

<sup>1</sup>ГУ Российский онкологический научный центр (РОНЦ) им. Н.Н. Блохина,  
<sup>2</sup>ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

## БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

<sup>1</sup>И.В.Пылова, <sup>1</sup>Е.А.Демина, <sup>1</sup>Е.Е.Перилова, <sup>2</sup>Р.Г.Шмаков

*Беременность и роды не оказывают отрицательного влияния на течение лимфомы Ходжкина, продолжительность и качество жизни пациенток, а проведенное противоопухолевое лечение - на здоровье родившихся детей*

С 70-х годов прошлого века лимфома Ходжкина признана потенциально излечимым заболеванием. Использование лечебных программ последнего поколения позволило достичь пятилетней общей выживаемости, превышающей 90%, а в группе женщин детородного возраста 20-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, достигает 60% (рис. 1) [6, 9, 12].

В отличие от других гемобластозов, пик заболеваемости при лимфоме Ходжкина приходится на пациентов в репродуктивном возрасте, и 81% из всех заболевших женщин входит в эту возрастную группу (рис. 2). Учитывая тот факт, что с появлением новых, более эффективных программ лечения число излечившихся больных возрастает, вполне понятен интерес к возможности сохранения детородной функции, вынашиванию беременности, тактике ведения родов, физическому и ментальному состоянию родившихся детей, а также течению заболевания у женщин, получивших лечение по поводу лимфомы Ходжкина [1, 11, 16].

До последнего времени считалось, что беременность отягощает течение заболевания [14]. Сочетание лимфомы Ходжкина и беременности в дебюте заболевания и наступление беременности у излеченных женщин всегда представляет значительные трудности для врачей при определении тактики ведения таких больных.

Описание первого случая сочетания лимфомы Ходжкина и беременности относится к 1911 году. В середине 60-х годов прошлого столетия проведенное в Memorial Sloan-Kettering Hospital изучение выживаемости 347 женщин с лимфомой Ходжкина в возрасте от 18 до 40 лет, из которых у 84-х беременность была сохранена (период наблюдения с 1910 по 1960 гг.), поколебало точку зрения о необходимости прерывания беременности, так как медиана выживаемости оказалась одинаковой как в группе женщин, имевших беременность, так и в конт-

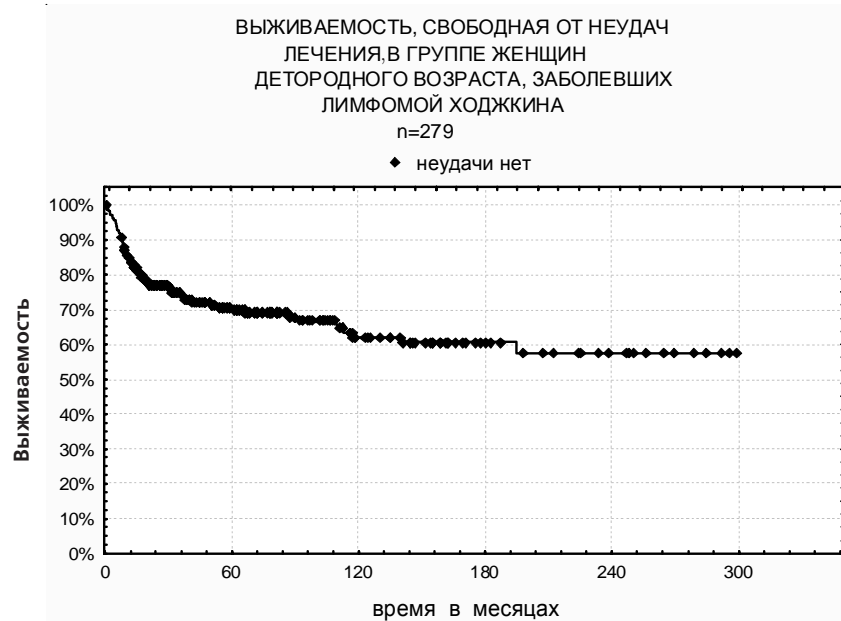


Рис. 1. Выживаемость, свободная от неудач лечения, в группе женщин детородного возраста, данные РОНЦ

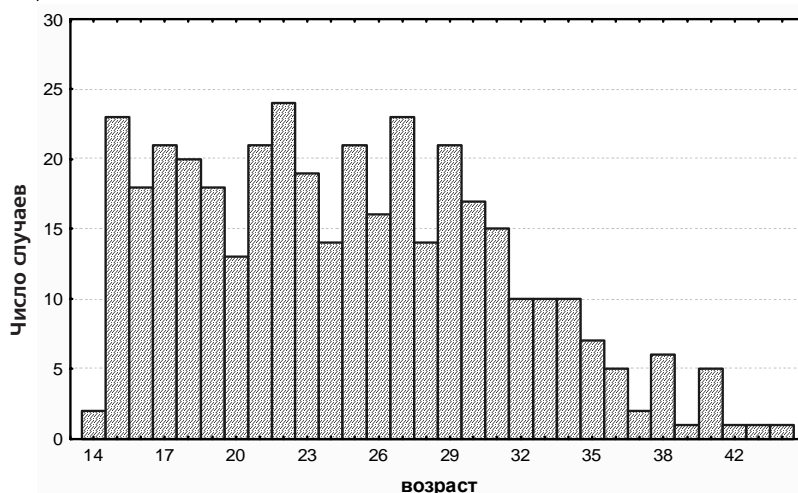


Рис. 2. Распределение женщин детородного возраста больных лимфомой Ходжкина по возрастным группам (n=343). Данные РОНЦ.

рольной и составила 90 мес. в обеих группах [12]. Далеко не все врачи женских консультаций и родильных домов в настоящее время готовы к ведению беременности и родов у женщин, перенесших лимфому Ходжкина, и, как правило, настаивают на прерывании беременности. Еще в 1952 году N.L.Stewart и R.W.Monto показали, что наличие у женщины лимфомы Ходжкина в ремиссии не влияет на акушерскую тактику во время беременности, родов и в послеродовом периоде [15]. Более дискуссионной является тактика ведения беременности у пациенток с впервые выявленной лимфомой Ходжкина. Однако следует отметить, что за последние десятилетия онкология бурно развивается не только в более точном понимании природы онкологических заболеваний, но и в разработке новых химиопрепаратов, появились современные программы лечения, включающие препараты, не проникающие плацентарный барьер и, соответственно, не оказывающие тератогенного действия на плод. По данным зарубежных авторов, проведение противоопухолевого ле-

чения возможно во II и III триместрах, когда уже произошла закладка всех органов плода [4, 5, 13]. Однако возможность сохранения беременности, как во время самого заболевания, так и после выздоровления, тактика ведения таких больных, влияние беременности и родов на течение лимфомы Ходжкина, а также рекомендуемые сроки для планирования беременности у женщин в полной ремиссии являются предметом многолетних дискуссий.

Не меньшее число вопросов возникает в отношении самих родов и здоровья детей, рожденных женщинами, перенесшими лечение по поводу лимфомы Ходжкина.

Другой проблемой для женщин, перенесших лимфому Ходжкина, является яичниковая недостаточность, которая нередко развивается после проведенной терапии и относится к поздним осложнениям лечения, не угрожающим жизни, но снижающим ее качество. Яичниковая недостаточность не только приводит к бесплодию, но и влечет за собой преждевременное развитие сердечно-сосудистой патологии и остеопороза, вызванные ранним на-

Таблица 1

Характеристика групп женщин, больных лимфомой Ходжкина, и терапии получавших лечение в РОНЦ, n=379

Признак	Беременность и роды после лечения		Беременности и родов не было III группа n=264
	Диагностика заболевания во время беременности I группа n=57	II группа n=58	
<b>Медиана прослеженности</b>	8 лет	5 лет	4 года
<b>Возраст: медиана</b>	24,5 лет	20 лет	25 лет
<b>разброс</b>	18-38 лет	14-37 лет	14-38 лет
<b>Стадии:</b>			
I - II	45(79%)	47(81%)	193(72,9%)
III - IV	12(21%)	11(19%)	71(26,8%)
<b>Симптомы интоксикации:</b>			
A	20(35,1%)	19(32,8%)	82(31,0%)
B	37(64,9%)	39(67,2%)	182(69,0%)
<b>Тип лечения:</b>			
радикальная лучевая терапия	7(12,3%)	13(22,4%)	28(10,6%)
полихимиотерапия	16(28,1%)	11(18,9%)	47(17,8%)
комбинированное химио-лучевое	34(59,6%)	34(58,7%)	189(71,6%)

ступлением менопаузы. После различных программ химиотерапии у 50-70% пациенток наступает преждевременная менопауза, и детородная функция не может быть реализована. Сохранение репродуктивной функции у женщин детородного возраста, получивших лечение по поводу лимфомы Ходжкина, стало задачей не только онкологов, но и гинекологов [2, 10].

В РОНЦ был проведен анализ течения лимфомы Ходжкина в зависимости от наличия беременности и сроков ее возникновения. В группу включено 379 женщин детородного возраста (от 14 до 38 лет), получивших лечение лимфомы Ходжкина в РОНЦ или по рекомендациям Центра с 1968 по 2004 гг. Все женщины были прослежены после окончания лечения не менее года. В первую группу включено 57 женщин, у которых диагноз был установлен во время беременности или в ближайшие 3-4 месяца после родов. В последнем случае первые симптомы заболевания были констатированы во время беременности. Вторую группу, подобранную по принципу «случай к случаю», составили 58 женщин, беременность и роды у которых были в различные сроки после окончания лечения. Третью группу составили 264 женщины, у которых беременности и родов не было ни в ближайший год-два до первых симптомов заболевания, ни во весь период последующего наблюдения. Характеристика этих трех групп больных представлена в табл. 1. Различия по длительности наблюдения, стадиям, симптомам интоксикации и типу лечения между группами не выявлено.

Непосредственные результаты лечения не различались во всех трех группах – полные ремиссии достигнуты у 53 (92,9%) больных I группы, у 54 (93,1%) больных во II и у 242 (91,7%) в III группе. Во II группе было несколько больше рецидивов – 34,4% (20 больных) по сравнению с I (26,4% - 15 больных) и III (19% - 44 больных) группами. Это различие было обусловлено довольно высокой частотой реци-

дивов до беременности во второй группе, то есть в группе женщин, рожавших после лечения. Но если в этой группе больных рассматривать только рецидивы после родов, то есть частоту рецидивов, предположительно зависящую от беременности, то она не отличалась от частоты рецидивов в других группах и составила лишь – 20,6%.

Выживаемость больных во всех трех группах оказалась одинаковой – ни общая, ни свободная от неудач лечения заболеваемость не различались в этих трех группах больных, то есть беременность и роды при современных возможностях диагностики и лечения лимфомы Ходжкина не влияют на течение болезни и длительность жизни этих женщин (рис. 3 и рис. 4).

На рис. 4, представляющем бессобытийную выживаемость женщин с лимфомой Ходжкина в зависимости от наличия беременности и сроков ее наступления, хорошо видно, что ни частота, ни сроки наступления рецидива не зависят от беременности и родов. Рецидивы наступают в те же сроки и с той же частотой, что и в группе женщин, не имевших беременности.

Для того, чтобы подчеркнуть влияние беременности и родов на выживаемость женщин с лимфомой Ходжкина была оценена и выживаемость, зависящая от заболевания, когда выбывшими считаются только больные, умершие от самого заболевания (лимфомы Ходжкина) – рис. 5. Как видно на рисунке, различия в выживаемости между тремя группами больных не выявлено и в этом случае. Таким образом, беременность и роды не влияют ни на течение лимфомы Ходжкина, ни на жизненный прогноз женщин.

Полученные результаты подтверждают тот факт, что беременность и роды не влияют на течение лимфомы Ходжкина, длительность и качество жизни пациенток.

В свете изложенных данных, совершенно иначе, чем ранее следует рассматривать вопрос о сохранении дето-

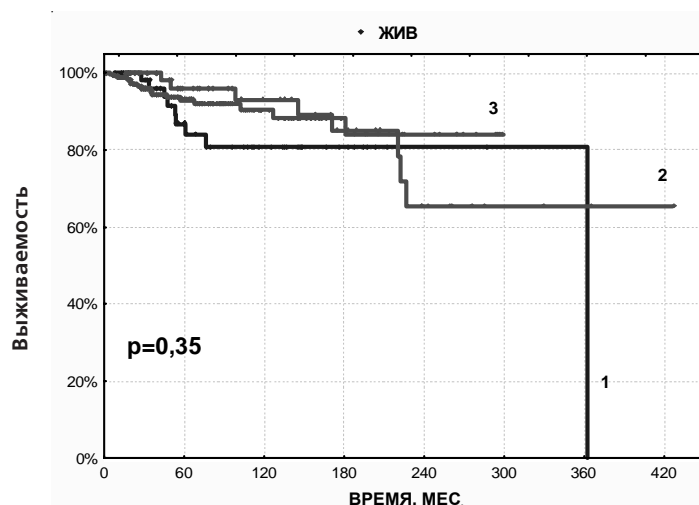


Рис. 3. Общая выживаемость в группе женщин с лимфомой Ходжкина в зависимости от наличия беременности и сроков ее возникновения.

1. Лимфома Ходжкина выявлена во время беременности, n=57;
2. Беременность после лечения лимфомы Ходжкина n=58;
3. Беременности не было n=264.

родной функции у женщин, получающих лечение по поводу лимфомы Ходжкина. Наибольшим цитотоксическим и дозозависимым воздействием на яйцеклетку обладают лучевая терапия и алкилирующие агенты циклофосфан, хлорбутин, мустарген, прокарбазин и, по некоторым данным, этопозид [8].

У ряда больных менструальная функция бывает нарушена еще до начала лечения. Сведения о менструальной функции до начала терапии лимфомы Ходжкина имелись у 146 больных. Из них регулярный менструальный цикл был сохранен у 129 - 89%. В этой группе медиана возраста составила 24 года. По данным РОНЦ менструальная функция до начала лечения при лимфоме Ходжкина была нарушена у 11% женщин, медиана возраста 23 года. Нарушение менструального цикла до начала лечения лимфо-

мы Ходжкина статистически значимо чаще наблюдалось в группе женщин с наличием симптомов интоксикации - у 22% больных, и лишь у 5% больных - без симптомов интоксикации,  $p=0,04$ . Нарушение менструальной функции до начала лечения также коррелировало с анемией,  $p=0,009$ .

Сравнительный анализ менструальной функции после первой программы лечения был проведен у 248 больных. Возраст пациенток составил от 14 до 44 лет, медиана 24 года. В возрасте до 25 лет было 60% женщин, а старше 25 лет - 40%. Был проведен анализ влияния терапии на менструальную функцию после лечения лимфомы Ходжкина. Радикальную лучевую терапию получили 26 женщин, полихимиотерапию - 44 и комбинированное химио-лучевое лечение 178 больных.

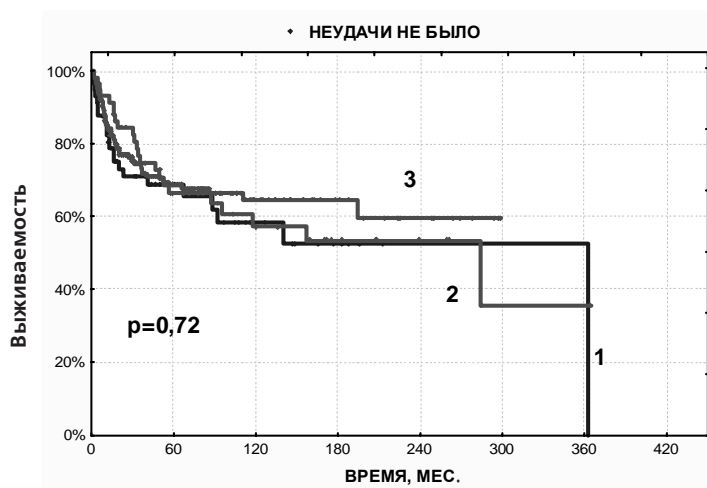


Рис. 4. Выживаемость, свободная от неудач лечения, в группе женщин с лимфомой Ходжкина в зависимости от наличия беременности и сроков ее возникновения.

1. Лимфома Ходжкина выявлена во время беременности,  $n=57$ ;
2. Беременность после лечения лимфомы Ходжкина  $n=58$ ;
3. Беременности не было  $n=264$ .

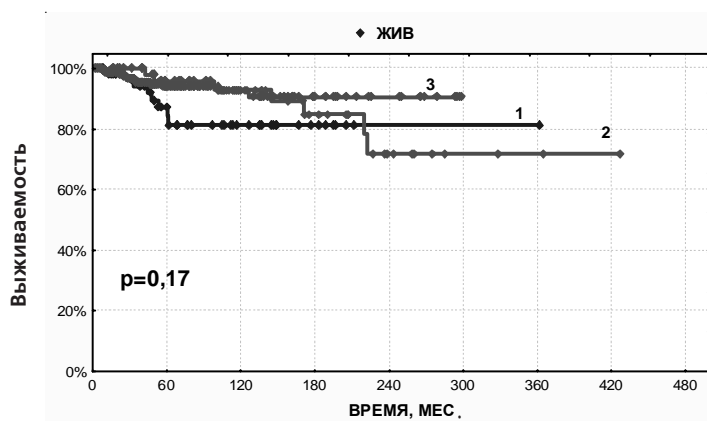


Рис. 5. Выживаемость, зависящая от заболевания, в группе женщин с лимфомой Ходжкина в зависимости от наличия беременности и сроков ее возникновения.

1. Лимфома Ходжкина выявлена во время беременности,  $n=57$ ;
2. Беременность после лечения лимфомы Ходжкина  $n=58$ ;
3. Беременности не было  $n=264$ .

Препараты для защиты яичников на фоне проведения радикальной лучевой терапии не получала ни одна больная. Менструальный цикл сохранился у всех женщин, у которых в программу лучевой терапии не были включены пахово-подвздошные лимфатические узлы, независимо от числа облученных зон, суммарных очаговых доз и возраста больных. Однако преждевременная яичниковая недостаточность наступила у всех 5 (100%) пациенток, получивших лучевую терапию на пахово-подвздошные области. Таким образом, проведенный анализ показал, что лучевая терапия без облучения пахово-подвздошных областей не приводит к преждевременной менопаузе.

Так как лучевая терапия без облучения пахово-подвздошных областей не привела к развитию преждевременной яичниковой недостаточности, при анализе влияния комбинированной терапии (облучение пахово-подвздошных областей не производилось) учитывалось только воздействие на функцию яичников химиотерапии.

По литературным данным наибольшее повреждающее действие на ткань яичников оказывают алкилирующие препараты, в первую очередь, циклофосфан и мустарген. При проведении курса лечения, состоящего из 6-8 циклов по схеме МОРР или ее аналогов, аменорея возникает у 40-60% женщин, но при лечении по программам, включающим только 4 цикла по схеме МОРР, частота повреждения яичников снижается вдвое, особенно у женщин в возрасте до 30 лет [9, 12].

Частота аменореи зависит от возраста, в котором проводилось лечение: у девочек, получавших химиотерапию в препубертатном периоде, устанавливается впоследствии нормальный менструальный цикл. У женщин в возрасте до 30 лет частота аменореи существенно ниже – 11-50% по сравнению с 60-80% в группе старше 30 лет [9, 12].

Основными факторами риска являются кумулятивная доза и возраст больной. У женщин моложе 20 лет аменорея возникает при суммарной дозе циклофосфана 20-50гр, у женщин от 20 до 35 лет – при дозе циклофосфана 6-8гр, а в возрасте старше 45 лет достаточно 5 гр [2, 10]. Таким образом, критической суммарной дозой циклофосфана для большинства больных является доза в 6-8гр. При использовании схемы CVPP такая доза достигается за 4 цикла.

Для оценки влияния полихимиотерапии на функцию яичников была проанализирована группа женщин детородного возраста, состоящая из 221 больной, которые получили полихимиотерапию в самостоятельном режиме или в сочетании с лучевой терапией.

С целью определения влияния полихимиотерапии на функцию яичников, все пациентки были разделены на четыре группы.

В первую группу вошли 17 женщин, которые в качестве первой линии терапии получали лечение по программе ABVD - 6 циклов. В этой схеме циклофосфан не используется. Защиты яичников в этой группе не проводилось. Преждевременная яичниковая недостаточность не наступила ни у одной больной.

Вторую группу составили 38 пациенток, в программе

лечения которых суммарная курсовая доза циклофосфана не превышала критической величины в 8 гр. Для лечения использовались программы: 4 цикла CVPP, 4-8 циклов, по схеме CVPP /ABV или 5-8 чередующихся циклов CVPP-ABVD. Лечение проводилось без защиты яичников, преждевременная менопауза наступила у 4 (10,5%) больных.

Третью группу составили 78 больных, в программе лечения которых суммарная курсовая доза циклофосфана превышала величину в 8гр. Лечение проводилось по программам 5 и более циклов CVPP без защиты яичников. После окончания терапии ранняя менопауза отмечена у 26% пациенток. Выявлена высокая степень корреляции частоты наступления ранней менопаузы от возраста женщин. В группе больных до 25 лет аменорея наступила у 11%, а в группе старше 25 лет – у 48%,  $p=0,0002$ . Восстановление менструального цикла строго коррелировало с возрастом, в котором проводилось лечение. В группе больных в возрасте от 14 до 19 лет менструальный цикл восстановился у 78% больных, в возрасте 20-25 лет – у 63,5%, в возрасте 30-34 года – у 30,4%, а в возрасте старше 35 лет – у 12,4%. В то же время частота аменореи увеличивалась в этих возрастных группах – 6,4, 12,7, 34,8, 81,4% соответственно –  $p=0,0000005$ .

Четвертую группу составили 64 пациентки, которым проводилось лечение по программе BEACOPP-стандартный 6-8 циклов. В этой программе суммарная курсовая доза циклофосфана равна или превышает 8гр.

В последнее десятилетие для защиты яичников у женщин, получающих химиотерапию, стали использовать низкодозированные эстроген-гестагенные препараты (комбинированные оральные контрацептивы - КОК) и агонисты гонадотропин-релизинг гормона (золадекс, бусерилин) [3, 7].

Лечение по программе 6-8 циклов BEACOPP-стандартный, где суммарная доза циклофосфана равна или больше 8 граммов с защитой яичников получили 58 из 64 женщин. Из них 47 женщин с целью защиты яичников получали комбинированные оральные контрацептивы и 11 – золадекс (агонист гонадотропин-релизинг гормона). В группе больных, получавших лечение по программе BEACOPP в возрасте до 25 лет, преждевременная менопауза наступила статистически значимо реже – у 9% по сравнению с группой больных старше 25 лет – у 29%,  $p=0,004$ . После окончания терапии менструальный цикл не нарушен у 30 (63,8%) женщин, из них 20 пациенток получали комбинированные оральные контрацептивы и 10 – золадекс. У 10 (17,2%) пациенток, получавших комбинированные оральные контрацептивы, наступила преждевременная яичниковая недостаточность. В группе женщин, получавших золадекс, аменореи не было отмечено ни у одной больной.

В последние годы предпринимаются попытки выявить группу больных, для которых защита яичников наиболее актуальна. С этой целью проводится исследование гормонального статуса женщин как до, так и после лечения.

Исследование гормонов, характеризующих состояние функции яичников, а также репродуктивной системы про-



ведено 79 пациенткам с лимфомой Ходжкина до и после лечения: до лечения – у 63 больных, после – у 36, из них до и после – у 20. Оценка гормонального статуса проводилась на основе определения в сыворотке крови пациенток уровней гормонов, продуцируемых яичниками и гипофизом, а также концентрации транспортного белка ПССГ с последующим расчетом индекса свободных эстрадиола и тестостерона. После лечения развитие преждевременной яичниковой недостаточности у пациенток с лимфомой Ходжкина возникает в 50% случаев при исходно нарушенном гормональном статусе, а при исходно нормальном гормональном статусе – лишь у 21,8%, ( $p=0,007$ ).

В вопросах о влиянии лимфомы Ходжкина и проводимой терапии на здоровье детей, так же как и в вопросе влияния беременности и родов на течение лимфомы Ходжкина преобладают легенды и предвзятое мнение вместо истинного знания и понимания проблемы. Самое репрезентативное исследование детей, рожденных матерями, получавшими во время беременности лечение по поводу лимфомы Ходжкина, представил Aviles A. с соавторами [5]. Авторы обследовали 43 ребенка в возрасте от 3 до 19 лет. Группу контроля составили 25 здоровых детей. Были исследованы анализы крови, физическое и умственное развитие детей, иммунный статус, проведено цитогенетическое исследование. Различия между группами по указанным параметрам выявлено не было. Эти данные подтверждают и другие исследования [9, 12].

Течение беременности и родов, а также физическое развитие новорожденных было оценено у 34 женщин с лимфомой Ходжкина, пролеченных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и рожавших впоследствии в ГУ НЦ АГиП РАМН с 1986 по 2002 гг. Несмотря на то, что течение беременности у женщин, перенесших лимфому Ходжкина, было осложнено несколько чаще, чем в популяции, однако при своевременной коррекции осложнений, беременность донашивалась до сроков родов. Наиболее часто наблюдались осложнения, связанные с большей бактериальной и вирусной инфицированностью этих женщин: водянка беременных (22,8%), анемия беременных (22,8%), пиелонефрит беременных (20%), гестоз – у 2 женщин, хроническая вирусная инфекция – у 3. Роды через естественные родовые пути произошли у 25 женщин, причем только у одной из них осложнились вторичной слабостью родовой деятельности. Средняя продолжительность родов не отличалась от здоровых женщин. Послеродовый период протекал без осложнений у всех родильниц. Родоразрешение путем операции кесарева сечения было проведено у 9 женщин. Показаниями к операции у 5 женщин явились анатомические особенности строения таза, у 3-х женщин – гипоксия плода, и только у одной преждевременное родоразрешение проведено в связи с необходимостью лечения ЛХ.

Физическое развитие новорожденных, рожденных женщинами, которые получали лечение по поводу лимфомы Ходжкина, их адаптация в первые дни неонатального периода не отличались от детей, рожденных здоровыми матерями.

Таким образом, учитывая высокую курабельность лимфомы Ходжкина, предполагающую выздоровление большинства больных, в настоящее время при выборе программы лечения необходимо учитывать риск возможных поздних осложнений, отдавать предпочтение программам, обладающим высокой эффективностью и низкой токсичностью, а также шире использовать различные протекторы, в том числе для защиты яичников КОК и агонисты гонадотропин-релизинг гормона. Для женщин до 25 лет с ненарушенным менструальным циклом при лечении по программам с высокими дозами алкилирующих препаратов, защита яичников комбинированными оральными контрацептивами может оказаться достаточной. Однако у женщин более старшего возраста и у молодых женщин с исходно нарушенным менструальным циклом предпочтительнее использование агонистов гонадотропин-релизинг гормона.

Беременность и роды не оказывают отрицательного влияния на течение лимфомы Ходжкина, **длительность и качество жизни пациенток**, проведенное лечение – на здоровье родившихся детей. В связи с чем необходимо отказаться от существовавшей до последнего времени тактики запрещения родов. Целесообразно обсуждать с пациентками лишь наиболее благоприятные для родов у этих женщин сроки наступления беременности – через 3-5 лет после окончания лечения, когда риск рецидива становится минимальным, а иммунная система женщины восстанавливается.

## Заключение

Учитывая высокую курабельность лимфомы Ходжкина, предполагающую выздоровление большинства больных, в настоящее время при выборе программы лечения необходимо учитывать риск возможных поздних осложнений, отдавать предпочтение программам, обладающим высокой эффективностью и низкой токсичностью, а также шире использовать различные протекторы, в том числе для защиты яичников КОК и агонисты гонадотропин-релизинг гормона. Для женщин до 25 лет с ненарушенным менструальным циклом при лечении по программам с высокими дозами алкилирующих препаратов, защита яичников комбинированными оральными контрацептивами может оказаться достаточной. Однако у женщин более старшего возраста и у молодых женщин с исходно нарушенным менструальным циклом предпочтительнее использование агонистов гонадотропин-релизинг гормона (золадекс).

Беременность и роды не оказывают отрицательного влияния на течение лимфомы Ходжкина, **длительность и качество жизни пациенток**, проведенное лечение – на здоровье родившихся детей. В связи с чем необходимо отказаться от существовавшей до последнего времени тактики запрещения родов. Целесообразно обсуждать с пациентками лишь наиболее благоприятные для родов у этих женщин сроки наступления беременности – через 3-5 лет после окончания лечения, когда риск рецидива становится минимальным, а иммунная система женщины восстанавливается.

**Литература**

1. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина // РЛС. – М.:2004. – С.605-614.
2. Демина Е.А., Махова Е.Е., Сусулева Н.А., Ильященко В.А. Возможности сохранения детородной функции у женщин с лимфомой Ходжкина // РМЖ. – 2005. – №1. – С.26-28.
3. Игнашина Е.В., Пивник А.В., Шилин Д.Е. и др. Профилактика репродуктивных нарушений, возникающих в процессе химиотерапии у женщин детородного возраста, страдающих болезнью Ходжкина // Терапевтический архив. – 1997. – Том 69, №11. – С.71-73.
4. Anselmo A.P., Cavaliere E., Enrici R.M. et al. Hodgkin's disease during pregnancy: diagnostic and therapeutic management // Fetal Diagn. Ther. – 1999. – Vol.14, N.2. – P.102-105.
5. Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero // Clin. Lymphoma. – 2001. – Vol.2, N3. – P.173-177.
6. Bailliere's Clinical Haematology. International Practice and Research. Hodgkins Disease. Guest editor V. Diehi. – London, Bailliere Tindall. – 1996. – Vol.9 (Suppl.3).
7. Bebringer R., Breuer R., Reineke N. et al. // Europ. J. of Haematol. – 2004. – Vol.73 (supl. 65). – P. 20, abstr. L03.
8. Carde P., Hagenbeek A., Hayat M. et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group // J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol.11. – P.2258-2272.
9. Cancer: Principles and Practice of Oncology. – Vol 2. – 6<sup>th</sup> ed/Eds. by V.T.DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2001. – Chapter 45.
10. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 4<sup>th</sup> Edition. Ed. by V.T.DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. – Philadelphia: 1993. – Vol. 2.
11. Fuller M.I., Hagemester F.B. Diagnosis and manangement of Hodgkin's disease in the adult // Cancer. – 1983. – Vol.51. – P.2469-2476.
12. Hodgkin's disease. Ed. By Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al. – Philadelphia. – 1999.
13. Okechukwu C.N., Ross J. Hodgkin's lymphoma in a pregnant patient with acquired immunodeficiency syndrome // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). – 1998. – Vol.10, N.6. – P.410-411.
14. Palacios Costa N., Chavanne F.C., Zebel Fernandce D. An de atenio. – Buenos Aires: 1945. – P. 127.
15. Stewart H.L., Monto R.W. Hodgkin's disease and pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1952. – Vol.63, N.3. – P.570-588.
16. Tesch H., Engert A., Lathan B. et al. Therapy of Hodgkin's disease // Oncologie. – 1993. – Vol.16. – P.407-415.

Поступила в редакцию 31.05.2007 г.