

## Лимфомы и беременность

Успехи, достигнутые в лечении ряда онкологических заболеваний, молодой возраст части пациенток, хороший прогноз на длительную жизнь при некоторых заболеваниях, а также различные побочные эффекты противоопухолевого лечения поставили перед онкологами и врачами других специальностей ряд вопросов о повышении качества жизни этих больных. Реализация детородной функции — одна из составляющих высокого качества жизни.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — самое частое онкологическое заболевание пациенток в возрасте от 15 до 24 лет. В отличие от ЛХ, большинство неходжкинских лимфом (НХЛ) возникают преимущественно во второй половине жизни, поэтому их распространённость в популяции беременных женщин минимальна.

### Диагностика лимфом во время беременности

Следует отметить, что беременность препятствует полноценному обследованию, а именно полноценному топографическому описанию болезни при впервые диагностированной лимфоме, так как некоторые дополнительные исследования инвазивны или потенциально тератогенны. Пункция с последующей биопсией лимфатического узла, цитологическим, гистологическим исследованием и иммунофенотипированием необходимы и обязательны во всех случаях. Всем женщинам необходимо ультразвуковое исследование всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезёнки, щитовидной железы при больших лимфатических узлах шеи, а также рентгенография лёгких — обязательно в прямой и боковой проекциях с использованием специального свинцового фартука для защиты плода. При лимфомах отсутствие изменений в грудной клетке на стандартных рентгенограммах, а также очень большие размеры лимфатических узлов средостения у небеременных женщин требуют обязательного выполнения компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. Доза радиации, получаемая плодом во время радиологических исследований, включающих рентгенографию и КТ грудной клетки, намного ниже, чем пороговая доза для повреждающего воздействия на плод. Поэтому в сложных случаях целесообразно выполнение КТ грудной клетки с соблюдением всех необходимых условий для защиты плода. Исследование же с помощью КТ органов брюшной полости и малого таза сопровождаются более высоким уровнем облучения плода и противопоказана во время беременности. В этих случаях предпочтение необходимо отдавать более безопасным методам исследования: МРТ и УЗИ. Для исключения поражения костного мозга показана трепанобиопсия подвздошной кости, при некоторых вариантах лимфом — и стерильная пункция. Диагностические методы, использующие радиоактивные изотопы (сканирование, ПЭТ) у беременных женщин противопоказаны. Для диагностики рецидива заболевания используются те же самые исследования.

Распределение гистологических вариантов ЛХ во время беременности аналогично небеременным женщинам, преобладающий гистологический вариант — нодулярный склероз. Что касается неходжкинских лимфом, то для популяции молодых пациенток характерны преимущественно агрессивные варианты, в основном В-крупноклеточные или периферические Т-клеточные лимфомы. Если во время беременности в 70% встречаются локальные (I и II стадии)

лимфомы Ходжкина, то неходжкинская лимфома в 70–80% представлена, наоборот, распространёнными стадиями, требующими адекватного объема обследования.

#### **Рекомендации по подготовке к беременности женщин с лимфомами в анамнезе.**

1. Большинство рецидивов лимфом приходится на первые 2–3 года после окончания специфической терапии, поэтому планирование беременности рекомендуется после этого срока.
2. При проведении высокоцитотоксичных схем полихимиотерапии (ПХТ) возможно повреждение большого пула примордиальных фолликулов и наступление преждевременной менопаузы, особенно у женщин старше 25 лет. Именно поэтому необходимо динамическое наблюдение за функцией яичников (определение количества фолликулов, объёма яичников и уровня антимюллерового гормона).
3. При отсутствии рецидива заболевания и преждевременном истощении яичников (вследствие повреждения их полихимиотерапией) может встать вопрос о необходимости реализации репродуктивной функции с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Решение в этом случае принимается индивидуально репродуктологом совместно с онкологом.
4. Необходима оценка функции щитовидной железы и постоянное мониторирование пациенток с высоким риском гипотиреоза (например, при облучении шейно-надключичных областей), который тоже может являться причиной бесплодия.
5. До беременности необходимо проведение серологического исследования и ПЦР-диагностики ДНК вирусов простого герпеса I и II типов, герпеса Зостер, цитомегаловируса и вирусов инфекционных гепатитов.
6. При использовании схем ПХТ, содержащих большие дозы глюкокортикостероидов перед беременностью, целесообразно проведение денситометрии, и в случае снижения минеральной плотности костной массы (остеопения или остеопороз) показано соответствующее лечение.
7. Физикальное обследование онкологом беременной женщины, перенёвшей лимфому, должно проводиться не менее 1 раза в течение беременности.
8. Не требуется постоянного контроля беременной, если при полноценном обследовании в начале беременности признаки лимфомы отсутствуют, а также при отсутствии симптомов болезни во время физикального обследования.
9. Родоразрешение у женщин с полной ремиссией лимфомы производится по тем же показаниям, как и у здоровых женщин.

#### **Тактика ведения беременности у женщин с лимфомами в активной фазе заболевания**

Тактика ведения беременности у женщин с активным течением лимфомы зависит от трёх составляющих: агрессивности лимфомы, времени возникновения беременности (I, II, III триместр) и желания женщины сохранить ребенка. При любых формах, степени агрессивности и стадиях лимфомы возможно три варианта тактики ведения: прерывание беременности, выжидательная тактика или начало противоопухолевой терапии.

1. Сочетание беременности с лимфомой в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности.
2. При выявлении лимфомы во II или III триместрах возможно, если это необходимо, проведение ПХТ во время беременности. Желательно, если это возможно, избегать схем ПХТ, содержащих алкилирующие препараты. При проведении ПХТ необходимо назначение низкомолекулярного гепарина с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.
3. При выявлении ЛХ в I триместре беременности у женщин с благоприятным и промежуточным прогнозом (больные с IA и IIA стадиями без факторов риска — массивного поражения средостения и поражения >4 областей лимфатических коллекторов) возможна выжидательная тактика и начало лечения во II или III триместре беременности.
4. При рецидивирующем течении ЛХ и НХЛ, а также всем женщинам с впервые диагностированной лимфомой с неблагоприятным прогнозом заболевания, выявленной в I триместре, показано прерывание беременности.
5. Во всех случаях возможность сохранения беременности при активном течении ЛХ и НХЛ, сроки начала лечения, а также вопросы выбора схем лечения во время беременности решает только онколог или гематолог. В такой ситуации всегда необходимо стремиться организовать родоразрешение в перинатальных центрах или роддомах с наличием детской реанимации.
6. Время родоразрешения должно быть определено совместно акушерами и онкологами. Когда это необходимо, плод должен быть извлечён в срок наибольшей безопасности для его здоровья (после 33-34 недель беременности) и здоровья матери. В связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и плода полихимиотерапия должна быть отменена за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения. Наиболее благоприятным и безопасным методом родоразрешения на фоне проведения ПХТ являются роды через естественные родовые пути. Оперативное родоразрешение должно проводиться по акушерским показаниям.

### **Лечение лимфомы во время беременности**

1. При выявлении любой лимфомы во время беременности на врача всегда ложится ответственность за две жизни – матери и будущего ребенка. Принимая решение о выборе программы лечения и сроках её начала врачу всегда приходится выбирать между опасностью для жизни матери и ребенка, которые исходят от самого заболевания, и токсичностью, связанной с лечением. Опухолевая интоксикация, глубокая анемия и кислородная недостаточность столь же пагубны для плода, как и токсичность ряда химиопрепаратов. Выжидательная тактика предпочтительна, но применима только в ряде случаев при отсутствии непосредственной угрозы жизни матери, преимущественно в первом триместре и на поздних сроках беременности.
2. **Лимфома Ходжкина.** Если выражены симптомы интоксикации, имеется синдром сдавления верхней полой вены или при наблюдении за больной появляется угроза прогрессирования ЛХ, следует начать монокимиотерапию винбластином каждые 2-4 недели для стабилизации болезни. У больных с симптомами ЛХ, резистентных к монокимиотерапии винбластином, схемой выбора является ABVD. После родоразрешения проводят адекватный для конкретной ситуации объем лечения.

3. **Неходжкинские лимфомы.** При индолентных лимфомах тактика принятия решения аналогична таковой при ЛХ, выбор препаратов зависит от варианта лимфомы и их токсичности для плода. Предпочтение отдается выжидательной тактике, но при необходимости начинать лечение вследствие угрозы жизни матери целесообразно выбирать схему CHOP.
4. **При агрессивных лимфомах** выжидательная тактика практически неприменима в связи с непосредственной угрозой жизни матери, и лечение приходится проводить, спасая обе жизни – и матери и ребенка. Наиболее адекватной является схема CHOP (R-CHOP). Планировать программу лечения необходимо с расчетом достижения максимального эффекта, как непосредственного, так и отдаленного.

Во всех случаях лечения лимфом во время беременности следует избегать назначения антиметаболитов.

В настоящее время предположения о тератогенном воздействии ритуксимаба на плод не подтверждены, имеются лишь сообщения о единичных случаях внутриутробной инфекции при лечении матери во время беременности ритуксимабом. Однако при непосредственной угрозе жизни матери использование ритуксимаба в комплексе с химиопрепаратами (R-CHOP) возможно при тщательном контроле за состоянием плода и новорожденного.

При сравнении физического развития и заболеваемости новорождённых, рождённых матерями, получавшими и не получавшими специфические противоопухолевые препараты, достоверных различий не выявлено. Пороков развития у этих новорождённых выявлено не было. В исследовании A. Aviles, N. Neri было проведено обследование 84 новорождённых, матерям которых проводили полихимиотерапию (по схемам ABVD, ABD, EBVD или MOPP) во время беременности, у 10 из которых - в I триместре. Все пациентки родоразрешены на сроках 36-40 нед. без развития аномалий у плода. Однако в сообщении D.C. Doll аномалии развития имели 4 из 7 плодов, матери которых получали лечение по схеме MOPP. Для лечения НХЛ во время беременности в настоящее время предпочтительнее использование схемы (R)-CHOP (ритуксимаб [при CD20+ лимфомах], циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон). В исследовании A. Aviles, N. Neri 29 беременных прошли курсы полихимиотерапии по схеме CHOP (из них 17 во время I триместра). Масса при рождении, память и возможность обучения у детей были в норме, не было выявлено врождённых, неврологических и психологических нарушений.

### **Тромбопрофилактика у пациентов с лимфомами при беременности**

Наличие у беременной женщины онкологической патологии вообще и лимфомы в частности переводит данную пациентку в группу высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при беременности и в послеродовом периоде (6 недель после родов), что требует соответствующих подходов к тромбопрофилактике на основании современных отечественных и зарубежных профильных рекомендаций.

У пациенток группы высокого риска в качестве тромбопрофилактики рекомендуется назначение **низкомолекулярных гепаринов (НМГ)** как минимум в профилактической дозе, с учетом массы тела и риска развития геморрагических осложнений, с последующей коррекцией дозы НМГ на основании клинической оценки развития самой беременности (отсутствие задержки

внутриутробного развития плода, отслойки плаценты, преэклампсии и др.), адекватности гепаринизации по данным лабораторной оценки анти-Ха-активности и динамики маркеров активности гемокоагуляции (Д-димер). Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов у беременных

| Вес беременной, кг | Суточная профилактическая доза НМГ (однократное введение в сутки) |            |             |
|--------------------|---|------------|-------------|
|                    | Эноксапарин   | Далтепарин | Надропарин* |
| < 50               | 20 мг   | 2500 МЕ    | 2850 МЕ     |
| 50 - 90            | 40 мг   | 5000 МЕ    | 3800 МЕ     |
| 91 - 130           | 60 мг   | 7500 МЕ    | 5700 МЕ     |
| 131 - 170          | 80 мг   | 10 000 МЕ  | 7600 МЕ     |
| > 170              | 0,6 мг/кг   | 75 МЕ/кг   | 86 МЕ/кг    |

\* - надропарин внесен в акушерские рекомендации на основании российского опыта применения у беременных.

В тех случаях, когда помимо лимфомы у беременной женщины присутствуют другие факторы риска развития или рецидива венозного тромбоза (тромбоз в анамнезе, наличие антифосфолипидного синдрома, гомозиготных мутаций в генах фактора V Лейден, протромбина и др.), мы рекомендуем применение лечебно-профилактических или лечебных доз НМГ. Подбор начинается с определения ориентировочной дозы, исходя из массы тела (табл. 2).

Таблица 2.

Лечебно-профилактические и лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов у беременных

| Вес беременной, кг | Лечебно-профилактические дозы НМГ |                      |                      |
|--------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
|                    | Эноксапарин                       | Далтепарин           | Надропарин*          |
| 50 - 90            | 40 мг × 2 р. в сут                | 5000 МЕ × 2 р. в сут | 3800 МЕ × 2 р. в сут |
|                    | Лечебные дозы НМГ                 |                      |                      |
|                    | Эноксапарин                       | Далтепарин           | Надропарин*          |

|  |   |                           |  |
|--|---|---------------------------|--|
|  | 1 мг/кг × 2 р. в сут<br>до родов,<br>1,5мг/кг × 2 р. в<br>сут после родов | 100 МЕ/кг × 2 р. в<br>сут | 86 МЕ/кг × 2 р. в<br>сут<br>или<br>172 МЕ/кг 1 р. в<br>сут |
|--|---|---------------------------|--|

\* - надропарин внесен в акушерские рекомендации на основании российского опыта применения у беременных.

Инъекции НМГ у беременной с лимфомой должны инициироваться с первых дней установления беременности, продолжаться в течение всей беременности до родов (или операции кесарева сечения) и всего послеродового периода (6 недель).

Адекватность подбора дозы НМГ после п/к введения определяется уровнем анти-ф.Ха-активности (Уровень II-2В), который должен составлять:

через 3-4ч анти-Ха активность должна быть:

- при профилактической дозе НМГ – 0,2 - 0,4 МЕ/мл,
- при терапевтической дозе НМГ – 0,5 – 1,0 МЕ/мл

через 12ч анти-Ха активность должна быть:

- при профилактической дозе НМГ – 0,1 - 0,3 МЕ/мл,
- при терапевтической дозе НМГ – 0,2 - 0,4 МЕ/мл

Анти-Ха активность определяют

- исходно до начала терапии НМГ,
- затем каждые 3 недели.

Контроль эффективности применения НМГ возможен на основании определения уровня Д-димера, ориентировочные нормы содержания которого в плазме в различные сроки беременности приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Ориентировочные нормы содержания Д-димера в плазме крови беременных на различных сроках беременности

| Срок беременности | Нормальный уровень Д-димера в плазме,<br>нг/мл (нгФЭЕ/мл) |
|-------------------|---|
| I триместр        | до 600 (до 1200)  |
| II триместр       | до 900 (до 1800)  |
| III триместр      | до 1200 (до 2400)   |

В случае превышения нормального уровня Д-димера целесообразна коррекция дозы НМГ в сторону увеличения с последующим повторным контролем Д-димера. Плановый контроль концентрации Д-димера в крови при беременности целесообразно проводить 1 раз в месяц. Кровь на исследование забирается через 2 часа после очередной инъекции НМГ, исследование выполняется в пределах 2 часов от момента взятия крови.

У беременных с нарушением функции печени, почек (при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 40 мл/мин) и другими факторами риска развития кровотечений, целесообразно применять профилактические дозы НМГ, аналогичные дозам у пациенток с массой тела менее 50 кг. Таким пациенткам на фоне применения НМГ рекомендуется контроль анти-Ха-активности для исключения риска передозирования препарата.

Назначение НМГ при беременности должно быть индивидуализированным, то есть учитывать по возможности все факторы риска кровотечений и неконтролируемой гиперкоагуляции, поэтому следует осуществлять выбор начальной дозы антикоагулянта на основе клинических рекомендаций, а корректировать дозу на основании индивидуальной оценки лабораторных параметров свертывающей системы крови и показателей основных видов обмена веществ.

**Нефракционированный гепарин (НФГ)** может рассматриваться в качестве альтернативы НМГ только у пациентов с высоким риском кровотечения (короткая продолжительность действия НФГ, более высокая эффективность применения антидота – протамина сульфата – в случае передозирования), тяжелым нарушением функции печени или почек (метаболизм НФГ практически не зависит от печени и почек, в связи с чем риск кумуляции препарата минимален). В ряде исследований отмечена более высокая безопасность НФГ перед НМГ при назначении до проведения нейроаксиальной анестезии.

Профилактическая доза НФГ составляет 5000 ЕД подкожно 2-3 раза в сутки. На фоне применения НФГ, в отличие от НМГ, необходим регулярный (каждые 2-3 дня, начиная с 4-14 дня инъекций) контроль количества тромбоцитов для исключения ГИТ.

**Применение антиагрегантов** в качестве монотерапии для профилактики тромбоэмболических осложнений при беременности является неоправданным.

Добавление антиагрегантов - препаратов ацетилсалициловой кислоты в схему профилактики тромбоза целесообразно у пациенток с вторичным АФС, а также с атеротромбозом в анамнезе.

Добавление антиагрегантов – блокаторов фосфодиэстеразы и потенциаторов аденозина во время беременности разрешено является допустимым к использованию на всех сроках беременности, в том числе на самых ранних, а также во время предгестационной подготовки.

Помимо медикаментозной профилактики ВТЭО у беременных группы высокого риска их развития рекомендуется применение компрессионного трикотажа I или II степени компрессии в течение беременности и послеродового периода.

Применение антикоагулянтов и антиагрегантов у пациенток с лимфомами в период более 6 недель после родов должно проводиться на основании оценки риска развития тромботических осложнений.

### **Библиография**

1. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester. *Int J Cancer*. 2012;131(11):2678-2683
2. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol*. 2006;17(2):286–88
3. Backes CH et al. Cancer in pregnancy: fetal and neonatal outcomes. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2011;54(4):574-590
4. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006;42(2):126–140
5. Шмаков Р.Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 2008.
6. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8:211–217
7. Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:4132–4139
8. Connors JM. Hodgkin lymphoma: special challenges and solutions. *Hematol Oncol*. 2015;33:21–24
9. Chakravarty EF, Murray ER., Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-1506