

## Тактика ведения беременности у женщин с онкогематологическими заболеваниями (Часть I — лимфопролиферативные заболевания)

Р. Г. Шмаков [1], Е. А. Демина [2], Т. Д. Комова [1], И. В. Пылова [2]

### РЕФЕРАТ

#### Pregnancy management in women with oncohaematological diseases (Part I — lymphoproliferative dis- ease)

R. G. Shmakov [1], E. A. Demina [2], T. D. Komova [1],  
I. V. Pylova [2]

#### SUMMARY

The problem of preservation young women fertility recovered from different lymphomas became actually due enlargement the population recovered from different lymphomas and there offered the necessity to research the relationship between pregnancy and lymphomas, the influence disease and treatment on delivery and new-born healthy. The pregnancy, delivery and new-born healthy were analysed in the group of 96 females with Hodgkin lymphoma in remission and in the group of 16 females with non-Hodgkin lymphoma in remission. The evidence for pregnancy preservation for females with lymphomas in remission were formulate on the basis of literature and own data.

#### Keywords:

lymphomas, pregnancy.

[1] Federal State Enterprise Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, V. I. Kulakov, Moscow

[2] N. N. Blokhin Cancer Research Centre, Moscow

Контакты: mdshmakov@km.ru

Принято в печать: 22 декабря 2008 г.

Увеличение числа молодых женщин, излеченных от целого ряда лимфопролиферативных заболеваний, сделало актуальной проблему сохранения у них фертильности, что вызвало необходимость исследования взаимосвязи беременности и лимфопролиферативного заболевания, влияния болезни и лечения на течение родов и здоровье новорожденных. Проведен анализ течения беременности, родов и состояния новорожденных у 96 женщин в ремиссии лимфомы Ходжкина и у 16 — в ремиссии неходжкинской лимфомы. На основании данных литературы и собственного опыта сформулированы показания к сохранению беременности у женщин в ремиссии лимфопролиферативного заболевания.

#### Ключевые слова

лимфомы, беременность.

### ВВЕДЕНИЕ

По данным S. L. Glaser, лимфома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний среди женщин молодого возраста — от 15 до 24 лет.<sup>1</sup> Внедрение в клиническую практику современных программ лечения привело к тому, что 20-летняя безрецидивная выживаемость больных ЛХ достигла 60 %, а в группе пациентов с локальными стадиями заболевания — 80–90 %. Такие результаты терапии ЛХ позволили признать это заболевание потенциально излечимым еще в 70-е годы прошлого века. Успехи, достигнутые в лечении ряда онкологических заболеваний, молодой возраст части пациентов, хороший прогноз в отношении длительности жизни при некоторых заболеваниях выявили, однако, целый ряд проблем, связанных с поздними осложнениями противоопухолевого лечения и поставили перед онкологами и врачами других специальностей вопрос о повышении качества жизни этих больных. Одним из показателей качества жизни женщин, перенесших лимфопролифе-

ративное заболевание, может служить возможность нормальной беременности и родов.

**Проблема сохранения беременности у онкологических больных** до сих пор остается дискуссионной. В отечественной научной литературе имеются либо клинические описания эксклюзивных случаев, либо ретроспективные исследования, в которых отсутствует систематизированный подход к ведению беременности у женщин с онкологическими заболеваниями, что делает невозможным оценить правильность того или иного решения. Мнения о тактике ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями довольно противоречивы. До сих пор в отечественной литературе существует догма, что если во время беременности диагностируется онкогематологическое заболевание (ЛХ, неходжкинские лимфомы — НХЛ, лейкоз и др.), то необходимо экстренное прерывание беременности.<sup>2,3</sup> Внедрение в отечественную практику новых программ лечения, включавших препараты, не повреждающие плод, отказ от облучения лимфатических коллекторов

[1] ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Росмедтехнологий, Москва

[2] ГУ Российский онкологический центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

ниже диафрагмы потребовали пересмотра этого мнения. Как показал опыт зарубежных клиник, противоопухолевое лечение возможно во II и III триместрах, когда уже произошла закладка всех органов плода. Крупное исследование A. Aviles и соавт. (2001) показало, что возможно применение определенных схем полихимиотерапии (ПХТ) и в I триместре беременности. Ряд исследователей отмечают, что беременность не ухудшает прогноза заболевания, а некоторые виды ПХТ не влияют на здоровье новорожденных.<sup>4-6</sup>

Возможны три вида сочетания лимфомы с беременностью: 1) во время беременности лимфома выявлена впервые, 2) рецидив заболевания выявлен во время беременности, 3) беременность наступила в ремиссии лимфомы. Еще в 1952 г. H. L. Stewart и R. W. Montoro показали, что перенесенная ранее ЛХ не влияет на течение беременности, родов и послеродового периода у этих женщин, если ремиссия сохраняется.<sup>7</sup> Эти данные были подтверждены M. M. Шехтманом, который также указал, что беременность и роды при ЛХ в ремиссии протекают без осложнений.<sup>2</sup> Однако не все врачи женских консультаций и родильных домов даже в настоящее время готовы к ведению беременности и родов у женщин, излеченных от злокачественных заболеваний, и, как правило, настаивают на прерывании беременности, что крайне неблагоприятно влияет на психологическое состояние пациенток и значительно ухудшает качество их жизни.

Если злокачественное заболевание впервые диагностируется во время беременности, то у заболевшей женщины, ее мужа, семьи и врача возникает сложный выбор между сохранением жизни будущего ребенка и предполагаемым риском ухудшения прогноза и возникновением осложнений у матери в случае пролонгирования беременности. Решение часто принимается в соответствии с религиозными и этическими принципами семьи или эмоционально. Принятое таким образом решение в ряде случаев может привести к конфликту между оптимальной терапией заболевания матери и нормальным развитием плода.

В данной работе **обобщен многолетний совместный опыт** акушеров-гинекологов и онкологов по тактике ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с лимфопролиферативными заболеваниями. Изучено состояние функциональных систем у беременных с различными лимфомами и различной длительностью ремиссии заболевания. Сопоставлено состояние иммунитета, интерферонового статуса с частотой вирусных и бактериальных заболеваний во время беременности при некоторых лимфопролиферативных заболеваниях (ЛХ, НХЛ).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности течения беременности, родов и послеродового периода были прослежены у 112 женщин с лимфопролиферативными заболеваниями, из них 96 с ЛХ и 16 с НХЛ в ремиссии или в активной фазе заболевания, наблюдавшихся в НЦ АГиП с 1986 по 2008 г.

С 1986 по 2001 г. осуществлялся ретроспективный анализ историй родов (53 случая), а с 2002 по 2008 г. было проведено проспективное исследование (59 случаев). Для изучения особенностей течения беременности использовались следующие методы: исследование иммунного и интерферонового статуса; ультразвуковое, доплерометрическое, кардиомониторное исследования состояния плода; микроскопия вагинальных мазков, бактериологические методы, выявление вирусных инфекций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для оценки состояния костной ткани измеряли ее минеральную плотность методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) в области

поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_{IV}$ ) и проксимального отдела левого бедра на рентгеновском костном денситометре Lunar (США) (ФГУ НЦ АГиП).

Диагностика онкологического заболевания во время беременности осуществлялась с помощью следующих методов: пункция и последующая биопсия лимфатического узла, в сложных случаях с иммунофенотипированием; рентгенография легких обязательно в прямой и боковой проекциях (использовался специальный свинцовый фартук для защиты плода); УЗИ всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезенки, щитовидной железы — при наличии увеличенных лимфатических узлов шеи (ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

До наступления настоящей беременности ЛХ перенесли и оставались в полной ремиссии 80 (83,3 %) из 96 женщин с ЛХ и 12 (75 %) из 16 женщин с НХЛ. У 20 женщин (16 с ЛХ и 4 с НХЛ) беременность сочеталась с активной фазой заболевания: у 17 пациенток лимфома впервые диагностирована во время данной беременности, у 2 — во время данной беременности диагностирован ранний рецидив и у одной женщины — поздний. У всех больных диагноз верифицирован гистологически по биоптату лимфатического узла в патологоанатомическом отделении РОНЦ. Распределение по стадиям заболевания у женщин с ЛХ было следующим: I стадия диагностировалась у 15 женщин, II стадия — у 52, III стадия — у 23, IV стадия — у 6 пациенток. При ретроспективном анализе в 14 историях родов отсутствовало указание о гистологическом варианте ЛХ, в 73 историях сведения о гистологическом варианте заболевания имелись. Из гистологических вариантов ЛХ наиболее часто встречался вариант нодулярный склероз (46 женщин), лимфоидное истощение (6), смешанно-клеточный (21), лимфоидного преобладания, как четвертого, самого благоприятного для прогноза гистологического варианта в исследуемой группе женщин не было. Спленэктомия выполнена у 22 (27,5 %) женщин, у 5 — удалена опухоль средостения. Перед лучевой терапией на лимфатические коллекторы ниже диафрагмы для защиты яичников от повреждающего воздействия лучевой терапии у 8 женщин выполнена овариопексия. Всем больным, перенесшим заболевание до беременности, было проведено лечение в соответствии с программами терапии, принятыми в РОНЦ в период их обращения. Противоопухолевое лечение до данной беременности выполнено у 80 больных с ЛХ и у 12 женщин с НХЛ. В основном проводилось комбинированное химиолучевое лечение — у 82,5 % женщин, остальным — либо полихимиотерапия, либо лучевая терапия.

Основной локализацией НХЛ были лимфатические узлы: у 12 женщин только лимфатические узлы, у 3 — лимфатические узлы и молочная железа и у 1 — лимфатические узлы и печень. Из гистологических вариантов чаще всего встречалась диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома — у 7 женщин. Длительность ремиссии у женщин с НХЛ составила от 1 до 15 лет и в среднем равнялась  $4,2 \pm 2,1$  года. Полихимиотерапию от 4 до 10 курсов получали все 12 женщин по поводу НХЛ, 7 пациенткам дополнительно проводилась лучевая терапия, а 3 — оперативное удаление опухоли, и во времени беременности пациентки были в состоянии стойкой ремиссии. Рецидивов опухоли до настоящей беременности не отмечено ни у одной женщины.

В пору запрета на сохранение беременности у женщин с гемобластомом была высока частота аборт по медицинским показаниям. Так, в ретроспективном исследовании не только всем пациенткам с активной фазой лимфом, но и большинству

женщин даже при длительной ремиссии заболевания предлагали прерывание беременности по медицинским показаниям. В ретроспективной группе беременность была прервана по медицинским показаниям у 6 женщин. Необходимо отметить, что кроме 4 пациенток с активной фазой ЛХ еще двум женщинам с полной клинико-лабораторной ремиссией выполнен искусственный аборт по настоянию лечащего врача. При проспективном же исследовании тактика ведения беременности была кардинально изменена: из 13 женщин с гемобластозом, выявленном во время беременности, только в 2 случаях в I и II триместрах беременность была прервана — при активном течении ЛХ с массивным поражением средостения и НХЛ с дыхательной недостаточностью II–III степени. Исходы анализируемой беременности представлен в табл. 1.

**Таблица 1.** Исходы данной беременности у женщин с лимфопролиферативными заболеваниями, n (%)

Исход беременности	Всего (n = 112)
Прерывание беременности в I и II триместрах	8 (7,1)
Самопроизвольный выкидыш	1 (0,9)
Неразвивающаяся беременность	1 (0,9)
Преждевременные роды	13 (11,6)
Своевременные роды	89 (79,5)

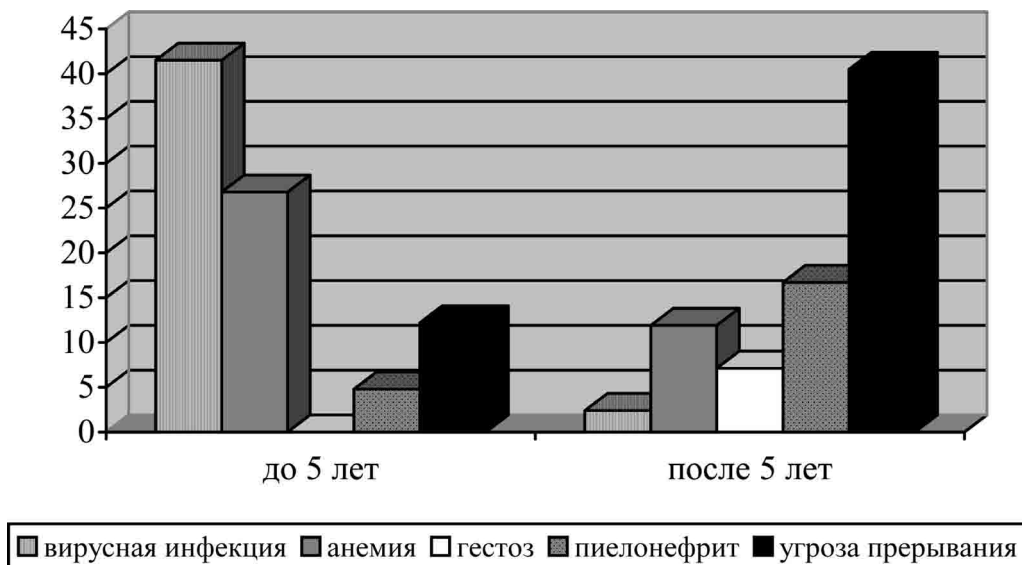
В дальнейшем течение беременности было проанализировано у 102 женщин (см. табл. 1). У каждой третьей женщины беременность протекала без осложнений. Из осложнений наиболее часто наблюдалась **вирусно-бактериальная инфекция**: у 20 (19,6 %) беременных — обострение герпетической инфекции, у 6 (5,8 %) — гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита. У 10 женщин во время беременности были признаки ОРВИ, а у 4 — наблюдался цистит. Следует отметить, что у 8 из 20 женщин герпетическая инфекция рецидивировала от 2 до 7 раз за беременность, преимущественно у женщин с ремиссией заболевания менее 3 лет. Наиболее частой локализацией герпетических высыпаний были гениталии (11 случаев), поясничная область и бедра (3), губы (6). У всех женщин первые эпизоды герпетической инфекции были и до беременности, что подтверждалось наличием антител к вирусу простого герпеса при серологической диагностике. Учитывая специфику вирусных инфекций (стертые, латентные и другие формы) и связанную с ней возможность пропустить последующие осложнения у новорожденных, перед родами проводили тщательное обследование родовых путей с целью выявления очагов герпетической инфекции, а также ПЦР-диагностику ДНК вирусов герпеса.

Несмотря на высокую эффективность ацикловира и отсутствие осложнений у матерей и новорожденных, безопасность применения ацикловира до настоящего времени является предметом обсуждения.<sup>8,9</sup> В исследовании НЦ АГиП при обострении генитального герпеса или при обнаружении вируса простого герпеса в слизистой оболочке шейки матки незадолго до родов с целью профилактики возможного заражения плода назначался 1 г ацикловира в сутки (200 мг 5 раз в день) в течение 10 дней. При отсутствии активации герпетической инфекции родоразрешение проводилось через естественные родовые пути.

Другим частым осложнением беременности была **анемия**, которая отмечалась у 19 (18,6 %) женщин с лимфомами. У 31 (30,4 %) пациентки была угроза прерывания беременности, которая в большинстве случаев выявлялась только в одном из триместров. Однако частота данных осложнений не превышала таковую в популяции.<sup>10</sup>

Чтобы проследить связь осложнений беременности с активностью заболевания и длительностью ремиссии, беременные с лимфомами были разделены на две категории. К первой отнесено 59 женщин с лимфомами в активной фазе или с короткой ремиссией болезни (менее 5 лет). Вторую категорию составили 43 беременных с длительной ремиссией заболевания (более 5 лет). При анализе выявлено, что среди осложнений беременности у женщин с коротким реабилитационным периодом на первый план выступала частота реактивации вирусной инфекции (рис. 1).

Герпетическая инфекция различной локализации наблюдалась более чем у каждой третьей женщины, перенесшей лимфопролиферативное заболевание с коротким реабилитационным периодом. Анемия беременных также диагностировалась в 2 раза чаще у женщин с короткой ремиссией заболевания. Наиболее грозным осложнением во время беременности является гестоз, характеризующийся генерализованным сосудистым спазмом с нарушением перфузии и расстройством функций жизненно важных органов и систем. У женщин с короткой ремиссией не отмечено такого осложнения беременности, в то время как у женщин с длительной ремиссией частота гестоза отмечалась с такой же частотой, как и в популяции здоровых женщин. В результате отсутствия гестоза угроза прерывания беременности у женщин с короткой ремиссией лимфопролиферативного заболевания была в несколько раз ниже, чем у пациенток с длительной ремиссией. Это было обусловлено снижением иммунитета у женщин после специфического лечения. На фоне возникающего иммунодефицита частота вирусно-бактериальной



**Рис. 1.** Осложнения беременности у женщин с лимфопролиферативными заболеваниями в зависимости от длительности их ремиссии

инфекции значительно увеличивалась, а частота угрозы прерывания беременности и гестоза снижалась.

Так, были выявлены **существенные изменения клеточного и гуморального иммунитета** в зависимости от активности заболевания и длительности ремиссии по сравнению с показателями при физиологически протекающей беременности.

Наибольшие проявления иммунодефицита отмечались у женщин с короткой ремиссией, что выражалось в снижении процентного и абсолютного числа лимфоцитов CD3 (Т-лимфоциты) и CD4 (Т-хелперы) и повышении CD8 (Т-киллеры) и CD16 (NK-клетки) по сравнению с этими показателями как у женщин с длительной ремиссией, так и в контроле. Более значимое снижение доли Т-хелперных лимфоцитов (CD4) и повышение Т-киллерных лимфоцитов (CD8) у беременных с короткой ремиссией привели к снижению иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8). Содержание лимфоцитов CD19, а также уровень иммуноглобулинов G, A, M в большинстве случаев не отличались от физиологической нормы беременных женщин.

**Специфическое противоопухолевое лечение во время беременности проводили у 6 женщин с ЛХ, выявленной во время данной беременности.** Предпочтение отдавалось схеме без алкилирующих препаратов и включавшей препараты, плохо проникающие через плаценту. Этим требованиям отвечает схема ABVD (адриамицин — 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 14-й дни; блеомицин — 10 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 14-й дни; винбластин — 6 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 14-й дни; ДТИК (имидазол-карбоксамид, дакарбазин, детисен) — 375 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 14-й день). Остальным 14 женщинам лечение проводилось после родов в соответствии с распространенностью заболевания и принятым стандартам.

При активном течении заболевания во время беременности роды разрешены преждевременно на 30–36-й неделе у 6 женщин с ЛХ и у 4 — с НХЛ в связи с необходимостью начала противоопухолевого лечения. Также родоразрешение произошло преждевременно у 3 женщин с ремиссией заболевания в связи с преждевременным излитием околоплодных вод в 2 случаях и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты — в одном. У остальных 89 женщин (10 — с активной лимфомой и 79 — с ремиссией заболевания) роды были своевременными.

Родоразрешение путем кесарева сечения проведено у 38 (37,3 %) из 102 женщин. Роды через естественные родовые пути произошли у 64 (62,7 %) женщин. Основными осложнениями в родах были: у 7 женщин — первичная и вторичная слабость родовой деятельности, у 3 — острая гипоксия плода, у 1 — раннее послеродовое кровотечение, у 3 — дефект плацентарной ткани.

Следует отметить, что до 2002 г. в 68,1 % случаев в послеродовом периоде подавлялась лактация. В дальнейшем, уже в проспективном исследовании, наша тактика изменилась и лактация подавлялась только у женщин с заболеванием в активной фазе и в связи с необходимостью начала экстренного противоопухолевого лечения.

В настоящей работе изучалась минеральная плотность костной ткани (МПКТ) после родов у женщин с ЛХ, получивших противоопухолевую терапию до беременности. Исследование проводилось у 22 родильниц. Интерес к изучению МПКТ связан с тем, что практически у всех пациенток с гемобластомами отмечается нарушение кальциевого обмена, что в дальнейшем может приводить к формированию вторичного остеопороза с последующим патологическим переломом костей.<sup>11,12</sup>

Остеопенический синдром различной степени тяжести при исследовании МПКТ был выявлен у 12 (54,5 %) из

22 женщин с ЛХ и получавших противоопухолевое лечение. У 10 женщин диагностирована остеопения поясничного отдела позвоночника от начальной степени остеопении ( $Z = -1,2$ ) до выраженной ( $Z = -2,4$ ); у 6 женщин — остеопения шейки бедра, у 3 — трохантера, у 1 — выраженная остеопения дистального отдела лучевой кости.

При анализе основных факторов, влияющих на снижение МПКТ у женщин с ЛХ, оказалось, что возраст при заболевании, возраст при наступлении беременности, длительность ремиссии заболевания не имели корреляции с изменением МПКТ. Основными факторами снижения МПКТ были вид и количество циклов ПХТ. Так, при применении схемы ABVD, а также небольшого числа (менее 6) циклов CVPP остеопения не наблюдалась. Однако, если использовалась схема BEACOPP или CVPP более 6 циклов, то у каждой женщины развивалась остеопения различной степени. Вероятно, это обусловлено большими дозами преднизолона в схемах BEACOPP (блеомицин, этопозид, адриабластин, циклофосфан, онковин, прокарбазин, преднизолон) и CVPP (циклофосфан, онковин, прокарбазин, преднизолон).

Статистически достоверно было снижение МПКТ, Т- и Z-критериев у женщин, получавших ПХТ по схемам BEACOPP и CVPP в течение 6 курсов и более в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, области Варда и трохантере, по сравнению с этими показателями у пациенток, пролеченных по другим схемам.

**Всего родилось 108 живых ребенка** (7 двоен), и один плод из двойни у матери с ЛХ погиб интранатально в связи с множественными пороками развития ЦНС. Обращает на себя внимание высокая частота многоплодной беременности у женщин с ЛХ, получавших химио- и лучевую терапию. Так, 7 (7,3 %) из 96 беременностей у женщин с ЛХ были многоплодными. Если же взять только случаи наступления беременности в первые 5 лет после химиолучевого лечения, то частота многоплодной беременности составила 12 % (6 из 50 женщин), что в 10 раз превышает частоту многоплодной беременности в общей популяции (по данным НЦ АГиП, за этот же период частота многоплодной беременности составила 1,8 %).

Анализ физического развития детей в нашем исследовании, частоты врожденной и приобретенной патологии новорожденных, рожденных матерями, заболевшими гемобластомой во время беременности или перенесшими данное заболевание и рожавшими в полной ремиссии, не показал достоверного их отличия от аналогичных показателей у новорожденных в общей популяции. Основная патология новорожденных у матерей с гемобластомой была обусловлена необходимостью преждевременного родоразрешения при активности онкологического заболевания и недоношенностью детей.

Из дополнительных методов исследования у детей проводилось УЗИ головного мозга, внутренних органов, по показаниям — рентгенография легких. При УЗИ головного мозга в проспективной группе у 4 новорожденных обнаружены мелкие кисты сосудистого сплетения головного мозга, у 2 — минерализационная васкулопатия, что можно расценить как признаки перенесенной внутриутробной инфекции.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время основными вопросами для акушера-гинеколога при сочетании онкогематологического заболевания с беременностью являются:

- каково влияние онкологического заболевания на течение беременности;



- какие препараты и схемы лечения можно использовать во время беременности для адекватного лечения онкологического заболевания без ущерба для плода;
- каковы показания к прерыванию беременности;
- каково состояние здоровья новорожденных, рожденных матерями с онкологическим заболеванием.

Во время беременности существует несколько факторов, препятствующих адекватному лечению женщин с гемобластозами. Во-первых, ввиду того, что беременность затрудняет полноценное обследование при впервые диагностированной лимфоме, не всегда можно правильно определить распространенность поражения. Во-вторых, нельзя не учитывать возможность мутагенного воздействия ряда противоопухолевых препаратов и лучевой терапии на плод в I триместре беременности. Поэтому в I триместре беременности, когда риск мутагенного воздействия наиболее высок, многие авторы до настоящего времени рекомендуют прерывать беременность.<sup>13</sup>

**В последние годы пересмотрены показания к прерыванию беременности** во II и III триместрах в пользу сохранения беременности. На поздних сроках беременности (III триместр), в случае отсутствия симптомов интоксикации, быстрого прогрессирования болезни и компрессионного синдрома предпочтение отдавалось выжидательной тактике и родоразрешение было в сроки, близкие физиологическим. Сразу после родов подавлялась лактация и начиналось лечение лимфопролиферативного заболевания. В настоящее время большинство авторов считают возможным проводить химиотерапию во II и III триместрах беременности, когда уже произошла закладка всех органов плода, а некоторые — и в I триместре.<sup>5,6,13</sup> А. Aviles и соавт. считают, что и в I триместре беременности возможно использование таких схем ПХТ, как АВВД и МОРР.<sup>6</sup> Однако при лечении ЛХ во всех триместрах предпочтение следует отдавать схеме АВВД, а при высокодифференцированной НХЛ — схеме СНОР.

Наиболее сложны и неоднозначны для принятия решения о тактике ведения больной были ситуации, когда болезнь выявлялась во II триместре беременности. Если женщина настаивала на сохранении беременности, для адекватной терапии ЛХ выбирали схему АВВД и лечение прерывали за 3 нед. до планируемых родов в связи с высоким риском геморрагических осложнений как у матери, так и новорожденного во время родов из-за миелосупрессивного воздействия химиопрепаратов на кроветворную систему.

При ведении беременности у женщин с лимфопролиферативными заболеваниями необходимо учитывать выявленные общие закономерности течения беременности и ее осложнения. На первый план выступает частота реактивации вирусной инфекции у беременных с коротким реабилитационным периодом. Среди всей популяции онкологических больных реактивация герпетической инфекции наиболее часто наблюдается у пациентов с гемобластозами (ЛХ, НХЛ, лейкозы).<sup>14</sup> Реактивация герпетической инфекции была обусловлена как самим заболеванием, которое вызывает иммунодефицит за счет снижения количества CD4+ Т-лимфоцитов, так и воздействием иммуносупрессивной терапии (ПХТ, лучевая терапия, кортикостероиды).<sup>14</sup> Более чем у каждой третьей женщины, перенесшей лимфопролиферативное заболевание, при коротком сроке ремиссии наблюдалась герпетическая инфекция различной локализации, причем у каждой третьей из них отмечено ее неоднократное рецидивирование на протяжении беременности. Во время беременности следует принципиально различать редко встречающийся первичный генитальный герпес, который представляет значительную опасность для плода во время родов (инфицирование в 30–50 % случаев), и более частый

рецидивирующий генитальный герпес, риск для новорожденного при котором значительно ниже, особенно при наличии достаточного количества антител. У женщин же с длительной ремиссией ЛХ или НХЛ отмечались другие осложнения течения беременности: угроза прерывания беременности, пиелонефрит, а также гестоз. При длительной ремиссии частота этих осложнений была выше, чем при короткой ремиссии или при активном течении заболевания, но сопоставима с их частотой в общей популяции. «Снижение» частоты гестоза и угрозы прерывания беременности объясняется иммунодефицитом и нарушением интерферонообразования в активной фазе заболевания или при короткой ремиссии.

В связи с полученными данными можно сделать два вывода: беременность нежелательна в первые 3–5 лет после окончания лечения. Данный срок необходим для восстановления активности иммунной, эндокринной и других систем, а также в связи с тем, что большая часть рецидивов ЛПЗ приходится на первые 2–3 года после окончания лечения.

Второй вывод: необходимы лечебные мероприятия в связи с частой герпетической инфекцией у женщин с короткой ремиссией заболевания. Есть два подхода к лечению герпетических инфекций во время беременности — это иммуноглобулиноterapia и специфическая противовирусная химиотерапия (ацикловир). В настоящее время проводятся многочисленные исследования эффективности и безопасности применения ацикловира и валтрекса во время беременности.<sup>8,9</sup> Однако, несмотря на высокую эффективность применения ацикловира и валтрекса, отсутствие, по данным литературы, побочных осложнений у новорожденных, до настоящего времени возможность применения этих препаратов у беременных является предметом обсуждения. При наличии глубоких иммунных сдвигов у женщин с онкогематологическими заболеваниями, риске сенсibilизации беременных женщин чужеродным белком при иммуноглобулинотерапии применение ацикловира по отработанным схемам представляется более адекватным. При обострении генитального герпеса или обнаружении вируса простого герпеса в слизистой оболочке шейки матки незадолго до родов с целью профилактики возможного заражения плода назначался ацикловир, осложнений у новорожденных при этом не отмечено.

**Особенностью тактики ведения беременности у женщин с НХЛ** в отличие от таковой при ЛХ является то, что возможность длительного пролонгирования беременности без лечения при активном течении заболевания очень ограничена. Это обусловлено тем, что НХЛ является более агрессивным заболеванием, чем ЛХ, и чаще необходимо экстренное начало противоопухолевого лечения. Во-вторых, при лечении НХЛ используются более агрессивные схемы ПХТ, включающие алкилирующие препараты и антрациклины в высоких дозах. Все это обуславливает большую частоту прерывания беременности по медицинским показаниям у женщин с НХЛ, особенно если заболевание диагностируется в I или в начале II триместра.

В последнее десятилетие было показано, что риск врожденных аномалий у детей, рожденных матерями, которые получали лечение по поводу злокачественных новообразований, не больше чем в общей популяции детей.<sup>15-17</sup> Одним из крупнейших является исследование J. Вугпе и соавт.,<sup>18</sup> проанализировавших здоровье 2198 детей, матери которых до 1976 г. получали лечение по поводу злокачественного заболевания. Группу контроля составили 4544 ребенка, которые родились у здоровых матерей. Генетические аномалии и цитогенетические синдромы у детей женщин, лечившихся по поводу онкологического заболевания, не были более частыми, и составили 3,4 vs 3,1 % в группе контроля.

Был проведен анализ физического развития детей в нашем исследовании, а также частоты врожденной и приобретенной патологии новорожденных, рожденных матерями, гемобластоз у которых был диагностирован во время беременности или перенесшими данное заболевание и рожавшими в полной ремиссии. Анализ не выявил увеличения частоты патологии новорожденных при сравнении с общей популяцией. В период новорожденности у ребенка наблюдается огромная антигенная нагрузка на иммунные и неиммунные защитные механизмы в связи с нарушением стерильности внутриутробного существования плода, резким изменением условий жизни. Новорожденные дети у женщин с короткой ремиссией ЛХ или НХЛ обладали хорошими адаптационными возможностями, и частота перенесенной инфекции у них была не выше, чем в общей популяции, несмотря на высокую частоту вирусно-бактериальной инфекции во время беременности у их матерей, имевших иммунодефицит вследствие перенесенного заболевания и проведенного полихимио- и лучевого лечения.

D. C. Doll и соавт. провели метаанализ 32 статей с целью определения состояния здоровья новорожденных, матери которых имели онкологические заболевания и получали химиотерапию. Из 139 случаев применения ПХТ в I триместре пороки развития после монохимиотерапии были выявлены у 17 % детей и у 25 % — после ПХТ.<sup>19</sup> Кроме того, было показано, что ПХТ может вызывать внутриутробную задержку развития плода, преждевременные роды и антенатальную гибель плода, а также миелосупрессию у матери и плода. С 12 нед. беременности органогенез завершен, кроме головного мозга и гонад, поэтому с этого срока химиотерапия не ассоциируется с тератогенным воздействием. Однако имеются другие, более поздние работы с длительным наблюдением за детьми. В частности, A. Aviles и соавт. проанализировали здоровье и уровень развития 84 новорожденных, родившихся у матерей с ЛХ, острым лейкозом, НХЛ. Лечение у 38 женщин осуществлялось в I триместре.<sup>6</sup> Авторы проводили исследование по наблюдению за этими детьми в течение 25 лет. У всех детей оценивались физическое здоровье, рост и развитие, гематологические, цитогенетические, неврологические, психологические нарушения, память, фертильность, возникновение впоследствии онкологических заболеваний, также оценивалось состояние рожденных ими детей. Различий по данным показателям по сравнению с контрольной группой детей исследователи не выявили.<sup>6</sup>

На основании данных фундаментального исследования, опубликованных в монографии «Hodgkin's disease» под редакцией P. V. Mauch, J. O. Armitage, V. Diehl.<sup>20</sup> и собственных данных были разработаны и обобщены **показания и противопоказания к пролонгированию беременности у женщин с лимфопролиферативными заболеваниями.**

1. ЛХ и НХЛ в длительной ремиссии не являются показанием для прерывания беременности.
2. Короткая продолжительность ремиссии при ЛХ и НХЛ не является абсолютным показанием к прерыванию беременности, но требует серьезного обсуждения с женщиной степени риска для матери и ребенка.
3. При выявлении ЛХ во II или III триместре беременности возможно, если это необходимо, проведение ПХТ. Предпочтение следует отдавать схемам ПХТ, не содержащим алкилирующих препаратов, — схема ABVD.

4. При диагностике ЛХ в I триместре беременности у женщин с благоприятным и промежуточным прогнозом (IA и IIA стадии без факторов риска, в первую очередь массивного поражения средостения) возможны ее пролонгирование и задержка с началом лечения до II или III триместра беременности.
5. При рецидивирующем течении ЛХ и НХЛ, а также всем женщинам с впервые диагностированной в I триместре беременности НХЛ или женщинам с ЛХ и неблагоприятным прогнозом показано прерывание беременности.
6. Во II и III триместрах в случае развития тяжелой дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности при лимфомах необходимо прерывание беременности или преждевременное родоразрешение.
7. Во всех случаях вопрос о возможности пролонгирования беременности при активном течении гемобластоза без лечения, а также выборе схемы лечения во время беременности решает только врач онколог.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Glaser S. L. Reproductive factors in Hodgkin's disease in women: a review. Am. J. Epidemiol. 1994; 139(3): 237–46.
2. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М., 1999.
3. Халимова Л. Х., Рыбалова Л. Ф., Дзюба В. В. Лимфогранулематоз и беременность. Пробл. беременности 2003; 7: 74–7.
4. Шмаков Г. С., Комова Т. Д., Демина Е. А. Беременность и роды у женщин с лимфомой Ходжкина // Мат-лы VI Российской онкологической конференции. — М., 2002. — С. 59–60.
5. Anselmo A. P., Cavalieri E., Enrici R. M. et al. Hodgkin's disease during pregnancy: diagnostic and therapeutic management. Fetal. Diagn. Ther. 1999; 14(2): 102–5.
6. Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Haematologica 2001; 86(6): 624–8.
7. Stewart H. L., Monto R. W. Hodgkin's disease and pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1952; 63: 570–8.
8. Malkin J. E., Beumont M. G. Herpes 1999; 6(2): 50–4.
9. Schleiss M. R. Herpes 2003; 10(1): 4–11.
10. Ребедюк С. И. Гестоз как причина материнской смертности в Красноярском крае. Пробл. беременности 2002; 6: 88–9.
11. Ивонина И. И., Ожегов А. М., Плахотина Н. Г. Особенности костного ремоделирования у детей с гемобластозами в периоде ремиссии. Вопр. гематол., онкол. и иммунопатол. в педиатр. 2003; 2(1): 27–30.
12. Ремизов О. В. Особенности роста и костного обмена у больных, перенесших в детстве острый лимфобластный лейкоз. Остеопороз и остеопатии 2000; 1: 40–2.
13. Yahalom J. Treatment options for Hodgkin's disease during pregnancy. Leuk. Lymphoma. 1990; 2: 151–61.
14. Вотякова О. М., Лепков С. В. Особенности течения и лечения герпесвирусных заболеваний на фоне ятрогенного иммунодефицита (у онкологических больных). Неизвестная эпидемия: герпес. — Смоленск, 1997. — С. 130–150.
15. Lishner M., Koren G. Cancer chemotherapy during pregnancy. Consortium of cancer in pregnancy evidence. Can. Fam. Phys. 2001; 47: 41–2.
16. Delmer A., Bauduer F., Ajchenbaum-Cymbalista F. et al. Pregnancy and hematologic malignancies: a therapeutic approach. Bull. Cancer 1994; 81: 277–88.
17. Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P. et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. Arch. Intern. Med. 1992; 152(3): 573–6.
18. Byrne J., Rasmussen S. A., Steinhorn S. C. et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of children and adolescent cancer Am. J. Hum. Genet. 1998; 62: 45–52.
19. Doll D. C., Ringenberg Q. S., Yarbrow J. W. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin. Oncol. 1989; 16(5): 337–46.
20. Mauch P. V., Armitage J. O., Diehl V. et al. (eds.) Hodgkin's disease. — Philadelphia, 1999.