

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Д. В. КОСАЧЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Представлен случай лимфомы Ходжкина у беременной 27 лет. Случай интересен желанием женщины сохранить беременность во время проведения терапии, преждевременными родами с извлечением живого недоношенного мальчика, а также потребностью в многократной смене схем лечения, множественными осложнениями и достижением ремиссии после пересадки аутологичных стволовых клеток крови.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, беременность, преждевременные роды, полихимиотерапия, трансплантация аутологичных стволовых клеток, ремиссия.

Введение

Лимфома Ходжкина — опухоль лимфоидной ткани, субстратом которой являются клетки В-клеточной дифференцировки — гигантские многоядерные опухолевые клетки (клетки Рид—Березовского—Штернберга) и их моноклеарные аналоги-предшественники (клетки Ходжкина) [4].

Этиология лимфомы Ходжкина неизвестна. Лимфома Ходжкина составляет 1% всех злокачественных новообразований, 14% в группе лимфоидных новообразований и около 30% всех лимфом [5]. Заболеваемость в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год, смертность достигает 0,61 случаев на 100 000 населения в год (в 2016 г. впервые было выявлено 3 129 человек, умерло 879 человек). За последние 50 лет в лечении ЛХ достигнуты успехи, доказавшие возможность излечения большинства больных. С 1970-х годов ЛХ признана потенциально излечимым заболеванием, а за последние 10 лет выживаемость больных ЛХ увеличилась на 11% [10, 9]. С появлением новых, более эффективных программ лечения число излечившихся больных возрастает. На сегодняшний день, по данным Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop, только в США, Канаде и Европе насчитывается более 300 000 излечившихся от этого заболевания и намного больше выздоровевших в остальных странах мира [11, 9]. Заболевание возникает в любом возрасте, но пик приходится на репродуктивный возраст 16–35 лет [1, 6, 9]. Почти 50% из всех больных ЛХ составляют женщины, из них 81% — это пациентки в возрасте от 15 до 36 лет, поэтому с каждым годом увеличивается интерес к возможности сохранения у них детородной функции [12, 9]. Критерии установления диагноза/состояния: диагноз лимфомы Ходжкина устанавливается на основе морфоло-

гического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. [1, 6].

Клинические симптомы лимфомы Ходжкина могут включать:

- бессимптомное увеличение периферических лимфоузлов;
- симптомы интоксикации (В-симптомы — лихорадка выше 38 °С не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев);
- интермиттирующая лихорадка;
- кожный зуд до расчесов;
- у пациентов с массивным поражением средостения — боль в груди, кашель, одышка, симптомы сдавления верхней полой вены [1].

В соответствии с приказом № 736 Минздравсоцразвития РФ от 3 декабря 2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» прерывание беременности до 12 недель показано пациенткам в следующих случаях:

- лимфомы из групп высокого риска (фолликулярная неходжкинская лимфома; диффузная неходжкинская лимфома; периферические и кожные Т-клеточные лимфомы; другие и неуточненные типы НХЛ; злокачественные иммунопролиферативные болезни; множественная миелома);
- лимфогранулематоз III–IV стадий.

Во II и III триместрах вопрос о прерывании беременности решается в каждом конкретном случае консилиумом в составе акушера-гинеколога, гематолога, онколога, неонатолога, терапевта, генетика. Несмотря на то, что мнение врачей по этому поводу имеет большое значение, окончательное

решение принимает мать. Тактика ведения беременности зависит от:

- агрессивности лимфомы;
- времени возникновения (I, II, III триместр);
- желания женщины.

При любых формах, агрессивности и стадиях лимфом возможны три варианта тактики ведения

- прерывание беременности;
- ожидание и наблюдение;
- противоопухолевое лечение.

Тактика ведения беременности у женщин с лимфомами (практические рекомендации) [3]:

— Сочетание беременности с Лимфомой Ходжкина не служит показанием к прерыванию беременности;

— Наиболее сложна и неоднозначна для принятия решения о тактике ведения больной ситуация, когда болезнь выявляется во втором триместре беременности;

— Если женщина настаивает на сохранении беременности, для адекватной терапии лимфомы Ходжкина следует выбирать химиопрепараты, не проникающие через плацентарный барьер и прервать лечение за 3 недели до планируемых родов, чтобы избежать миелосупрессивного влияния лечения на кроветворную систему ребенка [2,7,8].

Клинический случай

Пациентка Е., 27 лет, обратилась в поликлинику с жалобами на непродуктивный кашель в положении лежа, набухание вен шеи, повышение температуры тела 37,1 С–37,5С. Ухудшение около недели. Впервые заметила появление кашля около 2 месяцев назад на сроке беременности 8 недель. Осмотрена терапевтом, заподозрен синдром сдавления верхней полой вены. Проведена рентгенография органов грудной клетки, выявлено расширение средостения. По распоряжению ответственного врача госпитализирована в хирургическое торакальное отделение по экстренным показаниям.

В общем клиническом анализе крови: СОЭ–60 мм/ч, гемоглобин–90 г/л, эритроциты–3,94*10¹², гематокрит–28,7%, лейкоциты–9,2*10⁹, палочкоядерные–2%, сегментоядерные–71%, эозинофилы–3%, моноциты–3%, лимфоциты–21%.

В биохимическом анализе крови: общий белок 66,1 г/л, альбумин 30,9 г/л, глобулин 35,2 г/л, мочевая кислота 149 мкмоль/л, холестерин 3,5 ммоль/л, мочевина 2,9 ммоль/л, креатинин 45 мкмоль/л, билирубин общий 5,2 мкмоль/л, калий 3,40 ммоль/л, натрий 139,0 ммоль/л, кальций общий 2,21 ммоль/л, щелочная фосфатаза 69 Е/л, АСТ 17,9 Е/л, АЛТ 23,3 Е/л, ЛДГ 349 Е/л.

ФВД: снижение ЖЕЛ. Нарушение проходимости дыхательных путей.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены. Клапанный аппарат сердца структурен, не изменен. Значимого нарушения функции не выявлено. Ложная диафрагмальная хорда ЛЖ. Миокард нормальной эхогенности, равномерно сократим.

Дуплексное сканирование вен верхних конечностей: признаки значительной экстравазальной компрессии проксимального сегмента правой безымянной вены со стороны объемного образования (3,5*3,0*6,0 см) переднего верхнего средостения. Проксимитет вен слева не нарушен.

Бронхоскопия: трахея проходима, в нижней трети просвет сужен примерно на две трети за счет выбухания мембранозной части, слизистая трахеи в области выбухания бледно-розовая, гладкая, с незначительно усиленным сосудистым рисунком. Карина умеренно расширена, бифуркация не развернута. Слизистая бронхов на всем протяжении с обеих сторон бледно-розовая, гладкая, с несколькими усиленным сосудистым рисунком справа. Просвет главных бронхов в области устьев сужен на одну вторую в передне-заднем направлении за счет компрессии извне. Просвет правого нижнедолевого бронха также умеренно сужен за счет сдавления латеральной стенки, сегментарные бронхи не изменены, проходимы. Остальные бронхи осмотрены до субсегментарных, проходимы, хрящевой рисунок выражен, устья округлой формы, подвижные, шпоры сегментарных бронхов ровные, с заостренными гребнями, эластичные. В просвете бронхов с обеих сторон незначительное количество прозрачного слизистого секрета. Эластичность стенок трахеи и бронхов сохранена. Сосудистый рисунок четкий с обеих сторон. Сдавление трахеобронхиального дерева извне.

Предварительный диагноз: Новообразование передне-верхнего средостения. Внутригрудная лимфаденопатия. Беременность 16 недель. Экстренно переведена в Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена. По витальным показаниям начата предфаза (дексаметазон 20 мг в/в/сут), учитывая наличие симптомов сдавления верхней полой вены. С диагностической целью выполнена торакоскопия справа и биопсия опухоли. С учетом данных гистологического и ИГХ исследования установлен диагноз: «Лимфома Ходжкина»

Пациентка обсуждена на консилиуме: учитывая основной диагноз, с формированием bulk, молодой возраст пациентки и желание сохранить беременность, с согласия пациентки решено проводить полихимиотерапию (ПХТ) по схеме ВЕАСОРР 14. После 5 курсов ПХТ констатируется прогрессия заболевания.

На сроке беременности 26 недель пациентка экстренно госпитализирована в ФГБУ «НЦАГП им.

В. И. Кулакова» в связи с выявленной плацентарной недостаточностью, выраженным маловодием для ускоренного родоразрешения. Оперативным путем родился живой недоношенный мальчик массой 490 г, длиной 29 см. Оценка Апгар 6/7 баллов.

Через 3 недели — проведение 1 курса ПХТ по программе DHAP. Выполнены сеансы мобилизации клеток, суммарно собрано $4,7 \times 10^6$ – $6/\text{кг}$ CD 34+ клеток. По данным контрольного обследования после проведенной терапии ответ по основному заболеванию имеет разнонаправленную динамику. Опухолевидное образование в переднем средостении уменьшилось в размерах на 54%, однако отмечается увеличение количества жидкости в правой плевральной полости, сохранение участков уплотнения легочной ткани, а также возобновление симптомов: субфебрильная температура тела до $37,5^\circ\text{C}$, расширение вен передней стенки грудной клетки, появление кашля в положении лежа.

Далее ПХТ проводилась по схеме Dеха-Веат. После 1 курса опухоль сократилась на 50%. После второго курса по данным обследования отмечается отрицательная динамика, поперечные размеры опухоли увеличились. Пациентка обсуждена на консилиуме. Учитывая течение заболевания, тромбоцитопению, молодой возраст пациентки назначено проведение ПХТ по схеме IGEV. Межкурсовой период осложнился развитием миелотоксического агранулоцитоза (количество лейкоцитов 100). Вводился Г-КСФ № 8. В связи с анемией и тромбоцитопенией проводилась заместительная терапия компонентами крови. Всего перелито 6 доз тромбоконцентрата, 3 дозы взвеси эритроцитов.

Второй курс ПХТ по схеме IGEV снова осложнился миелотоксическим агранулоцитозом, проведена заместительная терапия компонентами крови.

Лечение осложнилось анальной трещиной, потребовалось оперативное лечение.

По данным компьютерной томограммы после второго курса ПХТ по схеме IGEV опухоль переднего средостения прежних размеров (85 мм в поперечнике). Свободной жидкости в плевральных полостях и перикарде нет. В легких очаговых и инфильтративных образований не выявлено.

Пациентке решено провести трансплантацию аутологичных стволовых клеток крови. Проведен режим кондиционирования СЕАМ. Выполнена аутологичная трансплантация стволовых клеток крови, всего перелито $4,7 \times 10^6$ – 6 CD34+ клеток крови. Признаков гемолиза не наблюдалось.

Посттрансплантационный период осложнился:

- Миелотоксическим агранулоцитозом, вводили лейкоцитим 480 мкг подкожно;

- Мукозитом 4 степени, проводилась местная терапия;

- Эзофагитом и гастритом, проводилось лечение фосфолугелем;

- Некротической энтеропатией, проводилось лечение клионом;

- Фебрильной лихорадкой до $39,6^\circ\text{C}$, проводилась антибактериальная терапия — сульперазоном и амикацином;

- Анемией 3 степени и тромбоцитопенией 4 степени — проводилась заместительная терапия компонентами крови.

На 10-е сутки отмечено восстановление показателей периферической крови.

Общий клинический анализ крови на момент окончания ПХТ Гемоглобин-79 г/л, Эритроциты — $2,5 \times 10^{12}$, ср. объем эритроцита- 95 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците-32 пг, гематокрит — 23%, тромбоциты 108×10^9 , лейкоциты- $1,5 \times 10^{12}$

Через месяц начата лучевая терапия на область средостения, которую пациентка перенесла удовлетворительно.

СКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием: в переднем отделе средостения определяется конгломерат лимфатических узлов, имеющий инфильтративный характер, размерами 74×42 мм, протяженностью 14 см. Конгломерат распространяется на верхнюю и среднюю доли правого легкого. В прилегающей к конгломерату легочной ткани правого легкого имеется усиление и деформация легочного рисунка за счет сдавления. Так же в средостении определяются единичные увеличенные паратрахеальные лимфатические узлы размерами 22×16 мм.

Общий клинический анализ крови анализ крови гемоглобин-113 г/л, эритроциты — $3,27 \times 10^{12}$, тромбоциты — 144×10^9 , лейкоциты- $3,0 \times 10^9$, нейтрофилы-52%, лимфоциты-36%, моноциты-9%, СОЭ-15 мм/ч

На основании совокупности полученных клинических данных поставлен диагноз:

Лимфома Ходжкина NS II стадия с вовлечением внутригрудных лимфоузлов (bulky) легких по протяжению, легочного ствола. Синдром сдавления верхней полой вены. Беременность 24 недели. Состояние после 5 курсов ПХТ по схеме BEACOPP 14. Плацентарная недостаточность на сроке беременности 26 недель. Выраженное маловодие по УЗИ. Состояние после 1 преждевременных оперативных родов. Прогрессия заболевания. Состояние после 2 курсов ПХТ по схеме Dеха-Веат, IGEV № 2. Кондиционирование в режиме СЕАМ. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови. (суммарно перелито $4,7 \times 10^6$ – 6 /CD 34+клеток). Состояние после курса консолидирующей лучевой терапии на область средостения в СОД 22Гр. Клиническая группа 3.

Осложнения: Миелотоксический агранулоцитоз. Мукозит 4 степени. Эрозивный эзофагит и гастрит. Некротическая энтеропатия. Анемия 3 степени. Тромбоцитопения 4 степени. Анальная трещина.

Состояние при выписке: удовлетворительное. Достигнута ремиссия заболевания. Пациентка нуждается в продолжении динамического наблюдения у гематолога, терапевта. Рекомендовано проведение КТ органов грудной клетки 1 раз в год.

Заключение

Лимфома Ходжкина относится к разряду редких нозологий, протекает с различными вариантами развития и исходов, что может вызвать затруднение в диагностике врачами различных специальностей, особенно при отсутствии достаточных знаний и опыта. Представленный клинический случай показывает необходимость сохранения настороженности при жалобах пациента на длительный непродуктивный кашель. Случай также интересен сохранением беременности, преждевременными родами живого недоношенного мальчика, резистентностью к различным схемам ПХТ, множественными осложнениями лечения, достижением ремиссии после трансплантации аутологичных стволовых клеток.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ:

1. Клинические рекомендации: «Лимфома Ходжкина» Национальное гематологическое общество, Российское профессиональное общество онкогематологов, 2021. — 8–9 с.;
2. VI Российская онкологическая конференция. Беременность и роды у женщин с лимфомой Ходжкина Г. С. Шамаков, Т. Д. Комова, Е. А. Демина. НЦ АГиП РАМН, Москва ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва — 2022; URL: <https://rosoncoweb.ru/library/congress/ru/06/94.php>
3. Практическая онкология Р. Г. Шамаков, Е. А. Демина ФГУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, г. Санкт-Петербург Т. 10, № 4—2009. — 230–231 с.;
4. Основы клинической гематологии: учеб. пособие / С. А. Волкова, Н. Н. Боровков. — Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. Медицинской академии, 2013—324 с.;
5. «Гематология. Национальное руководство» О. А. Рукавицын — Москва, 2017—1065 с.;
6. Клиническая онкогематология под ред. проф. Волковой М. А. // Медицина, 2001. — 314–335 с.;
7. Cordon-Cardo C., O'Brien J.P., Casals D et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989 — Vol.86. — P.695–698;
8. Yahalom J. //Leuk Lymphoma 1990. — Vol.2. — P. 151–161;
9. Репродуктивная функция у пациенток с лимфомой Ходжкина и возможности ее сохранения И. В. Пылова¹, Е. А. Демина¹, Р. Г. Шамаков², Е. Е. Перилова¹ (¹ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН; ²ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва — 2009). URL: <https://netoncology.ru/old/press/articles/733/745/>;
10. Гарин А. М. Вклад лекарственной терапии в повышение общей выживаемости онкологических больных. Материалы IX Российского онкологического конгресса. Москва — 2005. URL: <https://rosoncoweb.ru/library/congress/ru/09/05.php>;
11. Mauch P., Ng A., Aleman B. et al. Report from Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term Survivors of Hodgkin's disease. Eur J Haematol — 2005 P. 68–76.
12. Демина Е. А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина. Диссертация доктора медицинских наук, Москва — 2006.

HODGKIN'S LYMPHOMA DURING PREGNANCY

D. V. KOSACHEVA

A case of Hodgkin's lymphoma in a 27-year-old pregnant woman is presented. The case is interesting for the woman's desire to preserve pregnancy during therapy, premature birth with the extraction of a live premature baby boy, as well as the need for multiple changes in treatment regimens, multiple complications and the achievement of remission after transplantation of autologous blood stem cells.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, pregnancy, premature birth, polychemotherapy, autologous stem cell transplantation, remission.