мес. (1), сепсиса в возрасте 1,5 года у ребенка с микроцефалией (1), циррозы печени в возрасте 29 лет (1), суицида в возрасте 27 и 31 год (2).

Второе поколение родившихся составило 22 человека. Среди них была одна двойня. Период получения сведений о состоянии здоровья этих детей продолжался от 1 мес. до 12 лет. Какой-либо врожденной патологии в этой группе детей не выявлено. У одного из них развилась эпилепсия.

Прогрессирование или рецидив ЛХ после родов зарегистрированы у 14 (4,1 %) женщин. В полной ремиссии продолжительностью менее 2 лет или частичной ремиссии ко времени родов находилось 13 из них, в полной ремиссии длительностью 5 лет — 1 женщина.

Вторые злокачественные опухоли (27) зарегистрированы у 23 (6,8 %) из 336 женщин. Опухоли выявлены через 7–23 года (медиана 17 лет) после окончания лечения ЛХ. Большинство опухолей — солидные (26), 1 — неходжкинская лимфома. Диагностированы злокачественные опухоли молочной железы (13), щитовидной железы (3), слюнной железы (1), желудка (1), печени (2), поджелудочной железы (1), шейки матки (1), кожи и мягких тканей (3), головного мозга (1).

За время наблюдения умерло 30 из 336 женщин. Причины смерти: у 12 из них — лимфома Ходжкина, у 8 — вторые опухоли, у 2 — сердечно-сосудистые заболевания, у 2 — травма, у 1 — цирроз печени, у 1 — суицид, у 4 — другие причины.

Репродуктивная функция у женщин с ЛХ может нарушаться не только из-за проведенного противоопухолевого лечения, но и в связи с наличием самого заболевания [5].

Химиотерапия способна вызывать апоптоз ооцитов, что приводит к уменьшению количества фолликулов и атрофии яичников [6]. Острая гонадотропная токсичность сопровождается уменьшением количества фолликулов, хроническая — изменением их качества, приводящим к атрезии [1]. Гормональный дисбаланс, обусловленный этими процессами, может оказывать влияние на течение беременности и родов.

Изучение влияния терапии ЛХ на течение беременности, родовой процесс и здоровье рожденных детей сопряжено со значительными методологическими трудностями, прежде всего обусловленными ограниченностью соответствующего контингента пациентов. По данным С.Е. Kiserud и соавт., лишь около 20 % женщин, получивших лечение по поводу ЛХ, рожают впоследствии детей [7]. Помимо естественных причин (возраст, наличие детей до лечения ЛХ) существенную роль в этом играет как утрата фертильности вследствие лечения ЛХ, так и ряд социальных и психологических проблем. Одна из них — опасение, что беременность может спровоцировать рецидив ЛХ. С практической точки зрения многие онкологи (гематологи) советуют больным воздержаться от беременности по крайней мере в течение 1 года после окончания терапии ЛХ.

Как показано ранее, большинство случаев прогрессирования и рецидивов ЛХ после терапии первой линии развивается в первые 2 года по завершении лечения [8–10].

В нашем исследовании возврат заболевания, последовавший после родов, отмечен у 14 (4,6 %) из 306 рожавших женщин, причем 13 из них находились в неполной или полной менее 2 лет ремиссии после окончания первичной терапии ЛХ. По-видимому, рецидивы болезни связаны не с беременностью, а с биологическими особенностями ЛХ, адекватностью проведенной терапии и отсутствием полной ремиссии.

Подавляющее число ранних рецидивов ЛХ приходится на срок 2 года после окончания лечения. Исходя из этого, представляется целесообразным рекомендовать женщинам воздерживаться от беременности в течение 2 лет после окончания лечения ЛХ во избежание сочетания раннего рецидива этого заболевания с беременностью. Вместе с тем в рекомендациях Е.А. Деминой [11], основанных на результатах исследования, проведенного совместно РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, предлагается отсрочить беременность на 3–5 лет после окончания лечения. Предполагается, что к этому сроку можно рассчитывать на восстановление иммунной системы, уменьшение риска рецидивов и вероятность возникновения тяжелых вирусных инфекций [11].

Первые опубликованные сведения о беременности, родах и состоянии здоровья родившихся детей у женщин с ЛХ были весьма ограниченными и касались преимущественно больных, получивших только лучевую терапию. Дальнейшее накопление фактических данных позволило оценить большее число больных. В работе И.А. Пере-

сегина и Е.В. Фильковой [12] проанализированы данные о 17 женщинах, получивших лучевую терапию по поводу ЛХ. После окончания лечения беременность завершилась родами только у 3 из них, что не позволяло сделать обобщающие выводы. В исследовании Г.Д. Байсоголова и соавт. [13] впервые оценены беременности и роды (36 детей) у 33 женщин с ЛХ, которым была проведена лучевая терапия на лимфатические коллекторы выше диафрагмы и селезенку в СОД 40 Гр. В этой работе авторами сделан вывод о том, что течение беременностей и родов у женщин после окончания лечения ЛХ не имело каких-либо особенностей в сравнении с общей популяцией.

Такие же результаты получены В.Л. Madsen и соавт. [14], которые оценили 36 беременностей и родов у 18 женщин, получивших по поводу ЛХ лучевую терапию на лимфатические коллекторы выше диафрагмы и парааортальную зону с подведением такой же СОД (40 Гр).

Анализ течения беременности и родового процесса после химиолучевого лечения 58 женщин с ЛХ проведен И.В. Пыловой [15]. Автором не отмечено какое-либо влияние комбинированного лечения ЛХ на беременность и роды.

По мнению J. Arpon и соавт. [3], лечение цитостатическими агентами в любой период беременности может сопровождаться увеличением частоты преждевременных родов и осложнений родового процесса. Однако сделанные авторами выводы основываются на результатах экспериментальных исследований.

В настоящем исследовании, наиболее крупном по числу родов у женщин после лечения ЛХ, а также в представленных ранее публикациях [16, 17] частота осложнений течения беременности и родового процесса не имела каких-либо особенностей по сравнению с таковой в общей популяции [18].

Другая проблема, рассматриваемая специалистами, — состояние здоровья детей, родившихся у женщин, которые получили различные варианты терапии ЛХ.

Повышенная восприимчивость плода к тератогенным воздействиям в I триместре беременности служит, по единодушному мнению исследователей, основанием для исключения химиотерапии в этот период беременности. А. Aviles [18], Т. Rizack и соавт. [19] показали, что применение комбинаций цитостатических препаратов во II и III триместрах беременности не повысило вероятности развития патологии плода. **В настоящей работе возможность непосредственного влияния цитостатических агентов на плод исключена, поскольку химиотерапия во время беременности не проводилась ни одной из включенных в исследование женщин.**

В работе Г.Д. Байсоголова и И.П. Шишкина [20] оценено состояние здоровья 36 детей непосредственно после родов у 33 женщин, которые получили лучевую терапию в объеме воздействия на лимфатические коллекторы выше диафрагмы и область селезенки в СОД 40 Гр. Авторы констатировали, что нарушений здоровья у детей не наблюдалось. Такой же вывод сделан по результатам работы В.Л. Madsen и соавт. [14], в которой оценивали состояние здоровья 36 новорожденных, родившихся у 18 женщин с ЛХ после лучевой терапии на лимфатические коллекторы выше диафрагмы и парааортальные зоны с подведением СОД 40 Гр. В другой работе беременности у 58 женщин после комбинированной терапии ЛХ завершились рождением 57 детей, не имевших врожденной патологии, и

одного — с анэнцефалией. Этот ребенок был из единственной двойни в данной серии [15].

Сведения о большей частоте многоплодной беременности у больных ЛХ представлены Р.Г. Шмаковым (7 из 96 беременностей, 7,3 %) [21]. Частота рождения близнецов была обратно пропорциональна периоду времени между окончанием химиолучевой терапии ЛХ и зачатием ребенка. Оценивая другие аспекты проблемы, автор отметил, что физическое развитие детей, частота врожденной и приобретенной патологии новорожденных у женщин с ЛХ не отличались от таковых в общей популяции [21].

А. J. Swerdlow и соавт. [4] проанализировали сведения о состоянии здоровья 49 детей, родившихся в семьях, где один из родителей получал лучевую или химиолучевую терапию по поводу ЛХ в госпитале Mount Vernon (Лондон) в период с 1970 по 1991 г. Учитывая, что около половины этих пациентов получили химиотерапию, авторы сочли необходимым оценить возможный мутагенный эффект цитостатических препаратов путем изучения хромосомного статуса детей. Частота каких-либо отклонений от нормального уровня здоровья и аномалий хромосом детей не превышала таковую в обычной популяции. Однако малое число наблюдений не позволило исследователям высказаться определенно. Авторы также обратили внимание на несколько больший по сравнению с популяционным уровень рождения близнецов [4].

Учитывая, что в настоящем исследовании частота рождения близнецов (5 на 403 беременности, 1,2 %) совпадает с популяционной, можно предполагать, что результаты, полученные другими авторами [4, 21], менее объективны вследствие значительно меньшего числа наблюдений.

Известно, что сведения, полученные с помощью опроса, не уступают по объективности официально регистрируемой медицинской информации [22]. В связи с этим использование различных методик социологических исследований стало перспективным направлением изучения заболеваемости. В настоящей работе применен метод анкетирования пациентов, позволивший получить большой объем данных о течении беременности, родах, состоянии здоровья детей.

Нами оценено состояние здоровья наибольшего из опубликованных к настоящему времени контингента детей, родившихся у женщин, которые получили лечение ЛХ. Различий по приобретенным заболеваниям по сравнению с обычной популяцией у исследованного нами контингента не выявлено. Частота врожденных аномалий составила 3,4 %, что не превышало таковую в общей популяции [23].

Необходимо отметить, что сравнение полученных в настоящей работе результатов с популяционными крайне проблематично, т. к. данные об осложнениях течения беременности, родов, состоянии здоровья детей существенно различаются в зависимости от периода их получения, региона проживания, квалификации медицинского персонала, организации лечебно-диагностического процесса, объема финансирования здравоохранения и его программ, эффективности использования материальных средств, о чем ранее указывалось Н.В. Вартапетовой и соавт. [24].

Считается, что ЛХ не является четко генетически обусловленным и наследуемым опухолевым заболеванием. В руководстве под редакцией А. Engert и S. Horning [5]

обобщены литературные данные о факторах, играющих роль в возникновении ЛХ.

Генетическая предрасположенность к ЛХ подтверждается как возможностью семейного накопления злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, так и открытием все большего числа специфических генов. Описаны случаи возникновения ЛХ в первом, втором и третьем поколениях [25]. Гаплотипы лейкоцитарного антигена человека у больных ЛХ, другими гематологическими, а также солидными опухолями могут совпадать, передаваться потомству [26–28]. Риск возникновения ЛХ у обоих однояйцовых близнецов в 100 раз превышает таковой у разнояйцовых, указывая на то, что наличие одинакового определенного генотипа имеет гораздо большее значение для развития ЛХ, чем общие условия внешней среды [27]. В когортных исследованиях постоянно сообщается о наличии 3–7-кратного риска возникновения ЛХ у первого поколения детей больных ЛХ, а также о случаях других онкогематологических заболеваний в семьях [29, 30]. Использование данных популяционных и семейных регистров, наименее подверженных системным ошибкам, дает аналогичные результаты [31]. Показано, что риск возникновения ЛХ у братьев и сестер, родившихся от больного ЛХ, выше, чем был у их родителей, а ЛХ регистрируется в более раннем возрасте [32]. Кроме того, у них чаще выявляются другие лимфомы, особенно диффузная В-крупноклеточная лимфома, а также солидные опухоли, аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз и др.) [33, 34]. В качестве возможной генетической причины возникновения ЛХ рассматривается район генов комплекса гистосовместимости и целый ряд генов, кодирующих различные цитокины. Кроме того, в одном из исследований, проведенном у членов 44 семей с повышенным риском ЛХ, показана связь заболевания с наличием aberrаций хромосом 2, 4, 7, 11 и 17 [35].

В настоящем исследовании ЛХ развилась у 2 из 397 (исключены мертворожденные и умершие до достижения возраста 1,5 года дети (0,5 %) первого поколения, родившиеся от матерей, которые получали лечение по поводу ЛХ).

Кроме того, мы располагаем собственными данными о 19 случаях «семейной» ЛХ за период с 1970 по 2011 г., где болели: отец и сын (1 семья), мать и сын (4), отец и дочь (2), мать и дочь (5), брат и брат (1), брат и сестра (3), бабушка и внучка (1); в 1 семье ЛХ болели женщина, ее сын и дочь сына. В этих семьях дети родились до установления диагноза ЛХ у родителей, а брат и сестра, брат и брат не были однояйцовыми близнецами.

Таким образом, общее число случаев «семейной» ЛХ составило 21. Кроме того, у 2 детей, родившихся у женщин до лечения ЛХ, развилась неходжкинская лимфома. Полученные данные свидетельствуют о том, что дети, родившиеся в семьях больных ЛХ, составляют группу повышенного риска развития этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность после окончания лечения ЛХ в большинстве случаев протекает без каких-либо осложнений и не приводит к рецидиву заболевания при условии достижения полной ремиссии продолжительностью более 2 лет.

Большинство детей рождаются здоровыми. Дальнейшая заболеваемость находится в пределах популяционной.

С учетом литературных и собственных данных представляется оправданным осуществлять динамическое наблюдение за состоянием здоровья детей, родившихся у женщин с ЛХ независимо от срока установления диагноза (до или после рождения ребенка).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Familary G., Caggiani A., Nottola S.A. et al.* Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Hum. Reprod.* 1993; 8: 2080–7.
2. *Bethge W., Guggenberger D., Bamberg M. et al.* Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. *Ann. Hematol.* 2000; 79(3): 114–8.
3. *Arnon J., Meirou D., Lewis-Roness H.* Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Hum. Reprod. Update* 2001; 7: 394–403.
4. *Swerdlow A.J., Jacobs P.A., Marks A. et al.* Fertility, reproductive outcomes, and health of offspring of patients treated for Hodgkin's disease: an investigation including chromosome examinations. *Br. J. Cancer* 1996; 74(2): 291–6.
5. *Engert A., Horning S.J.* Hodgkin Lymphoma: a comprehensive update on diagnostics and clinics. Berlin, Heidelberg, 2011.
6. *Kiserow D., Lewis H., Nugent D., Epstein M.* Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 1903–7.
7. *Kiserow C.E., Fossa A., Holte H., Fossa S.D.* Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors. *Br. J. Cancer* 2007; 96(9): 1442–9.
8. *Байсоголов Г.Д., Хмельская З.И., Шишкин И.П.* Клиника первых рецидивов у больных лимфогранулематозом после лечения по радикальной программе. *Мед. радиол.* 1978; 6: 3–6.
9. *Шахтарина С.В.* Лучевое, полихимиолучевое, лекарственное лечение первичных форм лимфогранулематоза I-IV стадий: Дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 1995.
10. *Демина Е.А.* Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
11. *Демина Е.А., Пылова И.В., Махова Е.Е. и др.* Лимфома Ходжкина и беременность. Влияние беременности на течение лимфомы Ходжкина и терапевтическая тактика. В кн.: *Рак и репродукция*. Под ред. А.А. Паронокной. М., 2011: 64–9.
12. *Переслегин И.А., Филькова Е.В.* Лимфогранулематоз. М., 1980.
13. *Байсоголов Г.Д., Шишкин И.П., Щелконогова Л.Н.* Беременность у больных лимфогранулематозом. *Тер. арх.* 1981; 8(11): 126–9.
14. *Madsen B.L., Guidice L., Donaldson S.S.* Radiation-induced premature menopause: a misconception. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32(5): 1461–4.
15. *Пылова И.В.* Репродуктивная функция у женщин больных лимфомой Ходжкина. Влияние беременности и родов на течение заболевания: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
16. *Шахтарина С.В., Павлов В.В., Даниленко А.А., Афанасова Н.В.* Лечение больных лимфомой Ходжкина с локальными стадиями I, II, I_E, II_E: опыт Медицинского радиологического научного центра. *Клин. онкогематол.* 2007; 4: 36–46.
17. *Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Щелконогова Л.Н., Павлов В.В.* Беременность и роды у женщин после лечения лимфомы Ходжкина. Состояние здоровья родившихся детей. Тезисы доклада I Российской конференции «Рак и репродукция». М., 2011: 14–15.
18. *Aviles A.* Hematological malignancies and pregnancy. A brief report. *Rev. Recent Clin. Trials* 2009; 4(2): 131–9.
19. *Rizack T., Mega A., Legare R., Castillo J.* Management of hematological malignancies during pregnancies. *Am. J. Hematol.* 2009; 84: 830–41.
20. *Байсоголов Г.Д., Шишкин И.П.* Течение беременности и состояние родившихся детей у больных, леченных по поводу лимфогранулематоза. *Мед. радиол.* 1985; 5: 35–7.
21. *Шмаков Р.Г.* Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
22. *Подсвирирова Т.Е.* Сопоставление данных о заболеваемости, полученных методом опроса, с объективными данными. Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал). 2011; 1(17).
23. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Сборник Департамента организации медицинской помощи и развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздравсоцразвития Российской Федерации». М., 2011.
24. *Вартапетова Н.В., Трушков А.Г., Алексеев В.Б.* Частота выявляемой патологии и исходы беременностей женщин г. Перми. Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал). 2011; 1(17).
25. *Lin A.Y., Kingma D.W., Lennette E.T. et al.* Epstein-Barr virus and familial Hodgkin's disease. *Blood* 1996; 88(8): 3160–5.
26. *Goldin L.R., Pfeiffer R.M., Gridley G. et al.* Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004; 100: 1902–8.

27. Chakravarti A., Halloran S.L., Bale S.J. *et al.* Etiological heterogeneity in Hodgkin's disease: HLA linked and unlinked determinants of susceptibility independent of histological concordance. *Genet. Epidemiol.* 1986; 3(6): 407–15.

28. Mack T.M., Cozen W., Shibata D.K. *et al.* Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 413–8.

29. Brown J.R., Neuberg D., Phillips K. *et al.* Prevalence of familial malignancy in a prospectively screened cohort of patients with lymphoproliferative disorders. *Br. J. Haematol.* 2008; 143(3): 361–8.

30. Hemminki K., Czene K. Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer Database. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2002; 11: 1638–44.

31. Casey R., Brennan P., Becker N. *et al.* Influence of familial cancer history on lymphoid neoplasms risk validated in the large European case-control study epilymph. *Eur. J. Cancer* 2006; 42(15): 2570–6.

32. Altieri A., Hemminki K. The familial risk of Hodgkin's lymphoma ranks among the highest in the Swedish Family-Cancer Database. *Leukemia* 2006; 20(11): 2062–3.

33. Goldin L.R., Bjorkholm M., Kristinsson S.Y. *et al.* Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br. J. Haematol.* 2009; 146(1): 91–4.

34. Landgren O., Kerstann K.F., Gridley G. *et al.* Re: Familial clustering of Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97(7): 543–4.

35. Goldin L.R., McMaster M.L., Ter-Minassian M. *et al.* A genome screen of families at high risk for Hodgkin lymphoma: evidence for a susceptibility gene on chromosome 4. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 595–601.

