

Материалы 1-й Российской конференции «Рак и репродукция» (октябрь 2011 г., Москва)

3–4 октября 2011 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва) состоялась 1-я Российская конференция «Рак и репродукция». Конференция была ориентирована на онкологов, акушеров-гинекологов, специалистов в области репродуктивной медицины. Впервые в России обсуждались вопросы, связанные с изучением, сохранением и восстановлением репродуктивной функции у онкологических больных.

Мы приводим некоторые доклады, освещающие вопросы сохранения фертильности, ведения беременности и родов у больных гемобластомами, здоровья потомства у излеченных от онкологических заболеваний.

Вопросы, рассматриваемые на этой конференции, освещены также в статье А.А. Винокурова и соавт. «Оценка гонадотоксичности терапии по схеме ВЕАСОРР-14 у молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина», которая публикуется полностью в текущем номере журнала (см. с. 235).



МЕТОДЫ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Криоконсервация ткани яичников как метод сохранения фертильности у онкологических больных

Подготовили канд. мед. наук Е.В. Абакушина¹, проф. Т. Отой²

Криоконсервация ткани яичников (КТЯ), ее последующая трансплантация, а также выращивание фолликулов *in vitro* все еще остаются экспериментальными процедурами, цель которых — сохранить фертильность у женщин, сталкивающихся с нарушением репродуктивных функций или преждевременным истощением яичников. Хотя метод КТЯ появился относительно недавно, он зарекомендовал себя как легкий, быстрый и недорогой. Ткань яичника человека может быть успешно заморожена и оттаяна. Это подтверждают многочисленные эксперименты по оценке жизнеспособности и восстановлению функций овариальной ткани после разморозки. Все подобные работы были обобщены в обзорах, начи-

ная с 1996 г., когда был описан первый опыт КТЯ человека.

Стандартным методом КТЯ у человека служит медленная заморозка с использованием среды с добавлением сывороточного альбумина, пропандиола, диметилсульфоксида (ДМСО) и этиленгликоля (ЭГ) как классических криопротекторов в комбинации с сахарозой или без нее и быстрое оттаивание в растворе сахарозы. Было предпринято множество попыток для улучшения результатов медленной заморозки тканей. Для этой цели был разработан более простой и эффективный метод криоконсервации, или прямое погружение биологического материала в жидкий азот — витрификация (*vitrification*). Проанализированная и замороженная

яичниковая ткань впоследствии может быть аутотрансплантирована после завершения лечения. Кроме того, она может служить источником фолликулов для созревания *in vitro*.

Имеются неоспоримые преимущества КТЯ по сравнению с криоконсервацией яйцеклеток или эмбрионов. Во-первых, ткань яичника может быть получена без промедления, т. к. нет никакой необходимости в стимуляции яичников для получения зрелых яйцеклеток; во-вторых, для данной процедуры не требуется наличие партнера у женщины. Этот метод обладает преимуществами и в процессе восстановления репродуктивной и эндокринной функций, т. к. нет необходимости в гормональной терапии, а также

¹ ФГБУ Медицинский радиологический научный центр МЗСР РФ, Обнинск

² Университет Ямагути, Япония

применении иммунодепрессантов в процессе аутотрансплантации. КТЯ также представляется более надежной альтернативой криоконсервации яйцеклеток или эмбрионов, особенно для детей, страдающих онкологическими заболеваниями. Недостатком замораживания ткани яичников служит то, что процедура требует хирургического вмешательства.

В последнее время появляются статьи, в которых описывают длительные наблюдения за женщинами после аутотрансплантации ткани яичников. Учитывая тот факт, что первая КТЯ была проведена только в 2003 г., уже к маю 2008 г. около 30 женщинам была успешно ортотопически трансплантирована ткань яичника. В результате этого родилось 6 детей, преимущественно в Европе и Израиле. К сентябрю 2010 г. после КТЯ у 10 женщин, ранее получивших лечение по поводу различных заболеваний, родилось уже 13 здоровых детей. Среди новорожденных детей 8 девочек и 5 мальчиков. А в 2011 г. родилась еще одна девочка у больной с серповидноклеточной анемией после пересадки кортикального слоя яичника от генетически неродственной сестры.

У нас в России, в Городском онкологическом диспансере Санкт-Петербурга проводилось исследование по гетеротопической аутотрансплантации размороженной ткани яичника. В рамках данного исследования выполнено 12 аутотрансплантаций. В 7 случаях пациентки наблюдались у репродуктолога для мониторинга фолликулогенеза и планирования беременности. В 1 случае была получена зрелая яйцеклетка.

В связи с тем, что мы резко ограничены в использовании ткани яичников, фолликулов и яйцеклеток человека для научных экспериментов, все исследования проводятся на животных моделях — от мелких грызунов и до крупного рогатого скота. В этом направлении было получено много обнадеживающих результатов. Значительные успехи

в разработке метода витрификации тканей и оценке выживания преантральных фолликулов, выделенных ферментативно, после витрификации и оттаивания ткани яичников коров и человека были получены в Японии группой д-ра Kuwayama. Используя эффективный метод Cryotissue для витрификации тканей, было показано, что нет существенной разницы в жизнеспособности между свежесыведенными (88,2%) и замороженными/оттаянными ооцитами коров (89,3%) и человека (89,6%). Эти результаты доказывают высокую перспективность метода витрификации в клиническом использовании у людей.

Используя описанный выше протокол метода Cryotissue с некоторой модификацией для КТЯ черных японских коров с добавлением ДМСО и ЭГ в качестве криопротекторов, нами было показано, что ткань яичников остается жизнеспособной сразу после оттаивания и на протяжении длительного периода культивирования (28 дней) фрагментов овариальной ткани в трехмерном (3D) коллагеновом геле.

Много различных моделей предложено для изучения фолликулогенеза у животных. Несмотря на различные сложности в создании адекватных искусственных культуральных систем, имитирующих рост фолликулов в организме, рядом исследователей были достигнуты некоторые успехи в области выращивания первичных и вторичных фолликулов разных животных в 3D-коллагеновом или альгинатном геле. На мышинной модели в экспериментальных работах по выращиванию *in vitro* яйцеклеток из ткани яичника удалось получить зрелый ооцит. Однако для более крупных животных такие работы требуют достаточно длительного культивирования. Для человека период непрерывного роста фолликулов и созревания яйцеклетки составит несколько месяцев, что пока остается за гранью возможного.

На сегодня еще не было получено зрелой яйцеклетки человека, выращенной *in vitro* из примордиального фолликула, хотя работы в этом направлении ведутся и имеют определенный успех. Будущие перспективы метода культивирования криоконсервированных фрагментов овариальной ткани *in vitro* связывают с внедрением в лабораторную практику новых трехмерных многостадийных систем, воссоздающих естественные условия, в которых из ткани яичника можно будет выращивать зрелые яйцеклетки человека.

Анализ современной литературы показал, что наиболее простым методом забора овариальной ткани служит лапароскопия, надежным методом заморозки ткани яичников — витрификация, а наиболее естественным способом восстановления репродуктивной функции — ортотопическая аутотрансплантация.

Методика КТЯ человека относительно новая, однако успехи витрификации и клинического применения методов трансплантации замороженной и оттаянной ткани, а также многочисленные факты рождения здоровых детей подтверждают, что это многообещающая процедура. Развитие новых методов поэтапного культивирования незрелых фолликулов *in vitro*, полученных из овариальной ткани млекопитающих после заморозки и оттаивания, также служит хорошим аргументом в пользу использования методики КТЯ в клинической практике и показывает высокую перспективность внедрения этого метода.

Следует отметить, что для широкого внедрения метода КТЯ в медицинскую практику требуется создание централизованных и высокоспециализированных центров сохранения фертильности и криобанков, а также тесного мультидисциплинарного сотрудничества между разными специалистами в области онкологии, хирургии, репродукции и фундаментальных исследований.

Принципы фармакологической защиты функции яичников

Подготовили Д.Н. Кравченко, д-р мед. наук А.А. Пароконная, д-р мед. наук М.И. Нечушкин

Влияние лечения онкологических заболеваний на овариальный резерв и репродуктивную функцию

В последние годы медицинская общественность все чаще сталкива-

ется с двоякой проблемой: с одной стороны, клинический прогресс позволил диагностировать и лечить онкологические заболевания в более раннем возрасте; с другой — для

молодых пациентов актуально сохранение фертильности, которая подвержена пагубному воздействию агрессивного противоопухолевого лечения.

В целом противоопухолевое лечение сводится к трем путям воздействия на организм: хирургическое, физическое (лучевое) и медикаментозное.

В результате хирургического лечения фертильность нарушается либо полностью (экстирпация матки с придатками, орхифуникулектомия, билатеральная овариэктомия), либо частично (удаление одного яичника, яичка), и полноценное восстановление репродуктивной функции после радикального оперативного вмешательства невозможно.

Лучевая терапия негативно влияет на фертильность в следующих случаях: облучение области головного мозга, краниосакральной зоны спинного мозга, органов малого таза. У женщины до 40 лет яичники более резистентны к лучевой терапии и стерилизующей считается доза облучения 20 Гр, в то время как у женщин старше 40 лет эта доза равна 6 Гр.

Медикаментозное противоопухолевое лечение располагает огромным арсеналом препаратов, многие из которых гонадотоксичны. Особо гонадотоксичны алкилирующие агенты: они вызывают фиброз яичников и истощение овариального резерва. Показано, что циклофосфамид, применяемый при лечении рака молочной железы, вызывает наиболее выраженную преждевременную недостаточность яичников. Другие исследования показали гонадотоксичность цисплатина, винбластина. До сих пор нет исчерпывающих данных о гонадотоксичности антиметаболитов. Антрациклины (адриамицин, блеомицин) вызывают летальные мутации в ооцитах, этопозид — ооцитарную анеуплоидию. Лишь недавно стали изучать влияние таксанов на овариальную функцию.

Поиск возможностей сохранения репродуктивной функции у онкологических больных

Лечение онкологических заболеваний в более раннем возрасте привело к поиску и разработке стратегий сохранения фертильности у онкологических больных. На сегодня многими исследователями наиболее перспективным считается криоконсервация эмбрионов. Также изучается криоконсервация зрелых и незрелых ооцитов и яичниковой ткани.

Агонисты гонадотропин-релизинг гормона (аГнРГ)

Одной из активно развивающихся стратегий сохранения овариальной функции служит лекарственная защита. Постепенно накапливаются

данные, подтверждающие, что применение аГнРГ (леупролид, бусерелин, нафарелин, гистрелин, деслорелин, гозерелин) защищает яичники от пагубного действия химиотерапии. И так, на чем же основан механизм защиты репродуктивной функции гонадотропинами?

Механизмы фармакопротекции

Прерывание секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Химиотерапия уничтожает фолликулы, что ведет к уменьшению концентрации половых гормонов. Это, в свою очередь, ослабляет связи между яичниками и ЦНС, которая реагирует на падение концентрации половых гормонов выбросом ФСГ. ФСГ активирует неактивные фолликулы, а это приводит к их уничтожению химиопрепаратами, таким образом формируется порочный круг, в результате которого пул фолликулов истощается. аГнРГ блокируют секрецию ФСГ, тем самым сохраняя жизнеспособный пул фолликулов (рис. 1).

К менее изученным механизмам защитной функции относятся **уменьшение кровотока в матке и яичниках, активация рецепторов ГнРГ, антиапоптотического агента SIP.**

Фармакокинетика гонадотропинов

Особенности фармакокинетики гонадотропинов таковы, что для реализации их эффекта в качестве протекторов требуется 7–14 дней. После одной инъекции ГнРГ временно

повышается уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), что стимулирует синтез эстрадиола яичниками. Если же гозерелин (Золадекс) вводить каждые 28 дней, то под его воздействием на гипофиз концентрация ЛГ и эстрадиола уменьшается.

Антагонисты ГнРГ (цетрореликс, ганиреликс)

Зная, что для реализации эффекта аГнРГ требуется 7–14 дней, было решено исследовать влияние антагонистов ГнРГ на сохранение фертильности, т. к. данные вещества подавляют функцию яичников немедленно (более быстрая гипофизарно-овариальная десенситизация). Но выяснилось, что антагонисты ГнРГ не только не защищают яичники от гонадотоксического эффекта химиотерапии, но и сами по себе могут истощить овариальный резерв.

Заключение

Помимо множества этических и прикладных проблем, эффекты гормональной манипуляции при гормонозависимых опухолях, оптимальный срок зачатия после проведения лечения, возможное откладывание онкологического лечения из-за применения вспомогательных репродуктивных технологий остаются предметом многих клинических исследований. Несмотря на то что аГнРГ положительно влияют на сохранение фертильности, требуются дополнительные клинические исследования, чтобы окончательно определить их

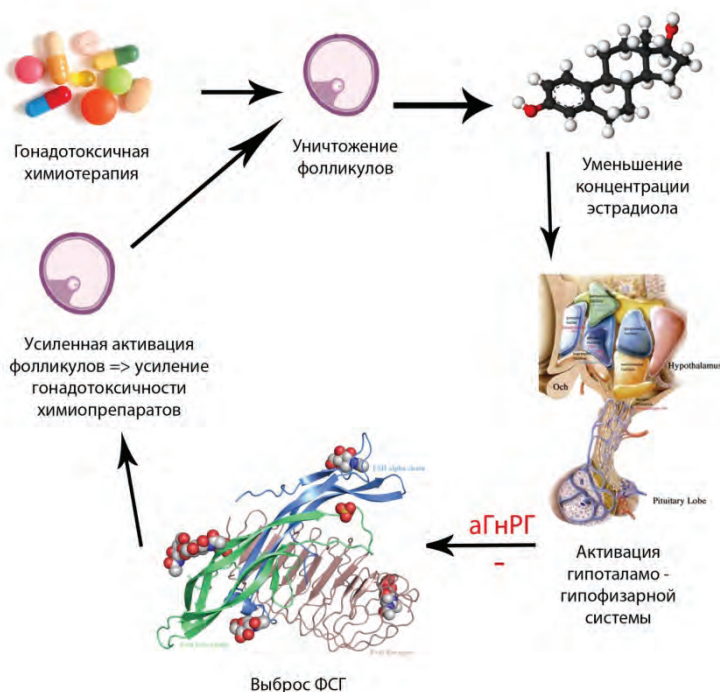


Рис. 1. Порочный патофизиологический круг и протективный эффект аГнРГ, защищающий от гонадотоксического действия химиопрепаратов (адаптировано из Z. Blumenfeld, 2008)

влияние на репродуктивную функцию и на противоопухолевое лечение. Тем не менее уже сейчас такие крупнейшие онкологические общества, как ASCO

(Американское общество клинической онкологии) и ESMO (Европейское общество медицинской онкологии), публикуют в своих рекомендациях

указание на возможное использование агНРГ в качестве протекторов репродуктивной функции, правда, пока еще в клинических испытаниях.

Сохранение фертильности у молодых женщин с лимфомой Ходжкина

Подготовили канд. мед. наук Е.Е. Махова¹, канд. мед. наук И.В. Пылова¹, канд. мед. наук Н.В. Любимова¹, д-р мед. наук Е.А. Демина¹, д-р мед. наук Р.Г. Шмаков², д-р мед. наук Д.Ш. Османов¹

Лимфома Ходжкина, в отличие от большинства онкологических заболеваний, встречается преимущественно у молодых: медиана возраста заболевших составляет 26 лет. В группе молодых больных преобладают женщины, около 80 % женщин заболевают в период 15–35 лет, т. е. в наиболее активном репродуктивном возрасте. В то же время 10-летняя выживаемость при использовании современных программ лечения достигает 80–90 % независимо от стадии болезни. Молодой возраст, высокая вероятность долговременной, сравнимой с популяционной выживаемости заставили врачей обратить внимание на качество жизни излеченных больных, а преобладание молодых женщин сделали проблему деторождения особо актуальной. Возможность вынашивания беременности и рождение здорового ребенка у женщин, перенесших лимфому Ходжкина, стали одним из показателей качества жизни.

Высокая курабельность лимфомы Ходжкина в сочетании с молодым возрастом заболевших определили совершенно новую для онкологии проблему — сохранение репродуктивной функции у излеченных больных. Все это резко повысило интерес как врачей, так и больных к проблеме деторождения у излеченных женщин. Опубликованные недавно EORTC (European Oncology group of Research and Treatment of Cancer) популяционные исследования показали, что в группе женщин с лимфомой Ходжкина, не имевших детей до заболевания, 60 % после излечения пытались иметь собственных детей и у 46,7 % эти попытки оказались успешными.

Высокая эффективность современной терапии лимфомы Ходжкина и возможность беременности и родов без увеличения риска рецидива заболевания обозначили и новую задачу: не только вылечить молодую женщину, но и обеспечить ей высокое качество жизни. Однако многие программы как

первой, так и второй линии включают высокие дозы алкилирующих препаратов, что нередко приводит к бесплодию. Это серьезное осложнение терапии лимфомы Ходжкина для молодых женщин, желающих после излечения иметь собственных детей.

У части женщин нарушения менструального цикла вплоть до аменореи отмечаются уже до начала химиотерапии. По данным РОНЦ, основанным на наблюдении 146 больных, вне зависимости от возраста нарушения менструальной функции отмечены у 11 % больных. Следует подчеркнуть, что на ранних стадиях лимфомы Ходжкина менструальный цикл до начала лечения нарушается редко — у 2,5 % больных, но статистически значимо чаще — у 16,7 % больных в группе с распространенными стадиями заболевания. Анализ показал, что частота нарушения менструального цикла до начала лечения статистически значимо зависит от наличия симптомов интоксикации, при этом не только совокупность симптомов, но и появление каждого из них в отдельности (профузные поты, лихорадка выше 38 °С, снижение массы тела на 10 % и более, анемия) приводят к серьезным нарушениям функции яичников, у некоторых больных с развитием аменореи.

Токсическое влияние химиотерапии на яичники заключается в подавлении деления клеток. Наиболее токсичны для яичников алкилирующие агенты, особенно сочетание циклофосфида и прокарбазина, входящих во многие программы первой и второй линий терапии у больных лимфомой Ходжкина. Влияние этих препаратов на яичники в первую очередь зависит от возраста женщины и суммарной кумулятивной дозы препаратов. Самое репрезентативное ретроспективное исследование, оценившее влияние современной терапии первой линии на функцию яичников, было проведено Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG). Менстру-

альный статус после лечения лимфомы Ходжкина был оценен у 405 женщин, не достигших к началу лечения 40 лет и получивших различные программы химиотерапии. Медиана наблюдения составила 3,2 года. Наиболее часто (51,4 %) аменорея отмечалась у женщин, получивших 8 циклов полихимиотерапии по программе BEACOPP-эскалированный, в котором суммарная курсовая доза циклофосфида достигала 9,6 г/м² и прокарбазина — 5,6 г/м². Статистически значимо реже аменорея возникала после 2 циклов ABVD (доза дакарбазина 1,5 г/м²) — у 3,9 % женщин; после 2 альтернирующих циклов COPP/ABVD (циклофосфамид 1,3 г/м², прокарбазин 2,8 г/м², дакарбазин 0,75 г/м²) — у 6,9 %; после 4 альтернирующих циклов COPP/ABVD (циклофосфамид 2,6 г/м², прокарбазин 5,6 г/м², дакарбазин 1,5 г/м²) — у 37,5 %; после 8 циклов BEACOPP-базовый (циклофосфамид 5,2 г/м², прокарбазин 5,6 г/м²) — у 22,6 % женщин. Многофакторный анализ показал, что аменорея после лечения наиболее часто отмечалась у пациентов с распространенными стадиями заболевания в возрасте старше 30 лет к моменту начала лечения и у тех, кто не получал комбинированных пероральных контрацептивов (КОК) во время полихимиотерапии. Анализ частоты аменореи после лечения показал, что у женщин моложе 30 лет аменорея отмечалась в 11,8 % случаев при лечении по программе BEACOPP-базовый и в 40,4 % случаев при лечении по программе BEACOPP-эскалированный, а у женщин старше 30 лет значительно чаще — в 42,1 и 70,4 % случаев соответственно.

По данным литературы, на функцию яичников существенно влияет применение высоких суммарных доз циклофосфида: при лечении без использования циклофосфида менструальная функция сохранена у 82,4 % больных, при дозе циклофосфида менее 8 г — у 65,8 %, при дозе

¹ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

² ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова МЗСР, Москва

более 8 г — лишь у 48,7%. При этом аменореи не было ни у кого из больных, получавших лечение без циклофосфамида, у 23,7% с дозой циклофосфамида менее 8 г и у 25% с дозой более 8 г. Аналогичные данные были и в РОНЦ: аменорея не отмечалась у больных, получавших лечение по программе 6 циклов ABVD, констатирована у 10,4% женщин после 4 циклов CVPP или 4 циклов CVPP/ABVD и статистически значимо чаще (25,7% случаев; $p < 0,05$) после 5 циклов CVPP и более. При этом решающим фактором, влияющим на развитие аменореи, был возраст больных: по данным РОНЦ, среди женщин, получавших лечение в возрасте до 25 лет, аменорея развивалась у 11%, в то время как в группе старше 25 лет — у 48% ($p = 0,0002$). Особенно заметно влияние возраста в группе больных, получавших химиотерапию с включением циклофосфамида в суммарной курсовой дозе 6 г и более: в исследовании РОНЦ в возрастной группе до 20 лет аменорея после лечения констатирована у 6,7% женщин, а при возрасте 35–45 лет — у 82% ($p = 0,0000005$).

Так же, как в исследовании GHSG, наступление преждевременной менопаузы после окончания лечения, кроме возраста, в котором проводилось лечение, коррелировало с наличием симптомов интоксикации, стадией заболевания, альбуминемией и объемом терапии. Таким образом, наибольший риск ранней менопаузы после окончания лечения имеют женщины старше 30 лет с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина и потому получившие более интенсивную терапию. Из сказанного очевидно, что эта группа имеет высокий шанс выздоровления, но одновременно и угрозу снижения качества жизни в связи со сниженной вероятностью иметь собственных детей.

Попытки защитить яичники от неблагоприятного воздействия терапии предпринимались с середины 1970-х годов, когда была предложена овариопексия для защиты яичников от повреждающего действия лучевой терапии при облучении забрюшинных и пахово-подвздошных лимфатических коллекторов. Однако эта методика не защищала яичники от повреждающего действия химиопрепаратов.

В экспериментах на животных было показано, что аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) защищают яичники от повреждающего влияния химиотерапии. Было высказано предположение, что ГнРГ оказывает на яичники супрессивное воздействие, за-

щищающее тем самым начавшие расти фолликулы, что приводит яичники в состояние покоя. В результате в яичниках снижается кровоток и, следовательно, поступление гонадотоксичных препаратов. На основании этих данных КОК и ГнРГ стали назначать молодым женщинам во время химиотерапии для защиты яичников. Исследование GHSG, включившее 405 женщин моложе 40 лет с медианой наблюдения 3,2 года, при многофакторном анализе показало, что аменорея после лечения наиболее часто отмечалась у тех у женщин, которые не получали КОК во время полихимиотерапии. Однако в этом исследовании в одну группу объединены пациентки, у которых использовались схемы химиотерапии, включавшие различные курсовые дозы циклофосфамида.

У женщин, получавших в РОНЦ терапию, в которой суммарная курсовая доза циклофосфамида превысила 8 г (5 и более циклов CVPP или 8 циклов BEACOPP), использование КОК (марвелон) или ГнРГ (бусерелин, гозерелин) заметно снизило частоту аменореи после окончания лечения: 136 больных получили лечение, в которое входил циклофосфамид в суммарной дозе более 8 г. В группе, не получавшей лекарственной защиты яичников, их дисфункция наблюдалась у $1/3$ женщин, у $1/4$ — аменорея, среди получавших лекарственную защиту дисфункция развивалась у $1/4$ пациенток, аменорея — у 17%. Защита яичников с использованием схем химиотерапии, содержащих высокие дозы алкилирующих препаратов, оказалась наиболее важной для женщин старше 25 лет. В этой группе использование КОК или ГнРГ вдвое снизило частоту яичниковой недостаточности после лечения.

К настоящему времени опубликовано два обзора, в которых анализируются результаты большинства исследований по защите яичников. В анализ R. Beck-Fruchter и соавт. включено 345 женщин, получавших защиту яичников ГнРГ, и 234 женщины, не получавших такой защиты. Недостаточность яичников или стойкая аменорея после лечения развились у 59% женщин, не получавших ГнРГ, и лишь у 9%, получавших ГнРГ с целью защитить яичники. Аналогичные результаты опубликовали Z. Blumenfeld и M. von Wolff. Эти авторы проанализировали данные 9 исследований, включавших 414 женщин. Яичниковая недостаточность развивалась у 55,5% больных в контрольной группе vs 11% в группе, получавшей защиту яичников. Авторы обзоров сходятся во мнении, что, не-

смотря на статистически значимые различия между группами, недостаточно доказательств, чтобы считать проблему решенной: в ряде исследований использовался ретроспективный контроль, не проводилась рандомизация, группы женщин значительно различались по возрасту и схемам лечения или недостаточно долго прослежены. Кроме того, в большинстве работ оценка эффективности ГнРГ и КОК проводилась только на основании восстановления менструального цикла, что считается недостаточным для объективной оценки фертильности.

Поскольку использование ГнРГ и КОК имеет побочные эффекты — появление климактерических симптомов, повышение риска тромботических осложнений, развитие раннего остеопороза, стало необходимым выделение групп женщин с лимфомой Ходжкина, которым показано назначение ГнРГ и КОК для защиты яичников при проведении химиотерапии. M. Huser и соавт. оценили протективный эффект ГнРГ у 117 пациенток с лимфомой Ходжкина, получавших различные схемы химиотерапии. Протективный эффект был отмечен только в группе женщин, получавших менее агрессивную полихимиотерапию, и отсутствовал у получавших лечение по схеме BEACOPP-эскалированный. Авторы пришли к выводу, что, вероятно, ГнРГ эффективен только у женщин, получающих менее агрессивную терапию.

Аналогичные данные были получены GHSG, которая начала в 2004–2007 гг. проспективное рандомизированное исследование по сравнению протективного действия КОК и ГнРГ у женщин с лимфомой Ходжкина, получавших лечение по программе, включавшей 8 циклов химиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный. Исследование было прервано после набора 23 больных, т. к. в обеих равноценных группах женщин не было выявлено протективного эффекта ни КОК, ни ГнРГ: уровень антимюллерового гормона оставался низким в течение 12 мес. после лечения у всех женщин.

Необходимость выделения групп женщин с высоким риском повреждения яичников во время химиотерапии и определение показаний для назначения ГнРГ и КОК заставили многих исследователей обратиться к изучению нарушения баланса различных гормонов, участвующих в поддержании фертильности. В РОНЦ исследование уровня гормонов, характеризующих состояние функции яичников, а также репродуктивной системы до лечения, проведено у 63 пациенток с лимфомой

Ходжкина. При сравнении с контрольной группой здоровых женщин было выявлено, что доминирующей особенностью пациенток с лимфомой Ходжкина было снижение секреции яичниковых гормонов: гипэстрогения — у 22,2%, уменьшение продукции прогестерона — у 28,6%, ингибина В — у 15,9%. Нарушение секреции гипофизарных гормонов оказалось разнонаправленным. Изменение секреции гормонов предшествовало клиническим проявлениям нарушения менструального цикла: при сохраненном менструальном цикле гормональный дисбаланс выявлен у 35% женщин в фолликулярной фазе и у 42,9% — в лютеиновой. После лечения нарушения менструального цикла у пациенток с исходно измененным гормональным статусом

констатировались чаще — у 50% по сравнению с 21,8% пациенток, у которых нарушения гормонального статуса до лечения отмечено не было ($p = 0,007$). Таким образом, нарушение гормонального статуса до лечения может служить прогностическим фактором развития ранней яичниковой недостаточности после лечения у женщин с лимфомой Ходжкина, получающих химиотерапию по схемам с высокими курсовыми дозами алкилирующих препаратов. Для повышения точности прогноза нарушения функции яичников были рассчитаны пороговые уровни эстрадиола и ингибина В: 200 пмоль/л для эстрадиола и 40 пг/мл для ингибина В. Независимо от фазы цикла вероятность развития яичниковой недостаточности после лечения достигала 67% при

показателях ингибина В и эстрадиола ниже пороговых значений и составила лишь 16,7%, если они были выше пороговых значений.

В настоящее время все исследователи, занимающиеся проблемой сохранения фертильности у женщин, излеченных от лимфомы Ходжкина, единодушны во мнении: для того, чтобы ответить на вопрос об эффективности защиты яичников, необходимы новые проспективные рандомизированные исследования. Эти исследования, вероятно, смогут определить прогностические факторы развития ранней яичниковой недостаточности, выделить группы женщин, нуждающихся в защите яичников, и химиотерапевтические программы, при которых защита яичников целесообразна.

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Острые лейкозы и беременность

Подготовили д-р мед. наук, проф. В.Г. Савченко, канд. мед. наук М.А. Виноградова, д-р мед. наук Е.Н. Паровичникова, канд. мед. наук В.В. Троицкая, канд. мед. наук А.В. Кохно, канд. мед. наук В.Г. Исаев

Острые лейкозы (ОЛ) характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми (бластными) кроветворными клетками с вытеснением нормального кроветворения. Критерием эффективности лечения ОЛ служит не только достижение ремиссии в процессе цитостатической терапии, но, главным образом, долгосрочные результаты выживаемости больных. Учитывая тот факт, что репродуктивный возраст ряда женщин делает вероятным одновременное наличие беременности и лейкоза, актуален вопрос о тактике ведения таких больных. Основная цель при лечении ОЛ у беременных — это спасение двух жизней. В момент установления диагноза ОЛ при беременности возникает ряд медицинских, этических и социальных вопросов. Однозначный ответ лишь один: проводить терапию ОЛ необходимо, иначе шансов выжить нет ни у матери, ни у ребенка.

Частота ОЛ в структуре злокачественных заболеваний составляет всего лишь 3%, но они наиболее распространены среди гемобластозов (4–5 случаев на 100 000 человек). Развитие ОЛ в период беременности — событие довольно редкое, встречающееся менее чем в 1 случае на 75 000–100 000. Частота диагно-

стики ОЛ миелоидной направленности (ОМЛ, ОПЛ) у беременных вдвое выше, чем острых лимфобластных лейкозов.

Тактика ведения беременности зависит от времени возникновения и варианта ОЛ. Развернутая картина лейкоза вне зависимости от того, первичный это процесс или рецидив ОЛ, требует немедленного начала специальной терапии. Беременность в полной ремиссии ОЛ после прекращения лечения в целом ведется, как у здоровых женщин.

Первые попытки проведения противоопухолевой терапии у беременных заканчивались неудачей: материнская смертность составляла 100%, при этом 25% женщин умирали в течение недели после родов, перинатальная смертность достигала 69%. Целесообразность цитостатической терапии ОЛ у беременных подтверждена в 70-е годы прошлого столетия. Доказано, что проведение химиотерапии увеличивает продолжительность жизни больных и повышает вероятность рождения здоровых детей. Сначала противоопухолевая терапия осуществлялась в редуцированных дозах. Далее были получены данные о возможности успешного применения адекватных доз цитостатических пре-

паратов, позволяющих достигать показателей выживаемости, сравнимых с таковыми у небеременных больных. Доказано, что несвоевременное начало терапии увеличивает вероятность материнской смертности, не влияя на исход беременности. При адекватном цитостатическом воздействии беременность не влияет на результаты терапии ОЛ.

При проведении цитостатической терапии в I триместре значительно чаще регистрируются врожденные пороки развития у новорожденного по сравнению с II–III триместром. Химиотерапия в I триместре может также приводить к спонтанному аборту, неразвивающейся беременности. Наибольший риск на ранних сроках беременности представляют антиметаболиты и нуклеозидные аналоги. Доказана тератогенность талидомида, изотретиноина, дериватов кумарина, вальпроевой кислоты, антагонистов фолатов. Должны быть исключены из схем терапии при беременности такие препараты, как мелфалан, прокарбазин, аминоптерин и триоксид мышьяка. В целом при диагностике ОЛ в I триместре рекомендуется прерывание беременности до начала химиотерапии.

С медицинской точки зрения необходимости прерывания бере-

менности на более поздних сроках (16–28 нед.) нет, более того, риск от этой процедуры превышает риск проведения химиотерапии: вероятность массивного кровотечения, реальный очаг инфекции, затягивание начала индукционного курса химиотерапии. После формирования основных органов плода и плаценты проведение химиотерапии в полном объеме не только возможно, но и необходимо. При цитостатической терапии во II–III триместре риск врожденных пороков развития у новорожденного (1,3–3 %) не превышает таковой в популяции (3,1 %).

Если диагноз ОЛ устанавливается в срок более 34 нед., целесообразно родоразрешение до начала химиотерапии. В целом при ОЛ срок родов должен определяться в каждом случае индивидуально, руководствуясь принципом наибольшей безопасности для здоровья как матери, так и ребенка. Если течение заболевания позволяет, химиотерапия должна быть прекращена за 3 нед. до родов, чтобы избежать цитопении у новорожденного. Возобновление специальной терапии рекомендуется не ранее чем через 3–4 нед. после родов с целью минимизировать риск инфекционных и геморрагических осложнений в послеродовой период. Метод родоразрешения зависит от состояния женщины, родовых путей, плода. При отсутствии противопоказаний рекомендованы роды через естественные родовые пути. В случае высокого риска угрожающих жизни инфекционно-геморрагических осложнений кесарево сечение дополняется гистерэктомией с сохранением придатков.

Проведенные клинические исследования по применению различных схем химиотерапии позволили составить протоколы лечения ОЛ в зависимости от варианта лейкоза, возраста и соматического статуса пациента.

При возникновении рецидива ОЛ вид химиотерапевтического воздействия определяется в индивидуальном порядке, но не включает высокотоксичные схемы терапии. В целом выбор терапии рецидива ОЛ зависит от соматического статуса пациентки, ее возраста, времени развития рецидива, суммарной дозы антрациклиновых антибиотиков, использованных на предшествующих этапах лечения.

Терапия ОЛ у беременных должна проводиться в условиях специализированного гематологического стационара в изолированных боксах, оборудованных высокоэффективной фильтрацией воздуха. Сопроводительная терапия ОЛ при беременности должна быть



Рис. 1. Пациентка К., 27 лет. Острый миелоидный лейкоз, ремиссия

- + 20-й день после ТКМ: РТПХ с поражением кожи I–II степени
- + 30-й день: 100%-й донорский химеризм
- + 63-й день: выписка из стационара
- Терапия прекращена 3 года назад
- Сохраняется полная ремиссия ОМЛ, ребенок растет и развивается нормально

в целом такой же, как у небеременных больных.

Всего в мировой литературе с 1845 г. опубликовано более 500 случаев сочетания лейкоза и беременности. Наиболее часто встречаются описания единичных наблюдений острого лейкоза во время беременности, реже — данные ретроспективного анализа многолетнего опыта крупных центров. Наиболее масштабное исследование в мировой литературе, описывающее опыт одной американской клиники в лечении лейкоза при беременности, опубликовано в 2001 г. и включает 17 случаев ОЛ за период 1962–1999 гг. Химиотерапия осуществлялась со II триместра, клинико-гематологическая ремиссия достигнута в 86 % случаев. Длительная безрецидивная выживаемость зафиксирована более чем у 50 % выживших больных. Полученные данные позволили авторам сделать вывод об отсутствии влияния беременности на проведение химиотерапии при ОЛ и ее эффективности. Крупнейшее многоцентровое исследование представляет анализ 37 больных из 13 французских клиник за период 1988–2003 гг. 15 беременностей закончились медицинским или спонтанным абортom, 22 — рождением здоровых детей, причем в 15 случаях проводилась полихимиотерапия. Полная ремиссия была достигнута у 34 больных, в 10 случаях развился рецидив ОЛ, 12 из 37 пациенток погибли от лейкоза. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 54 %.

В отделении химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ГНЦ МЗСР РФ с 1997 по 2011 г. наблюдалось 39 беременных женщин с диагнозом ОЛ. Медиана возраста на момент возникновения беременности составляла 26 лет (диапазон 19–35 лет). У 10 (25,6 %) пациенток беременность наступила в период полной ремиссии ОЛ через 3–6 лет после прекращения специфической терапии. У 3 из них на фоне беременности развился рецидив ОЛ (срок возникновения рецидива — 17–38 нед. беременности). Рождение детей в полной ремиссии ОЛ

зафиксировано у 7 больных, причем у одной из пациенток последовательно родилось трое детей. Тактика ведения беременности и родов у них не отличалась от таковой у здоровых женщин. Все дети растут и развиваются без отклонений (рис. 1).

Поздний рецидив ОМЛ диагностирован только у 1 больной через 5 лет после родов. У остальных женщин сохраняется полная ремиссия (срок наблюдения с момента родоразрешения 1,5–13 лет).

Во время беременности лейкоз диагностирован в 32 случаях (у 29 больных впервые выявленный ОЛ, у 3 — рецидив). Миелоидные лейкозы выявлены у 20 (62,5 %) больных, в т. ч. у 5 (15,6 %) — ОПЛ, у 12 (37,5 %) — ОЛЛ.

В большинстве наблюдений (84,4 %) диагноз был установлен во II–III триместре беременности. У всех 5 (15,6 %) больных с дебютом ОЛ в I триместре (ОМЛ — 1 случай, ОПЛ — 1, ОЛЛ — 3) беременность прервана в 3–14 нед. (медиана 7 нед.). В 1–3-й день после медицинского аборта всем больным была начата специальная терапия согласно варианту ОЛ. Все пациентки в настоящее время живы, находятся в ремиссии, срок наблюдения 2–6 лет.

До начала химиотерапии родоразрешение проведено у 7 (21,9 %) больных (ОМЛ — 3, в т. ч. у 1 больной с рецидивом, ОПЛ — 2, ОЛЛ — 1). Срок беременности у этих пациенток варьировал от 36 до 39 нед. (медиана 38 нед.). Далее им также проводилась химиотерапия согласно варианту ОЛ, медиана начала курса химиотерапии после родоразрешения — 7-й день (диапазон 1–35 дней). В настоящее время в ремиссии 2 из 7 больных (срок наблюдения 7–12 лет).

Лечение ОЛ на фоне беременности в 14–34 нед. в отделении химиотерапии гемобластозов ГНЦ МЗСР РФ выполнено 20 (62,5 %) больным: ОМЛ — 11, ОПЛ — 2, ОЛЛ — 7. У 9 (45 %) больных была достигнута полная ремиссия на фоне индукцион-

ной программной химиотерапии, вне ремиссии родоразрешение проведено у 11 (55 %) пациенток, однако в целом эффективность химиотерапии уже после родоразрешения составила 72,2 %. Химиотерапия рецидива ОМЛ во время беременности в 1 случае оказалась неэффективной (больная умерла через год после родоразрешения), в другом случае позволила достичь ремиссии (это была 5-я ремиссия у больной, страдающей ОЛЛ с 11 лет, в дальнейшем она скончалась на фоне резистентного течения 5-го рецидива ОЛЛ через 2 года после родов). В ремиссии находится 7 (35 %) больных, перенесших химиотерапию во время беременности.

Таким образом, у 32 из 39 женщин с диагнозом ОЛ родилось 34 ребенка, из них 18 новорожденных подверглись воздействию химиотерапии внутриутробно. Результаты лечения беременных по проценту достижения ремиссий и их длительности не отличаются от стандартных показателей. По данным ГНЦ МЗСР РФ, у 73,3 % больных ОЛ миелоидной направленности достигнута полная ремиссия, ранняя летальность составила 13,3 %, первично-резистентная форма ОМЛ зарегистрирована в 13,3 % случаев. До сих пор в ремиссии 55,1 % больных. При ОЛЛ процент достижения полных ремиссий составил 62,5 %, ранней летальности — 12,5 %, резистентности — 25 %. Общая выживаемость в течение года — 66,7 % (рис. 2).

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- проведение химиотерапии ОЛ при беременности обязательно. Тактика определяется вариантом ОЛ, сро-

ком беременности, наличием осложнений;

- беременность и роды не ухудшают прогноз больных ОЛ при условии соблюдения стандартов терапии, принятых для лечения конкретного варианта ОЛ;
- при проведении терапии ОЛ на фоне беременности необходимо участие гематолога и акушера-гинеколога. Лечение должно осуществляться в гематологическом стационаре под ежедневным наблюдением акушера-гинеколога;
- выявление ОЛ в I триместре служит показанием для прерывания беременности;
- в случае диагностики ОЛ во II–III триместре возможно проведение полноценной химиотерапии на фоне беременности согласно варианту ОЛ, исходя из стратегии «спасения двух жизней»;
- противоопухолевая терапия при беременности проводится в полных дозах в пересчете на идеальную массу тела для пациентки, в условиях стерильного бокса;
- заместительная гемокомпонентная терапия направлена на профилактику геморрагических осложнений и анемического синдрома;
- при развитии инфекционных осложнений необходима антимикробная терапия, назначаемая согласно принципу максимальной эффективности при минимальной токсичности для плода;
- срок родоразрешения должен быть четко запланиро-

ван, следует просчитывать все межкурсовые интервалы;

- при цитопении целесообразно оперативное родоразрешение, при высоком риске инфекционно-геморрагических осложнений после кесарева сечения выполняется гистерэктомия с сохранением придатков;
- после родов при необходимости продолжения химиотерапии требуется подавление лактации;
- период после родов до начала следующего курса терапии должен составлять 3–4 нед., поэтому достижение полной ремиссии или хотя бы существенной редукции опухолевой массы до родов представляется важным условием. Раннее начало химиотерапии после родов сопровождается развитием тяжелых осложнений вследствие как послеродового иммунодефицита, так и присутствия очага инфекции (родовые пути);
- отсутствие ремиссии ОЛ на момент окончания беременности служит показанием для интенсификации химиотерапии;
- при достижении ремиссии ОЛ в течение 100 дней после родоразрешения не рекомендована высокодозная химиотерапия, консолидация с использованием трансплантации костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток в связи с высоким риском тяжелых инфекционных осложнений.

Рекомендации по подготовке к беременности для больных в ремиссии ОЛ:

- планировать беременность следует не ранее чем через 5 лет после окончания химиотерапии;
- все больные относятся к группе высокого акушерского риска;
- до беременности необходимо тщательное обследование с целью предотвратить рецидив ОЛ (в т. ч. экстрамедуллярного) и последствия химиотерапии, требующие коррекции.

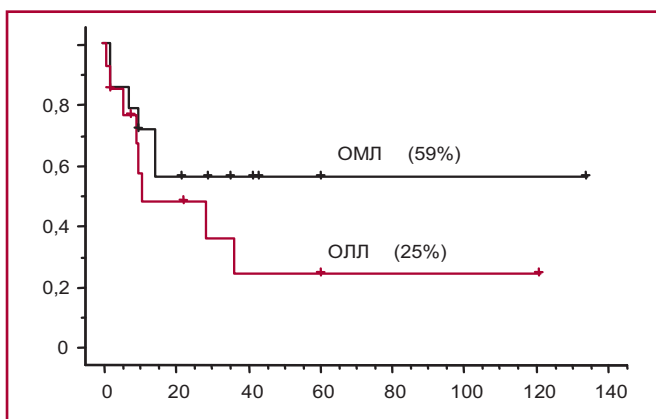


Рис. 2. Общая выживаемость больных острым лейкозом, которым проводили химиотерапию во время беременности ($n = 20$)

Беременность и онкологические заболевания. Тактика ведения и здоровье новорожденных

Подготовили д-р мед. наук Р.Г. Шамаков, канд. мед. наук Е.С. Полушкина, М.В. Волочаева

Онкологические заболевания — вторая причина смерти женщин репродуктивного возраста (20–39 лет), при этом развитие злокачественной опухоли осложняет 1 из 1000 беременностей. Наиболее часто беременность сочетается с раком шейки матки, молочной железы, лимфомой, меланомой и лейкозом. За последние 10 лет в НЦАГиП наблюдали беременности у 300 женщин с различными онкологическими заболеваниями и прослежено здоровье их новорожденных.

Цель

Определить оптимальную тактику ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с лимфомами, раком молочной железы (РМЖ) и хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) и оценить состояние здоровья их новорожденных.

Материалы и методы

Особенности течения беременности, родов и послеродового периода были прослежены проспективно у 112 беременных с лимфомами (из них 96 женщин с лимфомой Ходжкина, 16 — с неходжкинскими лимфомами), 12 женщин с РМЖ и 93 беременности у 73 женщин с ХМПЗ, наблюдавшихся в РОНЦ или ГНЦ с 2000 по 2011 г.

Результаты

1. Лимфомы и беременность.

Лимфома диагностирована во время беременности у 19 (17%) женщин, у остальных беременность наступила в ремиссии заболевания. Следует подчеркнуть, что длительная ремиссия (> 5 лет) наблюдалась только у 40% женщин.

Основной особенностью течения беременности у женщин с лимфомами была высокая частота реактивации вирусной инфекции у пациенток с активной лимфомой или с короткой (< 5 лет) ремиссией заболевания. Более чем у каждой третьей женщины, перенесшей лимфому с короткой ремиссией, наблюдалась герпетическая инфекция различной локализации. Это было обусловлено состоянием иммунодефицита, который проявлялся статистически значимым снижением процентного

и абсолютного числа лимфоцитов, снижением CD3⁺ (Т-лимфоциты) и CD4⁺ (Т-хелперы) и ростом показателей CD8⁺ (Т-киллеры) и CD16⁺ (НК-клетки) по сравнению с аналогичными у женщин с длительной ремиссией и в контрольной группе. Во время беременности химиотерапия по показаниям проводилась 9 из 19 женщин с активными проявлениями лимфомы. У остальных беременных женщин с активным течением или при рецидиве лимфомы родоразрешение проводили досрочно (30–36 нед.) с дальнейшим лечением в онкологическом стационаре.

Частота легкой асфиксии новорожденных составила 22,2%, с асфиксией средней степени тяжести родилось 3 детей у матерей с неходжкинскими лимфомами. У остальных детей оценка по шкале Апгар составила 8–9 баллов. Тяжесть состояния недоношенных детей была обусловлена в основном незрелостью бронхолегочной системы и респираторным дистресс-синдромом. При сравнении физического развития и заболеваемости у этих новорожденных и у детей, рожденных матерями, не получавшими специфических противоопухолевых препаратов, различий не выявлено. Частота пороков развития новорожденных составила 2%.

2. Рак молочной железы и беременность. Возраст наблюдаемых женщин в среднем составил 33,5 ± 4,2 года (диапазон 25–41 год). РМЖ диагностирован у 12 женщин. У 8 пациенток заболевание выявлено во II триместре беременности, у 4 — в III триместре. Для диагностики заболевания использовали УЗИ с последующим подтверждением диагноза при морфологическом исследовании (CORE-биопсия).

I стадия заболевания была диагностирована у 1 пациентки, II стадия — у 6, III стадии — у 3. У 2 женщин диагностирована IV стадия заболевания с метастазами в печени. Первым этапом терапии у 3 женщин было хирургическое лечение во II триместре беременности: в 1 случае — радикальная мастэктомия, в 1 — радикальная резекция и в 1 — секторальная резекция. Хирургическое лечение в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ) по схеме АС (доксоруби-

цин, циклофосфамид) было выполнено у 1 пациентки во время беременности. Следует подчеркнуть, что двум другим женщинам была рекомендована ПХТ, от которой пациентки категорически отказались, и ПХТ проводилась в адьювантном режиме в послеродовой период. Еще 3 женщины подверглись только неоадьювантной ПХТ по схеме АС во II и III триместрах. Беременность протекала без осложнений у 3 женщин с верифицированным диагнозом РМЖ. У 3 женщин наблюдалась угроза прерывания беременности. Другим частым осложнением беременности была анемия, которая отмечалась у 8 из 11 женщин, из них у 2 — после ПХТ. Своевременные роды были у 3 женщин, преждевременные — у 7 (у 6 — на 34–36-й неделе беременности, у 1 — на 27–28-й неделе) в связи с необходимостью лечения РМЖ. У 2 пациенток в настоящее время срок беременности 33–34 нед. Родилось 10 живых детей, из них 7 недоношенных. Один ребенок родился с оценкой по Апгар 8–9 баллов, с легкой асфиксией родилось 8 детей (7–8 баллов по Апгар), в состоянии тяжелой асфиксии родился 1 ребенок (5–7 баллов по Апгар). У 2 детей в связи с недоношенностью развился респираторный дистресс-синдром, потребовавший эндотрахеального введения курсурфа в условиях родильного зала. У 5 детей проводилась неинвазивная респираторная поддержка методом NCPAP, из них в 2 случаях дети были переведены на поддержку VIPHASIC и ИВЛ. У 1 недоношенного ребенка на 2-е сутки после рождения развилось желудочно-кишечное кровотечение (проявление ДВС-синдрома, проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы 10 мл/кг, кровотечение купировано в течение 6 ч), у другого ребенка был выявлен двусторонний крипторхизм. Матери этих детей во время беременности получали ПХТ. Пороков развития плода не было выявлено ни в одном случае. Все дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

3. Хронические миелопролиферативные заболевания и беременность. В нашем центре разработан алгоритм подготовки к беременности, обследования и лечения женщин с ХМПЗ во

время беременности, родов и послеродового периода. За всеми женщинами во время беременности необходимо тщательное динамическое наблюдение как акушера, так и гематолога. Лечебная тактика во время беременности состоит из пяти основных компонентов. Для циторедуктивной терапии применяется рекомбинантный интерферон- α . Также всем женщинам назначается антиагрегантная терапия и витаминотерапия, по показаниям — антикоагулянты и экстракорпоральные методы (плазмаферез, эритроцитаферез).

При оценке эффективности разработанного алгоритма у пациенток с ХМПЗ выявлено, что в отсутствие

лечения репродуктивные потери отмечены в 65 % случаев, осложнения беременности — в 84 %. При применении программы подготовки к беременности, ее ведения и медикаментозной терапии репродуктивные потери составили всего 6,5 %, осложнения отмечены в 69 % случаев. Всего родилось 64 живых ребенка, из них 13 недоношенных. Врожденные пороки развития были выявлены у 3 детей: аневризма межпредсердной перегородки и пахово-мошоночная грыжа, не требующие хирургического лечения, и синдром Лада, потребовавший хирургического лечения новорожденного на 5-й день жизни.

Выводы

Таким образом, при сочетании онкологического заболевания и беременности в ряде случаев возможно пролонгирование беременности и проведение противоопухолевой терапии. Беременность не влияет на прогноз заболевания при соблюдении рекомендованных алгоритмов ведения беременности и противоопухолевой терапии. Здоровье детей, рожденных матерями с онкологическими заболеваниями, не отличается от общепопуляционных данных. Частота пороков развития плода при проведении определенных схем полихимиотерапии не выше, чем в общей популяции.

Лимфома Ходжкина и беременность. Влияние беременности на течение лимфомы Ходжкина и терапевтическая тактика

Подготовили д-р мед. наук Е.А. Демина¹, канд. мед. наук И.В. Пылова¹, канд. мед. наук Е.Е. Махова¹, канд. мед. наук Н.В. Любимова¹, д-р мед. наук Р.Г. Шамаков², д-р мед. наук Д.Ш. Османов¹

«Болезнь Ходжкина (лимфома Ходжкина) занимает особое место в истории понимания онкологических заболеваний, т. к. многие принципы, важные для современной диагностики, стадирования и лечения, были впервые использованы в управлении этой болезнью». Это мнение одного из крупнейших онкологов мира проф. Ненгу Карпан разделяет и другой, не менее известный онколог, проф. Gianni Bonadonna: «История болезни Ходжкина — одно из наиболее завораживающих событий в медицине. До настоящего времени клинические исследования, проводимые при болезни Ходжкина, остаются моделью для многих других онкологических заболеваний. Пациенты с болезнью Ходжкина продолжают оставаться эталоном для ведущих исследовательских центров, в которых установление точного диагноза, правильной стадии, дисциплина в проведении контролируемых исследований и идентификация осложнений остаются неотъемлемой частью прогресса».

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения, т. е. 3164 заболевших в год. Болеют преимущественно люди молодого возраста.

В популяции молодых больных преобладают женщины, и более чем у 80 % из них заболевание диагностируется в детородном возрасте.

Лимфома Ходжкина — одно из первых онкологических заболеваний, при котором **возможность излечения абсолютного большинства больных** была доказана более 40 лет тому назад и впервые в онкологической практике стало обсуждаться влияние противоопухолевой терапии на нормальные органы и ткани. Современная дифференцированная комбинированная терапия лимфомы Ходжкина позволяет получить одинаково высокие результаты независимо от стадии заболевания — вероятность излечения имеют почти 90 % всех заболевших.

Молодой возраст основного контингента больных и полученная возможность прожить столь же долгую жизнь, как и у здоровых сверстников, заставили обратить внимание на качество жизни излеченных пациентов. Большое число молодых женщин среди излеченных больных поставило вопрос о возможности деторождения. Вынашивание беременности и рождение здорового ребенка у женщин, перенесших лимфому Ходжкина, стали одним из показателей высокого качества жизни.

Возможность достижения у больных лимфомой Ходжкина полной ремиссии, продолжающейся не одно десятилетие, была доказана в середине 50-х годов прошлого века. Первое сообщение, изменившее точку зрения о необходимости обязательного преры-

вания беременности у женщин с лимфомой Ходжкина, было опубликовано в 1962 г. В Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (США) изучали выживаемость 347 женщин с лимфомой Ходжкина в возрасте 18–40 лет, наблюдавшихся с 1910 до 1960 г. Беременность была сохранена у 84 женщин, а у остальных 263 — либо прервана, либо не наступила за весь период наблюдения. Общая выживаемость в обеих группах оказалась одинаковой и составила 90 мес. Аналогичные данные были получены при анализе течения лимфомы Ходжкина у женщин, получавших лечение в 1960–1980-е годы в Princess Margaret Hospital (Канада); и в этом исследовании различий в выживаемости в зависимости от наличия и сохранения беременности выявлено не было.

В РОНЦ был проведен анализ течения лимфомы Ходжкина у 379 женщин детородного возраста (от 14 до 38 лет) в зависимости от наличия или отсутствия беременности и срока ее наступления. Все женщины получали лечение в РОНЦ в период с 1968 по 2004 г. В первую группу вошло 57 женщин, у которых диагноз был установлен во время беременности или в ближайшие 3–4 мес. после родов. В последнем случае первые симптомы заболевания были зарегистрированы во время беременности. Вторую груп-

¹ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

² ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова МЗСР, Москва

пу, подобранную по принципу «случай к случаю», составили 58 женщин, беременность и роды у которых проходили в разные сроки после окончания лечения. Третья группа — 264 женщины, у которых беременности и родов не было ни в ближайшие 1–2 года до первых симптомов заболевания, ни в течение всего периода последующего наблюдения. Различий в длительности наблюдения, стадиях, симптомах интоксикации и виде лечения между группами не было.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения не различались во всех трех группах. Полные ремиссии достигнуты у 92,9 % больных 1-й группы, у 93,1 % — во 2-й и у 91,7 % — в 3-й. Выживаемость больных во всех трех группах оказалась одинаковой: ни общая, ни свободная от неудач лечения выживаемость не различались в этих трех группах, т. е. беременность и роды при современных возможностях диагностики и лечения не повлияли на течение лимфомы Ходжкина и длительность жизни этих женщин (рис. 1 и 2).

Ни частота, ни сроки наступления рецидива также не зависели от беременности и родов, рецидивы наступали в те же сроки и с той же частотой, что и в группе небеременных женщин.

Таким образом, полученные в РОНЦ данные подтвердили, что беременность и роды не влияют на течение лимфомы Ходжкина, эффективность лечения и длительность жизни пациенток.

Результаты исследований, посвященных роли наследственных факторов в развитии лимфомы Ходжкина, показали, что риск заболевания реально повышен только у однояйцевых близнецов и только в молодом возрасте.

Большинство исследователей отмечают, что аномалии развития встречаются у детей, рожденных матерями, перенесшими лимфому Ходжкина, с той же частотой, что и в популяции, причем даже в тех случаях, когда приходилось проводить специфическое лечение во время беременности. Так, в работе А. Aviles наблюдали детей, матери которых получали химиотерапию во время беременности. Медиана наблюдения составила 18,7 года, 12 детей составили второе поколение, т. е. были внуками женщин, болевших лимфомой Ходжкина. У всех детей масса тела при рождении была нормальной, отклонений в общем и образовательном статусах детей выявлено не было, так же как не было зарегистрировано ни одного случая лейкоза или другого онкологического заболевания [10].

Несмотря на то что как мировой, так и опыт ведущих российских клиник указывает на возможность сохранения беременности у женщин с лимфомой Ходжкина, у многих акушеров и онкологов остается твердое убеждение в необходимости срочного прерывания беременности при установлении этого диагноза. Безусловно, как ведение беременности во время активно текущего заболевания, так и стратегия ведения лимфомы Ходжкина и, при необходимости, ее лечения у беременных женщин требуют большого внимания, опыта и тесного взаимодействия акушера и онколога или гематолога. Вместе с тем требование врачей о немедленном прерывании беременности чаще всего пугает женщину, следствием чего обычно становится отказ от медицинского наблюдения у обоих специалистов. Такое поведение беременной женщины приводит

к большой запущенности заболевания и, зачастую, к серьезным проблемам при родоразрешении вследствие развития синдрома сдавления верхней полой вены при поражении лимфоузлов средостения, а также при дальнейшем лечении лимфомы у этих больных. Нередко родоразрешение приходится выполнять экстренно в ранние сроки, близкие к срокам жизнеспособности новорожденного, вместо нормальных срочных родов.

Успехи в лечении лимфомы Ходжкина, достигнутые за последние два десятилетия, резко повысили интерес как врачей, так и больных к проблеме рождаемости. Только что опубликованные EORTC (European Oncology group of Research and Treatment of Cancer) популяционные исследования показали, что в группе больных с лимфомой Ходжкина, не имевших детей до заболевания, 60 % после излечения пытаются иметь собственных детей и у 46,7 % эти попытки оказываются успешными.

Наиболее простая ситуация складывается в случае, когда женщина хочет иметь ребенка после излечения от лимфомы Ходжкина. Необходимо объяснить пациентке, что беременность целесообразно планировать через 3–5 лет после окончания лечения, когда восстановится иммунная система, снизится риск рецидива и уменьшится частота эпизодов вирусных инфекций. Перед планируемой беременностью следует провести плановое контрольное обследование, а во время беременности 2–3 раза проводить физикальный осмотр онкологом, УЗИ периферических и забрюшинных лимфоузлов, динамический контроль показателей крови и 1 раз прямую

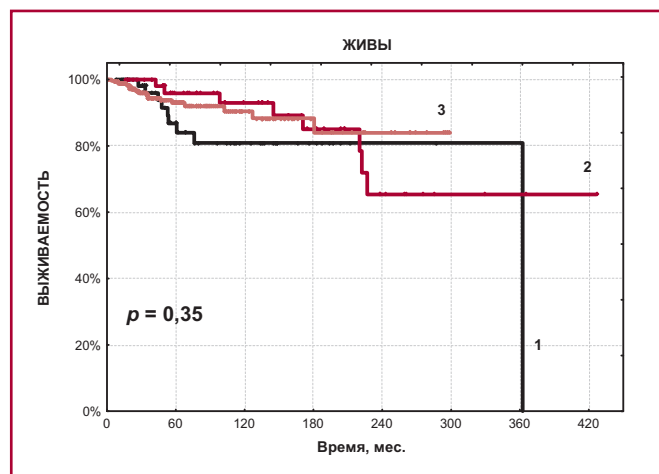


Рис. 1. Общая выживаемость в группе женщин с лимфомой Ходжкина в зависимости от наличия беременности и сроков ее возникновения: 1 — лимфома Ходжкина выявлена во время беременности ($n = 57$); 2 — беременность после лечения лимфомы Ходжкина ($n = 58$); 3 — беременности не было ($n = 264$)

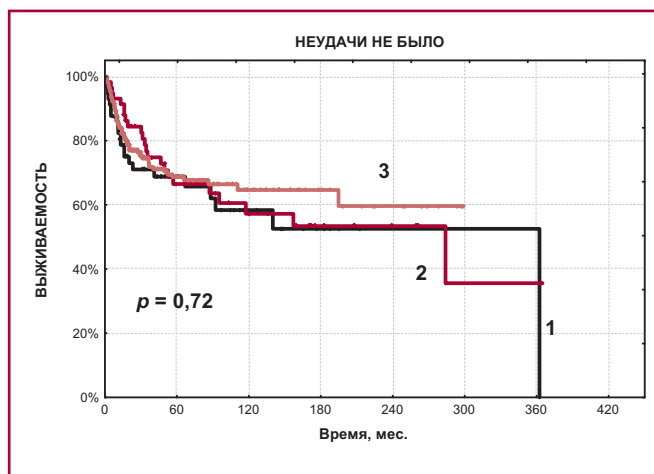


Рис. 2. Выживаемость, свободная от неудач лечения, в группе женщин с лимфомой Ходжкина в зависимости от наличия беременности и сроков ее возникновения: 1 — лимфома Ходжкина выявлена во время беременности ($n = 57$); 2 — беременность после лечения лимфомы Ходжкина ($n = 58$); 3 — беременности не было ($n = 264$)

и боковую рентгенографию грудной клетки, защитив живот женщины свинцовым фартуком. При подтверждении полной ремиссии повторная рентгенография показана исключительно при появлении клинических симптомов поражения медиастинальных лимфоузлов.

Значительно большие трудности представляет ситуация, когда лимфома Ходжкина выявляется при уже наступившей беременности. Стандартный международный диагностический алгоритм включает:

- сбор анамнеза для выявления интоксикации и симптомов, свидетельствующих о распространенности процесса;
- физикальный осмотр для выявления пораженных лимфатических коллекторов и пораженных органов;
- полный клинический и биохимический анализы крови с обязательным исследованием показателей функции печени и почек;
- прямую и боковую рентгенографию грудной клетки, за-

щитив живот женщины свинцовым фартуком;

- УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, периферических лимфатических коллекторов;
- биопсию доступного пораженного лимфоузла с целью подтвердить диагноз и определить тактику ведения беременности женщины;
- исследование костного мозга (трепанобиопсия крыла подвздошной кости) проводится только у больных с симптомами интоксикации и при выявлении тенденции к трехростковой цитопении (лейкопения, анемия, тромбоцитопения).

Тактика ведения лимфомы Ходжкина у беременных женщин зависит от двух факторов: клинических проявлений заболевания и сроков беременности. Следует помнить, что лимфома Ходжкина — довольно медленно развивающееся заболевание. Нередко удается довести беременную женщину до срока нормального родоразрешения

без большого ущерба для ее здоровья и здоровья ребенка, если заболевание выявляется в ранней стадии на поздних сроках беременности и протекает без выраженных симптомов интоксикации и без клинических проявлений, угрожающих здоровью матери. Однако такая тактика не всегда применима. В любом случае с женщиной надо обсуждать все возможные исходы как беременности, так и течения лимфомы Ходжкина, а также угрозу ее жизни и жизни ребенка, если лечение не будет начато вовремя.

Тактика ведения лимфомы Ходжкина у беременных женщин с симптомами интоксикации или с клиническими симптомами, угрожающими жизни, при выявлении заболевания в I триместре беременности

Если заболевание выявлено в I триместре беременности, когда происходит закладка органов плода, тактика ведения лимфомы Ходжкина зависит от клинических проявлений заболевания (рис. 3). Если заболевание протекает с симптомами, угрожающими жизни женщины, то следует объяснить



Рис. 3. Ведение лимфомы Ходжкина в I триместре беременности при наличии интоксикации или симптомов, угрожающих жизни больной

больной, что она не сможет выносить беременность без лечения, а лечение в I триместре беременности может неблагоприятно сказаться на развитии плода. В такой ситуации необходимо обсуждать вопрос о прерывании беременности. В случае категорического отказа от прерывания беременности, начинать лечение необходимо с монотерапии винбластином в стандартных дозах в режиме введения каждый 10–14-й день, по показаниям возможно усиление терапии преднизолоном из расчета 1 мг/кг в течение 3–5 дней, начиная со дня введения винбластина. При недостаточном эффекте от лечения винбластином по окончании I триместра беременности следует переходить на лечение по схеме ABVD и готовить женщину к родоразрешению в срок, минимально близкий к сроку жизнеспособности новорожденного. В этом случае редко удается довести беременную женщину до нормальных срочных родов. После родоразрешения необходимо перейти к адекватному для клинической ситуации лечению лимфомы Ходжкина.

Тактика ведения лимфомы Ходжкина у беременных женщин с бессимптомным течением лимфомы в I триместре беременности и выявлении заболевания во II и III триместрах

Если лимфома Ходжкина в I триместре протекает бессимптомно или заболевание выявлено во II либо III триместре, беременность можно сохранять и тщательно наблюдать больную у онколога или гематолога до появления симптомов интоксикации либо других клинических симптомов, указывающих на прогрессирование заболевания (рис. 4).

Такая тактика особенно оправдана у больных с ранними стадиями заболевания. При распространенных стадиях или при присоединении симптомов интоксикации приходится начинать лечение во время беременности, кроме случаев, когда заболевание манифестирует в поздний срок, близкий к сроку жизнеспособности новорожденного.

Если нет показаний к срочному родоразрешению, а больная получала специфическое лечение во время бере-

менности, планировать родоразрешение необходимо на 10–14-й день после последнего введения химиопрепаратов. Если требуется продолжение лечения, лактацию следует прервать.

После родов необходимо тщательное обследование больной и проведение полихимиотерапии, адекватной стадии лимфомы Ходжкина, с возможной лучевой консолидацией.

В тех случаях, когда лечение выявленной во время беременности лимфомы Ходжкина не было начато или проводилась только монокимиотерапия, следует помнить о необходимости тщательного морфологического исследования плаценты после родов. Такое исследование важно, т. к. в литературе описаны редкие случаи метастазирования различных опухолей в плаценту, однако данных об обнаружении в плаценте метастазов лимфомы Ходжкина не опубликовано.

Подтверждение диагноза онкологического заболевания, в т. ч. и лимфомы Ходжкина, всегда наносит тяжелую психологическую травму любому больному. Еще более



Рис. 4. Ведение лимфомы Ходжкина в I триместре беременности при отсутствии интоксикации и/или симптомов, угрожающих жизни больной, а также во II и III триместрах беременности

тяжело этот диагноз воспринимается беременными женщинами и их родственниками. Однако информация о высокой вероятности излечения и рождении здорового ребенка помо-

гает женщине успешно пройти курс терапии. Поэтому важно не только грамотно провести беседу с больной и выработать оптимальную тактику лечения лимфомы Ходжкина и веде-

ния беременности, но и рассказать о хорошем прогнозе на дальнейшую жизнь и возможности полноценной реабилитации, включая восстановление фертильности.

ЗДОРОВЬЕ ПОТОМСТВА У ИЗЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ

Здоровье потомства у лиц, излеченных в детстве от онкологических заболеваний

Подготовили Т.Ф. Гавриленко, канд. мед. наук Г.Е. Заева, д-р мед. наук И.В. Нечушкина, В.М. Козлова, д-р мед. наук Е.И. Моисеенко

Успешная реализация международных и национальных программ противоопухолевого лечения детей дает шанс на полное выздоровление абсолютному большинству пациентов. В результате в популяции как детского, так и взрослого населения заметно увеличилась категория лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний.

По данным онкологического регистра, только в Москве за последние 25 лет снято с учета более 4000 пациентов, перенесших в детстве онкологическое заболевание. Значительная часть их к настоящему времени достигла детородного возраста или приближается к нему.

В исследовании вошло 147 семей, имеющих потомство, в которых один из супругов в детстве перенес онкологическое заболевание, в 118 (80 %) наблюдениях это была мать, в остальных 29 (20 %) — отец.

Анализ распределения опухолей по виду показывает, что с несколько большей частотой (58–85 %) у детей встречаются солидные опухоли, соответственно на долю гемобластозов пришлось 62 (42 %) случая, соотношение солидных опухолей и гемобластозов — 1,4:1.

В группе лиц, в детстве излеченных от солидных опухолей и имеющих потомство, отмечены практически все наиболее часто встречающиеся виды солидных опухолей. Так, чаще других у детей диагностировалась нефробластома и ретинобластома — по 16 (19 %) случаев.

Период от окончания специального противоопухолевого лечения до появления потомства у женщин изучаемой группы варьировал в широком диапазоне и составил 4,5–24 года. Важным наблюдением стало то обстоятельство,

что ни в одном случае у женщин изучаемой группы во время беременности не зарегистрирована отрицательная динамика со стороны перенесенного ранее онкологического заболевания.

По достижении детородного возраста в изучаемой группе из 147 лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний, родился 161 ребенок, в т. ч. 90 (56 %) мальчиков и 71 (44 %) девочка. В 136 (92,5 %) случаях — это первый и единственный ребенок в семье, в 8 (5,4 %) семьях родилось по 2 ребенка. По одному наблюдению — рождение в семье 3 и 4 детей. Еще в одной семье родилась двойня.

У большинства детей при рождении отмечены нормальные показатели роста и массы тела, оценка по шкале Апгар у 92 % детей составила 8–10 баллов, и только в 7 % наблюдений она определена в 5–7 баллов. Без признаков патологии рождены и наблюдались 77 % детей. У 23 % детей выявлена патология в период новорожденности, в т. ч. перинатальная энцефалопатия, затянувшаяся конъюгационная желтуха, врожденная пневмония и внутриутробное инфицирование плода.

Важным показателем возможного влияния на здоровье потомства перенесенного в детстве одним из родителей противоопухолевого лечения служат пороки развития у детей. В нашем наблюдении последние выявлены у 11 детей. Это были врожденный порок сердца, гемангиома, *spina bifida*, порок развития головного мозга, птоз, гигантский пигментный невус.

Продолжительность периода наблюдения за потомством составила от 1,5 мес. до 31 года. Практически здоровыми были 23 % детей изучаемой группы. У остальных детей выявлена

различного вида патология, при этом соотношение опухолевой и неопухолевой патологии составило 1:5,5.

Спектр заболеваний неопухолевой природы у потомства включает все наиболее распространенные виды патологии, присущие детскому возрасту. Чаще всего выявлялись аллергические заболевания, с несколько меньшей частотой диагностировались заболевания ЖКТ. Ведущим нарушением со стороны нервной системы были астеноневротические реакции и вегетососудистая дистония. Практически одинаково часто диагностированы заболевания органов зрения, аномалии развития соединительной ткани и скелетные дисплазии, заболевания эндокринной системы. В одном случае наблюдалось психическое заболевание — аутизм.

Наибольший интерес представляют сведения о случаях онкологических заболеваний у данной категории детского населения. В наблюдаемой нами группе детей, сформированной по принципу обращаемости, различного генеза онкологические заболевания диагностированы у 19 (11,8 %) пациентов, при этом в 89 % наблюдений выявлены опухоли солидного генеза, в остальных — гемобластозы. Среди опухолей у потомства с абсолютной частотой диагностирована ретинобластома (во всех случаях наследственного характера) — 14 (74 %) наблюдений, в т. ч. у 8 детей — двусторонняя, при этом у одного пациента с односторонней ретинобластомой сопутствующим заболеванием оказалась *spina bifida* и еще у одного — вторая злокачественная опухоль — глиома мозжечка; в остальных наблюдениях — нефробластома и лимфома Ходжкина (по 2 больных), примитивные нейроэктодермальные опухоли (1 ребенок).

Мониторинг изучаемой группы пациентов свидетельствует о том, что абсолютное большинство (96 %) детей, родившихся в семьях, в которых один из родителей в детстве перенес онкологическое заболевание, живы и в настоящее время возраст их составляет от 1,5 мес. до 31 года. Мы располагаем данными о смерти 7 детей. Причины смерти: вирусная пневмония — 1 наблюдение, синдром внезапной смерти — 1, лимфома Ходжкина — 1, двусторонняя нефробластома — 1 и ретинобластома — 3; в последнем случае один ребенок с наследственной формой ретинобластомы умер от второй злокачественной опухоли — глиомы мозжечка.

Таким образом, в заключение можно сделать следующие выводы.

1. Репродуктивное здоровье лиц обоего пола, в детстве перенесших противоопухолевое лечение по поводу гемобластозов и солидных опухолей, позволяет им иметь собственное потомство. Рождение детей у них служит индикатором социального благополучия и их социальной адаптации, качественной жизни после выздоровления.

2. Показатели здоровья потомства у лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний, в целом вполне удовлетворительные. Имеющиеся отклонения в физическом здоровье у части из них требуют дальнейшего изучения для сопоставления с таковыми у их сверстников, рожденных в семьях, неотягощенных онкологическим анамнезом.

3. Детям, один из родителей которых в детстве перенес онкологическое заболевание, показаны диспансерное наблюдение у педиатра, консультации медицинского генетика с целью прогноза здоровья, по показаниям — у детского онколога.

Вопросы прогноза потомства должен решать врач-генетик после детального обследования, включающего следующие методы: генеалогический, синдромологический, цитогенетический и молекулярно-генетический. Если у пациента, планирующего деторождение, диагностирована наследственная форма онкологического заболевания, подтвержденная молекулярно-генетическими или цитогенетическими методами, возможна диагностика предрасположенности плода к наследственной форме опухоли с использованием методов инвазивной дородовой диагностики на ранних сроках беременности или предимплантационной генетической диагностики при экстракорпоральном оплодотворении.

Диспансеризация потомства представляет собой многоэтапный процесс. Она должна начинаться (1-й этап) пренатально с выполнения УЗИ в срок беременности 10–11, 16–17, 21–22 и 30–32 нед., биохимического скрининга в I и II триместрах. При показаниях проводится инвазивная пренатальная диагностика путем биопсии хориона или амниоцентеза с целью диагностики известной мутации гена, ответственного за предрасположен-

ность к неоплазии, или исследование кариотипа.

2-й этап в программе диспансерного наблюдения — полное обследование новорожденного, включающее нейросонографию, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, осмотр окулиста. При отсутствии патологии — наблюдение участковым педиатром по принципам наблюдения здоровых детей. В случае выявления какой-либо патологии дополнительно проводится углубленное обследование у врачей-специалистов, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, исследование иммунного статуса, консультация медицинского генетика, при показаниях — консультация детского онколога. Одновременно с этим детям, у которых один из родителей в детстве перенес ретинобластому, с целью раннего выявления наследственной ретинобластомы показано системное наблюдение окулиста по следующей схеме: осмотры в 1, 3, 6, 9 и 12 мес., далее — каждые 6 мес. до достижения ребенком 6-летнего возраста.

3-й этап — дальнейшее наблюдение с проведением ежегодной (до 18-летнего возраста) углубленной диспансеризации: осмотр специалистов, в т. ч. офтальмолога, ортопеда, невролога, вакцинолога, эндокринолога, до, в период и после завершения полового созревания; УЗИ брюшной полости, исследование иммунного статуса, при показаниях — консультация детского онколога.

