

## Здоровье детей, родившихся у женщин после лучевого, химио- и химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина

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

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Контакты: Анатолий Александрович Даниленко danilenko@mrrc.obninsk.ru

Представлены данные, касающиеся состояния здоровья 411 детей (I поколение), родившихся у 340 женщин после лучевого, химио- и химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ), и 23 детей II поколения. Установлено, что большинство детей родились здоровыми. Врожденная патология зарегистрирована у 19 (14,6 %) детей I поколения и у 1 (4,3 %) ребенка II поколения. У 3 детей I поколения развилась ЛХ.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, дети, здоровье

### Health of children born to women after radiation and chemotherapy for Hodgkin's lymphoma

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

Medical Radiological Research Center, Ministry of Health of Russia, Obninsk

Presents data of the health of 411 children (I generation) and 23 children (II generation) born to 340 women received chemotherapy or radiotherapy due to Hodgkin's lymphoma. Most children were born healthy. Congenital pathology were registered in 19 (14.6 %) children of I generation and 1 (4.3 %) – of II generation. In 3 children of I generation Hodgkin's lymphoma was diagnosed.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, delivery, children

#### Введение

Большинство женщин, больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), ко времени установления диагноза находятся в детородном возрасте. Среди первичных пациенток с ЛХ, получивших лечение в Медицинском радиологическом научном центре (МРНЦ), женщины моложе 40 лет составили 90 %, моложе 30 лет – 75 % [1]. В связи со значительным улучшением выживаемости пациентов с ЛХ, в том числе безрецидивной, возникает озабоченность качеством их жизни после лечения. Учитывая, что многие женщины ко времени установления диагноза «лимфома Ходжкина» еще не имеют детей, сохранение фертильности и возможность иметь потомство после лечения имеют для них существенное значение как составляющие качества жизни. Кроме того, важно знать о состоянии здоровья детей, родившихся у женщин после лечения ЛХ.

Сведения о здоровье детей, рожденных женщинами после лечения ЛХ, в литературе весьма ограничены. Большинство относительно редких сообщений о количестве рожденных детей [2–4] не сопровождаются сведениями о выборке пациентов, а состояние здоровья родившихся детей оценивалось только при рождении. Кроме того, исследованные когорты значительно ограничены количественно.

**Цель исследования** – оценить состояние здоровья детей, родившихся у женщин после лучевого, химио- и химиолучевого лечения ЛХ.

#### Материал и методы

С целью исключения непосредственного влияния цитостатиков на развитие плода и течение беремен-

ности в исследование включены только женщины, беременность у которых наступила после окончания лечения. Этому критерию соответствовало 340 женщин, получивших лечение ЛХ в МРНЦ, имевших впоследствии беременность, завершившиеся родами. Женщины во время лечения ЛХ были в возрасте от 14 до 35 лет (медиана – 20 лет). Противоопухолевое лечение осуществлялось в промежутке времени с 1970 по 2011 г. в соответствии с методами, применявшимися в течение определенных методологических этапов лечения. Распределение женщин в соответствии со стадией ЛХ и программой лечения представлено в табл. 1. Ранние стадии ЛХ (I, II) диагностированы у 241 (70,9 %), поздние (III, IV) – у 99 (29,1 %) пациенток. Симптомы интоксикации были у 110 (32 %) больных.

Гормональная защита яичников в процессе химиотерапии (ХТ) не проводилась.

Лечение пациенток состояло из лучевой (ЛТ), ХТ и химиолучевой (ХЛТ) терапии.

Только ЛТ (1970–1978 гг.) получили 77 женщин: облучение в суммарной очаговой дозе (СОД) 40 Гр лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки (при отсутствии спленэктомии; селезенка удалена у 18 (24,3 %) пациенток). Кроме этого, у 15 больных в СОД 20–40 Гр облучены лимфатические области ниже диафрагмы: у 9 пациенток – парааортальная, у 5 – пахово-подвздошные с одной (3 человека) или с двух (2 человека) сторон; экстранодальные очаги (кости таза) – у 2 человек. ЛТ была дополнена введением винбластина по 10 мг 1 раз в 10–14 дней в течение 6–24 мес у 24 (32,4 %) пациенток.

Таблица 1. Распределение женщин в зависимости от проведенной терапии и стадии ЛХ

Программа лечения	Число женщин							Итого
	Стадии ЛХ							
	IA	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	
ЛТ 40 Гр ± Vb	4	36	20	5	9	3	—	77
ХТ COPP + ЛТ 40 Гр	19	106	39	10	12	21	17	224
ХТ ABVD + ЛТ 20–30 Гр	—	10	2	5	—	—	1	18
ХТ BEACOPP + ЛТ 20–30 Гр	—	—	—	1	—	2	4	7
ХТ COPP, CEP, COPP/ABV, CHOP + ЛТ 20–30 Гр	—	3	2	2	—	1	—	8
ХТ COPP, BEACOPP	—	—	—	—	—	2	4	6
<b>Всего</b>	<b>23</b>	<b>155</b>	<b>63</b>	<b>23</b>	<b>21</b>	<b>29</b>	<b>26</b>	<b>340</b>

**Примечание.** Vb – винбластин; COPP – циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон; ABVD – доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; BEACOPP – блеомицин, вепезид, доксорубицин, циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон; CEP – белустин, вепезид, преднизолон; COPP/ABV – циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон, доксорубицин, блеомицин, винбластин; CHOP – циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон.

Комбинированное химиолучевое лечение получили 253 пациентки. Из них 224 проводилась (1978–1998 гг.) ХТ по схемам COPP/CVPP (от 1 до 12 циклов, медиана – 4 цикла) с последующим облучением лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки (спленэктомия – 4 (1,8 %) человека) в СОД 40 Гр, дополненным облучением в СОД 20–40 Гр парааортальной области (12 человек), пахово-подвздошной с одной стороны (1 человек), экстранодальных очагов (тотальное облучение одного легкого – 10 человек, костей таза – 1 человек). Двадцати девяти женщинам ХТ проводилась по схемам ABVD, BEACOPP, COPP/ABV, COPP, CHOP, CEP с последующим облучением очагов поражения лимфатических областей и отдельных смежных лимфатических зон выше диафрагмы в уменьшенных СОД – 20–30 Гр (1999–2011 гг.). Кроме того, у 5 пациенток облучены парааортальная область, у 2 – экстранодальные очаги (одно легкое тотально – 1 человек, оба легких тотально – 1 человек).

Шесть женщин получили только ХТ по схемам COPP (5 человек), BEACOPP (1 человек).

ЛТ проводилась на гамма-терапевтических установках в традиционном режиме фракционирования дозы облучения, 5 раз в неделю, через противоположные поля.

Разовая очаговая доза при облучении лимфатических областей, костей – 1,8–2,0 Гр, при облучении легкого – 1,0 Гр. СОД в лимфатических областях составляла 20–40 Гр, в костях – 40 Гр, в одном легком – 18 Гр, обоих легких – 14–16 Гр.

В первой ремиссии ЛХ находилось 328 женщин, 12 имели до беременности рецидив ЛХ и получали различные варианты противорецидивного лечения.

Сбор информации о состоянии здоровья родившихся детей проводился путем опроса матерей с помощью анкет, с использованием выписок из первич-

ной медицинской документации по месту жительства. В вопросах были отражены сроки родов после лечения ЛХ, возраст женщин ко времени родов, рост, масса тела, врожденная и наследственная патология у детей, наличие ЛХ.

### Результаты

Большинство женщин – 188 (55,4 %) человек – имели первую, после лечения ЛХ, беременность в промежутке от 1 до 3 лет; 73 (21,4 %) человека – через 4–5 лет, 79 (23,2 %) человек – через 6–17 лет. Возраст женщин ко времени первых родов составил от 18 до 38 лет (медиана – 24 года).

Беременность завершилась родами у 338 женщин. Одни роды были у 276 (81,6 %), двое – у 57 (16,9 %), трое – у 4 (1,2 %), четверо – у 1 (0,3 %) женщины. У 5 (1,2 %) женщин родились двойни. Общее количество родов – 406. Самостоятельных родов было 380 (93,6 %), родоразрешение оперативным путем выполнено у 26 (6,4 %) женщин.

У 2 женщин беременность прервана: у первой – на 22-й неделе из-за патологии плода (синдром Денди-Уокера), у 2-й – на 11-й неделе из-за внутриутробной гибели плода вследствие патологии мочеполовой системы (синдром Prune Belly).

Родилось 411 детей. Трое родились в 2 семьях, в которых лечение ЛХ получили оба родителя. Мальчиков было 195 (47 %), девочек – 216 (53 %). Двое были мертворожденными (1 вследствие травмы матери). В течение первых нескольких часов или дней после рождения умерло 5 детей. Причинами смерти явились: отек головного мозга (1 человек), легочно-сердечная недостаточность (2 человека, в 1 случае у женщины с преждевременными родами), не связанная с родами травма (1 человек), нежизнеспособность плода (1 человек, микроцефалия, на 8-м месяце беременности).

Доношенными были 387 (94 %) детей.

Число родившихся детей в зависимости от программы лечения ЛХ их матерей представлено в табл. 2.

**Таблица 2.** Число детей, родившихся у женщин после различных программ лечения ЛХ

Программа лечения	Число		
	женщины	дети	двойни
ЛТ 40 Гр	77	95	3
ХЛТ: ХТ СОРР + ЛТ 40 Гр	224	275	1
ХЛТ: ХТ АВВД, ВЕАСОРР, СОРР/АВВ и др. + ЛТ 30–20 Гр	31	35	1
ХТ СОРР, ВЕАСОРР	6	6	0
<i>Всего</i>	<i>338</i>	<i>411</i>	<i>5</i>

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

Физические характеристики детей в зависимости от программы лечения ЛХ их матерей представлены в табл. 3.

При рождении у 10 детей выявлена следующая патология: микроцефалия – 2 человека, гидроцефалия – 1 человек, порок сердца – 3 человека, расщелина верхней губы – 1 человек, множественные экзостозы костей – 1 человек, фимоз – 1 человек, гипотрофия мышц руки – 1 человек.

Помимо данных, полученных о детях при рождении, нами собраны сведения о состоянии их здоровья в процессе жизни. Период наблюдения составил до 40 лет (медиана – 12 лет) (табл. 4).

В процессе жизни у 15 человек выявлены относительно редко встречающиеся патологии: гипотиреоз – 1 человек, дисплазия тазобедренного сустава – 1 человек, мезенхимома плечевой кости – 1 человек, ЛХ – 3 че-

ловека, тромбоцитопатия – 1 человек, фиброзная дисплазия кости – 1 человек, сенсорная тугоухость – 2 человека в одной семье; тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (заболевание, сцепленное с X-хромосомой) – 2 человека в одной семье, агенезия почки – 1 человек, удвоение почки – 1 человек, эндометриоз – 1 человек.

**Таблица 4.** Длительность наблюдения за детьми, родившимися у женщин после лечения ЛХ

Продолжительность наблюдения (лет)	Число детей
0 <sup>1</sup>	411
от 0 до 5	334
от 0 до 10	225
от 0 до 15	129
от 0 до 20	95
от 0 до 30	63
от 0 до 40	16

<sup>1</sup>Наблюдались при рождении.

При ретроспективной оценке полученных данных к врожденным заболеваниям отнесены: микроцефалия – 2, гидроцефалия – 1, порок сердца – 3, расщелина верхней губы – 1, множественные экзостозы костей – 1, агенезия почки – 1, удвоение почки – 1, гипотрофия мышц руки – 1, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность – 2, дисплазия тазобедренного сустава – 1, сенсорная тугоухость – 2, фимоз – 1. С учетом 2 случаев прерывания беременности общее количество врожденных патологий составило 19 (4,6 %) случаев из 411 наблюдений.

Зарегистрированы следующие наследственные заболевания: расщелина верхней губы – 1 человек, экзостозная хондродисплазия – 1 человек, множественные экзостозы кости – 1 человек, гипотрофия мышц ру-

**Таблица 3.** Масса тела и рост новорожденных детей<sup>1</sup> в зависимости от различных программ лечения матерей

Программа лечения матерей	Пол детей	Число детей	Масса, кг (медиана)	Рост, см (медиана)
ЛТ 40 Гр	женский	47	2,5–3,9 (3,0)	48–54 (50)
	мужской	42	2,4–4,3 (3,5)	47–57 (53)
ХТ СОРР + ЛТ 40 Гр	женский	145	2,8–4,4 (3,5)	46–55 (52)
	мужской	128	2,2–4,6 (3,6)	48–58 (53)
ХТ АВВД, ВЕАСОРР, СОРР/АВВ и др. + ЛТ 30–20 Гр	женский	15	3,0–4,2 (3,3)	49–56 (52)
	мужской	13	2,2–4,6 (3,6)	47–54 (53)
ХТ СОРР, ВЕАСОРР	женский	4	2,8–3,4 (3,2)	46–52 (50)
	мужской	2	3,0; 3,1	50; 48

<sup>1</sup>Кроме двоен.

ки – 1 человек, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность – 2 человека (мальчики) в одной семье, сенсорная тугоухость – 2 человека (девочки) в одной семье, наследственная тромбоцитопатия – 1 человек. Множественные экзостозы костей и тромбоцитопатия были в анамнезе у отцов.

Сведения о врожденной и/или наследственной патологии приведены в табл. 5.

Как следует из представленных данных, женщины, у детей которых выявлена врожденная и/или наследственная патология, ко времени родов были в возрасте до 35 лет. Период времени между лечением ЛХ и родами составил от 1 до 13 лет (медиана – 5 лет). Программы лечения матерей были различными.

В соответствии с анкетными данными, полученными в процессе жизни, установлено, что физическое состояние, психический статус, частота и характер перенесенных заболеваний детей, не имевших врожденной и/или наследственной патологии, не имели каких-либо особенностей.

Большинство детей посещало обычные дошкольные учреждения. Школьное образование получили все дети соответствующего возраста. Существенного отставания в физическом и психическом развитии не отмечено, исключение составляют 2 детей с замедленным развитием речи (устойчивая речь сформировалась к 3- и 5-летнему возрасту соответственно).

В течение времени наблюдения умерло 5 человек: вследствие пневмоцистной пневмонии (осложнение тяжелой комбинированной иммунной недостаточности) в возрасте 5 месяцев – 1; от сепсиса (ребенок с микроцефалией) в возрасте 1,5 лет – 1; от цирроза печени в возрасте 29 лет – 1; вследствие суицидальных действий в возрасте 27 лет и 31 года – 2 человека.

Второе поколение составило 23 человека, одна пара из которых – двойня (девочка и мальчик). Период получения сведений о состоянии здоровья этих детей – от 1 мес до 12 лет. Врожденная патология – крипторхизм – выявлена у 1 (4,3 %) человека. У 1 ребенка развилась эпилепсия.

Таблица 5. Врожденная и/или наследственная патология у детей и плодов

Патология	Возраст матери к родам (лет)	Срок родов после лечения ЛХ (лет)	Программа лечения ЛХ <sup>1</sup>
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	22 28	3 9	ABVD (5) + ЛТ очагов
Патология мочеполовой системы	30	3	BEACOPP (6)
Синдром Денди–Уокера	26	5	COPP/ABV (5) + ЛТ очагов
Расщелина верхней губы	32	7	COPP (6) + ЛТ-РП + п/а
Агенезия почки	23	5	COPP (4) + ЛТ-РП
Удвоение почки	25	6	COPP (6) + ЛТ-РП
Наследственная тромбоцитопатия	23	5	COPP (1) + ЛТ-РП
Дисплазия тазобедренного сустава	22	5	COPP (1) + ЛТ-РП
Врожденный порок сердца	27	4	COPP (6) + ЛТ-РП + п/а
Врожденный порок сердца	22	4	ЛТ-РП + Vb
Врожденный порок сердца	23	6	COPP (6) + ЛТ-РП
Полиоссальная форма фиброзной дисплазии кости	29	5	COPP (5) + ЛТ очагов
Множественные экзостозы кости	24	4	COPP (3) + ЛТ-РП
Фимоз	34	13	ЛТ-РП + Vb
Гидроцефалия	24	1	COPP (3) + ЛТ-РП
Микроцефалия	25	1	COPP (3) + ЛТ-РП
Микроцефалия	24	1	Различные варианты ХЛТ
Сенсорная тугоухость	16 26	1 10	ЛТ-РП
Гипотрофия мышц руки	18	2	COPP (1) + ЛТ-РП

**Примечание.** <sup>1</sup> – (n) – количество циклов ХТ по соответствующим схемам; РП – радикальная программа ЛТ, облучение лимфатических областей выше диафрагмы ± селезенка в СОД 40 Гр; п/а – парааортальная область; Vb – винбластин.

### Обсуждение

Возможное влияние ЛХ и химиолучевого лечения на состояние потомства представляет важную проблему с тех самых пор, как стало возможным излечение от этого заболевания.

Несмотря на то, что по мере увеличения баз данных исследователей росло и число детей, у которых оценивалось состояние здоровья, число соответствующих публикаций в силу определенных методологических трудностей все еще относительно невелико.

В одной из первых публикаций, работе Г.Д. Байсоголова и соавт. [5], описано состояние здоровья 36 детей непосредственно после родов у 33 женщин, получивших ЛТ в объеме воздействия на лимфатические коллекторы выше диафрагмы и селезенку, с подведением СОД облучения 40 Гр. Авторы пришли к заключению, что здоровье детей не имело каких-либо особенностей. Такой же вывод последовал в результате работы В.Л. Madsen et al. [6], исследовавших состояние здоровья 36 новорожденных у 18 женщин после ЛТ на лимфатические коллекторы выше диафрагмы и парааортальную зону с подведением СОД 40 Гр по поводу ЛХ. По данным И.В. Пыловой [7], беременности 58 пациенток после комбинированной терапии ЛХ завершились рождением 57 детей, не имевших врожденной патологии, и в 1 случае — с анэнцефалией. Этот ребенок был представителем единственной двойни.

А.Ж. Swerdlow et al. [8] проанализировали сведения о состоянии здоровья 49 детей, родившихся от 11 мужчин и у 16 женщин, получивших ЛТ и ХЛТ по поводу ЛХ в госпитале Mount Vernon (London) в период с 1970 по 1991 г. Учитывая, что около половины этих пациентов получили ХТ, авторы сочли необходимым оценить потенциально мутагенный эффект цитостатиков, исследовав хромосомный статус детей. Частота каких-либо отклонений от нормального уровня здоровья и аномалий хромосом детей не превышала таковую в обычной популяции, однако из-за малого числа детей исследователи воздержались от определенных выводов. Эти авторы обратили также внимание на более высокую по сравнению с популяционной частоту рождения близнецов, отнеся это к повышению активности питуитарного гонадотропина.

Сведения о большей частоте многоплодной беременности у больных ЛХ представлены Р.Г. Шмаковым [2] (7 (7,3 %) из 96 беременностей), причем частота рождения близнецов была обратно пропорциональной периоду времени между окончанием химиолучевого лечения ЛХ и зачатием ребенка. Оценивая другие аспекты проблемы, автор установил, что физическое развитие детей, частота врожденной и приобретенной патологии новорожденных у матерей с ЛХ не отличались от таковых в обычной популяции. К такому же выводу пришла Т.Д. Комова [9].

Частота рождения близнецов — 5 (1,2 %) на 408 беременностей — в нашем исследовании, в отличие от других авторов [2, 8], оказалась идентичной популяцион-

ной. Такое различие может быть связано с большим размером исследованной нами группы пациентов.

Нами оценено состояние здоровья наибольшего из опубликованных к настоящему времени контингента детей, родившихся у женщин, получивших лечение ЛХ.

Непосредственное влияние цитостатиков на плод хорошо изучено на животных моделях. У животных подобные повреждения ДНК вследствие воздействия цитостатиков в гонадотоксичных дозах коррелировали с повышением вероятности развития патологии беременности и рождения детенышей с аномалиями развития [10].

Повышенная восприимчивость плода к тератогенным воздействиям в I триместре беременности является, по единодушному мнению исследователей, основанием для исключения применения ХТ.

В нашей работе возможность непосредственного влияния цитостатиков на плод исключена, так как ХТ во время беременности не проводилась ни одной из включенных в исследование женщин.

Непосредственный интерес относительно возможного влияния лечения больных ЛХ женщин на их потомство представляют врожденные и наследственные пороки развития, встречающиеся у детей, родившихся после лечения их матерей.

Возможность формирования у плода врожденной патологии связана с тем, что у больных матерей с сохранившейся после лечения ЛХ функцией яичников репарационные процессы в ооцитах позволяют клеткам с приобретенными мутациями остаться в живых [10].

Врожденные пороки развития — группа патологических состояний, включающая аномалии органов и систем различной этиологии: генетической, воздействия факторов окружающей среды и многофакторной. Этиология большинства врожденных пороков развития — мультифакторная.

Врожденные пороки представляют серьезную проблему, занимая 8 % в структуре причин смертности новорожденных в течение первых 28 дней жизни [11].

Причины около половины врожденных нарушений развития неизвестны, а риск их повторения у потомства минимален. Исключительно генетическая причина обуславливает развитие около 20 % пороков развития. Приблизительно для 20 % аномалий характерно сочетание не критических генетических дефектов и факторов риска окружающей среды. Непосредственно с воздействием окружающей среды связано только около 10 % аномалий развития [12, 13].

Частота врожденных пороков, как правило, не превышает 20 случаев на 1000 живорожденных детей. Так, по данным К.О. Лазаревой [14], эта частота среди детей Ростовской области составила 15,3 на 1000 живорожденных. Суммарная частота врожденных пороков среди новорожденных и плодов в Краснодарском крае оказалась приблизительно такой же — 19,8 на 1000 [15].

В нашем исследовании частота врожденных пороков составила 19 на 411 (при пересчете на 1000 ново-



рожденных и плодов – 45,4). Сопоставление полученных нами данных с частотой врожденных пороков в общей популяции проблематично, так как число детей, родившихся у женщин после лечения ЛХ, недостаточно велико для проведения этой оценки. Кроме того, ряд пороков развития встречается довольно редко. Так, частота синдрома Денди–Уокера составляет 1:25 000–30 000 [16], нейросенсорной тугоухости – 1:100 000–200 000 [17], врожденной расщелины верхней губы и/или неба – 1:1000 [17], микроцефалии – 2:10 000 [18], гидроцефалии – 0,2–4:1000 [18], односторонней агенезии почки – 1:1000 [17], тяжелой комбинированной иммунной недостаточности – 1:250 000 [19], синдрома Prune Belly – 1:45 000 [20]. Чаще встречаются: удвоение почки – 1:130 [17], врожденные пороки сердца – 1:100 [21].

Исходя из того, что мы рассматриваем проблему качества потомства женщин, получивших лечение по поводу ЛХ, определенный интерес представляет частота заболевания ЛХ у их детей.

К настоящему времени считается, что ЛХ не является четко генетически обусловленным и наследуемым опухолевым заболеванием. Вместе с тем генетическая предрасположенность к ЛХ подтверждается как случаями «семейной» заболеваемости, так и открытием все возрастающего количества специфических генов. Описано возникновение ЛХ в I, II и III поколениях [22], в которых повышена также частота других гематологических и солидных опухолей [23]. Гаплотипы лейкоцитарного антигена человека у больных ЛХ, другими гематологическими, солидными опухолями могут совпадать, передаваться потомству [24]. Риск возникновения ЛХ у обоих однояйцевых близнецов в 100 раз превышает таковой у разнояйцевых, указывая на то, что наличие одинакового определенного генотипа имеет гораздо большее значение для развития ЛХ, чем общие условия внешней среды [25]. В когортных исследованиях устойчиво отмечается наличие 3–7-кратного риска возникновения ЛХ среди I поколения детей больных ЛХ, а также случаи других гематологических «семейных» опухолей [26, 27]. Изучение данных популяционных и семейных регистров, наименее подверженных системным отклонениям, дает аналогичные результаты [28]. Показано, что риск возникновения ЛХ среди братьев и сестер, родившихся от больного ЛХ, выше, чем был у их родителей, а ЛХ регистрируется в более раннем возрасте [29]. Кроме того, у них чаще выявляются другие лимфомы, особенно крупноклеточная диффузная лимфома, а также солидные опухоли, аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз и др.) [30, 31]. В качестве возможной генетической подоплеки возникновения ЛХ рассматривается район

генов комплекса гистосовместимости в 6-й хромосоме и целый ряд генов, кодирующих различные цитокины. Кроме того, в одном из исследований, проведенном у членов 44 семей с повышенным риском возникновения ЛХ, показана связь ЛХ с рецессивным наследованием с участием хромосом 2, 4p, 4q, 7, 11 и 17 [32].

В нашем исследовании ЛХ развилась у 3 человек I поколения в возрасте 21, 23, 25 лет, родившихся от матерей, получивших химиолучевое лечение ЛХ.

Кроме того, мы располагаем собственными данными о случаях «семейной» ЛХ, полученными в течение периода с 1970 по 2011 г. среди 4000 первичных больных ЛХ. Сведения о количестве семей, в которых ЛХ диагностирована более чем у 1 члена семьи, степени их родства представлены в табл. 6.

Обращает на себя внимание находящаяся под нашим наблюдением 1 семья, в которой ЛХ болела мать, ее сын, дочь сына. Следует отметить, что заболевание ЛХ детей выявлено до лечения ЛХ родителей.

Таблица 6. «Семейная» ЛХ

Категории семей	Степень родства	Количество семей
Развитие у ребенка ЛХ до лечения ЛХ родителя	Отец – сын	2
	Отец – дочь	2
	Бабушка – внучка	1
	Мать – сын	4
	Мать – дочь	6
	Мать – сын – дочь сына	2
Развитие у ребенка ЛХ после лечения родителя	Мать – дочь	3
Развитие ЛХ у ребенка, родители которого не болели ЛХ	Братья, 2 человека	1
	Братья и сестры, 6 человек	3
<i>Всего семей</i>		<i>24</i>

### Заключение

Таким образом, к настоящему времени может быть сделано заключение, что у женщин, получивших лечение ЛХ, здоровыми рождается большинство детей. Вместе с тем требуется дальнейшее накопление данных о состоянии здоровья детей с учетом различных вариантов лечения их матерей – схем ХТ, объемов облучения. Учитывая литературные и собственные данные, следует принимать во внимание повышенный риск развития ЛХ у детей, родившихся как до установления диагноза ЛХ у одного из родителей, так и после лечения ЛХ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шахтарина С.В. Лучевое, полихимио-лучевое, лекарственное лечение первичных форм лимфогранулематоза I–IV стадий. Дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 1995.
2. Шмаков Р.Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
3. Balcewicz-Sablinska K., Ciesluk S., Kopee I. et al. Analysis of pregnancy, labor, child development and disease course in women with Hodgkin's disease. *Acta Haematol Pol* 1990;21(1):72–80.
4. Janov A.J., Anderson J., Cella D.F. et al. Pregnancy outcome in survivors of advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1992;70(3):688–92.
5. Байсоголов Г.Д., Шишкин И.П., Щелконогова Л.Н. Течение беременности и состояние родившихся детей у больных, леченных по поводу лимфогранулематоза. *Мед радиол* 1985;5:35–7.
6. Madsen B.L., Guidice L., Donaldson S.S. Radiation-induced premature menopause: a misconception. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1461–4.
7. Пылова И.В. Репродуктивная функция у женщин, больных лимфомой Ходжкина. Влияние беременности и родов на течение заболевания. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
8. Swerdlow A.J., Jacobs P.A., Marks A. et al. Fertility, reproductive outcomes, and health of offspring of patients treated for Hodgkin's disease: an investigation including chromosome examinations. *Br J Cancer* 1996;74(2):291–6.
9. Комова Т.Д. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с лимфомой Ходжкина в ремиссии. Дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2009.
10. Arnon J., Meirou D., Lewis-Roness H. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Human Reprod Update* 2001;7:394–403.
11. ВОЗ, информационный бюллетень № 370, октябрь 2012 г.
12. Бочков Н.П., Рослова Т.А., Якушина И.И. Медико-генетическое консультирование по поводу мутагенных и тератогенных воздействий. *Мед генетика* 2009;79:3–8.
13. Ромеро Р., Пилу Д., Дженти Ф. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода: пер. с англ. М.: Медицина, 1994.
14. Лазарева К.О. Частота и структура врожденных пороков развития у новорожденных Ростовской области и факторы их формирования. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2007.
15. Панкова Е.Е. Эпидемиология врожденных пороков развития в Краснодарском крае. Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009.
16. Osenbach R.K., Menezes A.H. Diagnosis and management of the Dandy-Walker malformation: 30 years of experience. *Pediatr Neurosurg* 1992;18(4):179–89.
17. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.В., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996. 416 с.
18. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-лицевой области. М., 1999.
19. Moise A., Nedelcu F.D., Toader M.A. et al. Primary immunodeficiencies of the B lymphocyte. *J Med Life* 2010;3(1):60–3.
20. Tonni G., Ida V., Alessandro V., Bonasoni M.P. Prune-belly syndrome: case series and review of the literature regarding early prenatal diagnosis, epidemiology, genetic factors, treatment, and prognosis. *Fetal Pediatr Pathol* 2013;31(1):13–24.
21. Hoffman J. *Essential Cardiology: Principles and Practice*. Totowa NJ: Humana Press, 2005.
22. Lin A.Y., Kingma D.W., Lennette E.T. et al. Epstein-Barr virus and familial Hodgkin's disease. *Blood* 1996;88(8):3160–5.
23. Goldin L.R., Pfeiffer R.M., Gridley G. et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004;100:1902–8.
24. Chakravarti A., Halloran S.L., Bale S.J. et al. Etiological heterogeneity in Hodgkin's disease: HLA linked and unlinked determinants of susceptibility independent of histological concordance. *Genet Epidemiol* 1986;3(6):407–15.
25. Mack T.M., Cozen W., Shibata D.K. et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995;332:413–8.
26. Brown J.R., Neuberger D., Phillips K. et al. Prevalence of familial malignancy in a prospectively screened cohort of patients with lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 2008;143(3):361–8.
27. Hemminki K., Czene K. Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer Database. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002;11:1638–44.
28. Casey R., Brennan P., Becker N. et al. Influence of familial cancer history on lymphoid neoplasms risk validated in the large European case-control study epilymph. *Eur J Cancer* 2006;42(15):2570–6.
29. Altieri A., Hemminki K. The familial risk of Hodgkin's lymphoma ranks among the highest in the Swedish Family-Cancer Database. *Leukemia* 2006;20(11):2062–3.
30. Goldin L.R., Bjorkholm M., Kristinsson S.Y. et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2009;146(1):91–4.
31. Landgren O., Kerstann K.F., Gridley G. et al. Familial clustering of Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis. *J Natl Cancer Ins* 2005;97(7):543–4.
32. Goldin L.R., McMaster M.L., Ter-Minassian M. et al. A genome screen of families at high risk for Hodgkin lymphoma: evidence for a susceptibility gene on chromosome 4. *J Med Genet* 2005;42:595–601.