

48. Deveras R.A.E., Kessler C.M. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) successfully and rapidly corrects the excessively high international normalized ratios (INR) and prothrombin times induced by warfarin. *Blood*. 2000; 96 (Suppl. 1): Abstr. 2745 (638a).
49. Lindahl T.L., Wallstedt M., Gustafsson K.M., Persson E., Hillarp A. More efficient reversal of dabigatran inhibition of coagulation by activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa than by four-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb. Res.* 2015; 135(3): 544-7. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.019.
50. Escolar G., Arellano-Rodrigo E., Lopez-Vilchez I., Molina P., Sanchez J., Reverter J.C., et al. Reversal of rivaroxaban-induced alterations on hemostasis by different coagulation factor concentrates. *Circ. J.* 2015; 79(2): 331-8. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0909.
51. Bernstein D.E., Jeffers L., Erhardtson E., Reddy K.R., Glazer S., Squiban P., et al. rFVIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: A preliminary study. *Gastroenterology*. 1997; 113(6): 930-7.
52. Jeffers L., Balart L., Erhardtson E., Chalasani N., Ortiz A., Pysopoulos N. Efficacy and safety of rFVIIa in patients with severe coagulopathy undergoing laparoscopic liver biopsy. *Blood*. 1999; 10 (Suppl. 1): Abstr. 1043.
53. Hendriks H.G., Meijer K., de Wolf J.T., Klompmaker I.J., Porte R.J., de Kam P.J., et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 71(3): 402-5.
54. Roberts H.R. Factor VIIa and the safety of treatment. *Semin. Hematol.* 2001; 38 (Suppl. 12): 48-50.
55. Levi M., Levy J.H., Andersen H.F., Truloff D. Safety of recombinant factor VIIa in randomized clinical trials. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(19): 1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1006221.
56. Martinowitz U., Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(4): 640-8.
57. Karkouti K., Arellano R., Aye T., Dupuis J.Y., Kent B., Lee T.W., et al. Off-label use of recombinant activated factor VII in surgical and non-surgical patients at 16 Canadian hospitals from 2007 to 2010 (Canadian Registry Report). *Can. J. Anesth.* 2014; 61(8): 727-35. doi: 10.1007/s12630-014-0184-z.

Поступила 05.04.15

Received 05.04.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616-006.442-06:613.31-085

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Моисеева Т.Н.¹, Аль-Ради Л.С.¹, Шитарева И.В.¹, Джулакян У.Л.¹, Шаркунов Н.Н.¹, Скидан Н.И.¹, Кравченко С.К.¹, Шмаков Р.Г.², Савченко В.Г.¹

¹ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, г. Москва, Россия; ²ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, г. Москва, Россия

Резюме. Цель работы – дать алгоритм диагностики и лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ), одной из наиболее частых гематологических опухолей, выявляемых во время беременности. Наблюдали 41 больную ЛХ, выявленную во время беременности (15 больных) или в раннем послеродовом периоде (24 больных), с беременностью на фоне непрерывно-рецидивирующего течения ЛХ (2 больные). У всех больных была диагностирована классическая ЛХ, гистологически преобладал нодулярный склероз типа I и II (80,5%). Распространенные III и IV стадии ЛХ выявлены у 30 (73,1%) больных. Химиотерапия (ХТ) по программам COPP-ABVD, ABVD, BEACOPP была начата в III триместре беременности у 8 больных, лучевая терапия – у 1 больной. Остальные больные получали лечение после родоразрешения. После родов ХТ проводили по схемам MOPP-ABVD, BEACOPP-14, BEACOPP-esc. Из 38 пациенток, полностью завершивших программную ХТ и лучевую терапию, у 36 (94,7%) достигнута полная ремиссия с медианой наблюдения 38 мес (3–261 мес). Отмечен один ранний рецидив и одна прогрессия на фоне лечения. Выявление ЛХ во время беременности не является абсолютным показанием к прерыванию беременности. Тактика ведения больных с сочетанием ЛХ и беременности определяется сроком беременности, стадией и течением заболевания. Беременность не ухудшает результатов лечения ЛХ. Адекватная химиотерапия в период беременности не вызывает пороков или нарушений развития у детей.

К л ю ч е в ы е с л о в а: лимфома Ходжкина; беременность; тактика лечения; результаты лечения.

Для цитирования: *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60 (2): 39-43.

RESULTS OF THERAPY OF PREGNANT PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

Moiseeva T.N.¹, Al-Radi L.S.¹, Shitareva I.V.¹, Dzhulakyan U.L.¹, Sharkunov N.N.¹, Skidan N.I.¹, Kravchenko S.K.¹, Shmakov R.G.², Savchenko V.G.¹

¹Hematological Center, Moscow, Russia; ²V.I. Kulakov Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

Summary. The aim of the study was to determine the algorithm for the diagnosis and therapy of Hodgkin's lymphoma (HL), one of the most incident hematological tumors detected in pregnancy. Forty-one patients with HL detected during pregnancy (5 cases) or during the early postpartum period (24 patients), and during pregnancy under conditions of continuous relapsing HL course (2 patients) were observed. Classical HL was diagnosed in all patients; types I and II nodular sclerosis histologically predominated (80.5%). Disseminated stages III and IV HL were detected in 30 (73.1%) patients. Chemotherapy by COPP-ABVD, ABVD, BEACOPP protocols was started during trimesters II-III in 8 patients, radiotherapy in 1 patient. The rest patients received therapy after delivery. Chemotherapy after delivery was carried out by MOPP-ABVD, BEACOPP-14, BEACOPP-esc protocols. Complete remission with observation median of 38 months (3-261 months) was attained in 36 (94.7%) of 38 patients who received complete programmed chemotherapy and radiotherapy. One early relapse and one progress during therapy were recorded. Detection of HL during pregnancy was not an absolute indication for abortion. The strategy in pregnant patients with HL was determined by the pregnancy term, disease stage and course. Pregnancy did not deteriorate the results of HL therapy. Adequate chemotherapy during pregnancy caused no disease or developmental disorders in the newborns.

Key words: Hodgkin's lymphoma; pregnancy.

Citation: *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015; 60 (2): 39-43. (in Russ)

Опухоли в период беременности встречаются с частотой 1 случай на 1000 беременных [1]. Данных о частоте опухолей у беременных в России нет. Гематологические опухоли являются четвертыми по частоте опухолями, выявляемыми во время беременности (после рака молочной железы, меланомы и рака шейки матки) [2, 3]. Одной из наиболее частых гематологических опухолей у молодых женщин является лимфома Ходжкина (ЛХ). Проведение потенциально тератогенной химиотерапии у беременных создает ряд медицинских и этических проблем. Современные клинические подходы к диагностике и лечению при выявлении опухоли у беременной базируются в основном на небольших сериях практических наблюдений и обзоров; крупных и тем более рандомизированных исследований по этой теме не существует [4]. Данные о безопасности и эффективности терапии больных ЛХ при беременности немногочисленны и в основном ретроспективны [5, 6].

Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,25 случая на 100 000 населения, и аналогична соответствующим показателям экономически развитых стран Запада [7]. Пик заболеваемости ЛХ совпадает с репродуктивным возрастом, и у 3% всех больных ЛХ заболевание развивается и протекает во время беременности [8].

Пессимистическая общеонкологическая доктрина в отношении беременности (прерывание беременности на любых сроках при диагностике опухолевого заболевания) неприемлема при лейкозах и лимфомах. В ФГБУ Гематологический научный центр (ГНЦ) Минздрава России (Москва) накоплен опыт ведения беременных женщин с гематологическими опухолями (лейкозами и лимфомами). При этом успешное лечение беременных женщин с гемобластозом не является прерогативой крупных федеральных учреждений – эти результаты воспроизводимы в региональных центрах [9, 10].

Цель настоящей работы – анализ результатов наблюдения и лечения беременных с ЛХ в ФГБУ ГНЦ за более чем 20-летний период.

Материалы и методы

В исследование включена 41 больная с сочетанием ЛХ и беременности, наблюдавшаяся в ФГБУ ГНЦ (Москва) в период с января 1993 г. по декабрь 2014 г.: 39 больных ЛХ, выявленной во время беременности или в послеродовом периоде, 2 женщины с беременностью на фоне непрерывно-рецидивирующего течения ЛХ. Медиана возраста больных составила 28 лет (17–39 лет). Клинический диагноз у всех больных установлен на основании стандартных критериев диагностики ЛХ, гистологиче-

ски и иммуногистохимически диагноз подтверждался в патологоанатомическом отделении ФГБУ ГНЦ (Москва) [11]. Стадию заболевания устанавливали в соответствии с общепринятой классификацией Ann-Arbor [12]. Стадирование в период беременности осуществляли с помощью нерентгенологических методов визуализации – ультразвукового исследования (УЗИ) периферических лимфатических узлов, УЗИ брюшной полости и малого таза, УЗИ средостения. При наличии показаний (синдром верхней полой вены, признаки компрессии воздухоносных путей, пищевода) выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ). В послеродовом периоде стадирование заболевания осуществляли в полном объеме по стандартному протоколу обследования при лимфомах с использованием компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости, билатеральной трепанобиопсии.

Результаты

У 41 больной морфологически был верифицирован классический вариант ЛХ. Большинство случаев ЛХ (80,5%) относились к нодулярному склерозу I и II типа. Смешанноклеточный вариант ЛХ встречался реже и крайне редко – вариант лимфоидного истощения ЛХ.

При стадировании процесса выявлено большое количество распространенных III и IV стадий ЛХ – 30 (73,1%) больных. В то же время среди больных со II стадией заболевания отмечено 5 (12,5%) случаев «bulky» ЛХ. Ни у кого из пациенток не выявлено I стадии заболевания.

На момент диагностики у 32 (78%) больных отмечены В-симптомы. Поражение экстранодальных органов и тканей (перикард, легкие, печень, мягкие ткани) выявлено у 18 (44%) больных. У 3 больных выявлено специфическое поражение костного мозга.

Диагноз ЛХ был впервые установлен во II–III триместрах беременности у 15 (36,6%) больных, у 24 (58,5%) – в послеродовом периоде (до 2 мес. после родов), у 2 (4,9%) беременность возникла на фоне непрерывно-рецидивирующего течения ЛХ.

Клиническая характеристика больных приведена в **таблице**.

Лечение ЛХ в период беременности

При выявлении ЛХ в II–III триместрах беременности решение о тактике ведения больной принимали на основании первичного обследования и динамического контроля 1 раз в 3 нед.

Проведение экстренного лечения во II–III триместрах беременности потребовалось у 9 (53%) из 17 больных с сочетанием ЛХ и беременностью. Показанием к срочному началу лечения являлись быстрый рост опухоли, выраженные В-симптомы, наличие или появление таких тяжелых осложнений, как синдром сдавления верхней полой вены, плеврит, перикардит.

Лечение во время беременности включало проведение курсов полихимиотерапии (ПХТ) у 8 больных по программам COPP-ABVD, ABVD, BEACOPP или лучевой терапии у 1 больной. До родов больные получали от 1 до 4 курсов ПХТ. Родоразрешение проводили на сроке 36–38 нед. После родов ПХТ возобновляли в сроки 17–24 дня (медиана 21 день).

Для корреспонденции:

Моисеева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделением химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России. Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а. Телефон: +7(495) 613-26-45. E-mail: taniamoiseeva@mail.ru.

Corresponding author:

Moiseeva Tatiana, MD, PhD (taniamoiseeva@mail.ru).

ПХТ после родов проводили по программам МОРР-ABVD (3 больные) и ВЕАСОРР-14 (5 больных). Одна больная с беременностью на фоне непрерывно-рецидивирующего течения ЛХ отказалась после родов от продолжения терапии.

Запланированную ПХТ и лучевую терапию в полном объеме завершили 7 больных, все они находятся в полной ремиссии заболевания (3 после МОРР-ABVD, 4 после ВЕАСОРР-14), рецидивов среди них не отмечено при сроке наблюдения от 3 до 261 мес (медиана 55 мес). У 1 больной из этой группы удалось провести только 2 курса ПХТ по программе ВЕАСОРР-14, в дальнейшем в связи с глубокой тромбоцитопенией, больная получала курсы ВЕАСОРР. Полной ремиссии не достигнуто, несмотря на проведение курсов ПХТ 2-й линии и лучевой терапии. Больная наблюдается в частичной ремиссии в течение 5 лет.

В одном случае до родоразрешения вместо ПХТ была проведена лучевая терапия на область вовлеченных зон. Это был первый опыт лечения в нашей клинике в 1993 г. беременной, больной ЛХ.

Приводим описание данного случая.

Больная М., 27 лет, в III триместре беременности у нее была выявлена ЛХ, ПА стадия, вариант нодулярного склероза, с поражением шейно-надключичных лимфатических узлов и средостения. Поскольку опыта лечения беременных с лимфопролиферативными заболеваниями в центре в то время не было, принято решение о проведении лучевой терапии на вовлеченные области. На линейном ускорителе было проведено облучение средостения, шейно-надключичных лимфатических узлов в суммарной дозе 40 Гр. На сроке беременности 38 нед родился доношенный мальчик с пороком развития хейлосхизис (заячья губа). Дефект был корректрован оперативно, на протяжении дальнейшего периода наблюдения (22 года) никаких отклонений в общем развитии ребенка не отмечено. После родоразрешения больной было проведено 6 курсов ПХТ по программе МОРР-ABVD, достигнута полная ремиссия ЛХ, которая сохраняется на протяжении 22 лет наблюдения.

Лечение ЛХ, начатое в послеродовом периоде

В связи с отсутствием экстренных показаний к началу лечения 8 больных с диагнозом ЛХ и беременностью наблюдались до родоразрешения. Через 3–4 нед после родоразрешения проводили полное стадирование и начинали программную ПХТ. Также в послеродовом периоде проведено лечение у 24 больных ЛХ, диагноз которым был установлен сразу после родов.

В зависимости от стадии заболевания ПХТ проводили по программам ABVD, ВЕАСОРР^{esc}, ВЕАСОРР-14 (всего 32 больные). Консолидирующая лучевая терапия проведена у 27 больных в суммарной дозе от 30 до 40 Гр.

В этой группе из 32 больных ЛХ, получавших ПХТ после родоразрешения, у 30 достигнута полная ремиссия. У 1 больной ремиссия не была достигнута – отмечена прогрессия заболевания сразу после окончания ХТ. Этой больной была проведена ПХТ 2-й линии с последующей высокодозной ПХТ

Клиническая характеристика больных

Признак	Число больных	
	абс.	%
Всего больных	41	100
Гистологический вариант ЛХ:		
нодулярный склероз типа I	17	41,5
нодулярный склероз типа II	16	39
смешанно-клеточный вариант	6	14,5
лимфоидное истощение	2	5
Стадия:		
ПА	6	14,6
ПБ	5	12,2
III	10	24,4
IV	20	48,8
В-симптомы ЛХ		
II стадия «bulky»	5	12,2
Экстранодальное поражение	18	44
Поражение костного мозга	3	7,3
Период установления диагноза ЛХ:		
I триместр	0	0
II–III триместр	15	36,6
послеродовой период	24	58,5
беременность + непрерывно-рецидивирующее течение ЛХ	2	4,9

с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Срок наблюдения после завершения лечения у этой больной составляет 3 мес. Еще 1 больная с беременностью на фоне непрерывно-рецидивирующего течения ЛХ продолжала получать паллиативную ПХТ и лучевую терапию в течение 3 лет до летального исхода.

Ранний рецидив развился у 1 больной с подтвержденной позитронно-эмиссионной томографией полной ремиссией. Поздних рецидивов не отмечено при сроке наблюдения 3–122 мес (медиана 22 мес).

Токсичность терапии

Токсичность ПХТ у беременных и родивших пациенток не отличалась от токсичности, типичной для соответствующих курсов ПХТ. Основными проявлениями токсичности у них были миелотоксичность и инфекционные осложнения. Миелотоксический агранулоцитоз развился у 14 (34%) больных, продолжительностью более 3 сут в 50% случаев. Анемия тяжелой степени отмечена во время терапии у 8 (20%) пациенток. Тромбоцитопения III–IV степени наблюдалась у 4 (10%) больных. Тяжелые инфекционные осложнения развились у 5 (12%) больных, летальных исходов не было.

Родоразрешение у больных ЛХ

У больных с диагнозом ЛХ, установленным во время беременности, родоразрешение проводили на сроке 36–38 нед. У больных ЛХ, выявленной в послеродовом периоде, роды происходили на сроке 38–40 нед. Родился 41 ребенок – 38 здоровых детей, 1 ребенок с хейлосхизисом (заячья губа) и 2 ребенка с пороками сердца (дефект межжелудочковой пере-

городки, тетрада Фалло с умеренным подклапаннным стенозом легочной артерии). Дети с пороками сердца были прооперированы в возрасте 2 мес (умер в раннем послеоперационном периоде от пневмонии) и в возрасте 6 мес. (жив, развивается нормально). В дальнейшем все дети развивались без отклонений, здоровы. У всех больных, получивших ПХТ, родились здоровые дети. Дети с пороками сердца родились у пациенток, не получавших лечения во время беременности. Хейлосхизис (врожденный дефект формирования тканей носовой полости и верхней челюсти, встречается у 0,04% младенцев), выявленный у 1 ребенка, формируется на 8 нед I триместра беременности, в то время как лучевая терапия была проведена матери в III триместре беременности.

Обсуждение

В отличие от других гемобластозов пик заболеваемости при ЛХ приходится на репродуктивный возраст 15–35 лет. В этом возрастном интервале находятся 75% женщин, заболевших ЛХ [13]. Подходы к ведению ЛХ при беременности существенно изменились со времени описания первого случая сочетания ЛХ и беременности в начале XX века, однако до настоящего времени единого подхода к тактике ведения таких больных нет. Существует устойчивое мнение, что беременность отягощает течение лимфом, в том числе и течение ЛХ [13]. Однако серия ретроспективных исследований 1980–1990-х годов показала, что в группах, сопоставимых по возрасту, гистологическому варианту и стадии заболевания, прогноз беременных с ЛХ не хуже, чем в группе небеременных женщин – длительные ремиссии были достигнуты у 88% беременных с ЛХ и в группе из 84 женщин с ЛХ, выявленной во время беременности, 10-летняя общая выживаемость составила 90% для I–II стадии и 75% для III–IV стадии [14, 15]. Также не выявлено различий выживаемости при сравнении группы из 48 беременных и 144 небеременных больных лимфомами [6]. В работе отечественных авторов [16], проанализировавших влияние беременности и родов на течение ЛХ, частота достижения ремиссии не зависела от наличия беременности и наступление беременности на любом этапе ЛХ не ухудшало ни течение заболевания, ни непосредственные и отдаленные результаты лечения. Примечательно, что по данным британских авторов [17], беременность и роды не оказывают прогностического влияния на исход ЛХ, хотя отрицательно влияют на прогноз при меланоме и раке молочной железы.

Однако, несмотря на хороший прогноз у беременных с ЛХ, решение о выборе тактики лечения в каждом конкретном случае представляет определенные трудности. До настоящего времени общепринятая рекомендация акушеров-гинекологов, а также многих гематологов и онкологов при выявлении ЛХ – срочное прерывание беременности. Из наблюдавшихся нами 15 больных ЛХ, диагностированной во время беременности, 8 больным было настоятельно рекомендовано немедленное прерывание беременности независимо от ее срока. В противовес этому в ГНЦ (Москва) накоплен большой опыт ведения

беременных женщин с лейкозами, неходжкинскими лимфомами и ЛХ, который показал, что успешное лечение с сохранением беременности и рождением здорового ребенка возможно даже при таких агрессивных гемобластозах, как острые лейкозы и агрессивные лимфомы [9, 10, 18]. Этот опыт положен в основу созданного в 2012 г. протокола лечения острых лейкозов у беременных [19]. В нашем исследовании эффективность лечения ЛХ во время беременности и послеродовом периоде также оказалась высокой: из 39 пациенток, у которых ЛХ была впервые выявлена во время беременности или после родов, запланированную терапию в полном объеме удалось провести у 38 больных, из них у 36 (94,7%) достигнута полная ремиссия, сохраняющаяся при медиане наблюдения 38 мес (32–61 мес).

Тактика лечения ЛХ во время беременности

Выбор тактики ведения больных с сочетанием ЛХ и беременности зависит от срока беременности, объема поражения и течения ЛХ, общего соматического статуса. В некоторых случаях можно отложить начало терапии до родоразрешения, в других – по витальным показаниям необходимо немедленное начало лечения. Наиболее сложна и неоднозначна для принятия решения о тактике ведения больной ситуация, когда болезнь выявляют в I триместре беременности, поскольку проведение ПХТ в этот период может вызвать тяжелые пороки развития плода. В более поздние сроки – во II и III триместрах беременности – ПХТ возможна, так как плацентарный барьер препятствует проникновению химиопрепаратов в органы и ткани плода [20–22]. Таким образом, существует возможность не только излечить беременную от опухоли, но и сохранить жизнь плода, доведя беременность до благоприятного родоразрешения.

I триместр беременности. Выбор тактики ведения больной ЛХ, выявленной в I триместре беременности, зависит от стадии и агрессивности течения ЛХ. У пациенток с ранней стадией ЛХ с небольшой опухолевой массой, отсутствием В-симптомов, желающих сохранить беременность, возможно наблюдение при контроле с интервалом 2–4 нед. У больных в I триместре беременности с распространенными стадиями заболевания, выраженными В-симптомами, наличием осложнений от сдавления или прорастания опухоли органов и тканей, т.е. при жизненно необходимом незамедлительном начале ПХТ, рекомендуется прерывание беременности.

II, III триместры беременности. Тактика ведения больной с ЛХ после I триместра беременности также зависит от стадии и агрессивности течения ЛХ. При благоприятной клинической ситуации течения в процессе наблюдения за больной возможна отсрочка начала лечения до послеродового периода. При наличии или возникновении экстренных показаний к началу терапии возможно проведение ПХТ по программам АВВД и ВЕАСОРР без существенных нежелательных эффектов для плода [23]. ПХТ необходимо прервать за 2–3 нед до планируемых родов, чтобы роды не совпали с периодом миелотоксической цитопении у матери и плода. С учетом последующего лечения необходимо прерывание лактации. После родов воз-

обновление или начало ПХТ рекомендуются на 3–4-й неделе после выполнения полноценного стадирования заболевания с применением лучевых методов диагностики.

Таким образом, ведение ЛХ во время беременности определяется сроком беременности, стадией и течением заболевания. Тактика лечения ЛХ во время беременности или в раннем послеродовом периоде является мультидисциплинарной проблемой и требует взаимодействия гематолога, акушера-гинеколога и психолога с целью максимально использовать шанс матери на излечение, при этом сохранив возможность нормальной беременности и рождения здорового ребенка. При стадировании ЛХ в период беременности следует применять нелучевые методы диагностики (УЗИ, МРТ), соблюдая баланс между необходимостью точной оценки стадии заболевания и динамикой опухолевого процесса с необходимостью минимизировать токсические для плода методики исследования. Стратегию лечения определяют индивидуально, учитывая конкретные симптомы, стадию и динамику процесса, желание больной сохранить беременность. Терапевтические варианты до родов включают динамическое наблюдение, ПХТ по программам АВВД и ВЕАСОРР, а после родоразрешения – полноценную ПХТ и лучевую терапию в соответствии со стадией и вариантом ЛХ. Адекватная ПХТ в период беременности не вызывает пороков или нарушений развития у детей.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Peccatori F.A., Azim H.A., Orecchia R., Hoekstra H., Pavlidis N., Kesic V., Pentheroudakis G. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Working Group 2013. *Ann. Oncol.* 2013; 24(Suppl. 6): 60–70.
2. Pentheroudakis G., Pavidis N. Cancer and pregnancy: poema magna, not anymore. *Eur. J. Cancer.* 2006; 42(2): 126–40.
3. Stensheim H., Moller B., van Dijk T., Fosså S. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(1): 45–51.
4. Evens A.M., Advani R., Press O.W., Lossos I.S., Vose J.M., Hernandez-Ilizaliturri F.J., et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(32): 4132–9.
5. Bachanova V., Connors J.M. How is Hodgkin lymphoma in pregnancy best treated? ASH evidence-based review 2008. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2008: 33–4. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.33.
6. Lishner M., Zemlickis D., Degendorfer P., Panzarella T., Sutcliffe S.B., Koren G. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br. J. Cancer.* 1992; 65(1): 114–7.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2013 году* (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015.
- [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., eds. *Malignancies in Russia in 2013* (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncological Research Institute; 2015]. (in Russian)
8. Bachanova V., Connors J.M. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2013; 8(3): 211–7. doi: 10.1007/s11899-013-0163-4.
9. Савченко В. Г. Острые лейкозы и беременность – некоторые постулаты. *Терапевтический архив.* 2009; 7: 5–7.

[Savchenko V. G. Acute leukemias and pregnancy – some postulates. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2009; 7: 5–7]. (in Russian)

10. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г. Диффузные В-крупноклеточные лимфосаркомы и беременность: терапевтическая тактика. *Гематология и трансфузиология.* 2011; 2: 18–20.
- [Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Shmakov R.G. Diffuse large B-cell lymphoma and pregnancy: therapeutic strategy. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2011; 2: 18–20]. (in Russian)
11. Swerdlow S.H. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC Lyon; 2008.
12. Mauch P.M., Armitage J.O., Diehl V., Hoppe R.T., Weiss L.M., eds. *Hodgkin's Disease.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999: 223–8.
13. Сухих Г.Т., Давыдов М.И., Савченко В.Г., ред. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями. М.: Практика; 2012.
- [Sukhikh G.T., Davydov M.I., Savchenko V.G., eds. Reproductive health of women with hematologic malignancies. Moscow: Praktika; 2012]. (in Russian)
14. Gelb A., Van de Rijn M., Warnke R., Kamel O. Pregnancy-associated lymphomas: A clinicopathologic study. *Cancer.* 1996; 78(2): 304–10.
15. Gobbi P., Attardo-Parrinello A., Danesino M., Motta C., Di Prisco A.U., Rizzo S.C., Ascari E. Hodgkin's disease and pregnancy. *Hematologica.* 1984; 69(3): 336–41.
16. Демина Е.А., Шмаков Р.Г., Перилова Е.Е., Пылова И.В. Влияние беременности и родов на течение лимфомы Ходжкина. *Гематология и трансфузиология.* 2006; 5: 8–13.
- [Demina E.A., Shmakov R.G., Perilova E.E., Pylova I.V. Influence of pregnancy and childbirth on the course of Hodgkin's lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2006; 5: 8–13]. (in Russian)
17. Moller H., Purushotham A., Linklater K.M., Garmo H., Holmberg L., Lambe M., et al. Recent childbirth is an adverse prognostic factor in breast cancer and melanoma, but not in Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49(17): 3686–93.
18. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Кохно А.В., Махиня С.А., Галстян Г.М., et al. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза у беременных. *Терапевтический архив.* 2013; 10: 56–63.
- [Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Sokolov A.N., Kokhno A.V., Makhinya S.A., Galstyan G.M., et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia in pregnant women. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2013; 10: 56–63]. (in Russian)
19. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Кохно А.В., Виноградова М.А., Махиня С.А. Протокол лечения острых лейкозов у беременных. В кн.: Савченко В.Г., ред. *Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови.* М.: Практика; 2012. т.2: 358–81.
- [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Kokhno A.V., Vinogradova M.A., Makhinya S.A. The protocol of acute leukemia's treatment in pregnancy. In: Savchenko V.G., ed. *Treatment schedules for diseases of the blood system.* Collection of diagnostic and treatment protocols for diseases of the blood system. Moscow: Praktika; 2012. vol.2: 358–81]. (in Russian)
20. Brell J., Kalaycio M. Leukemia in pregnancy. *Semin. Oncol.* 2000; 27(6): 667–77.
21. Weisz B., Meirou D., Schiff E., Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Exper. Rev. Anticancer Ther.* 2004; 4(5): 889–902.
22. Doll D., Ringenberg Q., Yarbrow J. Management of cancer during pregnancy. *Arch. Intern. Med.* 1998; 148(9): 2058–64.
23. Azim H.A.Jr., Pavlidis N., Peccatori F.A. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36(2): 110–21.

Поступила 27.03.15
Received 27.03.15