

УДК 618-019	UDC 618-019
ОБЗОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА	REVIEW OF MANAGEMENT TACTICS FOR PREGNANT PATIENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA
Хананова Зарема Аскарбиевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Khananova Zarema Askarbiyevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Мкртычан Екатерина Александровна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Mkrtchan Ekaterina Alexandrovna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Тлехурай Анна Анатольевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Tlekhuray Anna Anatol'yevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Шаповалова Ольга Александровна – канд. мед. наук <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Shapovalova Olga Aleksandrovna – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Плетникова Светлана Юрьевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Pletnikova Svetlana Yurievna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Мищук Наталья Евгеньевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Mishchuk Natalya Evgenievna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
В статье освещены актуальные вопросы лечения лимфомы Ходжкина во время беременности. Обоснованы неблагоприятные эффекты химиотерапевтического лечения на плод во втором/третьем триместрах – низкая масса тела при рождении, задержка внутриутробного развития, преждевременные роды, мертворождение, нарушение функционального развития, умственная отсталость и снижение способности к обучению. Поздние проявления внутриутробного воздействия – нарушение роста, снижение неврологической и/или интеллектуальной функции, гонадной и репродуктивной функции, мутагенез зародышевой ткани и канцерогенез.	The article highlights current issues of Hodgkin lymphoma treatment during pregnancy. Adverse effects of chemotherapy on the fetus in the second/third trimesters are substantiated - low birth weight, intrauterine growth retardation, premature birth, stillbirth, impaired functional development, mental retardation and decreased learning ability. Late manifestations of intrauterine exposure are growth disorders, decreased neurological and/or intellectual function, gonadal and reproductive function, mutagenesis of germinal tissue and carcinogenesis.
Ключевые слова: ХОДЖКИНА ЛИМФОМА, БЕРЕМЕННОСТЬ, ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	Key words: HODGKIN'S LYMPHOMA, PREGNANCY

Введение

Классическая лимфома Ходжкина (сНЛ) составляет всего 10 % всех видов лимфом. Это один из наиболее распространенных типов лимфомы, диагностируемых во время беременности, потому что пик заболеваемости совпадает с женским репродуктивным возрастом. Лимфома Ходжкина (сНЛ) диагностируется примерно у 1:1000–1:6000 беременностей и составляет ≤ 3 % всех пациентов с сНЛ.

В статье рассмотрены клинические проявления и случаи лечения хронической ЛХ во время беременности, а также обосновано его влияние на развивающийся плод и родившегося ребенка.

Клинические проявления

Беременные пациенты с ЛХ проявляют себя так же, как и небеременные пациенты с ЛХ (например, безболезненная лимфаденопатия). Некоторые признаки и симптомы, вызванные ЛХ (усталость, одышка, анемия, тромбоцитопения), совпадают с общими признаками и симптомами, наблюдаемыми во время беременности, что может привести к задержке диагностики.

Ретроспективные серии случаев описали клиническую картину беременных женщин с ЛХ, схожими с результатами [1–5]. Одна из самых больших серий состояла из 48 женщин (медиана возраста – 26 лет) с 50 беременностями, возникшими во время активной ЛХ [2]. Диагноз ЛХ поставлен 12 пациенткам до зачатия, 10 – во время беременности и 27 – в течение девяти месяцев после родов или прерывания беременности. Проведено сопоставление случаев каждой беременной женщины и трех небеременных контрольных женщин с ЛХ.

Стадии заболевания ЛХ на момент постановки диагноза существенно не отличались от контрольной группы: I – 25 %; II – 46 %; III – 17 % и IV – 12 %.

Наличие симптомов (лихорадка, ночной пот или потеря веса, превышающие 10 % от массы тела), интенсивность зуда варьирует.

Диагноз ЛХ ставят на основании патологической оценки пораженной ткани, обычно биопсии лимфатического узла. Эксцизионная биопсия лимфатического узла, проводимая под местной или общей анестезией, предпочтительна, а риск анестезии и биопсии совпадает со здоровыми беременными женщинами [8].

Патологический подтип ЛХ, диагностированный во время беременности, соответствует тому, который обычно наблюдается у женщин репродуктивного возраста. Например, в серии из 40 женщин с ЛХ во время беременности 35 были классифицированы как тип нодулярного склероза, 2 – тип смешанной клеточности, а 3 случая не были классифицированы [5]. Подобное преобладание типа нодулярного склероза было отмечено в других отчетах [1, 3, 4].

Стадия во время беременности

Стадирование ЛХ проводится с использованием системы Энн-Арбор. Для женщин с ЛХ, диагностированным во время беременности, рекомендуемые исследования по стадированию претерпели изменения с трансформацией технологий и терапевтических возможностей. Цель стадирования в этой ситуации – предоставление врачу и пациенту достаточной информации для руководства лечением, при этом ограничивая риски для плода.

Первоначальная оценка стадии заболевания

Лабораторные исследования (общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрация креатинина в сыворотке, сывороточные печеночные ферменты и серология ВИЧ). Во время нормальной беременности часто значительно повышена скорость оседания эритроцитов.

Оценивали состояние грудной клетки, живота и таза с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

При оценке состояния брюшной полости предпочтение отдают МРТ по сравнению с УЗИ, так как она позволяет с высокой точностью оценить лимфатические узлы, печень и селезенку. Имеются ограниченные данные относительно ее безопасности в этой ситуации. Считают, что МРТ безопасна для беременных пациенток [9]. Известно, что УЗИ брюшной полости безопасно для беременных, оно менее чувствительно, чем МРТ. Благодаря компьютерной томографии (КТ) плод потенциально подвергается опасному излучению, поэтому это исследование выполняется редко, если доступны МРТ и УЗИ брюшной полости. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) противопоказана [10]. Использование диагностических процедур визуализации во время беременности активно обсуждается. Считают безопасным проводить биопсию костного мозга, она не требуется для определения стадии у большинства пациентов с хронической лимфомой Ходжкина.

Если терапия откладывается до родов, стандартная оценка стадии заболевания может быть проведена после родов. Напротив, пациенты, получающие лечение (например, АВVD, винбластин) во время беременности, не могут быть точно стадированы после родов.

Влияние лечения во время беременности на рост и развитие плода

Лучевая и химиотерапия являются потенциальными тератогенами. Риск пороков развития плода или смерти зависит от стадии развития, восприимчивости, используемого агента и дозы для плода.

Первый триместр

Наиболее критический период для воздействия химиотерапевтических препаратов, поскольку происходят имплантация (1–2 нед) и эмбриогенез (3–8 нед). Основные проявления токсичности препаратов – спонтанные аборт во время имплантации и серьезные морфологические аномалии на этапах эмбриогенеза. Некоторые структуры, такие как конечности и небо, имеют ограниченные «окна» уязвимости во время эмбриогенеза. Другие органы,

такие как центральная нервная система, могут быть подвергнуты опасности на всех этапах эмбриогенеза, развития плода и роста.

При химиотерапии плацента играет ключевую роль в переносе лекарственных средств. Таким образом, химиотерапия, назначенная непреднамеренно в первые две недели беременности (до развития плаценты), как правило, будет менее тератогенной. Монотерапия и комбинированная химиотерапия, назначенные в оставшуюся часть первого триместра, приводят к риску врожденных пороков развития приблизительно в 10 % и от 15 до 25 % соответственно. Абсолютный риск трудно определить, и он варьирует в зависимости от агента.

Клетки плаценты имеют фенотип множественной лекарственной устойчивости, который может снижать или предотвращать передачу плоду таких натуральных продуктов, как доксорубицин, винбластин и винкристин. Однако сообщения о случаях, подтверждающих эффективность плацентарного переноса доксорубицина, не являются окончательными. При метаболизме и выведении лекарств у плода необходимо учитывать рециркуляцию амниотической жидкости (т. е. заглатывание плодом амниотической жидкости). Эта особенность помогает объяснить выраженную тератогенность антагонистов фолиевой кислоты, аминоптерина и метотрексата при назначении в обычных химиотерапевтических дозах.

Воздействие радиации на плод в течение первого триместра связано с тератогенезом и повышенным риском детской злокачественности. Частота этих эффектов зависит от дозы облучения плода, которая в свою очередь определяется дозой и размером поля облучения, а также расстоянием между полем облучения и плодом.

Второй и третий триместры

Неблагоприятные эффекты химиотерапии на плод часто менее выражены. Среди возможных токсических эффектов – низкая масса тела при рождении, задержка внутриутробного развития, преждевременные роды,

мертвоорожденный плод, нарушение функционального развития, умственная отсталость и снижение способности к обучению. В одном исследовании наблюдалось ограниченное воздействие на плод после введения ABVD бабуинам во втором и третьем триместрах беременности. Химиотерапию при ЛХ успешно проводили во втором и третьем триместрах с положительными результатами как для матери, так и для развивающегося плода.

При лучевой терапии увеличение высоты дна матки влияет на общую дозу облучения от внутреннего рассеяния радиации [1]. Чем ближе плод находится к диафрагме, тем возможна большая доза облучения его тела, когда мать получает облучение выше диафрагмы. Однако этот эффект потенциально нейтрализуется тем, что более крупный плод более развит и, следовательно, менее чувствителен к радиации. Опубликованные ранее исследования оценивали уровень облучения плода после мантийного облучения в течение трех триместров.

Акушерские и материнские исходы

В ретроспективном исследовании сравнивали акушерские и материнские исходы у беременных женщин с ХЛ, получавших дородовую химиотерапию (72 женщины), с теми, кто не получал дородовое лечение (56 женщин) или только лучевую терапию (6 женщин). В этом анализе базы данных Международной сети по раку, бесплодию и беременности (INCIP) наблюдали увеличение случаев использования химиотерапии за период исследования (с 1969 по 2018 г.). Процентили веса при рождении были ниже у новорожденных, пренатально подвергшихся химиотерапии, по сравнению с новорожденными без химиотерапевтического воздействия.

У пациенток, получавших дородовую терапию, наблюдали больше акушерских осложнений, наиболее распространенные среди них – преждевременные схватки (12 % против 7 %) и преждевременный разрыв плодных оболочек (5 % против 0).

Долгосрочный результат

Поздние проявления внутриутробного воздействия противоопухолевых препаратов могут включать: нарушение роста, снижение неврологической и/или интеллектуальной функции, гонадной и репродуктивной функции, мутагенез зародышевой ткани и канцерогенез. Известны ограниченные данные, которые отражают возможные риски. Серии случаев продемонстрировали относительно положительные результаты среди детей, которые подвергались воздействию ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин) во втором или третьем триместрах [7].

В одной из больших серий оценивали состояние 43 детей после назначения химиотерапии во время беременности; 14 беременных матерей с ЛХ получили MOPP (мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин и преднизон) и/или ABVD, пять из них – в течение первого триместра [7]. На момент оценки дети были в возрасте от 3 до 19 лет, их сравнивали с контрольной группой, состоящей из 25 детей. При комплексной оценке 43 ребенка находились в пределах нормы по рутинному анализу крови, функции лимфоцитов, иммуноглобулинам, цитогенетике, аспирату костного мозга и биопсии, успеваемости в школе, неврологическому тестированию, половому развитию и истории болезни. Дальнейшее исследование когорты с расширением до 26 матерей с ЛХ и медианой наблюдения 18,7 лет подтвердило благоприятное воздействие на здоровье детей и внуков.

Плановое прерывание беременности

Решение о продолжении или прерывании беременности должно быть индивидуальным и приниматься полностью информированной женщиной совместно с ее врачом. Плановое прерывание беременности редко показано с медицинской точки зрения при недавно диагностированной ЛХ, поскольку комбинированная химиотерапия успешно применялась в первом триместре. Прерывание беременности показано при рецидиве ЛХ после комбинированной химиотерапии, поскольку высокодозная химиотерапия с

поддержкой стволовых клеток (аутологическая трансплантация гемопоэтических клеток) обычно является предпочтительной терапией.

Помимо обычных причин прерывания беременности у женщин с ЛХ во время беременности следует учитывать некоторые факторы:

- готовность учитывать возможный риск фетальной токсичности или осложнений от лечения ЛХ во время беременности;
- ее прогноз и способность заботиться о потомстве;
- влияние лечения ЛХ на будущую фертильность.

Выводы

Неблагоприятный эффект на плод химиотерапевтического лечения во втором/третьем триместрах проявляется низкой массой тела при рождении, задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами, мертворождением плода, нарушением функционального развития, умственной отсталостью и снижением способности к обучению. Поздние проявления внутриутробного воздействия включают нарушение роста, снижение неврологической и/или интеллектуальной функции, гонадной и репродуктивной функции, мутагенез зародышевой ткани и канцерогенез.

Оказание медицинской помощи предусматривает, что акушер-гинеколог с учетом высокого риска должен участвовать в ведении всех беременных женщин с ХЛ. Ранние роды могут не потребоваться, если пациентка получает адекватную терапию.

Медикаментозный аборт. При впервые диагностированной ЛХ прерывание беременности редко имеет медицинские показания, но оно необходимо при рецидиве для проведения интенсивного лечения, спасающего жизнь, например, трансплантации гемопоэтических клеток или иммунотерапии.

Список литературы

1. Лучевая терапия во время беременности при клинических стадиях IA-IIA болезни Ходжкина / *S. Y. Woo, L. M. Fuller, J. H. Cundiff и др.* // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1992; 23:407.
2. Исходы для матери и плода после болезни Ходжкина во время беременности / *М. Лишнер, Д. Землицкис, П. Дегендорфер и др.* // *Br J Cancer.* – 1992; 65:114.
3. Ведение беременной пациентки с болезнью / *Якобс К. Ходжкина, С. С. Дональдсон, С. А. Розенберг, Х. С. Каплан* // *Ann Intern Med.* – 1981; 95:669.
4. Лимфомы, связанные с беременностью / *А. В. Gelb, М. van de Rijn, R. A. Warnke, О. W. Kamel* // Клинико-патологическое исследование. *Cancer.* – 1996; 78:304.
5. Лимфома, возникающая во время беременности: дородовая терапия, осложнения и материнская выживаемость в многоцентровом анализе / *А. М. Эвенс, Р. Адвани, О. W. Пресс и др.* // *J Clin Oncol.* – 2013; 31:4132.
6. Яхалом Дж. Варианты лечения болезни Ходжкина во время беременности / Дж. Яхалом // *Leuk Lymphoma.* – 1990; 2:151.
7. Рост и развитие детей матерей, получавших химиотерапию во время беременности: текущее состояние 43 детей / *А. Авилес, Х. С. Диас-Макео, А. Талавера и др.* // *Am J Hematol.* – 1991; 36:243.
8. Исход беременности после неакушерского хирургического вмешательства / *Р. Коэн-Керем, К. Рейлтон, Д. Орен и др.* // *Am J Surg.* – 2005; 190:467.
9. Левин Д. Акушерская магнитно-резонансная томография / *Д. Левин, П. Д. Барнс, Р. Р. Эдельман* // *Радиология.* – 1999; 211:609.
10. Пелсанг Р. Э. Диагностические методы визуализации во время беременности / *Р. Э. Пелсанг* // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 1998; 25:287.