

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-11

Лимфома Ходжкина у беременных: тактика ведения пациенток

Ю.Э. Доброхотова¹, С.Ж. Данелян², Е.И. Боровкова¹, Е.А. Нагайцева², Д.Х. Сарахова²,
И.М. Боровков³, М.С. Гусева⁴

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «МММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание, встречающееся с частотой 2,2 случая на 100 000 населения в год, чаще у женщин, с пиком заболеваемости в интервале 16–35 лет. Наиболее распространенным типом у беременных является классическая ЛХ, диагностируемая с частотой 1:1000–1:6000. Авторами представлен обзор литературы, посвященной беременности у пациенток с ЛХ, а также описан собственный опыт родоразрешения 20 пациенток с ЛХ, из которых у 16 (80%) заболевание было в стадии стойкой ремиссии, а у 4 (20%) впервые диагностировано при беременности. Течение беременности осложнялось развитием преэклампсии у 4 (20%) пациенток, угрозой преждевременных родов у 5 (25%) и анемией у 6 (30%). Роды в срок произошли у 18 (90%), путем операции кесарева сечения — у 4 (20%).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфома Ходжкина, лимфогранулематоз, беременность, лимфаденопатия, полихимиотерапия, лучевая терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Ю.Э., Данелян С.Ж., Боровкова Е.И., Нагайцева Е.А., Сарахова Д.Х., Боровков И.М., Гусева М.С. Лимфома Ходжкина у беременных: тактика ведения пациенток. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):391–398. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-11.

Hodgkin lymphoma in pregnant women: patient management

Yu.E. Dobrokhotova¹, S.Zh. Danelian², E.I. Borovkova¹, E.A. Nagaytseva², D.Kh. Sarakhova²,
I.M. Borovkov³, M.S. Guseva⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russian Federation

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

⁴V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Hodgkin lymphoma (HL) is a B-cell malignant lymphoproliferative disease occurring with a prevalence of 2.2 cases per 100,000 population per year, more commonly in women, with a peak incidence in the range of 16–35 years. The most common type in pregnant women is classical HL, diagnosed with a prevalence of 1:1000–1:6000. The authors present a literature review on pregnancy in patients with HL, as well as describe own experience of delivery in 20 patients with HL, of whom 16 (80%) had the disease in stable remission, and 4 (20%) were first diagnosed with HL during pregnancy. The pregnancy course was complicated by preeclampsia in 4 (20%) patients, threatened preterm labor in 5 (25%) and anemia in 6 (30%). Delivery at term occurred in 18 (90%), by cesarean section in 4 (20%).

KEYWORDS: Hodgkin lymphoma, lymphogranulomatosis, pregnancy, lymphadenopathy, polychemotherapy, radiation therapy.

FOR CITATION: Dobrokhotova Yu.E., Danelian S.Zh., Borovkova E.I., Nagaytseva E.A., Sarakhova D.Kh., Borovkov I.M., Guseva M.S. Hodgkin lymphoma in pregnant women: patient management. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):391–398 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-11.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ), или лимфогранулематоз, — это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание, частота которого в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год, а смертность достигает 0,61 случая на 100 000 в год¹. Характерной особенностью ЛХ является локализованность патологического процесса на ранних стадиях с постепенным вовлечением лимфоузлов пограничных областей.

Чаще болеют женщины, а пик заболеваемости приходится на возрастной период 16–35 лет [1].

Согласно классификации опухолей гемопэтической и лимфоидной тканей, применяемой Всемирной организацией здравоохранения, ЛХ разделяют на классическую и нодулярную с лимфоидным преобладанием. Классическая ЛХ включает гистологические варианты с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся тип с лимфоидным истощением [2].

Классическая ЛХ составляет 10% всех лимфом, является наиболее распространенным типом и диагностируется во время беременности с частотой 1:1000–1:6000¹.

¹ Клинические рекомендации. Лимфома Ходжкина. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/139_1 (дата обращения: 10.09.2023).

Стадирование болезни основано на степени вовлеченности в патологический процесс лимфатических узлов (Энн-Арборская классификация). При I стадии поражаются лимфатические узлы одной области или органа, при II стадии — двух или нескольких областей по одну сторону диафрагмы, при III стадии в патологический процесс вовлекаются лимфатические узлы по обе стороны диафрагмы и селезенка, а при IV стадии развивается диссеминированное поражение одного или нескольких внелимфатических органов. Буквенная аббревиатура (А и В) характеризует наличие или отсутствие В-симптомов (лихорадка выше 38 °С не менее трех дней подряд без признаков воспаления, ночной профузный пот, похудание на 10% от исходной массы тела за последние 6 мес.)¹.

Клинические признаки заболевания многообразны и включают бессимптомное увеличение периферических лимфоузлов (лимфаденопатия), интоксикацию (В-симптомы), интермиттирующую лихорадку, кожный зуд, боль в груди, кашель, одышку и симптомы сдавления верхней полой вены. Некоторые признаки, такие как утомляемость, потливость, одышка, анемия и тромбозы, могут развиваться и при обычной беременности, что иногда затрудняет диагностику лимфом¹ [3]. Присутствие В-симптомов и зуда у беременных отмечается редко [3]. Наиболее ранним первым признаком ЛХ у беременных является развитие локализованной или генерализованной лимфаденопатии¹.

Диагноз ЛХ ставится на основании гистологического исследования материала, полученного при биопсии или эксцизии лимфатического узла [4]. Доминирующим гистологическим типом опухоли при беременности является вариант с нодулярным типом склероза¹[3]. Ограничений для проведения биопсии во время беременности нет.

После гистологической верификации необходимо определить стадию заболевания, от которой будет зависеть выбор лечебной тактики. Стандартный объем обследования при беременности включает¹ [5]:

- ♦ лабораторные тесты: общий анализ крови и мочи, скорость оседания эритроцитов, биохимический анализ крови, коагулограмму и серологическое исследование на ВИЧ, гепатиты В и С;
- ♦ МРТ (без контрастирования) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза;
- ♦ УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфатических узлов (при невозможности проведения МРТ);
- ♦ КТ органов грудной полости при недоступности МРТ; рентгенографию органов грудной полости (в двух проекциях, с экранированием живота, со II триместра) при недоступности КТ и МРТ.

Лимфома Ходжкина и беременность

При любых формах и стадиях ЛХ возможны три варианта ведения пациенток: прерывание беременности, выжидательная тактика или противоопухолевая терапия. Общие принципы являются следующие положения¹ [2, 4, 5]:

1. При наступлении беременности на фоне ремиссии ЛХ нет показаний к медицинскому аборт.
2. При рецидивирующем течении ЛХ или неблагоприятном прогнозе в I триместре показано прерывание беременности.

3. При выявлении ЛХ в I триместре у женщин с IA и IIA стадиями без массивного поражения средостения и вовлечения менее четырех областей лимфатических коллекторов возможно отложить начало лечения до II или III триместра.
4. Со II триместра возможно проведение полихимиотерапии (ПХТ) без использования алкилирующих препаратов. Обязательным является назначение низкомолекулярных гепаринов на протяжении всего периода гестации и в течение 6 нед. после родов.
5. Сроки родоразрешения определяются индивидуально, в интересах плода они должны быть не ранее 33–34 нед., а оптимально — после 37 нед. В связи с возможной миелосупрессией у матери и у плода ПХТ должна быть отменена за 3 нед. до родов.
6. Предпочтительными являются естественные роды, кесарево сечение проводится только по акушерским показаниям.
7. Беременным с симптомами интоксикации, синдромом сдавления верхней полой вены или угрозой прогрессирования ЛХ рекомендовано начать монохимиотерапию (винбластин 6 мг/м² каждые 2–4 нед.) или, при резистентности, ПХТ по схеме ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин и дакарбазин).

На основании данных ретроспективных исследований показано, что беременность не оказывает существенного влияния на течение ЛХ. Анализ международной онкологической базы данных продемонстрировал отсутствие различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости у 77 беременных, проходивших лечение в период с 1969 по 2018 г. [6].

Влияние ПХТ на рост и развитие плода

Все химиотерапевтические препараты оказывают тератогенное действие, наиболее значимое в периоды имплантации (1–2-я недели) и эмбриогенеза (3–8-я недели). Риск развития пороков или смерти плода зависит от срока гестации, используемого агента и его дозы. Риск формирования пороков при моно- и комбинированной химиотерапии, проводимой в I триместре, составляет 15 и 25% соответственно [7]. Во II и III триместрах химиотерапия не связана с образованием пороков у плода (1,3% по сравнению с 3,1% в общей популяции) [7].

Плацента играет ключевую роль в переносе лекарственных средств [8]. Плацентарные клетки обладают фенотипом множественной лекарственной устойчивости, который может снижать или предотвращать передачу плоду доксорубина, винбластина и винкристина.

Применение ПХТ во II и III триместрах может приводить к задержке роста плода, преждевременным родам, мертворождению, гипотрофии новорожденных, умственной отсталости и снижению способности к обучению [9, 10]. Изучен катамнез 43 детей в возрасте от 3 до 19 лет, подвергшихся внутриутробно химиотерапии ABVD, и установлено, что при комплексном обследовании ни у кого не было выявлено отклонений в психическом и физическом развитии [11].

Проведение ПХТ во время беременности требует соблюдения тщательного баланса между эффективной дозой и потенциальным вредом для плода [12]. Большинству пациенток с ЛХ, диагностированной во время беременности, возможно проведение специфического лечения, од-

нако есть данные об отсутствии ухудшения прогноза заболевания и при терапии, отложенной на послеродовой период [3].

Выбор лечения зависит от триместра, локализации процесса и стадии заболевания. Начало терапии следует отложить до начала II триместра, если течение болезни бессимптомное, стабильное и с супрадиафрагмальной локализацией. Однако при симптомном течении, массивном вовлечении лимфатических узлов, поддиафрагмальной локализации или прогрессирующем течении ЛХ в I триместре целесообразно рассмотреть возможность прерывания беременности¹.

Со II триместра назначается стартовое лечение — комбинированная химиотерапия ABVD или монотерапия винбластином [13]. При бессимптомном течении с наддиафрагмальной локализацией вовлеченных лимфоузлов лечение может быть отложено до III триместра или на послеродовой период. При симптомном заболевании или прогрессирующей ЛХ комбинированная химиотерапия по схеме ABVD назначается незамедлительно [14]. Беременным назначают такие же дозы ПХТ, что и небеременным, хотя на фоне гестационного процесса увеличивается объем крови, повышается почечный и печеночный клиренс, снижается перистальтика кишечника и уровень альбумина, появляется «третье пространство» амниотической полости, а также присутствует р-гликопротеин в тканях плода и в эндометрии, что обуславливает множественную лекарственную устойчивость [14, 15].

На фоне химиотерапии наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота и рвота. Для ее купирования могут быть использованы прометазин, селективные антагонисты серотонина (5-HT), антагонисты нейрокинаина 1 (NK1) и дроперидол в сочетании с димедролом или дексаметазоном [14].

Лучевая терапия на фоне беременности имеет ограничения к применению и проводится с экранированием живота только во II–III триместрах супрадиафрагмально и в дозе до 0,1 Гр [3]. Сообщается о безопасности лучевого облучения области шеи и средостения дозой от 35 до 40 Гр (расчетная доза для плода 0,011–0,055 Гр для фотонов

и 0,10–0,14 Гр для кобальта-60) [16]. При соблюдении всех предостережений прогноз для плода после лучевой терапии не ухудшается [16, 17].

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ РОДРАЗРЕШЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЛХ

Родильный дом при ГКБ № 40 ДЗ г. Москвы функционирует с 2017 г. и специализируется на оказании медицинской помощи беременным с онкопатологией. За 3 года были родоразрешены 20 пациенток с ЛХ. Возраст женщин был от 19 до 37 лет, в среднем 26,92 года, все они проживали в Москве и состояли на учете по беременности в женской консультации с I триместра.

Гинекологический анамнез был отягощен у 5 (25%) эктопией шейки матки, у 4 (20%) в анамнезе были инфекции, передающиеся половым путем, у 1 (5%) — миома матки и у 1 (5%) — внематочная беременность с тубэктомией. Соматический анамнез был отягощен у 4 (20%) хроническим аутоиммунным гипотиреозом, у 4 (20%) варикозным расширением вен, у 2 (10%) хроническим гастритом и у 1 (5%) пациентки выявлены хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, ожирение 1-й степени.

Первобеременными были 10 (50%) пациенток, у 9 (45%) ранее были роды. Настоящая беременность наступила спонтанно у 19 (95%), в одном случае — путем вспомогательных репродуктивных технологий.

Из 20 пациенток ЛХ IА стадии была у 5 (25%) пациенток, IВ стадии — у 7 (35%), IIA стадии — у 2 (10%), IIВ стадии — у 3 (15%) и IVB стадии — у 3 (15%).

Ремиссия ЛХ на момент наступления беременности была у 16 (80%) пациенток. Ранее они прошли курсы ПХТ (100%) и лучевой терапии (53,3%) со стойкой ремиссией. У 4 (20%) женщин заболевание впервые манифестировало на фоне беременности. В таблице представлена информация о пациентках.

Одним из показателей качества жизни женщин, перенесших ЛХ, является сохранение и реализация репродуктивной функции. По данным ряда авторов, после окончания ПХТ полное восстановление функции яичников происходит у 70% пациенток [17]. Частота рецидивов ЛХ

Таблица. Клинические наблюдения беременных пациенток с ЛХ

Table. Clinical follow-up of pregnant female patients with HL

Возраст, годы Age, years	Паритет Parity	Стадия / гистологический вариант Stage / variant histology	Лечение Treatment	Течение беременности, триместр Pregnancy course, trimester			Срок и длительность родов Labor term and duration	Сведения о ребенке Child history
				I	II	III		
35	Б-4 / P-4 СПВ-1 / M-1 А-1 / A-1 ВБ-1 / EP-1 P-1 / L-1	IIА стадия, нодулярный склероз II типа Stage IIA, grade 2 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ, ремиссия 6 courses of PCT, remission	Угроза СПВ Threatened M	Острый бронхит Acute bronchitis	Умеренная ПЭ Moderate PE	38–39 нед., 11 ч 35 мин Week 38–39, 11 h 35 min	Мальчик, 3470 г, 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Boy, 3470 g, 50 cm, Apgar score 8/9
25	Б-2 / P-2 P-1 / L-1 СПВ-1 / M-1	II стадия, смешанно-клеточный вариант Stage II, mixed cellularity type	4 курса ПХТ, 1 курс лучевой терапии, ремиссия 4 courses of PCT, 1 course of radiation therapy, remission	Угроза СПВ Threatened M	Угроза СПВ Threatened M	б/о no abnormalities	39 нед., 11 ч 25 мин Week 39, 11 h 25 min	Мальчик, 3560 г, 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3560 g, 52 cm, Apgar score 8/9

Продолжение таблицы

Table (continued)

Возраст, годы Age, years	Паритет Parity	Стадия / гистологический вариант Stage / variant histology	Лечение Treatment	Течение беременности, триместр Pregnancy course, trimester			Срок и длительность родов Labor term and duration	Сведения о ребенке Child history
				I	II	III		
34	Б-0 / P-0	IIВ стадия, нодулярный склероз I типа Stage IIB, grade 1 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ, 1 курс лучевой терапии, ремиссия 6 courses of PCT, 1 course of radiation therapy, remission	б/о по abnormalities	б/о по abnormalities	Умеренная ПЭ Moderate PE	39–40 нед., 9 ч 20 мин Week 39–40, 9 h 20 min	Мальчик, 3000 г, 51 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Boy, 3000 g, 51 cm, Apgar score 8/9
32	Б-2 / P-2 P-1 / L-1 А-1 / A-1	IIА стадия, смешанно-клеточный вариант Stage IIA, mixed cellularity type	Лечение отложено на п/род. период Treatment was postponed for the postpartum period	б/о по abnormalities	ОРВИ ARVI	Лимфаденопатия шейных л/у Cervical lymphadenopathy	37–38 нед., 5 ч 50 мин Week 37–38, 5 h 50 min	Мальчик, 2800 г, 51 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Boy, 2800 g, 51 cm, Apgar score 8/9
33	Б-1 / P-1 P-1 / L-1	IIВ стадия, нодулярный склероз, II вариант Stage IIB, grade 2 nodular sclerosis	4 курса ПХТ, ремиссия / 4 courses of PCT, remission	Гайморит Sinusitis	б/о по abnormalities	Анемия легкой степени Mild anemia	38–39 нед., 6 ч 05 мин Week 38–39, 6 h 5 min	Девочка, 3380 г, 51 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Girl, 3380 g, 51 cm, Apgar score 8/9
26	Б-0 / P-0	IIА стадия, смешанно-клеточный вариант Stage IIA, mixed cellularity type	6 курсов ПХТ, ремиссия 6 courses of PCT, remission	Рвота бер. Toxicosis	ПЭ / PE	Тяжелая ПЭ Severe PE	33 нед., КС: тяжелая ПЭ Week 33, CS: severe PE	Девочка, 1690 г, 42 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Girl, 1690 g, 42 cm, Apgar score 8/9
28	Б-2 / P-2 P-1 / L-1 А-1 / A-1	II стадия, нодулярный склероз, II вариант Stage II, grade 2 nodular sclerosis	4 курса ПХТ ВЕАСОРР-14, АВВД, ремиссия 4 courses of PCT ВЕАСОРР-14, АВВД, remission	Рвота бер. Toxicosis	ОРВИ ARVI	Угроза ПР, пиелонефрит, анемия TPTL, pyelonephritis, anemia	38–39 нед., КС по желанию пациентки Week 38–39, CS on demand	Девочка, 3550 г, 39 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Girl, 3550 g, 39 cm, Apgar score 8/9
24	Б-0 / P-0	IIВ стадия, нодулярный склероз I типа Stage IIB, grade 1 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ ВЕАСОРР-14, лучевая терапия, ремиссия / 6 courses of PCT ВЕАСОРР-14, radiation therapy, remission	б/о по abnormalities	б/о по abnormalities	Анемия легкой степени Mild anemia	37 нед., КС: дистресс плода Week 37, CS: fetal distress	Данных нет No data
22	Б-0 / P-0	IIВ стадия, смешанно-клеточный вариант Stage IIB, mixed cellularity type	6 курсов ПХТ ВЕАСОРР-14 6 courses of PCT ВЕАСОРР-14	б/о по abnormalities	МХДА двойня, угроза прерывания бер. MCDA, threatened miscarriage	Угроза ПР в 31–32 нед. Анемия. Гибель 1 плода. TPTL at week 32–32. Anemia. Death of 1 fetus	37 нед., 8 ч 10 мин Week 37, 8 h 10 min	Девочка, 2960 г, 48 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Girl, 2960 g, 48 cm, Apgar score 8/9
25	Б-2 / P-2 P-1 / L-1 А-1 / A-1	IIIА стадия, нодулярный склероз II типа / Stage IIIA, grade 2 nodular sclerosis Аваскулярный некроз головки правой бедренной кости III стадии, левой бедренной кости II стадии по Ficat / Stage III right femoral head avascular necrosis, stage II left femoral head avascular necrosis according to the Ficat classification	6 курсов ПХТ ВЕАСОРР-14, ремиссия 6 courses of PCT ВЕАСОРР-14, remission	б/о по abnormalities	Анемия легкой степени Mild anemia	б/о по abnormalities	38 нед., плановое КС Week 38, planned CS	Девочка, 2770 г, 49 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Girl, 2770 g, 49 cm, Apgar score 8/9

Продолжение таблицы

Table (continued)

Возраст, годы Age, years	Паритет Parity	Стадия / гистологический вариант Stage / variant histology	Лечение Treatment	Течение беременности, триместр Pregnancy course, trimester			Срок и длительность родов Labor term and duration	Сведения о ребенке Child history
				I	II	III		
37	Б-4 / P-4 P-2 / L-2 A-2 / A-2	IIВ стадия, смешанно-клеточный вариант Stage IIВ, mixed cellularity type	4 курса ПХТ, 1 курс лучевой терапии, ремиссия 4 courses of PCT, 1 course of radiation therapy, remission	б/о no abnormalities	б/о no abnormalities	Анемия легкой степени Mild anemia	39 нед., 10 ч 50 мин Week 39, 10 h 50 min	Мальчик, 3400 г, 55 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3400 g, 55 cm, Apgar score 8/9
35	Б-0 / P-0	IIА стадия, нодулярный склероз I типа Stage IIА, grade I nodular sclerosis	ПХТ, лучевая терапия, ремиссия PCT, radiation therapy, remission	б/о no abnormalities	б/о no abnormalities	Анемия легкой степени Mild anemia	40 нед., 10 ч 55 мин Week 40, 10 h 55 min	Мальчик, 3830 г, 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Boy, 3830 g, 53 cm, Apgar score 8/9
32	Б-0 / P-0	IIIВ стадия, нодулярный склероз II типа Stage IIIВ, grade 2 nodular sclerosis	8 курсов ПХТ ВЕАСОП-14, 2 курса лучевой терапии, ремиссия 8 courses of PCT ВЕАСОП-14, 2 courses of radiation therapy, remission	Рвота бер. Toxicosis	б/о no abnormalities	Угроза ПР, анемия легкой степени TPTL, mild anemia	41 нед., 24 ч 10 мин Week 41, 24 h 10 min	Мальчик, 4080 г, 56 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 4080 g, 56 cm, Apgar score 8/9
23	Б-2 / P-2 P-1 / L-1 A-1 / A-1	IIIВ стадия, нодулярный склероз II типа Stage IIIВ, grade 2 nodular sclerosis Склероз головки левой бедренной кости Osteonecrosis of the left femoral head	8 курсов ПХТ АВВД, курс ВЕАСОП-14 8 courses of PCT АВВД, ВЕАСОП-14	б/о no abnormalities	Угроза ПР TPTL	б/о no abnormalities	38 нед., 5 ч 55 мин Week 38, 5 h 55 min	Мальчик, 3500 г, 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3500 g, 53 cm, Apgar score 8/9
28	Б-0 / P-0	IVВ стадия, смешанно-клеточный вариант Stage IVВ, mixed cellularity type	6 курсов ПХТ ВЕАСОП-14, лучевая терапия 30 Гр 6 courses of PCT ВЕАСОП-14, radiation therapy 30 Gy	ОРВИ ARVI	Анемия легкой степени / Mild anemia	ОРВИ / ARVI COVID-19	36-37 нед., 10 ч 25 мин Week 36-37, 10 h 25 min	Девочка, 2960 г, 48 см, оценка по шкале Апгар 8/8 / Girl, 2960 g, 48 cm, Apgar score 8/8
30	Б-1 / P-1 P-1 / L-1	IVВ стадия, нодулярный склероз II типа Stage IVВ, grade 2 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ ВЕАСОП-14, ремиссия / 6 courses of PCT ВЕАСОП-14, remission	б/о no abnormalities	Анемия Anemia	Анемия Anemia	38 нед., плановое КС Week 38, planned CS	Девочка, 3560 г, 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Girl, 3560 g, 52 cm, Apgar score 8/9
31	Б-0 / P-0	IIIА стадия, нодулярный склероз I типа Stage IIIА, grade 1 nodular sclerosis	8 курсов ПХТ АВВД, ремиссия 6 courses of PCT АВВД, remission	COVID-19	б/о no abnormalities	Кольпит Colpitis	38-39 нед., 11 ч 25 мин Week 38-39, 11 h 25 min	Мальчик, 3150 г, 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3150 g, 50 cm, Apgar score 8/9
25	Б-0 / P-0	IIВ стадия, нодулярный склероз II типа Stage IIВ, grade 2 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ ВЕАСОП-14, лучевая терапия 40 Гр, ремиссия / 6 courses of PCT ВЕАСОП-14, radiation therapy 40 Gy, remission	Угроза СПВ Threatened M	б/о no abnormalities	Отеки Edema	39-40 нед., 8 ч 30 мин Week 39-40, 8 h 30 min	Мальчик, 3300 г, 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3300 g, 52 cm, Apgar score 8/9
19	Б-2 / P-2 P-2 / L-2	IIIВ стадия, нодулярный склероз I типа Stage IIIВ, grade 1 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ, лучевая терапия 30 Гр, ремиссия / 6 courses of PCT, radiation therapy 30 Gy, remission	б/о no abnormalities	б/о no abnormalities	Умеренная ПЭ Moderate PE	38-39 нед., 9 ч 30 мин Week 38-39, 9 h 30 min	Девочка, 3300 г, 33 см, оценка по шкале Апгар 9/9 Girl, 3300 g, 33 cm, Apgar score 9/9

Окончание таблицы

Table (continued)

Возраст, годы Age, years	Паритет Parity	Стадия / гистологический вариант Stage / variant histology	Лечение Treatment	Течение беременности, триместр Pregnancy course, trimester			Срок и длительность родов Labor term and duration	Сведения о ребенке Child history
				I	II	III		
22	Б-0 / P-0	IVB стадия, нодулярный склероз II типа Stage IVB, grade 2 nodular sclerosis	8 курсов ПХТ BEACOPP-14, ремиссия 8 courses of PCT BEACOPP-14, remission	б/о по abnormalities	Анемия Anemia	Угроза ПР, анемия TPTL, anemia	37-38 нед., плановое КС (тазовое предлежание) Week 37-38, planned CS (breech presentation)	Мальчик, 3750 г, 32 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3750 g, 32 cm, Apgar score 8/9

Примечание. ПХТ — полихимиотерапия, Б — беременность, Р — роды, СПВ — самопроизвольный выкидыш, А — аборт, ПЭ — преэклампсия, ПР — преждевременные роды, КС — кесарево сечение, МХДА — монохориальная диамниотическая двойня, ВБ — внематочная беременность; б/о — без осложнений; ABVD; BEACOPP-14: 8 циклов этопозид, доxorубин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, прокарбазин или декарбазин, преднизолон.

Note. PCT — polychemotherapy, P — pregnancy, M — miscarriage, A — abortion, PE — preeclampsia, EP — ectopic pregnancy, PL — preterm labor, TPTL — threatened preterm labor, CS — cesarean section, MCDA — monochorionic diamniotic twins; ABVD: A — doxorubicin, B — bleomycin, V — vinblastine, D — dacarbazine; BEACOPP-14: 8 cycles of Etoposide-Doxorubicin-Cyclophosphamide-Vincristine-Bleomycin-Procarbazine or Decarbazine-Prednisolone.

наибольшая в первые 3 года после окончания лечения и достигает 14% [18]. После родов количество рецидивов лимфогранулематоза у женщин, находящихся в полной ремиссии более трех лет, не превышает 9%, а при неуверенной полной или частичной ремиссии до трех лет может достигать 44% [19]. По данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, беременность и роды у женщин, перенесших лимфогранулематоз и рожавших в полной ремиссии, не отягощают прогноз заболевания [20]. Сроки возникновения рецидивов в этой группе женщин соответствуют всем показателям в общей популяции больных.

В связи с этим планирование беременности оптимально после истечения трех лет и при достижении полной ремиссии. Под полной ремиссией понимается полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.

Среди пациенток, родоразрешенных в родильном доме при ГКБ № 40, полная ремиссия с длительностью 2, 3, 4, 5, 7, 8 и 15 лет была у 14 человек (по 2 (12,5%) случая для каждого отрезка времени), еще у двух женщин длительность ремиссии составила 9 и 13 лет.

У четырех женщин ЛХ была впервые диагностирована во время беременности. Основным клиническим призна-

ком была лимфаденопатия, пример степени увеличения аксиальных лимфатических узлов представлен на рисунке. У одной пациентки лечение было отложено на послеродовой период, у трех — проводилась ПХТ.

Течение беременности у пациенток с ЛХ в анамнезе осложнялось умеренной (3/16 (18,75%)) и тяжелой (1/16 (6,25%)) преэклампсией, анемией (3/16 (18,75%)) и угрозой преждевременных родов (25% (4/16)). Своевременные вагинальные роды были у 12/16 (75%) пациенток, кесарево сечение у 4/16 (25%). Масса новорожденных составила от 1690 до 4080 г (в среднем 3250 ± 75 г).

Репродуктивные потери во время анализируемой беременности составили 1/20 (5%) и были представлены случаем внутриутробной гибели одного плода при монохориальной диамниотической двойне. Пациентка была родоразрешена в 37 нед.

Из четырех женщин с манифестацией ЛХ на фоне текущей беременности у трех развилась анемия и у двух — угроза преждевременных родов. Во всех случаях беременность завершилась вагинальными срочными родами, с массой новорожденных от 2960 до 3500 г (3055 ± 90 г). Средняя кровопотеря в родах не отличалась по величине таковой у здоровых женщин и составила $420,0 \pm 75,5$ мл. Осложнений в послеоперационном и послеродовом периоде не было ни у одной родильницы.

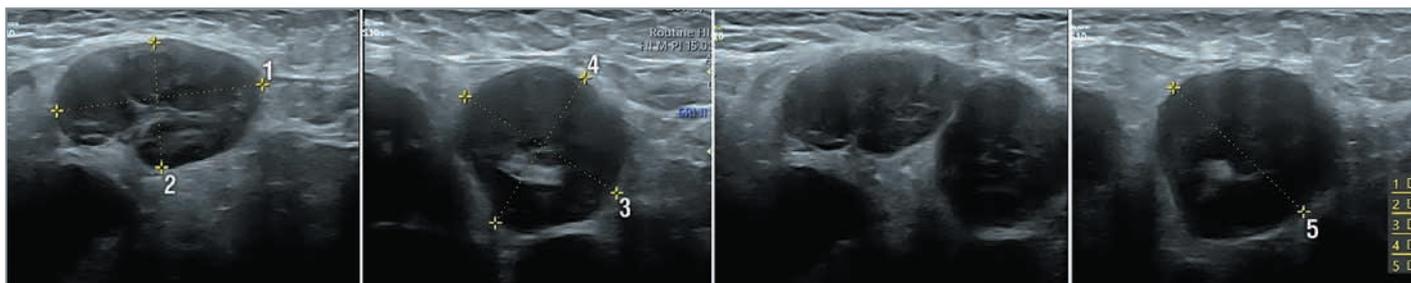


Рисунок. Данные УЗИ аксиальных лимфатических узлов у беременной с ЛХ.

1 — D = 2,86 см; 2 — D = 1,74 см; 3 — D = 2,48 см; 4 — D = 2,37 см; 5 — D = 2,49

Figure. Axillary ultrasound in a pregnant female patient with HL.

1 — D = 2,86 cm; 2 — D = 1,74 cm; 3 — D = 2,48 cm; 4 — D = 2,37 cm; 5 — D = 2,49

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина классической ЛХ во время беременности аналогична таковой у небеременных и может включать лимфаденопатию, симптомы интоксикации, признаки сдавления органов средостения и зуд кожи. Диагностика основывается на гистологическом исследовании биопсии лимфатического узла, при этом предпочтительно проводить эксцизионную биопсию, так как тонкоигольная аспирационная биопсия недостаточна для установления диагноза и определения подтипа опухоли. Стадирование проводится на основании результатов МРТ грудной и брюшной полости в соответствии с критериями Лугано.

Лечение ЛХ следует отложить до II–III триместра или перенести на послеродовой период. Большинству женщин с диагнозом ЛХ, выявленной в I триместре, рекомендуется прерывание беременности (уровень 1С).

Специфическая терапия начинается со II триместра и чаще всего включает применение схемы ABVD, лучевая терапия назначается только в исключительных случаях (уровень 2С).

При бессимптомном течении у клинически стабильных пациенток с наддиафрагмальной локализацией заболевания химиотерапию можно отложить до послеродового периода (уровень 2С). В нашем исследовании из четырех пациенток с впервые диагностированной при беременности ЛХ химиотерапия была отложена в одном случае, трем пациенткам проводилось лечение по схеме ВЕАСОРР-14 (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, прокарбазин или декрбазин, преднизолон).

Применение химиопрепаратов во II и III триместрах ассоциировано с задержкой роста плода, преждевременными родами, мертворождением, низким весом при рождении и нарушением когнитивных функций. В нашем исследовании во всех случаях пациентки были родоразрешены в срок, задержки роста плода и гипотрофии новорожденных выявлено не было.

Родоразрешение пациенток с ЛХ проводится в сроки, максимально приближенные к доношенности. Кесарево сечение проводится только по акушерским показаниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш собственный опыт ведения беременности у женщин с ЛХ и родоразрешения в целом согласуется с мировым опытом. При наступлении беременности на фоне стойкой ремиссии значимых отличий в частоте развития акушерских осложнений, сроках и методах родоразрешения от среднестатистических показателей нет. При впервые выявленном заболевании врачебная тактика зависит от стадии болезни и срока гестации. В нашем исследовании у части беременных стартовая химиотерапия была отложена на послеродовой период в связи с благоприятным прогнозом. У части пациенток со II триместра проводилась химиотерапия.

Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.

[Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii; 2018 (in Russ.)].

2. Swerdlow S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al., eds. 4th ed, revised. France: International Agency for Research in Cancer (IARC); 2017.

3. Evens A.M., Advani R., Press O.W. et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4132–4139. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.8220.

4. Cohen-Kerem R., Railton C., Oren D. et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg.* 2005;190(3):467–473. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.03.033.

5. Kanal E., Barkovich A.J., Bell C. et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1447–1474. DOI: 10.2214/AJR.06.1616.

6. Maggen C., Dierickx D., Lugtenburg P. et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol.* 2019;6(11):e551–e561. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30195-4.

7. Rizack T., Mega A., Legare R., Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol.* 2009;84(12):830–841. DOI: 10.1002/ajh.21547.

8. Brewer M., Kueck A., Runowicz C.D. Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(4):602–618. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318236e9f9.

9. Anatolian Medical Oncology Society Group; Ustaalioglu B.B., Gumus M. et al. Malignancies diagnosed during pregnancy and treated with chemotherapy or other modalities (review of 27 cases): multicenter experiences. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(5):698–703. DOI: 10.1111/igc.0b013e3181daaf3e.

10. Amant F., Vandenbroucke T., Verhecke M. et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1824–1834. DOI: 10.1056/NEJMoa1508913.

11. Avilés A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma.* 2001;2(3):173–177. DOI: 10.3816/clm.2001.n.023.

12. Eyre T.A., Lau I.J., Mackillop L., Collins GP. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br J Haematol.* 2015;169(5):613–630. DOI: 10.1111/bjh.13327.

13. Bachanova V., Connors J.M. How is Hodgkin lymphoma in pregnancy best treated? ASH evidence-based review 2008. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;33–34. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.33.

14. Connors J.M. Challenging problems: coincident pregnancy, HIV infection, and older age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;334–339. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.334.

15. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5(5):283–291. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4.

16. Kal H.B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):328–333. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70169-8.

17. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):256–264. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70363-1.

18. Назаренко Т.А., Сухих Г.Т. Сохранение репродуктивной функции онкологических больных. М.: МЕДпресс-информ; 2022:103–111. [Nazarenko T.A., Sukhikh G.T. Preserving the reproductive function of cancer patients. M.: MEDpress-inform; 2022:103–111 (in Russ.)].

19. Клиническая онкогематология. Под ред. Волковой М.А. М.: Медицина; 2001:314–335. [Clinical oncohematology. Volkova M.A. M.: Meditsina; 2001:314–335 (in Russ.)].

20. Демина Е.А., Сусулева Н.А., Каверзнева М.М. и др. Течение лимфогранулематоза после родов у женщин в стадии полной ремиссии. *Вестник ОНЦ АМН России.* 1995;1:39–42.

[Demina Ye.A., Susuleva N.A., Kaverzneva M.M. et al. The course of lymphogranulomatosis after childbirth in women in complete remission. *Vestnik ONTS AMN Rossii.* 1995;1:39–4 (in Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Данелян Соня Жоровна — к.м.н., заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; 108814, Россия, г. Москва, пос. Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8; ORCID iD 0000-0002-8594-6406.

Боровкова Екатерина Игоревна — д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

Нагайцева Елена Анатольевна — к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики родильного дома ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; 108814, Россия, г. Москва, пос. Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8.

Сарахова Джамиля Хажбаровна — к.м.н., заведующая отделением патологии беременных родильного дома ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; 108814, Россия, г. Москва, пос. Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8.

Боровков Иван Максимович — врач-онколог, аспирант кафедры постдипломного образования врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0002-2017-8047.

Гусева Марина Сергеевна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ»; 127644, Россия, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10; ORCID iD 0000-0003-4653-2208.

Контактная информация: Боровкова Екатерина Игоревна, e-mail: Katyanikitina@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.09.2023.

Поступила после рецензирования 07.10.2023.

Принята в печать 28.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yulia E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Sonya Zh. Danelyan — C. Sc. (Med.), Deputy Chief Medical Officer of Obstetrics and Gynecology, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Sosneskii stan, Kommunarka settlement, Sosenskoe settlement, Moscow, 108814, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8594-6406.

Ekaterina I. Borovkova — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

Elena A. Nagaytseva — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Diagnostic Ultrasound of the Maternity Hospital, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Sosneskii stan, Kommunarka settlement, Sosenskoe settlement, Moscow, 108814, Russian Federation.

Jamilya Kh. Sarakhova — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Pregnancy Pathology of the Maternity Hospital, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Sosneskii stan, Kommunarka settlement, Sosenskoe settlement, Moscow, 108814, Russian Federation.

Ivan M. Borovkov — oncologist, postgraduate student of the Department of Postgraduate Medical Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye highway, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2017-8047.

Marina S. Guseva — obstetrician-gynecologist, V.V. Veresaev City Clinical Hospital; 10, Lobnenskaya str., Moscow, 127644, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4653-2208.

Contact information: Ekaterina I. Borovkova, e-mail: Katyanikitina@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 15.09.2023.

Revised 07.10.2023.

Accepted 28.10.2023.