

ВЛИЯНИЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА НА РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ЖЕНЩИНЫ

Спириденко Г.Ю., Петров Ю.А., Палиева Н.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

В современном мире отмечается значительный рост онкологической заболеваемости. Одним из патологических состояний, наиболее часто встречающихся среди женщин репродуктивного возраста, является лимфома Ходжкина. В возрасте до 14 лет данное заболевание наблюдается в 6% случаев, в подростковом возрасте данный показатель выходит на первое место и составляет 35%. Лимфома Ходжкина – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, морфологической основой которого служат производные В-лимфоцитов герминативных центров лимфоидного фолликула – клетки Рида–Березовского–Штернберга и одноядерные клетки Ходжкина, характеризующееся агрессивным течением и хорошей чувствительностью к противоопухолевой терапии. Проведение современной химиотерапии и лучевой терапии приводит к достижению полной ремиссии в 85–90% случаев, что выводит на первый план проблему отдаленных последствий лечения, связанных с репродуктивными нарушениями. В статье рассматриваются механизмы развития преждевременной овариальной недостаточности и нарушений менструальной функции, обусловленных приемом химиотерапевтических препаратов, последствий проведения лучевой терапии лимфатических узлов, расположенных ниже диафрагмы. Особое внимание уделено тактике ведения беременности у женщин с впервые выявленной лимфомой Ходжкина или при ее рецидиве. Отражены основные показания к прерыванию беременности.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, репродуктивный потенциал, беременность, химиотерапия, лучевая терапия.

THE EFFECT OF HODGKIN'S LYMPHOMA ON A WOMAN'S REPRODUCTIVE POTENTIAL

Spiridenko G.Yu., Petrov Yu.A., Palieva N.V.

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

In the modern world, there is a significant increase in cancer incidence. One of the pathological conditions most common among women of reproductive age is Hodgkin's lymphoma. At the age of 14, this disease observed in 6% of cases, in adolescence this indicator comes out on top and is 35%. Hodgkin's lymphoma is a malignant lymphoproliferative disease, the morphological basis of which are derivatives of B-lymphocytes of the germinative centers of the lymphoid follicle – Reed-Berezovsky-Sternberg cells and single-core Hodgkin cells and characterized by an aggressive course and good sensitivity to antitumor therapy. Chemotherapy and radiation therapy leads to complete remission in 85–90% of cases, which brings to the fore the problem of long-term consequences of therapy associated with reproductive disorders. The article discusses the mechanisms of development of premature ovarian insufficiency and menstrual function disorders caused by the use of chemotherapeutic drugs, the consequences of radiation therapy of lymph nodes located below the diaphragm. Special attention paid to the tactics of pregnancy management in women with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma or with its recurrence. The main indications for termination of pregnancy are reflect.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, reproductive potential, pregnancy, chemotherapy, radiation therapy.

В настоящее время отмечается рост онкологической заболеваемости как в нашей стране, так и во всем мире. Наибольшее беспокойство вызывает повышение злокачественных новообразований среди детского населения и женщин репродуктивного возраста, что ведет в последующем к репродуктивным нарушениям и невозможности воспроизведения здорового потомства. Одним из ведущих онкологических заболеваний, характерных для молодого возраста, является лимфома Ходжкина (или лимфогранулематоз). В возрасте до 14 лет данное

заболевание встречается в 6% случаев, в подростковом возрасте данный показатель выходит на первое место и составляет 35%. В клиническом течении лимфогранулематоза выделяются 2 пика – 15–24 года и 59 лет. Первый пик заболеваемости приходится на момент окончательного формирования репродуктивной функции и начала деторождения [1]. Без адекватной терапии 5-летняя выживаемость не превышает 5%, в начале прошлого века данный гемобластоз считался неизлечимым. Сейчас при проведении полихимиотерапии и лучевой терапии возможно достижение полной ремиссии в 85–90% случаев. Этот факт отражает остроту проблемы изучения влияния как самого заболевания, так и методов его терапии на будущую фертильность женщины, течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного.

Цель работы: анализ современных источников литературы, подробно изучающих влияние терапии лимфомы Ходжкина на репродуктивный потенциал женщин, течение беременности и родов.

Лимфома Ходжкина – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, морфологической основой которого служат производные В-лимфоцитов герминативных центров лимфоидного фолликула (клетки Рида–Березовского–Штернберга и одноядерные клетки Ходжкина), характеризующееся агрессивным течением и хорошей чувствительностью к противоопухолевой терапии. Среди всех гемобластозов она является одной из самых распространенных – 17%. Заболеваемость в Российской Федерации составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения, летальность – 0,6 случая на 100 тыс. населения. Среди заболевших преобладает женский пол [2].

Этиология лимфомы Ходжкина до конца не ясна, но есть ряд интересных закономерностей. В лимфатических узлах и органах образуются гранулемы, состоящие как из опухолевых клеток Рида–Березовского–Штернберга, так и из неопухолевых лимфоцитов, нейтрофилов, плазмочитов, иногда окруженных волокнами коллагена. В 70% случаев в клетках Рида–Березовского–Штернберга выявляется ДНК вируса Эпштейна–Барр. Подтверждает инфицирование данным вирусом до развития опухолевого процесса его сохранение при клонировании клеток. Однако 30% опухолей являются вирус-отрицательными. К пролиферации этих клеток могут приводить соматические мутации, возникающие под действием экзогенных факторов. Установлено, что некоторые протеины вируса Эпштейна–Барр и соматические мутации в неинфицированных клетках могут приводить к активации транскрипционного фактора NF-κB (ядерный фактор каппа-легкой цепи-энхансер активированных В-клеток), который является универсальным фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. В норме он стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и защищает их от апоптоза. При

увеличении активированного NF-κB происходит образование производных В-лимфоцитов герминативных центров лимфоидного фолликула – клеток Рида–Березовского–Штернберга, являющихся основным морфологическим субстратом лимфомы Ходжкина [3].

Клиническая картина заболевания также имеет отличительные характеристики, которые необходимо вовремя распознавать. Ведущим признаком можно назвать безболезненное увеличение лимфатических узлов, в основном шейных, медиастинальных или забрюшинных, реже подмышечных, паховых, спаянных между собой в виде конгломератов, не имеющих четких контуров, с желтоватыми зонами некроза при визуальной оценке макропрепарата. Если процесс не был диагностирован на ранней стадии заболевания и последовала дальнейшая прогрессия, лимфатические узлы приобретают плотную, суховатую консистенцию, обусловленную возникновением фиброза на месте некротизированных тканей узла. Далее следуют изменения со стороны другого лимфоидного органа – селезенки. Она увеличивается и уплотняется, гистологически определяются бело-желтые очаги и разводы на красном фоне (так называемая порфирированная селезенка). В редких случаях лимфома Ходжкина дебютирует с поражения селезенки, печени, легких, желудка, кожи или костного мозга [4].

Дополнительными клиническими проявлениями могут быть интоксикация, общая слабость, снижение работоспособности, перемежающаяся гипертермия (лихорадка выше 38 градусов Цельсия не менее 3 дней подряд без признаков воспаления), профузная ночная потливость, кожный зуд, потеря массы тела на 10% и более в течение полугода, чувство тяжести в левом подреберье за счет увеличения селезенки. При возникновении сдавления увеличенными лимфатическими узлами крупных сосудистых коллекторов и органов присутствуют: непродуктивный кашель, одышка (сдавление дыхательных путей медиастинальными лимфатическими узлами), отеки лица, шеи, рук (сдавление верхней полой вены). В общем анализе крови отмечаются вторичная анемия, нейтрофилез, эозинофилия. Недостаточность клеточного звена иммунитета на ранней стадии заболевания приводит к оппортунистическим инфекциям [4].

Клинически выделяют кожную, костную, неврологическую и желудочно-кишечную формы лимфогранулематоза, а также 4 стадии онкологического процесса [4]. Каждая стадия подразделяется на 2 варианта течения: А – системная симптоматика присутствует, В – системная симптоматика отсутствует.

1-я стадия. Локальная форма – патологический процесс ограничен одной группой периферических лимфатических узлов одной анатомической области (I) или поражением одной внеузловой зоны (I E).

2-я стадия. Регионарная форма – в патологический процесс вовлекаются 2 и более групп лимфатических узлов, расположенных по одну сторону от диафрагмы (II) или

минимально затрагивается внеузловая зона, селезенка приравнивается к лимфатическому узлу (II E).

3-я стадия. Генерализованная форма – в патологический процесс вовлекаются лимфатические узлы по обе стороны от диафрагмы (III), возможно поражение селезенки (III S). Внеузловая зона вовлечена ограниченно (III E) или вовлечены селезенка и внеузловые ткани (III ES).

4-я стадия. Диссеминированная форма – патологический процесс характеризуется диффузным или многоузловым вовлечением одного или более внеузловых органов с поражением или без поражения лимфатических узлов [5].

Основные методы лечения лимфомы Ходжкина – химиотерапия и лучевая терапия. Очень важно понимать, какое влияние указанные методы лечения оказывают на дальнейшее функционирование репродуктивной системы женщин, подвергшихся этому виду лечения и находящихся в стадии ремиссии. Установлено, что противоопухолевая терапия отличается высокой токсичностью и агрессивностью по отношению как к опухолевым, так и к здоровым активно делящимся клеткам. Ведущим осложнением химиотерапии является развитие преждевременной овариальной недостаточности, которая развивается в 50–70% случаев при встречаемости 1–2% данной патологии в популяции [6].

Наиболее выраженное поражающее влияние на репродуктивную ткань яичников оказывают алкилирующие цитостатики – циклофосфамид, бусульфан, ломустин, прокарбазин. Данные препараты входят в схемы полихимиотерапии MOPP (аббревиатура из заглавных латинских букв, обозначающих применяемые препараты: мустарген, онковин, прокарбазин и преднизолон) и MVPP (мустарген, винбластин, прокарбазин и преднизолон). После проведения данных курсов функция яичников сохраняется лишь в 35% случаев. Это обусловлено механизмом действия этих препаратов. Они взаимодействуют с нуклеофильными центрами молекул белка, что приводит к нарушению биосинтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты в результате дефектов ее внутримолекулярных сшивок, вызывающее нарушение считывания информации, функциональной неполноценности клетки и блокирование деления путем митоза. При этом происходит прямое цитотоксическое действие на яичниковую ткань, что характеризуется отсутствием зрелых фолликулов, снижением количества примордиальных фолликулов, деструкцией клеток теки и яйцеклеток [7, 8].

Выяснено, что чувствительность тканей яичников к действию алкилирующих цитостатиков зависит от возраста пациентки, получающей терапию. Наибольший риск необратимого повреждения отмечается в период максимального морфофункционального напряжения и высокой гормональной активности. Так, при применении данных препаратов у

девочек препубертатного периода в 85% случаев в последующем отсутствуют отклонения в менструальной функции. Однако F. Kuhajda отмечает уменьшение количества антральных фолликулов и сохранение примордиальных, кортикальный фиброз после цитостатической терапии в данном возрасте с последующим нарушением менструального цикла [6, 8].

У девушек до 25 лет после применения алкилирующих цитостатиков аменорея развивается в 29% случаев, в возрасте 25–40 лет – в 85% случаев, старше 40 лет – около 100% случаев. Увеличение токсического действия цитостатиков на репродуктивные ткани с возрастом обусловлено направленностью их действия на быстро делящиеся популяции клеток, т.е. после наступления менархе цитостатики оказывают более выраженное влияние на яичники. Преждевременная аменорея обусловлена ускоренной атрезией ооцитов, деструкцией герминативных клеток, резистентностью фолликулярного аппарата, нарушениями в секреции гонадотропинов, иммунной агрессией (продукцией в кровь антиовариальных аутоантител) [9]. Развитие аменореи может наблюдаться как после первого введения цитостатиков, так и через 5 лет после прекращения химиотерапии. Также более благоприятным прогностическим признаком для девушек до 20 лет является способность самостоятельного восстановления менструального цикла после аменореи в 70% случаев, тогда как в возрасте 30 лет эта вероятность составляет всего лишь 20%. Менструальная функция может восстановиться в течение 6–14 месяцев после отмены терапии. J. Waxman установлено, что аменорея, длящаяся дольше 3 месяцев, необратима. Также чувствительность яичников зависит от суммарной дозы применяемого лекарственного средства. Таким образом, можно заключить, что овариальная ткань молодых пациенток более резистентна к действию цитостатиков, поэтому для развития аменореи требуются более высокие дозы препаратов. Схемы терапии, при которых используются 3 и более препаратов, более токсичны, чем монотерапия, при которой аменорея развивается в 45% случаев. Другими последствиями гонадотоксичности цитостатиков являются нарушение менструального цикла по типу олигоменореи или учащение ановуляторных циклов [6, 10]. Кроме того, представители группы алкилирующих цитостатиков по-разному влияют на репродуктивную ткань, а также на плоды мальчиков и плоды девочек. Установлено, что у девочек применение бисульфана и ломустина в дальнейшем послужило причиной снижения числа беременностей, тогда как циклофосфамид только в сверхвысоких дозах приводил к подобным последствиям. У мальчиков наблюдается иная картина – к бесплодию приводит применение именно циклофосфамида [11].

Наиболее объективным показателем фертильности в настоящее время признан антимюллеров гормон, секретируемый гранулезными клетками преантральных и антральных фолликулов. Он контролирует скорость выхода примордиальных фолликулов в фазу растущих, т.е. характеризует фолликулы до стадии гормонзависимого роста и защищает

гранулезные клетки от избыточного митогенного стимула фолликулостимулирующего гормона. Его уровень в крови довольно стабилен на протяжении всего менструального цикла и не зависит от изменений уровней гормонов гипофиза, половых стероидов и ингибинов. После цитостатической терапии при сохранении менструаций отмечается снижение уровня антимюллерового гормона на фоне нормальных значений фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и ингибина В. Такое изменение концентрации этого гормона свидетельствует о снижении фолликулярного резерва (преждевременном овариальном истощении) и в дальнейшем приведет к ранней менопаузе. В связи с этим следует информировать женщин о необходимости своевременного деторождения и сохранения репродуктивного материала для возможного использования его в циклах вспомогательных репродуктивных технологий при развитии бесплодия после курсов химиотерапии [10, 12].

Не менее опасно для фертильности и воздействие лучевой терапии на репродуктивные органы. При лечении лимфомы Ходжкина проводится облучение групп лимфатических узлов, зоны опухолевого роста. Если поражение лимфатических узлов затрагивает область ниже диафрагмы, то лучевому воздействию подвергаются органы малого таза, в первую очередь – матка, яичники и маточные трубы. При одномоментной лучевой нагрузке на яичниковую ткань в дозе 2 Гр происходит гибель половины от всего пула ооцитов. В возрасте до 35 лет яичниковая недостаточность наблюдается в течение нескольких месяцев и ограничена 3 годами, в более старшем возрасте она чаще всего необратима. Определены дозы, приводящие к потере 100% ооцитов: 20,3 Гр в периоде новорожденности, 18,3 Гр – в 10 лет, 16,4 Гр – в 20 лет, 14,2 Гр – в 30 лет. Облучение пахово-подвздошных областей в дозе более 40–50 Гр приводит к развитию стойкой аменореи в возрасте до 20 лет в 40% случаев, в возрасте после 35 лет – в 90–95% случаев. Сочетанная лучевая терапия с алкилирующими препаратами повышает риск преждевременной овариальной недостаточности на 30%. Также при сохранении менструальной функции и овариального резерва могут наблюдаться и другие осложнения со стороны внутренних половых органов, препятствующие дальнейшему зачатию. К ним относятся спаечные процессы в полости матки и маточных трубах, нарушение перистальтики и проходимости маточных труб, нарушение имплантации плодного яйца. Даже при наступлении беременности имеются риски, связанные с повышением частоты самопроизвольного прерывания беременности, мертворождения, задержки внутриутробного развития плода, преэклампсии, эклампсии, преждевременных родов [13, 14]. У переболевших лимфогранулематозом в детском возрасте женщин отсутствие беременности до 30 лет – плохой признак, так как вероятность зачатия к 45 годам сведена к минимуму [15].

Во время беременности лимфома Ходжкина может манифестировать впервые, рецидивировать или находиться в состоянии ремиссии. Еще в прошлом столетии было

доказано, что течение беременности у пациенток с лимфомой Ходжкина в период ремиссии благоприятное и не имеет характерных особенностей. Но очень важен временной период стойкой ремиссии заболевания, предшествующий гестации, в идеале он должен составлять не менее 3–5 лет. Этот период необходим для максимально полноценного восстановления организма после тяжелого онкологического заболевания и противоопухолевого лечения [16]. Конечно же, самым неблагоприятным событием является дебют заболевания или его рецидив непосредственно во время беременности. До сих пор ведутся дебаты и нет единой точки зрения у акушеров-гинекологов и онкологов в отношении тактики ведения этих пациентов, но все же определяющим будет мнение онкологов как профильных специалистов по лечению сопутствующего беременности онкологического заболевания. Абсолютными показаниями для прерывания беременности в срок до 12 недель являются лимфомы из групп высокого риска, к которым относятся В-клеточная нодулярная неходжкинская лимфома, диффузная неходжкинская лимфома, периферические и кожные Т-клеточные лимфомы, другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы, злокачественные иммунопролиферативные болезни, миеломная болезнь, а также лимфома Ходжкина 3–4-й стадии. После 12 недель гестации вопрос о прерывании беременности решается индивидуально, врачебной комиссией в составе онколога, гематолога, акушера-гинеколога, неонатолога и терапевта [17]. Разработаны программы лечения, включающие химиопрепараты, не проникающие через гематоплацентарный барьер и не нарушающие развитие плода во 2-м и 3-м триместрах беременности, исключающие облучение лимфатических узлов ниже диафрагмы, что явилось прорывом в онкологии и дало возможность сохранения беременности [18]. Объем диагностических исследований у беременных включает: рентгенографию легких (с обязательным свинцовым экранированием для защиты плода), УЗИ и МРТ всех групп лимфатических узлов, печени и селезенки [19]. Выбор тактики лечения зависит от триместра беременности, в котором установлен диагноз, активности лимфомы и желания матери. В 1-м триместре беременности при благоприятном и промежуточном прогнозе рекомендована выжидательная тактика до 2–3-го триместра с последующей полихимиотерапией [20]. При первичной диагностике заболевания в 1-м триместре беременности и наличии неблагоприятного прогноза или рецидивирующем течении заболевания показано прерывание. Во 2–3-м триместре назначается полихимиотерапия с исключением алкилирующих препаратов, приоритетной является АВVD-схема, включающая антрациклины и винкаалкалоиды (винкристин, винбластин). Алкилирующие препараты оказывают на плод ближайшие эффекты: прерывание беременности из-за тератогенного влияния – и отдаленные: гонадные и эндокринные нарушения, патология роста и развития центральной нервной системы, иммуносупрессия и генетические нарушения [21, 22]. При индолентном течении

лимфомы показано пролонгирование беременности до жизнеспособности плода с последующим родоразрешением путем кесарева сечения. Развитие тяжелой дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности во 2–3-м триместре требует прерывания беременности или родоразрешения, после чего показаны подавление лактации и начало лечения лимфомы Ходжкина [23, 24].

Терапия лимфомы Ходжкина – это не всегда причина женского бесплодия. Необходима разработка современных эффективных методов лечения, исключая поражение репродуктивных тканей и развитие отдаленных осложнений данного заболевания. Важен поиск новых терапевтических возможностей, абсолютно безопасных для плода и беременной женщины, позволяющих вести гестацию, ассоциированную с лимфомой Ходжкина, до родов в срок [25].

Список литературы

1. Мерабишвили В.М., Кулева С.А., Демин Е.В. Динамика онкологической заболеваемости и структура злокачественных новообразований среди подростков 15-17 лет с расчетом показателей выживаемости (популяционное исследование) // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017. №4(1). С. 54-60.
2. Пауков В.С. Патологическая анатомия. Т.1: учебник / под ред. В. С. Паукова. 2-е изд., доп. в 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 728 с.
3. Черенков В.Г. Онкология: учебник. 4-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 512 с.
4. Давыдов М.И. Онкология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 920 с.
5. Ларина Ю.В., Миненко С.В., Биячуев Э.Р., Пшонкин А.В., Хуажева Н.К., Птушкин В.В. Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Проблема эффективности и токсичности // Онкогематология. 2014. №1(9). С. 11-18.
6. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Щелконогова Л.Н., Павлов В.В. Репродуктивная функция у женщин после лучевого и химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина, состояние здоровья родившихся детей // Злокачественные опухоли. 2013. №2(6). С. 95-106.
7. Шилин Д.Е., Игнашина Е.В. Использование овариопротекторов при цитостатической терапии у пациенток репродуктивного возраста // Проблемы Эндокринологии. 1999. №45(6). С. 36-42.
8. Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Иванова С.В. Факторный анализ прекоцептивных переменных у детей и подростков с лимфомой Ходжкина // Евразийский союз ученых. 2019. №4.С. 31.

9. Курочкина Д.Н., Кулева С.А. Фертильность взрослых, излеченных в детском возрасте от лимфомы Ходжкина // Проблемы репродукции. 2018. №24(4). С. 22-27.
10. Троиц Е.Б., Кокаева Л.Э., Сергеева И.В., Шнейдер Т.В. Репродуктивное здоровье и беременность у больных с лимфомами Ходжкина // Детская медицина Северо-Запада. 2012. №3(3). С. 46-49.
11. Пылова И.В., Демина Е.А., Перилова Е.Е., Шмаков Р.Г. Беременность, роды и репродуктивная функция у женщин, больных лимфомой Ходжкина // Практическая онкология. 2007. № 2(8). С. 102-108.
12. Богатырева Т., Павлов В., Шкляев С. Рецидивы лимфомы Ходжкина: возможности продления жизни без высокодозной химиотерапии // Врач. 2012. №11. С. 5-8.
13. Омар А.Т. Эффективность дополнительных схем химиотерапии рецидивов лимфомы Ходжкина // Forcipe. 2019. №2(2). С. 300-301.
14. Борщева А.А., Перцева Г.М. Исход беременности и родов у пациентки с лимфомой Ходжкина (случай из практики) // Кубанский научный медицинский вестник. 2019. №4(26). С. 131.
15. Филянина А.В. Беременность и лимфома Ходжкина // Студенческий вестник. 2021. №13-3(158). С. 31-32.
16. Скрябина Л.С., Россоха Е.И., Лазарева Д.Г., Задонцева Н.С., Нечунаева Т.Г. Лимфома Ходжкина и беременность // Российский онкологический журнал. 2015. №4(20). С. 43-45.
17. Комова Т.Д., Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Особенности течения беременности у женщин с лимфомой Ходжкина // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2008. №3(73). С. 30-34.
18. Шмаков Р.Г., Матвеева Н.К., Логинова Н.С. Клинико-иммунологические особенности течения беременности у женщин с лимфомой Ходжкина // Акушерство и гинекология. 2008. №2. С. 31-34.
19. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Щелконогова Л.Н., Павлов В.В. Беременность и роды у женщин после лечения лимфомы Ходжкина. Состояние здоровья родившихся детей // Исследования и практика в медицине. 2015. №1(2). С. 33.
20. Шмаков Р.Г., Ахмедова А.И., Полушкина Е.С., Демина Е.А., Мангасарова Я.К., Тумян Г.С., Виноградова М.А., Кравченко С.К., Зубков В.В. Современные принципы ведения беременности у пациенток с лимфомами // Акушерство и гинекология. 2019. №7. С. 40-48.
21. Anderson R.A., Brewster D.H., Wood R., Nowell S., Fischbacher C., Kelsey T.W., Wallace W.H.V. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis // Hum Reprod. 2018. 33(7). P. 1281-1290.
22. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Шитарева И.В., Джулакян У.Л., Шаркунов Н.Н. Результаты терапии лимфомы Ходжкина при беременности // Гематология и

трансфузиология. 2015. №60(2). С. 39-43.

23. Игнатко И.В., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А., Голубенко Е.О., Дудина И.А. Лимфогранулематоз и беременность: грани возможного // Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева. 2018. №5(3). С. 164-168.

24. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Ведение беременности у женщин с лимфомами // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2014. №2. С.34-38.

25. Петров Ю.А. Здоровье семьи – здоровье нации. 2-е изд. М.: Медицинская книга, 2020. 320 с.