

Репродуктивная функция у женщин после лучевого и химио-лучевого лечения лимфомы Ходжкина, состояние здоровья родившихся детей

ШАХТАРИНА СВЕТЛАНА ВАСИЛЬЕВНА, ДАНИЛЕНКО АНАТОЛИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ЩЕЛКОНОГОВА ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА, ПАВЛОВ ВЯЧЕСЛАВ ВЛАДИМИРОВИЧ

Представлены данные, касающиеся течения беременности, родов у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) после лучевого и химиолучевого лечения, состояния здоровья родившихся у них детей. Под наблюдением находилось 340 женщин, имевших впоследствии беременности, закончившиеся родами. Период лечения: с 1970 по 2011 гг., возраст в период лечения: 14-35 (медиана – 20) лет. Стадии ЛХ: I-II – 241 чел. (70,9%), III – 44 чел. (13,0%), IV – 55 чел. (16,1%), общие симптомы – у 110 чел. (30,2%). Лечение: облучение лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки в СОД 40 Гр (77 чел.); ПХТ СОРР + аналогичная лучевая терапия (224 чел.); ПХТ СОРР/АВУ, АВВД, ВЕАСОРР + облучение очагов поражения в СОД 20-30 Гр (33 чел.); ПХТ СОРР, ВЕАСОРР (6 чел.). Кроме того, облучены: парааортальная область (26 чел.), пахово-подвздошные области (6 чел.), экстраподальные очаги (16 чел.). Применение химиотерапии не сопровождалось гормональной защитой яичников. Беременность у большинства женщин протекала нормально. Выкидыши предшествовали родам у 6 чел. Беременность у 1 женщины прервана в 24 недели в связи с синдромом Денди-Уокера у плода, у 1 была внутриутробная гибель плода из-за патологии мочевыводящей системы. У 338 женщин в возрасте 18-38 (медиана-24) лет было 406 родов. Период после лечения до родов: 10 мес.–17 лет (медиана – 3,4). Большинство родов были срочными – 391 (96,3%), самостоятельными – 380 (93,6%). Родилось 411 детей. Двое были мертворожденными, 4 умерло в первые дни жизни. Доношенным был 387 (94%) ребенок. Рост и вес не отличались от нормы. Большинство детей родилось здоровыми, в дальнейшем их физическое, психическое состояние, частота их характер перенесенных заболеваний не отличались от таковых в обычной популяции, за исключением развития у 3 из них ЛХ. Врожденная патология выявлена у 12 детей (микроцефалия – 2, гидроцефалия-1, порок сердца – 3, сенсорная тугоухость – 2, расщелина верхнего неба – 1, фиброзная дисплазия кости – 1, множественные экзостозы костей – 1, отсутствие почки – 1). Общее количество врожденной патологии с учетом 2 случаев прерывания беременности в связи с патологией плода – 14 на 413 (3,4%). Второе поколение родившихся составило 23 чел. Рецидив ЛХ развился после родов у 14 женщин. Установлено: беременность после лечения ЛХ в большинстве случаев протекает нормально, не приводя к развитию рецидива ЛХ при полной ремиссии длительностью более 2 лет. Большинство детей рождается здоровыми.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, беременность, роды, дети

Контактная информация:

С. В. Шахтарина, А. А. Даниленко, Л. Н. Щелконогова, В. В. Павлов — ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития России (Обнинск), shakhtarina@mrrc.obninsk.ru

Введение

Применение в течение трех последних десятилетий программ лечения больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) ведет к существенному увеличению продолжительности жизни, в связи с чем возрастает актуальность качества жизни пациентов, связанного с отдаленными послед-

ствиями лечения ЛХ, в частности, сохранения репродуктивной функции.

Фертильность после цитостатической терапии.

В обычной популяции преждевременная недостаточность яичников встречается в 1-2% случаев [14]. Химиотерапия способна суще-

ственно повышать этот уровень. Наибольшее влияние на функцию яичников оказывают алкилирующие цитостатики. Риск развития недостаточности яичников у пациенток с ЛХ возрастает при проведении ХТ с включением какого-либо алкилирующего цитостатика. Это хорошо показано относительно цитостатиков, входящих в схемы ХТ МОРР, МVPP (Mustargen). По данным Whitehead E. et al. (1983), сохранность функции яичников после проведения этих режимов отмечена лишь у 17 из 44 женщин [50]. По данным Kreuser E. D. et al. (1992), применение у больных с распространенной ЛХ гибридной схемы ХТ СОРР/АВВ (Cyclofosfamid) вызвало развитие недостаточности яичников у 17 из 22 женщин [40]. В другом исследовании установлено, что четыре цикла ХТ по схеме СОРР/АВВ привели к прекращению менструации у 37,5% женщин [20]. Clark S. T. et al. (1995), констатировали развитие недостаточности яичников у 26 из 34 (76%) молодых женщин, получивших химиотерапию либо по схеме МVPP, либо по гибридной схеме ChIVPP/EVA (Chl-Chlorambucyl) [27].

Анализируя последствия лечения 84 женщин (медиана наблюдения — 100 мес.), получивших по поводу ЛХ и неходжкинских лимфом не менее 3 циклов ХТ с включением алкилирующих цитостатиков, Franchi-Rezgui P. et al. (2003), установили развитие преждевременной недостаточности яичников, потребовавшей заместительной терапии эстрогенами, у 34 из 84 женщин (40,5%). Утраченная фертильность восстановилась впоследствии самостоятельно у 19 женщин. Беременность наступила у 31 из 69 женщин (45%) с сохранившейся и восстановившейся менструальной функцией [30].

В норвежском исследовании Naukvik U. K. et al. (2006), преждевременно наступившая недостаточность яичников была зарегистрирована у 37% женщин ЛХ, получивших режим ХТ ChIVPP [33]. По нашим данным, после проведения 6 циклов ХТ по схеме СОРР с суммарной дозой циклофосфана 11-12 Гр частота развития преждевременной аменореи составила 8,2% [11]. В работе Пыловой И. В. (2007), показано, что при превышении суммарной дозы циклофосфана 8 гр. аменорея развилась у 25,6% женщин [10]. В ретроспективном исследовании Германской группы (GHSG) проанализирован менструальный статус у 405 женщин после лечения ЛХ. Продолжительная преждевременная

аменорея развилась у 51,4% женщин, получивших 8 циклов ХТ по схеме эскалированного режима ВЕАСОРР, а с использованием базовой схемы — у 22,6%. Медиана наблюдения в этом исследовании — 3,2 года [20]. По данным Horning S. J. et al. (2002), беременность оказалась возможной у половины женщин, получивших химиотерапию по схеме Stanford V [36].

Andre M. et al. (1997), установили, что после применения ХТ без алкилирующих цитостатиков (схема АВВД и др.), уровень цитостатической абляции яичников не превысил 10%, а восстановление их функции оказалось возможным у 75% пациенток [16].

Большинство авторов указывает, что вероятность развития недостаточности яичников вследствие ХТ повышается с возрастом: частота развития недостаточности яичников существенно ниже у женщин, получивших ХТ в возрасте до 25 лет [5,16, 24, 28, 30, 37, 50]. По нашим данным (С. В. Шахтарина, 1986), после проведения 6 циклов ХТ по схеме СОРР и облучения лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 40 Гр аменорея у женщин в возрасте 15-19 лет не отмечалась; в возрасте 20-29 лет частота аменореи составила 1,85%, 30-39 лет — 8,6%, 40-49 лет — 58,3% [11]. В исследовании, проведенном GHSG, аменорея развилась после 8 циклов ХТ по эскалированной схеме ВЕАСОРР у 40% женщин моложе 30 лет и у 70% тех, кто был старше этого возраста. В результате проведения ХТ по базовой схеме ВЕАСОРР аменорея была констатирована у 12% и 42% женщин, находившихся в указанных возрастных периодах, соответственно [20]. В то же время в исследовании Naukvik U. K., et al. (2006), получен высокий кумулятивный риск развития цитостатической аменореи и в группе женщин в возрасте до 25 лет. По данным этих авторов обусловленная ХТ аменорея развивалась у молодых женщин в среднем через 15 лет после окончания ХТ, в то время как у женщин старше 30 лет — через 2 года [33].

Влияние на фертильность лучевой терапии.

Согласно математической модели Wallace W. H. et al. (2003), доза облучения, достаточная для уничтожения 50% ооцитов, составляет 2 Гр [49]. Стерилизующей дозой облучения для пациенток в возрасте 20 лет является 16,5 Гр [29]. Матка более радиоре-

зистентна, чем яичники. Тем не менее, частичное или полное облучение матки может привести к фиброзированию этого органа, повышая риск выкидышей. Лучевое воздействие на матку и яичники может быть уменьшено с помощью как экранирования, так и оофорексии. Г.Д. Байсоголовым и др. (1985), показано, что облучение у больных ЛХ женщин лимфатических коллекторов выше диафрагмы (многопольный вариант терапии) не оказывает влияния на фертильность [2]. Madsen V.L. et al. (1995), не обнаружили заметного влияния на фертильность женщин облучения лимфатических коллекторов выше диафрагмы и парааортальной зоны: при облучении этих областей в СОД 40 Гр у 36 женщин с ЛХ в возрасте от 10 до 40 лет преждевременная недостаточность яичников развивалась не чаще, чем в обычной популяции [45]. Еще в 1976 г. Le F. O. et al. было показано, что беременность с исходом в роды возможна даже после облучения области таза, если была проведена оофорексия, или облучение подвздошной области было ограничено одной стороной [42]. В то же время в другом исследовании развитие аменореи при отсутствии этих условий констатировано у всех женщин, СОД облучения подвздошных областей у которых достигала 30 Гр [51].

Возможность уменьшения риска бесплодия.

Обещающим направлением защиты фертильности больных ЛХ женщин является подавление функции яичников в процессе ХТ с помощью гонадотропин-релизинг гормона или гормональных контрацептивов. Гонадотоксичная ХТ разрушает фолликулы яичников, в результате чего уменьшается продукция эстрогенов. Это приводит к возрастанию уровня фолликулостимулирующего гормона, который мобилизует развитие большего количества фолликулов, попадающих под воздействие цитостатиков. Фармакологические методы защиты фертильности основаны на подавлении секреции питуитарного гонадотропина и воздействии на овариальный цикл с помощью аналогов гонадотропин-релизинг гормона (золадекс и др.), а также гормональных контрацептивов [21].

Beck-Fruchter et al., 2008, представили ретроспективный анализ сведений, суммированных из 12 журнальных статей, в которых оценивались результаты применения параллельно

с ХТ аналогов гонадотропин-релизинг гормона у женщин с различными опухолевыми заболеваниями. Аналоги гормона назначали 345 женщинам параллельно с ХТ, в то время как 234 женщины получали только сопоставимую ХТ. Сравнение этих групп показало, что преждевременная недостаточность яичников развивалась у 9% и 59% женщин, соответственно [19]. Во втором аналогичном мета-анализе, включившем материалы 9 клинических исследований, уровень развития цитостатической аменореи в объединенной группе из 225 женщин, получавших золадекс, составил 11,1%, в группе 189 чел. с отсутствием золадекса — 55,5% [22]. Авторы этих двух мета-анализов считают содержащиеся в изученных ими работах выводы неубедительными вследствие малого количества больных. Кроме того, завершающей точкой наблюдения в этих работах является наличие менструальной функции, а не рождение ребенка.

В исследовании Huser M. et al, 2008, сообщено о результатах применения аналога гонадотропин-релизинг-гормона (золадекс) у 117 больных ЛХ женщин с целью сохранения фертильности. Не получив какого-либо эффекта от применения золадекса после проведения 8 циклов ХТ по эскалированной схеме ВЕАСОРР, авторы сделали вывод, что использование золадекса может быть эффективным лишь при ХТ менее агрессивных схемах [38].

Для анализа протективной способности аналога гонадотропин-релизинг гормона группой GHSG в период с 2004 по 2007 годы было проведено проспективное рандомизированное исследование. В рандомизации участвовали женщины в возрасте от 18 до 40 лет с распространенной ЛХ, программа терапии которых состояла из 8 циклов ХТ по эскалированной схеме ВЕАСОРР. Ветви рандомизации включали группу больных, получавших ежедневно параллельно с ХТ гормональный контрацептив, и группу с применением аналога гонадотропин-релизинг гормона «гозерелин», вводимого 1 раз в 28 дней. После того, как лечение получили 23 пациентки, был проведен промежуточный анализ результатов лечения. Двенадцать больных получили контрацептив, 11 — гозерелин. Уровень антимюллера гормона был снижен через 12 месяцев после начала терапии у всех женщин. Уровень сохранности фолликулов в обеих группах больных оказался равен 0.

Исследование закрыто досрочно в связи с убедительными предварительными данными о неспособности как гозерелина, так и орального контрацептива предотвращать развитие недостаточности яичников при указанной схеме лечения [28].

Какие-либо сообщения о проведении больших рандомизированных исследований относительно эффективности гормональной протекции фертильности все еще отсутствуют.

Вторым направлением является восстановление утраченной вследствие ХТ способности к деторождению с помощью применение репродуктивных технологий. После установления диагноза «лимфома Ходжкина» всем женщинам, планирующим рождение детей, должна быть предоставлена возможность консультации в компетентном репродуктивном центре относительно выбора метода сохранения способности деторождения после лечения.

Технология криопрезервации ооцитов или ткани яичника за последние годы существенно продвинулась вперед. Все еще остается неясным, какая из них предпочтительней. Целесообразность применения какой-либо из них зависит от программы предстоящего лечения ЛХ, возраста пациентки, наличия репродуктивного партнера.

Хорошо зарекомендовала себя криопрезервация оплодотворенных ооцитов. При достаточном заборе для оплодотворения и переносе всех оплодотворенных ооцитов частота наступления беременности достигает 40%. Успешность же применения криоконсервированных неоплодотворенных ооцитов связана с техникой замораживания и существенно зависит от опыта персонала конкретного репродуктивного центра.

Техника криопрезервации эмбриона разработана достаточно хорошо. Подобно двум предыдущим, этот метод также требует времени для стимуляции овоцитов. При идеальных обстоятельствах метод криопрезервации эмбриона является предпочтительным.

Криопрезервация тканей яичника является методом, альтернативным для не имеющих репродуктивного партнера женщин. Метод требует лишь времени, необходимого для проведения лапароскопии. Аутоотрансплантат может быть подшит к яичнику или импланти-

рован гетеротопически. Все еще остается ряд технических и этических вопросов, требующих решения [46, 47].

Состояние здоровья детей, родившихся у женщин без применения репродуктивных технологий после лечения ЛХ.

Освещение этого вопроса в литературе весьма ограничено в связи с наличием определенных методологических трудностей. Хотя иногда сообщалось о количестве рожденных детей [4, 6, 17, 18], сведения о выборке пациентов, за редким исключением [36, 40], отсутствовали. Лишь в немногочисленных работах оценивалось состояние здоровья небольшого количества родившихся детей. По данным И. А. Переслегина и Е. В. Фильковой (1980), из 17 женщин с ЛХ, получивших лучевую терапию, родили трое [8]. В исследовании Байсоглова Г. Д. и др. (1985), оценено состояние здоровья 36 детей непосредственно после родов у 33 женщин ЛХ, которым проведена лучевая терапия на лимфатические коллекторы выше диафрагмы и селезенку в СОД 40 Гр. Авторы отметили нормальное течение беременностей и родов, отсутствие патологии у родившихся детей [2]. Madsen B. L. et al. (1995), оценили состояние здоровья 36 новорожденных, родившихся у 18 женщин, получивших облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и парааортальной области в СОД 40 Гр, не обнаружили отклонений физического состояния от нормы [45]. Swerdlow A. J. et al. (1996), проанализировали сведения о здоровье 49 детей, родившихся от 11 мужчин и у 16 женщин, получивших лучевую и химио-лучевую терапию по поводу ЛХ в периоде с 1970 по 1991 гг. Частота отклонений от нормального уровня здоровья детей не превышала таковую в обычной популяции, однако из-за малого количества детей авторы воздержались от определенных выводов. Обращает на себя внимание несколько больший по сравнению с популяционным уровень рождения близнецов, объясняемый авторами повышением активности питуитарного гонадотропина [48]. В другой работе сообщалось, что беременности 58 пациенток после комбинированной терапии ЛХ завершились рождением 57 здоровых детей и одного — с анэнцефалией [10].

В данной работе представлены материалы, касающиеся течения беременности, родов у женщин после лучевого, химио- и химио-лучевого лечения ЛХ в МРНЦ (Обнинск) и состояния здоровья родившихся у них детей.

Материалы и методы

В исследование включены только женщины, забеременевшие после окончания лечения ЛХ (с целью исключения непосредственного влияния цитостатиков на развитие плода и течение беременности). Этому критерию соответствовало 340 женщин, получивших лечение ЛХ в МРНЦ в периоде с 1970 по 2011 гг., имевших впоследствии беременности, завершившиеся родами. Всем женщинам проведена первичная программа лечения ЛХ. Кроме этого, 12 из 340 женщин (3,5%) имели рецидив ЛХ и получили до беременности противорецидивное лечение. Возраст пациенток во время лечения ЛХ составил от 14 до 35 лет (медиана — 20 лет).

Распределение больных по стадиям дано в рисунке 1. У больных ЛХ IV стадии поражение было ограничено в подавляющем большинстве случаев наддиафрагмальной областью.

Лечение больных осуществлялось в соответствии с методами, применявшимися в определенные периоды (таблица 1).

Химиотерапия гормональной защитой яичников не сопровождалась.

В I группе больных (77 чел.) облучению в СОД 40 Гр подвергались лимфатические области выше диафрагмы и, при отсутствии спленэктомии, селезенка. Кроме этого, у некоторых больных облучены в СОД 20-40 Гр парааортальная область (9 чел.), пахово-подвздошные области с одной (3 чел.), двух (2 чел.) сторон, экстранодальные очаги (кости таза, 2 чел.). Лучевая терапия дополнена введением винбластин по 10 мг 1 раз в 10-14 дней в течение 6-24 мес. у 24 чел. (32,4%).

Во II группе (224 чел.) проводилось от 1 до 12 циклов ХТ по схеме COPP (CVPP) (медиана — 4 цикла) и облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки (спленэктомия — 4 чел.) в СОД 40 Гр, дополненное облучением в СОД 20-40 Гр парааортальной области (12 чел.), пахово-подвздошной области с одной стороны (1 чел.), экстранодальных очагов (тотальное облучение одного легкого — 10 чел., кости — 1 чел.).

Больным III группы (33 чел.) проведена химиотерапия по схемам ABVD (18 чел.),

Таблица 1. Основные этапы лечения в МРНЦ женщин, больных лимфомой Ходжкина, участвующих в исследовании

Годы действия программы лечения	Программа лечения	Количество больных женщин
1970-1977	Лучевая терапия – облучение лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки (или спленэктомия) 1 в СОД 240 Гр ± химиотерапия винбластином	77
1978-1997	Комбинированная химио-лучевая терапия: химиотерапия COPP + облучение лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки (или спленэктомия) в СОД 40 Гр	224
1998-2011	Комбинированная химио-лучевая терапия: химиотерапия COPP/ABV, ABVD, BEACOPP-21 + облучение очагов поражения в СОД 20-30 Гр	33
1974-2011	Химиотерапия по схемам COPP, BEACOPP-21	6

Примечание: 1 – помимо лимфатических областей выше диафрагмы, у 26 женщин облучена парааортальная область, у 4 – пахово-подвздошная область с одной стороны, у 2 – с 2-х сторон, у 16 женщин – экстранодальные очаги; 2 – суммарная очаговая доза.

BEACOPP-21 (7 чел.), COPP/ABV (3 чел.), другим схемам — COPP, CNOP, CEP (5 чел.), и лучевая терапия в СОД 20-30 Гр очагов поражения лимфатических областей, отдельных смежных лимфатических зон выше диафрагмы. У 5 чел. облучены парааортальная область, у 3 — экстранодальные очаги (одно легкое тотально — 1 чел, оба легких тотально — 2 чел.).

В IV группу (6 чел.) включены больные, получившие только химиотерапию по схемам COPP (5 чел., от 6 до 12 циклов), BEACOPP-21 (1 чел., 6 циклов).

Женщины, родившие после рецидива ЛХ, отнесены к соответствующим их лечению группам. Распределение пациенток ЛХ по основным программам лечения и стадиям заболевания представлено в табл 2.

Результаты

Беременность

Беременность после лечения ЛХ наступила через 1-3 года по его окончании у 188 (55,4%), через 4-5 лет — у 73 (21,4%), через 6-17 лет — у 79 (23,2%) женщин. Нами проанализированы беременности, закончившиеся родами, либо прерванные в связи с патологией плода. У 340 женщин, включенных в исследование, было 408 беременностей. Родами завершена 406 беременность. Одна беременность прервана на 22 неделе в связи с наличием у плода синдрома Денди-Уокера, одна — на 14 неделе вследствие внутриутробной гибели плода, связанной с патологией мочевыводящей системы (мегацистикус). Выкидыши до беременности, закончившейся родами, были у 6 из 340 (1,8%)

Таблица 2. Распределение пациенток в зависимости от стадии лимфомы Ходжкина и лечения. Группа больных

	Программа лечения	Стадии лимфомы Ходжкина							Итого
		IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	
I	ЛТ 140 Гр ± VB 2	4	36	20	5	9	3	-	77
II	ХТ 3 COPP + ЛТ 40 Гр	19	106	39	10	12	21	17	224
III	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, CNOP + ЛТ (20-30 Гр)	-	3	2	2	-	1	-	8
IV	ХТ (COPP, BEACOPP)						2	4	6
Всего		23	155	63	23	21	29	26	340

Примечания: 1 — лучевая терапия; 2 — винбластин; 3 — химиотерапия

Сбор информации о течении беременности, родов, состоянии здоровья родившихся детей проводился путем опроса пациенток с помощью анкет и при непосредственном общении во время плановых обследований [9]. При оценке течения беременности и состояния здоровья детей использовались выписки из первичной медицинской документации с места жительства.

Угроза выкидыша в первой половине беременности — 5 сл., во второй — 6 сл. Токсикозом беременных (ранним и/или поздним) сопровождалась 42 из 408 (10,3%) беременностей. У большинства женщин беременность протекала без существенных отклонений от нормального течения. Анемия, требовавшая трансфузии эритроцитарной массы, зарегистрирована у 2 чел. Обострение хрониче-

ского пиелонефрита отмечено у 2 чел., цистит беременных — 5 чел.

Роды

У 338 женщин было 406 родов. Одни роды — у 276 (81,6%), двое — у 57 (16,9%), трое — у 4 (1,2%), четверо — у 1 (0,3%) женщины. У 5 женщин родились двойни. Таким образом, частота многоплодной беременности составила 5 на 408 (1,2%) беременности. Возраст женщин ко времени родов был в пределах 18-38 лет (медиана — 24 года). Период времени от окончания лечения до родов составил от 10 мес. до 17 лет (медиана — 3,4 года). Срочных родов было 391 (96,3%), преждевременных — 15 (3,7%). Самостоятельных — 380 (93,6%) родов, родоразрешение оперативным путем — 26 (6,4%). Среди осложнений можно отметить: со стороны матери — преждевременное отслоение плаценты (1 чел.), со стороны ребенка — паралич Дюшен-Эрба (1 чел.), кровоизлияние в надпочечника (1 чел.).

Дети

Родилось 411 детей, из них 193 (47%) мальчика и 218 (53%) девочек. Трое детей родились в 2 семьях, в которых лечение ЛХ получили оба родителя. Из 411 родившихся детей двое были мертворожденными, четверо умерло в первые часы и дни после рождения вследствие следующих состояний: отека головного мозга (1), легочно-сердечной недостаточности (2), не связанной с родами травмы (1), 1 чел. родился на 8 мес. беременности нежизнеспособным (сведений о патологии плода получить не удалось). Количество детей в каждой из групп лечения представлено в табл. 3.

Доношенными было 387 (94,1%) ребенка. Вес родившихся детей составил от 2200 г до 4600 г (медиана — 3400 г), рост — от 46 см до 58 см (медиана — 52 см). Вес детей-близнецов — от 1500 г до 1700 г, рост — от 42 см до 45 см. Характеристики детей, родившихся в каждой из групп лечения, даны в табл. 4.

Масса тела и рост детей, родившихся в результате одноплодной беременности, находились в пределах нормальных значений во всех группах лечения. Большинство детей (392 чел., 95,3%) родились здоровыми.

Наличие врожденной патологии установлено у 12 детей: микроцефалия (2), гидроцефа-

Таблица 3. Количество детей у женщин, получивших различные программы лечения ЛХ.

Группы лечения	Количество			
	женщин 1	родов	детей	двоен
I	77	92	95	3
II	224	274	275	1
III	31	34	35	1
IV	6	6	6	-
Всего	338	406	411	5

Примечание: 1 — не включены 2 женщины, беременности которых были прерваны в связи с патологией плода

лия (1), порок сердца (3), сенсорная тугоухость (2), расщелина верхнего неба (1), множественные экзостозы костей (1), фиброзная дисплазия кости (1), отсутствие одной почки (1). С учетом прерывания беременности, в связи с наличием у плода синдрома Денди-Уокера (1 сл.) и врожденной патологии мочевыводящей системы (1 сл.), общее количество детей с врожденной патологией составило 14 на 413 (3,4%).

Помимо данных, полученных о детях при рождении, собраны сведения о состоянии их здоровья в процессе жизни. Сведения о продолжительности наблюдения за детьми представлены в таблице 5.

В процессе наблюдения физическое состояние детей, их психический статус, частота и характер перенесенных заболеваний не отличались от таковых в общей популяции.

В раннем детском возрасте преобладали такие инфекционные заболевания, как ветряная оспа, вирусные респираторные болезни. Встречались также гипотиреоз (1 чел.), мезенхимомы (1 чел.), рассеянный склероз (1 чел.), наследственная тромбоцитопатия (1 чел.), лимфома Ходжкина (3 чел.).

Большинство детей посещало обычные дошкольные учреждения. Все дети получили школьное образование. Отставания в физическом и психическом развитии не отмечено. Лишь у 1 ребенка развитие речи было замедлено (речь сформировалась к 5 годам). Никто из детей не имел инвалидности. ЛХ выявлена у 3 детей в возрасте 21, 23 и 25 лет. К настоящему времени мы имеем сведения о том, что умер-

Таблица 4. Вес и рост новорожденных детей 1 в зависимости от групп лечения матерей

Группа лечения матерей	Пол детей	Кол-во детей	Вес (кг) интервал (медиана)	Рост (см) интервал (медиана)
I	женский	47	2,5-3,9 (3,0)	48-54 (50)
	мужской	42	2,4-4,3 (3,5)	47-57 (53)
II	женский	145	2,8-4,4 (3,5)	46-55 (52)
	мужской	128	2,2-4,6 (3,6)	48-58 (53)
III	женский	19	3,0-4,2 (3,3)	49-56 (52)
	мужской	14	2,2-4,6 (3,6)	47-54 (53)
IV	женский	4	2,8-3,4 (3,2)	46-52 (50)
	мужской	2	3,0; 3,1	50; 48

Примечание: 1 — кроме двоен

Таблица 5. Длительность наблюдения за детьми, родившимися у женщин после лечения лимфомы Ходжкина.

Продолжительность наблюдения (лет)	Количество детей
0*	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

Примечание: * — наблюдались при рождении

ло 5 человек: от пневмоцистной пневмонии в возрасте 5 мес. — 1 чел., сепсиса в возрасте 1,5 лет у ребенка с микроцефалией — 1 чел., цирроза печени в возрасте 29 лет — 1 чел., суицида в возрасте 27 лет, 31 года — 2 чел.

Второе поколение родившихся составило 23 человека, одна пара из которых — двойня. Период получения сведений о состоянии здо-

ровья этих детей: от 1 мес. до 12 лет. Наличие какой-либо врожденной патологии в этой группе детей выявлено не было. В процессе жизни у 1 из них развилась эпилепсия.

Прогрессирование ЛХ или рецидив ЛХ после родов зарегистрированы у 14 (4,1%) женщин. В полной ремиссии менее двух лет, или частичной ремиссии находились ко времени родов 13 из них, в полной ремиссии длительностью 5 лет — 1 женщина.

Обсуждение

Изучение влияния терапии ЛХ на течение беременности, родовой процесс и здоровье рожденных детей сопряжено со значительными методологическими трудностями, прежде всего в связи с существенной ограниченностью соответствующего контингента пациентов. По данным С. Е. Kiserud с соавт., 2007, лишь около 20% женщин, получивших лечение по поводу ЛХ, рожают впоследствии детей [39]. Помимо естественных причин (возраст, наличие детей до лечения ЛХ), существенную роль в этом играет как утрата фертильности вследствие лечения ЛХ, так и ряд социальных и пси-

хологических проблем. Одной из них является опасение того, что беременность может спровоцировать рецидив лимфомы.

Как показано ранее, большинство случаев прогрессирования и рецидивов ЛХ после терапии первой линии развивается в первые 2 года по завершении лечения [1,12].

В нашем исследовании возврат заболевания, последовавший после родов, отмечен у 14 из 340 (4,0%) рожавших женщин, причем 13 из них находились в неполной или полной менее 2 лет ремиссии после окончания первичной терапии ЛХ. По-видимому, это связано не с беременностью, а с биологическими особенностями ЛХ, отсутствием полной ремиссии.

Исходя из того, что подавляющее количество ранних рецидивов ЛХ приходится на двухлетний период после окончания лечения, представляется целесообразным рекомендовать женщинам воздержаться от беременности в течение 2 лет после лечения ЛХ, во избежание сочетания раннего рецидива этого заболевания с беременностью, а возможно, иметь беременность через 3-5 лет после окончания лечения, когда восстановится иммунная система, уменьшится риск рецидивов, вероятность возникновения вирусной инфекции.

В нашем исследовании, наиболее крупном по количеству родов после лечения ЛХ, частота осложнений течения беременности и родового процесса не имела особенностей по сравнению с таковой в обычной популяции [7]. Необходимо отметить, что нами регистрировались выкидыши только у тех женщин, которые впоследствии родили.

Другой проблемой, рассматриваемой специалистами, является состояние здоровья детей, родившихся у женщин, получивших различные варианты лечения ЛХ.

А. J. Swerdlow с соавт. (1996), проанализировали сведения о состоянии здоровья 49 детей, родившихся от 11 мужчин и у 16 женщин, получивших лучевую и химио-лучевую терапию по поводу ЛХ в госпитале Mount Vernon, London, в периоде с 1970 по 1991 гг. Учитывая, что около половины этих пациентов получили химиотерапию, авторы сочли необходимым оценить потенциально мутагенный эффект цитостатиков, исследовав хромосомный статус детей. Частота каких-либо отклонений от нормального уровня здоровья и аномалий хромо-

сом детей не превышала таковую в обычной популяции, однако из-за малого количества детей исследователи воздержались от определенных выводов. Авторы также обратили внимание на несколько больший по сравнению с популяционным уровень рождения близнецов, отнеся это за счет повышения активности питуитарного гонадотропина [48].

В нашем исследовании частота рождения близнецов (5 на 408 беременностей, 1,2%) оказалась идентичной популяционной.

Нами оценено состояние здоровья наибольшего из опубликованных к настоящему времени контингента детей, родившихся у женщин, получивших лечение ЛХ. Различий по приобретенным заболеваниям, по сравнению с обычной популяцией у исследованного нами контингента не выявлено. Частота врожденных аномалий составила 3,4%, что не превышало таковую в общей популяции [7].

Необходимо отметить, что сравнение результатов с популяционными крайне проблематично, так как данные об осложнениях течения беременности, родов, состоянии здоровья детей существенно различаются в зависимости от периода их получения, региона проживания, квалификации локального медицинского персонала, изменений организации лечебно-диагностического процесса, объема локального финансирования здравоохранения и отдельных его программ, эффективности использования материальных средств, о чем ранее указывалось Н. В. Вартапетовой с соавт. (2011) [3]. Нельзя исключить также наличие повышенного внимания медицинского персонала к пациентам, получившим противоопухолевое лечение.

К настоящему времени считается, что ЛХ не является четко генетически обусловленным и наследуемым опухолевым заболеванием. В книге под редакцией А. Engert, S. Horning, 2011, обобщены литературные данные о факторах, играющих роль в возникновении ЛХ [28].

Генетическая предрасположенность к ЛХ подтверждается как возможностью «семейной» заболеваемости, так и открытием все большего количества специфичных генов. Описаны случаи возникновения ЛХ в 1, 2 и 3-м поколениях [43]. Гаплотипы лейкоцитарного антигена человека у больных ЛХ, другими гематологическими опухолями, солидными опухолями могут совпадать, передаваться потомству [26,

44]. 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 [26]. В когортных исследованиях постоянно сообщается о наличии 3-7-кратного риска возникновения ЛХ среди 1-го поколения детей больных ЛХ, а также о случаях других гематологических «семейных» опухолей [23, 34]. Использование данных популяционных и семейных регистров, наименее подверженных системным отклонениям, дает аналогичные результаты [25]. 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 [15]. Кроме того, у них чаще выявляются другие лимфомы, особенно диффузная крупноклеточная лимфома, а также солидные опухоли, аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз и др.) [32, 41]. 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 возможная связь ЛХ с наследованием по рецессивному типу определенных локусов хромосом 2, 4, 4p, 7, 11 и 17 [31].

В нашем исследовании лимфома Ходжкина развилась у 3 из 392 (исключены мертворожденные и умершие до достижения возраста 1,5 года) детей (0,76%) первого поколения, родившихся от матерей, получивших лечение ЛХ.

Также мы располагаем собственными данными (в течение периода 1970-2011 гг.) о 20 случаях «семейной» лимфомы Ходжкина (отец-сын — 1 чел., мать-сын — 4 чел., отец-дочь — 2 чел., мать-дочь — 6 чел., брат-брат — 1 чел., брат-сестра — 3 чел., бабушка-внучка — 1 чел., и в 1 семье ЛХ болели женщина, ее сын, дочь сына). В этих семьях дети родились у родителей до установления у них диагноза ЛХ и лечения, а брат-сестра, брат-брат не являлись однояйцевыми близнецами.

Таким образом, общее количество случаев «семейной» лимфомы Ходжкина составило 23. Кроме того, у 2 детей, родившихся у женщин

до лечения ЛХ, развилась неходжкинская лимфома. Полученные данные свидетельствуют о том, что дети, родившиеся в семьях больных ЛХ как до, так и после лечения ЛХ родителя, составляют группу повышенного риска развития ЛХ.

Заключение

Беременность после лечения ЛХ в большинстве случаев протекает нормально, не приводит к развитию рецидива при достижении полной ремиссии продолжительностью более 2 лет.

Большинство детей рождаются здоровыми. Дальнейшая заболеваемость находится в пределах популяционной.

Учитывая литературные и собственные данные, следует принимать во внимание наличие повышенного риска развития ЛХ у детей, родившихся как до установления диагноза ЛХ у матери, так и после лечения ЛХ, и осуществлять динамическое наблюдение за состоянием их здоровья.

Литература

1. Байсоголов Г. Д., Хмелевская З. И., Шишкин И. П. Клиника первых рецидивов у больных лимфогранулематозом после лечения по радикальной программе. Медицинская радиология. 1978; 6: 3-6
2. Байсоголов Г. Д., Шишкин И. П. Течение беременности и состояние родившихся детей у больных, леченных по поводу лимфогранулематоза. Медицинская радиология. 1985; 5: 35-37.
3. Вартапетова Н. В., Трушков А. Г., Алексеев В. Б. Частота выявляемой патологии и исходы беременностей женщин г. Перми. Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал). 2011; 1 (17)
4. Васильева М. В., Фукс М. А., Сусулева Н. А., Ильяшенко В. В. Состояние репродуктивной функции у женщин, перенесших лимфогранулематоз в детском и юношеском возрасте // Педиатрия. — 1992. — № 2. — С.25-27.
5. Демина Е. А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина. Дис... д-ра мед. наук. М., 2006.

6. Комова т. д. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с лимфомой Ходжкина в ремиссии. Автореферат канд. Дисс., Иваново, 2009.
7. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Сборник Департамента организации медицинской помощи и развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздравсоцразвития Российской Федерации». М., 2011.
8. Переслегин И. А., Филькова Е. В. Лимфогранулематоз. — М. — 1980.
9. Подсвинова Т. Е. Сопоставление данных о заболеваемости, полученных методом опроса, с объективными данными. Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал). 2011; 1 (17).
10. Пылова И. В. Репродуктивная функция у женщин, больных лимфомой Ходжкина, влияние беременности и родов на течение заболевания. — Дисс. канд. — М. — 2007.
11. Шахтарина С. В. Комбинированное (лучевое и лекарственное) лечение больных лимфогранулематозом I-II стадий. — Дисс. канд. — Обнинск.—1986.
12. Шахтарина С. В. Лучевое, полихимиолучевое, лекарственное лечение первичных форм лимфогранулематоза I-IV стадий. Дис... д-ра мед. наук. Обнинск, 1995
13. Шмаков Р. Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями.— Дисс. док. — М. — 2008.
14. Anasti J. N. Premature ovarian failure: an update // *Fertil. Steril.* — 1998. — V.70. — P. 1-15.
15. 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): 2062-2063.
16. Andre M., Brice P., Cazals D. et al. Results of three courses of ardiamycin, vindesine, and dacarbazine with subtotal nodal irradiation in 189 patients with nodal Hodgkin's disease (stage I, II and IIIA) // *Hematol. Cell. Ther.* — 1997. — V.39. — P. 59-65
17. Anselmo A. P., Cartoni C., Bellantuono P. et al. Risk of infertility in patients with Hodgkin's disease treated with ABVD vs MOPP vs ABVD/MOPP // *Haematologica.* — 1990. — V.75. — P. 155-158.
18. 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. — V. 21 (№ 1). — P. 72-80.
19. Beck-Fruchter R., Weiss A., Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data // *Hum. Reprod. Update.* — 2008. — V. 14 (№ 6). — P. 553-561.
20. Behringer K., Breuer K., Reineke T. et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age of treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — V. 23. — P. 7555-7564.
21. Blumenfeld Z. Gynaecologic concerns for young women exposed to gonadotoxic chemotherapy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 15. — P. 359-370.
22. Blumenfeld Z., Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy // *Hum. Reprod. Update.* — 2008. — V.14 (№ 6). — P. 543-552.
23. Brown J. R., Neuberg 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):361-368.
24. Brusamolino E., Bayo A., Orlandi E. et al. Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA nonbulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up // *Clin. Cancer. Res.* — 2006. — V. 12 (№ 21). — P.6487-6493.
25. 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): 2570-2576.
26. 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): 407-415.
27. Clark S. T., Radford J. A., Crowther D. et al. Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: a comparative study of MVPP and seven-drug hybrid regimen // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — V.13. — P. 134-139.

28. Engert A, Horning S. J. Hodgkin`s Lymphoma: a comprehensive update on diagnostics and clinics. Berlin; Heidelberg; 2011.
29. Familiari G., Caggiani A., Nottola S. A. et al. Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin`s disease. *Hum. Reprod.* 1993; 8: 2080-2087.
30. Franchi-Rezgui P., Rousselot P., Espie M. et al. Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas // *Hematol. J.* — 2003. — V. 4. — P.116-120.
31. 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.
32. Goldin L. R., Bjorkholm M., Kristinsson S. Y., et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br. J. Haematol.* 2009;146 (1): 91-94.
33. Haukvik U. K., Dieset I., Bjoro T. et al. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin`s lymphoma // *Ann. Oncol.* — 2006. — V.17 (№9). — P. 1428-1433.
34. Hemminki K., Czene K. Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer Database. *Cancer Epidemiol. Biomark Prev.* 2002;11:1638-1644.
35. Hodgson D. C., Pintilie M., Gitterman L. et al. Fertility among female Hodgkin`s lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy // *Hematol. Oncol.* — 2006. — V. 25 (№1). — P. 11-15.
36. Horning S. J., Hoppe R. T., Breslin S. et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin`s disease: mature results of a prospective clinical trial // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — V.20 (№3). — P. 630-637.
37. Howell S. J., Shalet S. M. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy // *Curr. Oncol. Rep.* — 2002. — V. 4 (№5). — P. 443-452.
38. Huser M., Crha I., Ventruba P. et al. Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin`s lymphoma patients // *Hum. Reprod.* — 2008. — V. 23 (№4). — P.863-868.
39. Kiserud C. E., Fossa A., Holte H., Fossa S. D. Post-treatment parenthood in Hodgkin`s lymphoma survivors // *Br. J. Cancer.* — 2007. — V.96 (9). — P. 1442-1449.
40. Kreuser E. D. Felsenberg D., Behles C. et al. Long-term gonadal dysfunction and its impact on bone mineralization in patients following COPP/ABVD chemotherapy for Hodgkin`s disease // *Ann Oncol.* — 1992. — V. 3 (Suppl 4). — P.105-110.
41. Landgren O., Kerstann K. F., Gridley G., et al. Re: Familial clustering of Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2005; 97 (7): 543-544.
42. Le F. O., Donaldson S. S., Kaplan H. S. Pregnancy following oophorectomy and total nodal irradiation in women with Hodgkin`s disease // *Cancer.* — 1976. — V. 38. — P. 2263-2268.
43. Lin A. Y., Kingma D. W., Lennette E. T. et al. Epstein-Barr virus and familial Hodgkin`s disease. *Blood.* 1996; 88 (8):3160-3165.
44. 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; 332:413-418.
45. Madsen B. L., Guidice L., Donaldson S. S. Radiation-induced premature menopause: a misconception // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — V. 32 (№5). — P. 1461-1464.
46. Shaw J. M., Bowles J., Koopman P. et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients // *Hum. Reprod.* — 1996. — V.11 (№8). — P.1668-1673.
47. Smitz J. Oocyte developmental competence after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // *Lancet.* — 2004. — V. 363. — P. 832-833.
48. 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. — V. 74 (№2). — P. 291-296.
49. Wallace W. H., Thomson A. B., Kelsey T. W. The radiosensitivity of the human oocyte // *Hum. Reprod.* — 2003. — V.18 (№1). — P. 1170-121.
50. Whitehead E., Shalet S. M., Blackledge G. et al. The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin`s disease // *Cancer.* — 1983. — V. 52. — P. 988-993.
51. Wo J. Y., Viswanathan A. N. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2009. — V. 73 (№5). — P. 1304-1312.