

Татьяна Дмитриевна Комова¹, Роман Георгиевич Шмаков¹,
Елена Андреевна Демина²

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

¹ Отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском ФГУ
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова
Росмедтехнологий (117513, РФ, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4)

² Отделение химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 117513, РФ, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Росмедтехнологий, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, Комова Татьяна Дмитриевна;
e-mail: takomova@ya.ru

В целях изучения исходов беременности и родов у женщин с лимфомой Ходжкина при современной терапии этого заболевания проведено проспективное и ретроспективное исследование, в ходе которого с 1986 по 2005 г. осуществлялось наблюдение за 70 беременными с лимфомой Ходжкина и их новорожденными. В длительной ремиссии после комплексной терапии лимфомы Ходжкина находились 62 женщины; 11 женщин зачали во время активной фазы лимфомы Ходжкина. Самопроизвольного прерывания данной беременности не было ни у одной женщины, прерывание беременности произведено у 6. Наиболее частым осложнением беременности была вирусно-бактериальная инфекция. Родились 68 детей, из них 4 двойни. При анализе физического развития и частоты формирования врожденной патологии у этих новорожденных отличия от новорожденных в общей популяции не выявлены. На основании полученных данных авторы делают следующие выводы. При выявлении активной фазы лимфомы Ходжкина в I триместре вопрос о прерывании беременности необходимо решать совместно с онкологами. Во II и в III триместрах у женщин с активной фазой ЛХ, настаивающих на сохранении беременности, возможно лечение химиопрепаратами, не проникающими через плацентарный барьер и не оказывающими выраженное мутагенное воздействие. Однако сразу после родов необходимо прерывать лактацию и начать лечение лимфомы Ходжкина. Целесообразно рекомендовать женщине наступление беременности после стойкой ремиссии, наблюдающейся в течение 3—5 лет. Этот период необходим для полноценного восстановления.

Ключевые слова: беременность, лимфома Ходжкина.

По данным S. L. Glaser [11], лимфома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее частых онкологических заболеваний у женщин в возрасте от 15 до 24 лет. Необходим пересмотр ряда вопросов по сохранению и ведению беременности при ЛХ как в стадии ремиссии, так и в активной фазе. Основаниями для этого являются совершенно новые подходы к лечению ЛХ, которые принципиально изменили прогноз заболевания.

Проблема сохранения беременности у онкологических больных до сих пор не решена. Долгое время считалось, что беременность отягощает течение ЛХ [14; 15].

Первый анализ течения ЛХ при сочетании с беременностью выполнен еще в середине 60-х гг. XX в. R. M. Barry и соавт. [7]. Эти авторы проанализировали течение ЛХ у 347 женщин в возрасте от 18 до 40 лет за период с 1910 по 1960 г. Они показали, что при ЛХ общая продолжительность жизни как в группе беременных, так и в группе небеременных женщин одинакова и составляет 90 мес.

Возможны 3 варианта сочетания ЛХ с беременностью: 1) во время беременности ЛХ выявлена впервые; 2) во время беременности развился рецидив заболевания; 3) беременность наступила во время ремиссии ЛХ. Еще в 1952 г. H. L. Stewart и R. W. Montoro показали, что ЛХ в ремиссии не влияет на течение беременности, родов и послеродового периода [15]. Эти данные были под-

тверждены М. М. Шехтманом [4], который также указал, что беременность и роды при ЛХ в стадии ремиссии протекают без осложнений. Однако не все врачи женских консультаций и родильных домов в настоящее время готовы к ведению беременности и родов у женщин, излеченных от злокачественных заболеваний, и, как правило, настаивают на прерывании беременности. А это крайне неблагоприятно влияет на психологическое состояние пациенток и значительно ухудшает качество их жизни.

При впервые выявленной ЛХ и рецидиве заболевания вопрос о сохранении беременности остается по-прежнему не решенным. До сих пор в отечественной медицинской литературе существует мнение, что в случае диагностики ЛХ во время беременности необходимо ее экстренное прерывание [3; 4]. Появление в последние годы новых программ лечения, включающих препараты, которые не проникают через плаценту, обусловило необходимость пересмотра этого мнения; при этом открываются новые перспективы для сохранения беременности. Как показал опыт зарубежных клиник, противоопухолевое лечение возможно во II и в III триместрах, когда уже произошла закладка всех органов плода [5; 6; 8; 13]. Результаты исследований свидетельствуют, что беременность не ухудшает прогноз заболевания, а некоторые виды полихимиотерапии (ПХТ) не влияют на здоровье новорожденных.

В работе обобщен многолетний совместный опыт акушеров-гинекологов и онкологов по ведению беременности, родов и послеродового периода у женщин с ЛХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У наблюдавшихся в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН с 1986 по 2005 г. 70 женщин с ЛХ в стадии ремиссии или в активной фазе прослежены ретроспективно (у 45) и проспективно (у 25) особенности течения беременности, родов и послеродового периода. Возраст женщин колебался от 19 до 39 лет и в среднем составил $25,3 \pm 1,3$ года. ЛХ диагностирована в детском и пубертатном возрасте (5—17 лет) у 28 (40%) пациенток. У остальных 42 (60%) пациенток болезнь выявлена в возрасте старше 18 лет. До беременности эффективное лечение по поводу ЛХ (достижение ремиссии) получили 62 (88,5%) женщины. Из них у 3 (4,8%) на сроках 28, 34 и 36 нед беременности возник рецидив заболевания. Впервые заболевание диагностировано во время беременности у 8 (11,5%) женщин.

Первобеременных было 34, повторнобеременных 36, из них 20 — первородящие, 16 — повторнородящие. Из повторнородящих у 13 были одни роды, а у 3 — двое и трое родов. Среди повторнобеременных у 7 в анамнезе были один или несколько самопроизвольных выкидышей, у 20 — искусственные аборты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 62 женщин с ремиссией ЛХ у 12 (19,4%) беременность наступила менее чем через 3 года после выявления заболевания, у 30 (48,4%) — через 3—10 лет и у 20 (32,2%) — более чем через 10 лет. У 18 (29%) пациенток диагностирована I стадия заболевания, у 29 (46,8%) — II, у 12 (19,4%) — III, у 3 (4,8%) — IV. Спленэктомия выполнена 22 (35,4%) женщинам, 5 удалена опухоль средостения.

Перед проведением лучевой терапии на лимфатические коллекторы ниже диафрагмы для защиты яичников от повреждающего лучевого воздействия 8 женщинам выполнена овариопексия.

У 9 (14,5%) из 62 пациенток, получавших противоопухолевое лечение, были различные травмы и переломы: лодыжки, плечевой кости, лучевой кости, поясничных позвонков, травма локтевого сустава и т. д. У одной женщины были повторные переломы.

Активная фаза ЛХ во время беременности выявлена у 11 женщин. ЛХ диагностирована впервые у 8 пациенток, у 3 из них беременность была прервана: у 2 — в I триместре и у одной — во II триместре. Из 3 пациенток с рецидивом ЛХ во время данной беременности у одной произведен искусственный аборт в I триместре.

Из 11 беременных с активной фазой ЛХ у 4 произведен искусственный аборт, 3 до родов не получали противоопухолевого лечения, 4 женщинам проводилась химиотерапия во II или в III триместре. Они получали химиотерапию по схеме ABVD (доксорубин 25 мг/м² в 1-й и 14-й дни в/в, блеомицин 10 мг/м² в 1-й и 14-й дни в/в, винбластин 6 мг/м² в 1-й и 14-й дни в/в) во время беременности и продолжали лечение после родов. Схема ABVD — наиболее предпочтительная схема во время беременности.

Остальные 3 больные ЛХ в активной фазе были родоразрешены преждевременно и в дальнейшем проходили лечение в специализированном центре.

Из 70 наблюдаемых женщин у 64 беременность закончилась родами, 6 (8,6%) был сделан искусственный аборт: 2 — в ремиссии ЛХ, 4 — в активной фазе.

У 30 (47%) женщин беременность протекала без осложнений, а у 34 отмечались различные осложнения, чаще всего вирусно-бактериальная инфекция — у 25 (39%) беременных: у 15 (23,4%) — обострение герпетической инфекции, у 7 (10,9%) — гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита, у 3 (4,6%) — ОРВИ, гайморит и цистит. Следует отметить, что у 7 из 15 женщин наблюдалось рецидивирование герпетической инфекции от 2 до 7 раз в течение беременности, преимущественно у женщин с длительностью ремиссии ЛХ менее 3 лет.

Другим частым осложнением беременности была анемия, которая отмечалась у 20 (31,2%) пациенток. У 12 (18,7%) женщин наблюдалась угроза прерывания беременности, которая в большинстве случаев выявлялась только в одном из триместров, и только у 3 пациенток симптомы сохранялись во всех трех триместрах. Частота развития раннего токсикоза и гестоза составила 9,3 и 3,1% соответственно.

У 60 (93,7%) роды произошли в срок. У 4 они были преждевременными — на 34—36-й неделе в связи с необходимостью лечения ЛХ. Родоразрешены путем кесарева сечения 29 (45,3%) женщин. Показаниями к плановой операции у 24 пациенток явились анатомически узкий таз (у 4); первые роды в возрасте 30 лет в сочетании с отягощенным акушерским анамнезом (у 4); двойня (у 4); тазовое предлежание плода (у 3); крупный плод (у 2); рубец на матке после кесарева сечения (у одной); перелом позвонка (у одной) и сердечно-легочная недостаточность I—II степени (у одной). В связи с необходимостью начала

лечения ЛХ прооперированы 4 женщины. Кесарево сечение выполнено в экстренном порядке у 5 женщин: по поводу острой гипоксии плода — в 1 случае и слабости родовой деятельности — в 4. Единственным, но довольно частым осложнением операции была анемия I—II степени у 10 (34,4%) женщин. Средняя кровопотеря составила $625 \pm 25,3$ мл.

Роды через естественные родовые пути произошли у 35 (54,7%) женщин. Основными осложнениями в родах были первичная и вторичная слабость родовой деятельности у 7 (20%) женщин, острая гипоксия плода у 3 (8,5%), послеродовое кровотечение у одной, дефект плацентарной ткани у 3 (8,5%). В послеродовом периоде выявлялась анемия I и II степени у 10 (28,5%) женщин, у 3 (8,5%) — лохиометра, в связи с чем произведена вакуум-аспирация содержимого матки.

Следует отметить, что при ретроспективном обзоре наблюдений, проведенных до 2000 г., у 25 (65,8%) из 38 женщин в послеродовом периоде подавлялась лактация. В дальнейшем (уже в проспективном исследовании) наша тактика ведения таких больных изменилась, и лактация подавлялась только у женщин с активной фазой заболевания и необходимостью начала экстренного противоопухолевого лечения.

Всего родились 68 детей, из них 4 двойни, один ребенок из двойни с врожденным пороком развития (анэнцефалия) умер при рождении. Родился в срок 63 (92,6%) новорожденных, преждевременно — 5.

Средняя масса тела при рождении у доношенных новорожденных составила $3205,5 \pm 15,9$ г. В легкой асфиксии родились 15 (22%) детей (у двоих оценка по шкале Апгар составила 6 баллов, у 13 — 7 баллов), у остальных детей оценка состояния по шкале Апгар составила 8—9 баллов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Во время беременности существуют несколько факторов, препятствующих адекватному лечению женщин с ЛХ. Во-первых, ввиду того что беременность затрудняет полноценное обследование при впервые диагностируемой ЛХ, не всегда возможно 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 прервать беременность [16].

В последние годы пересмотрены показания к прерыванию беременности. Так, если заболевание выявляется во II или в III триместре, то возможно сохранение беременности. На поздних сроках беременности (III триместр) в отсутствие симптомов интоксикации, быстрого прогрессирования болезни и компрессионного синдрома мы придерживались выжидательной тактики и родоразрешение осуществляли на сроках, близких к физиологическим. Сразу после родов подавляли лактацию и начинали лечение ЛХ. В настоящее время большинство авторов считают возможным проводить химиотерапию во II—III триместрах беременности, когда произошла закладка всех органов плода, а некоторые — и в I триместре [5; 6; 9; 12].

Исследование проводилось в течение 20 лет, на протяжении которых менялись акушерская тактика по сохранению или прерыванию беременности, ее ведению, возможности противоопухолевого лечения. В ретроспективной части исследования всем женщинам рекомендовали прерывание беременности. Показаниями к нему служили не только активная фаза, но и сведения об ЛХ в анамнезе. В проспективной части исследования на протяжении последних 5 лет из 25 беременностей не было прервано ни одной. Все это стало возможно благодаря совместно накопленному опыту акушеров-гинекологов и онкологов по ведению беременности у больных ЛХ, а также более широкому применению химиопрепаратов, не проникающих через плацентарный барьер.

В данном исследовании при впервые диагностируемой ЛХ во время беременности прерывание произведено у 3 из 8 женщин. Следует отметить, что все случаи прерывания беременности у женщин с активной фазой заболевания выполнены до 2000 г. Прерывание беременности в стадии стойкой ремиссии осуществлено лишь у 2 (3,2%) женщин: в одном случае — по собственному желанию, в другом — по рекомендации лечащего врача.

Наиболее сложны и неоднозначны для принятия решения о тактике ведения больной были ситуации, при которых болезнь выявлялась во II триместре беременности. Если женщина настаивала на сохранении беременности, то для адекватной терапии ЛХ выбирали химиопрепараты, не проникающие через плацентарный барьер (антрациклины, алкалоиды — винкристин, винбластин), и прерывали лечение за 3 нед до планируемых родов в связи с миелосупрессивным воздействием химиопрепаратов на кроветворную систему матери и плода.

Согласно данным литературы и результатам исследований, выполненных в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, большая часть рецидивов ЛХ приходится на первые 2—3 года после окончания лечения, поэтому мы рекомендуем оптимальные сроки планирования беременности в период ремиссии ЛХ через 3—5 лет после окончания лечения. Данный срок также необходим для восстановления активности иммунной, эндокринной и других систем женщины.

Наиболее частой проблемой, с которой сталкивается акушер-гинеколог при ведении беременности у женщин, перенесших ЛХ, является более высокая частота развития как бактериальной, так и вирусной инфекции. Среди всей популяции онкологических больных реактивация герпетической инфекции чаще всего наблюдается у больных гемобластозами (ЛХ, неходжкинские лимфомы, лейкозы) [1]. Реактивация герпетической инфекции при гемобластозах обусловлена следствием самого заболевания и воздействием иммуносупрессивной терапии (ПХТ, лучевая терапия, кортикостероиды). Поэтому, несомненно, важной является разработка показаний к профилактике и лечению герпетических инфекций у данного контингента женщин. На фоне иммунодефицита частота развития бактериально-вирусной инфекции значительно увеличивается, а частота угрозы прерывания беременности и гестоза не повышается. Частота раннего токсикоза и гестоза у женщин с ЛХ составила 9,3 и 3,1% соответственно по сравнению с таковой у здоровых женщин (частота гестоза 6—12%, а у

беременных с другой экстрагенитальной патологией — 20—40%) [2].

В связи с тем что грудное вскармливание не влияет на течение ЛХ у матери, мы считаем, что единственным показанием к подавлению лактации является необходимость экстренного противоопухолевого лечения пациенток с активной фазой ЛХ.

При метаанализе 32 статей о состоянии здоровья новорожденных в 139 случаях применения ПХТ в I триместре выявлены 17% детей с пороками развития после применения монокимиотерапии и 25% детей после ПХТ [10]. Кроме того, некоторые химиопрепараты могут вызывать задержку развития плода, преждевременные роды и антенатальную гибель плода, а также миелосупрессию у матери и плода [17]. С 12 нед беременности органогенез, кроме головного мозга и гонад, завершен, поэтому с этого срока химиотерапия не ассоциируется с тератогенным воздействием. Имеются и другие работы, в частности [6], авторы которой провели оценку здоровья и уровня развития 84 новорожденных, родившихся у матерей с ЛХ, острым лейкозом, нехожджинскими лимфомами; 38 из этих женщин получали ПХТ в I триместре. При этом оценивали физическое здоровье, рост и развитие, гематологические, цитогенетические, неврологические, психологические нарушения, а также память и возникновение впоследствии онкологических заболеваний. Различия по данным показателям по сравнению с контрольной группой детей не выявлены [6]. По нашим данным, физическое развитие детей, родившихся у женщин, которые получали лечение по поводу ЛХ, было в пределах нормы, и они обладали хорошими адаптационными возможностями, несмотря на перенесенное матерями онкологическое заболевание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая высокую курательность ЛХ, отсутствие отрицательного влияния на течение беременности и родов, а также врожденной патологии у новорожденных, целесообразно отказаться от существовавшей до последнего времени тактики запрещения беременности и родов у женщин с ЛХ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волякова 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.
2. Ребегук С. И. Гестоз как причина материнской смертности в Красноярском крае // Пробл. беременности. — 2002. — № 6. — С. 88—89.
3. Халимова А. Х., Рыбалова Л. Ф., Дзюба В. В. Лимфогранулематоз и беременность // Пробл. беременности. — 2003. — № 7. — С. 74—77.
4. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М., 1999.
5. Anselmo A. P., Cavalieri E., Enrici R. M. Hodgkin's disease during pregnancy: diagnostic and therapeutic management // Fetal. Diagn. Ther. — 1999. — Vol. 14, N 2. — P. 102—105.
6. Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero // Haematologica. — 2001. — Vol. 86, N 6. — P. 624—628.
7. Barry R. M., Diamond H. D., Carver L. F. Influence of pregnancy on the course of Hodgkin's disease // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1962. — Vol. 84. — P. 445—454.
8. Bichel J. Hodgkin's disease and pregnancy // Acta. Radiol. — 1950. — Vol. 33. — P. 427—434.
9. Delmer A., Bauduer F., Ajchenbaum-Cymbalista F. Pregnancy and hematologic malignancies: a therapeutic approach // Bull. Cancer. — 1994. — Vol. 81. — P. 277—288.
10. Doll D. C., Ringenberg Q. S., Yarbrow J. W. Antineoplastic agents and pregnancy // Semin. Oncol. — 1989. — Vol. 16, N 5. — P. 337—346.
11. Glaser S. L. Reproductive factors in Hodgkin's disease in women: a review // Am. J. Epidemiol. — 1994. — Vol. 139, N 3. — P. 237—246.
12. Lishner M., Koren G. Cancer chemotherapy during pregnancy. Consortium of cancer in pregnancy evidence // Can. Fam. Physician. — 2001. — Vol. 47. — P. 41—42.
13. Okechukwu C. N., Ross J. Hodgkin's lymphoma in a pregnant patient with acquired immunodeficiency syndrome // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). — 1998. — Vol. 10, N 6. — P. 410—411.
14. Palacios Costa N., Chavanne F. C., Zebel Fernandez D. An de anteneo. — Buenos Aires, 1945.
15. Stewart H. L., Monto R. W. Hodgkin's disease and pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1952. — Vol. 63. — P. 570—578.
16. Yahalom J. Treatment options for Hodgkin's disease during pregnancy // Leuk. Lymphoma. — 1990. — Vol. 2. — P. 151—161.
17. Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy // Arch. Int. Med. — 1992. — Vol. 152, N 3. — P. 573—576.

Поступила 12.12.2007

*Tatiana Dmitrievna Komova¹, Roman Georgievich Shmakov¹,
Elena Andreyevna Demina²*

**CHARACTERISTICS OF PREGNANCY COURSE IN WOMEN
WITH HODGKIN'S DISEASE**

*¹ Department for Management of Pregnant Women at High Risk of Infection,
V. I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center,
Rosmedtechnologia (4, Academician Oparin st. Moscow, 117513,
Russian Federation)*

*² Hematology Malignancy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478,
Russian Federation)*

Address for correspondence: Komova Tatiana Dmitrievna, Department for Management of Pregnant Women at High Risk of Infection, V. I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center, Rosmedtechnologia, 4, Academic Oparin st., Moscow, 117513, Russian Federation;
e-mail: takomova@ya.ru

Prospective and retrospective study was performed in 70 pregnant women with Hodgkin's disease receiving conventional treatment and their newborns during 1986 to 2005 to assess pregnancy and delivery outcomes. Spontaneous abortions occurred in none and therapeutic abortions were made in 6 patients. Viral and bacterial infection was most common pregnancy complication. A total of 68 children were born including 4 twin pairs. Physical development and congenital defect rates of the newborns were similar to those in general population. Basing on these findings the authors made the following conclusions. If active Hodgkin's disease is diagnosed in the first trimester of pregnancy, decision on therapeutic abortion should be made after consultation with oncologists. During the second and third trimesters women with active Hodgkin's disease insisting on pregnancy preservation can receive chemotherapy with agents not overcoming placental barrier and free of marked mutagenic activity. However, such women should stop lactation and start treatment for Hodgkin's disease immediately after delivery. Women should be recommended to become pregnant after a sustained 3—5-year remission. This period is needed for adequate recovery.

Key words: pregnancy, Hodgkin's disease.
