

НИВОЛУМАБ И БЕРЕМЕННОСТЬ У БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА

Подрезов Н.П.^{1*}, Фастова Е.А.¹, Красильникова И.В.¹, Белкина Д.С.¹, Гулиева М.С.¹, Доржиева Р.В.¹, Мангасарова Я.К.^{1,2}, Звонков Е.Е.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) преимущественно диагностируется у женщин репродуктивного возраста. Расширение применения ингибиторов PD-1 при лечении кЛХ увеличивает вероятность выявления беременности на фоне иммунотерапии. Однако описано ограниченное количество таких наблюдений, что затрудняет выбор оптимальной тактики ведения.

Цель: представить два клинических наблюдения больных кЛХ, у одной из которых начало беременности протекало при лечении ниволумабом, у второй больной ниволумаб применяли за 6 недель до наступления беременности.

Основные сведения. В первом наблюдении беременность выявлена на 6-й неделе гестации при проведении поддерживающей терапии ниволумабом 40 мг каждые 2 недели (суммарная доза 600 мг); последнее введение — на 4-й неделе гестации, после установления беременности лечение прекращено. Самостоятельные роды на 38 неделе: мальчик, масса 2910 г, рост 49 см, по шкале Апгар 8/9 баллов. Во втором наблюдении беременность выявлена на 3 неделе гестации, после завершения курса «Nivo-DHAP» при дозе ниволумаба 240 мг, после установления беременности противоопухолевое лечение прекращено. Родоразрешение — на 38 неделе путем кесарева сечения, родилась девочка массой 3000 г, ростом 52 см, по шкале Апгар 8/9 баллов. Представленные клинические наблюдения подчеркивают необходимость индивидуализации тактики ведения с учетом потенциальных рисков для матери и плода.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, рецидив, рефрактерное течение, ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы PD-1, ниволумаб, беременность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Подрезов Н.П., Фастова Е.А., Красильникова И.В., Белкина Д.С., Гулиева М.С., Доржиева Р.В., Мангасарова Я.К., Звонков Е.Е. Ниволумаб и беременность у больных классической лимфомой Ходжкина. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):227–237. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-227-237>

NIVOLUMAB AND PREGNANCY IN PATIENTS WITH CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA

Podrezov N.P.^{1*}, Fastova E.A.¹, Krasilnikova I.V.¹, Belkina D.S.¹, Gulieva M.S.¹, Dorzhieva R.V.¹, Mangasarova Ya.K.^{1,2}, Zvonkov E.E.^{1,2}

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Russian University of Medicine, 127006, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Classical Hodgkin lymphoma (cHL) is predominantly diagnosed in women of reproductive age. The expanding use of PD-1 inhibitors in the treatment of cHL increases the likelihood of pregnancy being detected during immunotherapy. However, only a limited number of such observations have been described in the literature, which complicates the choice of an optimal management strategy for these patients.

Aim: to present two clinical case reports of patients with cHL: in the first, the beginning of pregnancy (4 weeks) occurred during nivolumab exposure; in the other patient, nivolumab was administered during the periconceptional period, 6 weeks before conception.

Main Findings. In the first case, pregnancy was diagnosed at 6 weeks of gestation during maintenance therapy with nivolumab 40 mg every 2 weeks (cumulative dose 600 mg); the last dose was administered at 4 weeks of gestation, and treatment was discontinued after pregnancy was confirmed. Spontaneous delivery occurred at 38 weeks: a boy, birth weight 2910 g, length 49 cm, Apgar scores 8 and 9. In the second case, pregnancy was diagnosed at 3 weeks of gestation after completion of the Nivo-DHAP course with nivolumab at a dose of 240 mg. After pregnancy was confirmed, antitumor treatment was discontinued. Delivery at 38 weeks: cesarean section, a girl, birth weight 3000 g, length 52 cm, Apgar scores 8 and 9. The presented clinical case reports add to the limited clinical data on the course of pregnancy during the use of PD-1 inhibitors and highlight the need for multidisciplinary management and individualized decision-making, taking into account the potential risks to the mother and the fetus.

Keywords: classical Hodgkin lymphoma, relapse, refractory disease, immune checkpoint inhibitors, PD-1 inhibitors, nivolumab, pregnancy

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Podrezov N.P., Fastova E.A., Krasilnikova I.V., Belkina D.S., Gulieva M.S., Dorzhieva R.V., Mangasarova Ya.K., Zvonkov E.E. Nivolumab and pregnancy in patients with classical Hodgkin lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):227–237 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-227-237>

Введение

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — одно из наиболее частых лимфопролиферативных заболеваний у лиц молодого возраста. Заболеваемость характеризуется пиком в интервале 16–35 лет, в этой возрастной группе среди заболевших в Российской Федерации преобладают представители женского пола, вследствие чего существенную долю больных кЛХ составляют женщины репродуктивного возраста, у которых беременность может наступить как до начала лечения, так и во время его проведения [1].

Ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб и т. д.) демонстрируют высокую эффективность при кЛХ, их применяют как в схемах первой линии терапии [2], так и при лечении рецидивов, рефрактерном течении [3], а также в консолидации/поддерживающей терапии у отдельных групп больных, в том числе после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [3]. Расширение применения анти-PD-1 препаратов приводит к увеличению количества клинических ситуаций, когда беременность наступает или выявля-

ется на фоне текущей либо недавней иммунотерапии. Опыт ведения беременных, больных лимфомами, сформировал единый подход: при отсутствии непосредственной угрозы для матери противоопухолевую терапию по возможности откладывают до завершения органогенеза плода и избегают проведения системной противоопухолевой терапии в I триместре. Со II триместра применение большинства противоопухолевых препаратов считается допустимым, что ассоциируется с низким риском неблагоприятных исходов для плода [4, 5].

Однако ингибиторы PD-1 не укладываются в сформировавшиеся алгоритмы ведения онкологических заболеваний при беременности. В инструкциях по медицинскому применению подчеркивается необходимость контрацепции при проведении терапии ингибиторами PD-1 и в течение 5 мес. после последнего введения ниволумаба и в течение 4 мес. после последнего введения пембролизумаба [6, 7]. Основанием для подобных ограничений служат результаты доклинической оценки репродуктивной токсичности: при введении ниволумаба циномолгусным обезьянам в период беременности отмечено увеличение частоты самопроизвольных аборт и преждевременной неонатальной смертности при экспозициях, превышающих клинические [6]. При этом у выжившего потомства явных пороков развития не наблюдалось. Неблагоприятного влияния на нейроповеденческие, иммунологические и клинко-лабораторные показатели в течение 6-месячного постнатального периода не выявили [6].

Потенциальная фетальная экспозиция ингибиторов PD-1 также обусловлена фармакологическими свойствами. Ниволумаб относится к моноклональным антителам класса IgG4, а перенос IgG через плаценту прогрессивно увеличивается по мере увеличения срока гестации, что может повысить значимость воздействия во II–III триместрах [6, 8]. Роль сигнального пути PD-1/PD-L1 в поддержании материнско-плодовой толерантности подтверждается экспериментально: в модели аллогенной беременности у мышей блокада PD-L1 приводила к увеличению риска спонтанной резорбции плода (86 % по сравнению с 18 %) [9]. В первом триместре при неосложненной беременности в децидуальной ткани по сравнению с материнской периферической кровью отмечается более высокая экспрессия PD-1 на CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетках, а также на NKT-like клетках [10]. Одновременно более высокая экспрессия PD-L1 выявляется на CD4⁺ Т-клетках, Treg, NKT-like и CD56⁺ NK-клетках, что рассматривают как компонент локальной материнско-плодовой толерантности [10]. Эта регуляция реализуется в специфическом иммунном микроокружении материнско-плодового интерфейса ранних сроков, где в первом триместре NK-клетки составляют приблизительно 50–70 % лейкоцитов, а макрофаги — около 10–20 % [11].

При исследовании децидуальной ткани женщин с привычным невынашиванием беременности показано, что снижение экспрессии PD-1 на децидуальных $\gamma\delta$ -Т-клетках ассоциировалось с усилением их цитотоксичности в отношении трофобласта; это подтверждено *in vitro* в кокультуре и указывает на важную роль экспрессии PD-1 на децидуальных $\gamma\delta$ -Т-клетках в поддержании нормальной беременности [12]. В клиническом наблюдении А. М. Evens и соавт. [13] у больной с рецидивирующей/рефрактерной кЛХ, получавшей ниволумаб во II–III триместрах, концентрация препарата на 38 неделе в пуповинной крови составила 53,9 мкг/мл при концентрации в крови матери 84,4 мкг/мл (63,9 %), что указывает на возможность трансплацентарного переноса. В плацентарной ткани количественно ниволумаб не выявлялся.

Несмотря на потенциальные риски и ограничения, описаны случаи вынашивания беременности и рождения здорового ребенка на фоне лечения ингибиторами PD-1 [13–18]. В анализе фармаконадзора (VigiBase) применение ингибиторов иммунных контрольных точек во время беременности не сопровождалось диспропорциональным увеличением частоты сообщений о неблагоприятных исходах беременности/плода/новорожденного по сравнению с другими противоопухолевыми препаратами [19]. Однако преждевременные роды чаще регистрировали при комбинации анти-PD-1 + анти-CTLA-4 (ипилиумаб) [19]. В то же время описаны тяжелые иммунноопосредованные осложнения у новорожденных после внутриутробного воздействия анти-PD-1 во II–III триместрах [20].

Цель настоящей работы: представить клинические наблюдения больных кЛХ, у одной из которых начало беременности протекало при лечении ниволумабом, у второй больной ниволумаб применяли за 6 недель до наступления беременности.

Клиническое наблюдение 1

Больной К. в мае 2019 г. в возрасте 32 лет по данным гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла был установлен диагноз: «Классическая лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза (NS I типа), стадия IVB по Ann Arbor, с генерализованным поражением периферических лимфатических узлов, висцеральных, селезенки, стенок пищевода, восходящего отдела ободочной кишки, мягких тканей спины, второго поясничного позвонка, костного мозга», международный прогностический индекс (МПИ) [21] 1 балл. Стадирование выполнено по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). В июне 2019 г. проведена химиотерапия по программе «BEACOPP». В дальнейшем проведены 2 курса «ABVD»; из-за развития инфекционно-воспалительных осложнений лечение сопровождалось значительным удлинением межкурсового периода.

В связи с невозможностью введения препаратов в предусмотренные схемой лечения сроки была начата монотерапия брентуксимабом ведотином. С октября 2019 г. по март 2020 г. выполнили 8 введений брентуксимаба ведотина. По данным ПЭТ/КТ в апреле 2020 г. зарегистрирована прогрессия заболевания, подтвержденная гистологическим исследованием. С июня 2020 по февраль 2022 г. больная получила терапию ниволумабом. По данным ПЭТ/КТ от декабря 2020 г. установлен полный метаболический ответ (2 балла по Deauville) [22]. По данным ПЭТ/КТ от марта 2022 г. — 5 баллов по Deauville [22]; диагностирован рецидив заболевания, который подтвержден морфологически. С июня по июль 2022 г. проведены 2 курса терапии по программе «Nivo-BeGEV», достигнута ПЭТ-негативная ремиссия. С сентября 2022 г. по март 2023 г. проводили поддерживающую терапию ниволумабом 40 мг 1 раз в 2 недели (15 введений; суммарная доза — 600 мг).

Беременность диагностировали на 6-й неделе гестации; последнее введение ниволумаба было на 4-й неделе гестации. После подтверждения беременности противоопухолевое лечение было прекращено. В рамках пренатального наблюдения выполнены ультразвуковые исследования плода на 12, 19 и 33-й неделях гестации, признаков патологии развития не выявлено. Показатели биохимического пренатального скрининга — ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А) и свободная β-субъединица хорионического гонадотропина чело-

века (β-ХГЧ) — находились в пределах референсных значений. Роды — самостоятельные на 38-й неделе, родился мальчик, масса тела 2910 г, рост 49 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

В постнатальном периоде ребенок наблюдался педиатром. Аутоиммунных осложнений не отмечено. На момент написания статьи ребенку исполнилось 2 года и 3 месяца, развитие соответствует возрасту. В июне 2025 г. у больной диагностировали рецидив заболевания, подтвержденный гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. С сентября 2025 г. провели 2 курса химиотерапии по программе «Pembro-DHAP», достигли ПЭТ-негативной ремиссии. В январе 2026 г. выполнили трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (рис. 1).

Клиническое наблюдение 2

Больная Ч., возраст 28 лет, диагноз «классическая лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза (NS I типа), стадия IVB по Ann Arbor, с поражением лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, множественным поражением шейного, грудного, поясничного отдела позвоночника, костей таза, 7-го ребра слева», МПИ 2 балла [21]. Диагноз установлен в ноябре 2023 г. по данным гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата лимфатического узла, стадирование выполнено по ПЭТ/КТ. С декабря 2023 по апрель 2024 г. проведено 6 курсов химиотерапии по программе «BEACOPP-14». По дан-

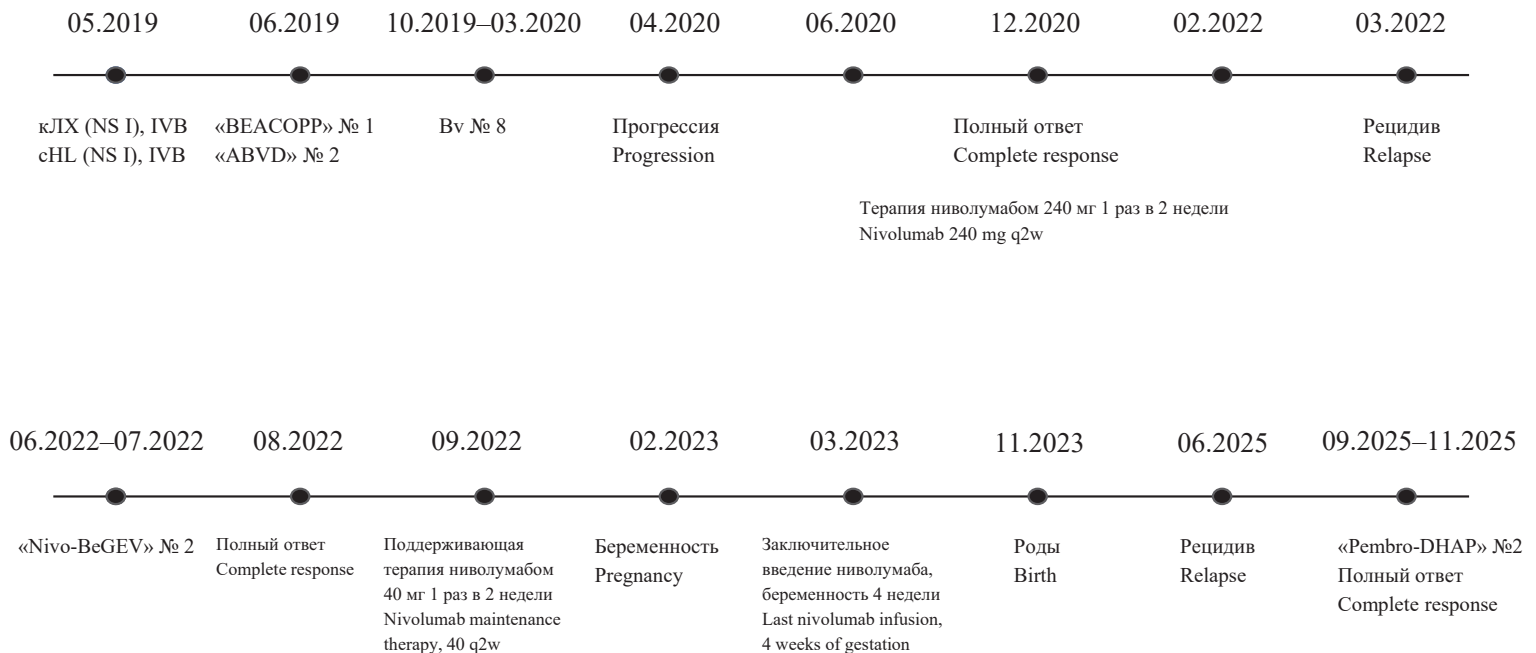
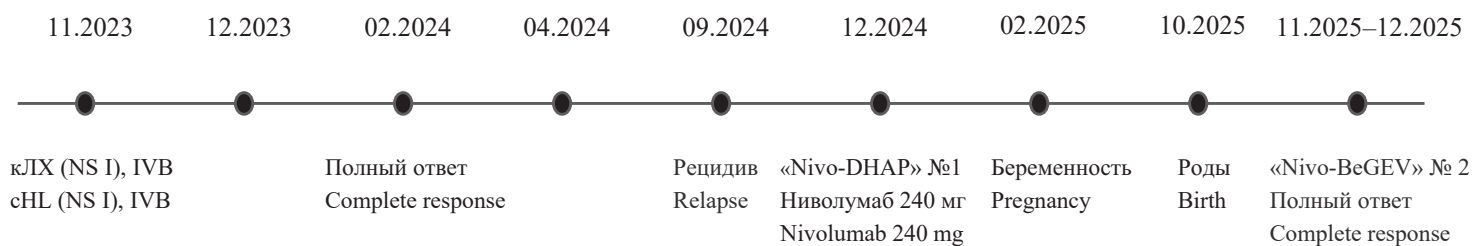


Рисунок 1. Хронология событий у больной К. κЛХ — классическая лимфома Ходжкина, NS — нодулярный склероз, «BEACOPP» — циклофосфамид, доксорубин, этопозид, прокарбазин, блеомицин, винкристин, преднизолон, «ABVD» — доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин, Bv — брентуксимаб ведотин, «Nivo-BeGEV» — ниволумаб, бендамустин, гемцитабин, дексаметазон, винорелбин, «Pembro-DHAP» — пембролизумаб, дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин

Figure 1. Timeline of events Patient K. cHL — classic Hodgkin lymphoma, NS — nodular sclerosis, «BEACOPP» — cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, procarbazine, bleomycin, vincristine, prednisolone, «ABVD» — doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine, Bv — brentuximab vedotin, q2w — every 2 weeks, «Nivo-BeGEV» — nivolumab, bendamustine, gemcitabine, dexamethasone, vinorelbine, «Pembro-DHAP» — pembrolizumab, dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin



«BEACOPP-14» №6

Рисунок 2. Хронология событий у больной Ч. кЛХ — классическая лимфома Ходжкина, NS — нодулярный склероз, BEACOPP — циклофосфамид, доксорубин, этопозид, прокарбазин, блеомицин, винкристин, преднизолон, Nivo — ниволумаб, BeGEV — бендамустин, гемцитабин, дексаметазон, винорелбин, DHAP — дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин

Figure 2. Timeline of events Patient C. cHL — classic Hodgkin lymphoma, NS — nodular sclerosis, BEACOPP — cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, procarbazine, bleomycin, vincristine, prednisolone, Nivo — nivolumab, BeGEV — bendamustine, gemcitabine, dexamethasone, vinorelbine, DHAP — dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin

ным ПЭТ/КТ в феврале 2024 г. зарегистрирован метаболический ответ — 2 балла по Deauville [22]. Ранний рецидив заболевания через 5 месяцев подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. В декабре проведен курс терапии по программе «Nivo-DHAP», суммарная доза ниволумаба составила 240 мг. Межкурсовой интервал удлинился из-за развития инфекционных осложнений. Беременность выявлена в феврале 2025 г., что соответствовало сроку 3 недели гестации.

После верификации беременности больная от дальнейшего противоопухолевого лечения отказалась. В рамках пренатального наблюдения выполнены ультразвуковые исследования плода на 11, 20 и 33-й неделях гестации; признаков патологии развития не выявлено. Показатели биохимического пренатального скрининга — PAPP-A и свободная β-ХГЧ — находились в пределах референсных значений. Родоразрешение с помощью кесарева сечения выполнено на сроке 38 недель гестации, родилась девочка, масса при рождении 3000 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В постнатальном периоде ребенок наблюдался педиатром. Аутоиммунных осложнений не отмечено. На момент написания статьи ребенку 3 месяца, развитие соответствует возрасту.

С ноября по декабрь 2025 г. проведены 2 курса химиотерапии по программе «Nivo-BeGEV», достигнута ПЭТ-негативная ремиссия (рис. 2).

Обсуждение

В настоящее время данные о применении анти-PD-1 во время беременности ограничены и представлены преимущественно единичными клиническими наблюдениями и небольшими сериями наблюдений. С учетом более частой регистрации преждевременных родов при комбинированной терапии анти-PD-1 с анти-CTLA-4 в настоящий анализ включены только случаи монотерапии анти-PD-1, режимы с ипилиумабом исключены [19]. В таблице 1 обобщены клинические наблюдения применения анти-PD-1 во время

беременности, однако интерпретация этих данных ограничена различиями в нозологиях, а также сроках и параметрах экспозиции. Диапазон возможных исходов при монотерапии анти-PD-1 демонстрируют два разнонаправленных клинических примера.

В наблюдении А.М. Evens и соавт. [13] у больной с рецидивирующей/рефрактерной кЛХ, получавшей ниволумаб во II–III триместрах, произошли самостоятельные роды на 38-й неделе. Клинически значимые неонатальные и постнатальные иммуноопосредованные нежелательные явления у нее не зарегистрированы. М.А. Baarslag и соавт. [20] описали тяжелый иммуноопосредованный гастроэнтероколит у ребенка после внутриутробной экспозиции пембролизумаба, что свидетельствует о возможности неонатальных иммуноопосредованных нежелательных явлений. В отдельных наблюдениях обсуждают другие тяжелые неонатальные события, например некротизирующий энтероколит, как потенциально ассоциированные с внутриутробным действием анти-PD-1, однако причинно-следственная интерпретация таких случаев ограничена влиянием срока гестации и сопутствующих факторов [24].

В контексте кЛХ опубликованные данные [13–15] остаются единичными, значимые неонатальные иммуноопосредованные нежелательные явления не описаны. Это позволяет рассматривать благоприятный перинатальный исход как возможный вариант, однако объем данных недостаточен для выводов о нозологически обусловленной «большей безопасности».

Наблюдения, описанные в данной статье, отражают две клинические ситуации: начало беременности (4 недели) протекало при экспозиции ниволумаба, применение ниволумаба в периконцепционный период за 6 недель до наступления беременности. Особенностью первого наблюдения было применение поддерживающей схемы ниволумаба 40 мг каждые 2 недели, то есть дозировка ниже стандартных режимов [27]. Эти случаи подчеркивают необходимость оценки потенциальных рисков для плода и потребности в противоопухолевом контроле у матери, об-

Таблица 1. Клинические наблюдения экспозиции анти-PD-1 во время беременности
Table 1. Clinical cases of anti-PD-1 exposure during pregnancy

Автор Author	Диагноз Diagnosis	Препарат Drug	Срок гестации Gestational age*		Режим дозирования Dosing regimen	Нежелательные явления Adverse events		Родоразрешение Delivery
			при выявлении беременности at pregnancy detection	при последнем введении анти-PD-1 at last anti-PD-1 administration		у матери Maternal	у новорожденного Neonatal	
Evens и др. [13] Evens et al. [13]	кЛХ cHL	Ниволумаб Nivolumab	13 нед. 13 wks	37 нед. 37 wks	240 мг каждые 2 нед. № 6 с 26 по 37 нед. 240 mg q2w 6 doses from 26 wks to 37 wks	НО ND	НО ND	Самостоятельные роды на 38,2 нед. Spontaneous vaginal delivery at 38,2 wks
Mastricci и др. [14] Mastricci et al [14]	кЛХ cHL	Пембролизумаб Pembrolizumab	24 нед. 24 wks	22–24 нед. 22–24 wks	200 мг каждые 3 нед., 11 введений 200 mg q3 wks 11 doses	НО ND	НО ND	Самостоятельные роды на 37,5 нед. Spontaneous vaginal delivery at 37,5 wks
Hutson и др. [15] Hutson et al. [15]	кЛХ cHL	Ниволумаб Nivolumab	НО ND	5 день менструации Day 5 of men-situation	3 мг/кг каждые 2 нед. 2 года 3 mg/kg q2 wks for 2 years	НО ND	НО ND	Кесарево сечение на 38–39 нед. Cesarean section 38–39 wks
Anami и др. [16] Anami et al. [16]	Меланома Melanoma	Пембролизумаб Pembrolizumab	10 нед. 10 wks	28 нед. 28 wks	200 мг каждые 3 нед. 3 введения с 21 по 28 нед. 200 mg q3w 3 doses from 21 to 28 wks	Прогрессия меланомы Melanoma progression	НО ND	Плановое кесарево сечение на 28 нед. Planned cesarean section at 28 wks
Schneider и др. [17] Schneider et al. [17]	Меланома Melanoma	Ниволумаб Nivolumab	16 нед. 16 wks	14–16 нед. 14–16 wks	240 мг каждые 2 нед. № 2, затем 480 мг каждые 4 нед № 18 240 mg q 2 wks for 2 doses, then 480 mg q 4 wks for 18 doses	Гестационный СД Gestational DM	НО ND	Самостоятельные роды на 38 нед. Spontaneous vaginal delivery at 38 wks
Haiduk и др. [18] Haiduk et al. [18]	Увеальная меланома Uveal melanoma	Ниволумаб Nivolumab	6 нед. 6 wks	4 нед. 4 wks	240 мг каждые 2 нед. 10 мес. 240 mg q 2 wks for 10 months	HELLP синдром после 27 нед. HELLP syndrome after 27 wks	Ребенок № 1: внутриутробная задержка роста, постнатальный период без патологий. Ребенок № 2: внутриутробная задержка роста, порок развития левой руки (удушение околоплодной жидкостью) Newborn no. 1 intrauterine growth restriction, postnatal period without pathologies. Newborn no. 2 intrauterine growth restriction, left arm malformation (amniotic fluid strangulation)	Кесарево сечение на 30 неделе из-за развития HELLP-синдрома Cesarean section at 30 wks due to HELLP syndrome development

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continued

Автор Author	Диагноз Diagnosis	Препарат Drug	Срок гестации Gestational age*		Режим дозирования Dosing regimen	Нежелательные явления Adverse events		
			при выявлении беременности at pregnancy detection	при последнем введении анти-PD-1 at last anti-PD-1 administration		У матери Maternal	У новорожденного Neonatal	Родоразрешение Delivery
Vaarslag и др. [20] Vaarslag et al. [20]	Меланома Melanoma	Пембролизумаб Pembrolizumab	16 нед. 16 wks	34 нед. 34 wks	400 мг каждые 6 недель, 4 введения 400 mg q6 wks 4 doses	На 35 нед. гипофизит или адреналит Hypophysitis or adrenalitis at 35 wks	Через 4 мес. после родов иммуноопосредованный гастроэнтероколит Immune mediated gastroenterocolitis 4 months after birth	Индукцированные самостоятельные роды на 37 нед. Induced vaginal delivery at 37 wks
Ху и др. [23] Xu et al. [23]	Меланома Melanoma	Ниволумаб Nivolumab	7 нед. 7 wks	6 нед. 6 wks	3 мг/кг каждые 2 недели, 14 месяцев 3 mg/kg q2wks for 14 months	НО ND	Внутриутробная задержка роста, врожденный гипотиреоз Intrauterine growth restriction, congenital hypothyroidism	Спонтанные преждевременные роды на 33 нед., кесарево сечение Spontaneous preterm labor at 33 wks, cesarean section
Piemonti и др. [24] Piemonti et al. [24]	Рак желудка Gastric cancer	Пембролизумаб Pembrolizumab	НО ND	32 нед. 32 wks	200 мг каждые 3 недели 6 мес. + 32 нед. 200 mg q 3 w 6 months + 32 wks	НО ND	На 31 нед. перфорация кишечника, внутриутробная задержка роста, некротизирующий энтероколит Intestinal perforation at 31 wks, intrauterine growth restriction, necrotizing enterocolitis	Кесарево сечение на 35 нед. Cesarean section at 35 wks
Gambichler, Susak [25]	Меланома Melanoma	Ниволумаб Nivolumab	НО ND	НО ND	480 мг каждые 4 нед. в течение года и беременности 480 mg q 4 wks for one year and during pregnancy	НО ND	НО ND	Самостоятельные роды на 38 нед. Spontaneous vaginal delivery at 38 wks
Rajczykowski и др. [26] Rajczykowski et al. [26]	Меланома Melanoma	Ниволумаб Nivolumab	8 нед. 8 wks	4–8 нед. 4–8 wks	480 мг каждые 4 нед. 8 мес. 480 mg q 4 wks 8 months	НО ND	НО ND	Самостоятельные роды на 38 нед. Spontaneous vaginal delivery at 38 wks

Примечания. кЛХ — классическая лимфома Ходжкина, СД — сахарный диабет. НО — не описано.

Notes. cHL — Classical Hodgkin lymphoma, ND — Not Described, DM — diabetes mellitus.

суждения альтернатив лечения во II–III триместрах при наличии показаний [4, 5]. В обоих случаях беременность завершилась рождением доношенных детей без выявленных врожденных аномалий и без клинически значимых иммуноопосредованных осложнений в постнатальном периоде. Вместе с тем прекращение либо отказ от проведения противоопухолевой терапии во время беременности в представленных случаях сопровождалось недостаточным контролем основного заболевания: в одном наблюдении рецидив зарегистрирован после родов, во втором лечение не проводилось по решению больной.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
2. Kravtsova A., Mangasarova Y., Zvonkov E., et al. Personalized nivolumab-based de-escalated strategy as frontline therapy for high-risk patients with classical Hodgkin lymphoma. *HemaSphere*. 2025;9(S1):1576–7. DOI: 10.1002/hem3.70153.
3. Фастова Е.А., Мангасарова Я.К., Гостюнина Е.А. и др. Поддерживающая терапия ниволумабом при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина. *Гематология и трансфузиология*. 2025;70(4):429–40. DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-4-429-440.
4. Pinnix C.C., Osborne E.M., Chihara D., et al. Maternal and Fetal Outcomes After Therapy for Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Diagnosed During Pregnancy. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1065–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1396.
5. Wolters V., Heimovaara J., Maggen C., et al. Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(3):314–22. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001776.
6. U.S. Food and Drug Administration. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. Prescribing information. 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2025/125554s132lbl.pdf
7. U.S. Food and Drug Administration. KEYTRUDA (pembrolizumab) injection, for intravenous use. Prescribing information. 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf
8. Saji F., Samejima Y., Kamiura S., Koyama M. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Rev Reprod*. 1999;4(2):81–9. DOI: 10.1530/ror.0.0040081.
9. Guleria I., Khosroshahi A., Ansari M.J., et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. *J Exp Med*. 2005;202(2):231–7. DOI: 10.1084/jem.20050019.
10. Meggyes M., Miko E., Szigeti B., et al. The importance of the PD-1/PD-L1 pathway at the maternal-fetal interface. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):74. DOI: 10.1186/s12884-019-2218-6.
11. Guo C., Cai P., Jin L., et al. Single-cell profiling of the human decidual immune microenvironment in patients with recurrent pregnancy loss. *Cell Discov*. 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41421-020-00236-z.
12. Guo R., Jiang S., Zhang J., et al. PD-1 mediates decidual $\gamma\delta$ T cells cytotoxicity during recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2022;88(3):e13562. DOI: 10.1111/aji.13562.
13. Evens A.M., Brandt J.S., Peer C.J., et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy during pregnancy for relapsed-refractory Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2022;97(6):833–8. DOI: 10.1002/ajh.26527.

Таким образом, воздействие анти-PD-1 в периконцепционном и в раннем гестационном периодах не следует рассматривать как самостоятельное показание к прерыванию беременности. Решение о пролонгировании беременности и выборе тактики должно приниматься индивидуально междисциплинарной командой (гематолог, акушер-гинеколог, неонатолог) с одновременной оценкой рисков для плода и необходимости противоопухолевого контроля у матери, включая обсуждение допустимых альтернатив противоопухолевого лечения во II–III триместрах при наличии показаний.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im PA Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii; 2018 (In Russian).
2. Kravtsova A., Mangasarova Y., Zvonkov E., et al. Personalized nivolumab-based de-escalated strategy as frontline therapy for high-risk patients with classical Hodgkin lymphoma. *HemaSphere*. 2025;9(S1):1576–7. DOI: 10.1002/hem3.70153.
3. Fastova E.A., Mangasarova J.K., Gostiunina E.A., et al. Nivolumab as maintenance therapy for relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2025;70(4):429–40 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-4-429-440.
4. Pinnix C.C., Osborne E.M., Chihara D., et al. Maternal and Fetal Outcomes After Therapy for Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Diagnosed During Pregnancy. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1065–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1396.
5. Wolters V., Heimovaara J., Maggen C., et al. Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(3):314–22. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001776.
6. U.S. Food and Drug Administration. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. Prescribing information. 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2025/125554s132lbl.pdf
7. U.S. Food and Drug Administration. KEYTRUDA (pembrolizumab) injection, for intravenous use. Prescribing information. 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf
8. Saji F., Samejima Y., Kamiura S., Koyama M. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Rev Reprod*. 1999;4(2):81–9. DOI: 10.1530/ror.0.0040081.
9. Guleria I., Khosroshahi A., Ansari M.J., et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. *J Exp Med*. 2005;202(2):231–7. DOI: 10.1084/jem.20050019.
10. Meggyes M., Miko E., Szigeti B., et al. The importance of the PD-1/PD-L1 pathway at the maternal-fetal interface. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):74. DOI: 10.1186/s12884-019-2218-6.
11. Guo C., Cai P., Jin L., et al. Single-cell profiling of the human decidual immune microenvironment in patients with recurrent pregnancy loss. *Cell Discov*. 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41421-020-00236-z.
12. Guo R., Jiang S., Zhang J., et al. PD-1 mediates decidual $\gamma\delta$ T cells cytotoxicity during recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2022;88(3):e13562. DOI: 10.1111/aji.13562.
13. Evens A.M., Brandt J.S., Peer C.J., et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy during pregnancy for relapsed-refractory Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2022;97(6):833–8. DOI: 10.1002/ajh.26527.

14. Mastricci A.L., Sorrentino F., Giansiracusa E., et al. Successful Pregnancy Outcome in a Patient Treated with Pembrolizumab and Exposed to Fluoro-Deoxyglucose (^{18}F -FDG) PET/CT: Case Report and Review of Literature. *Biomedicines*. 2025;13(1):140. DOI: 10.3390/biomedicines13010140.
15. Hutson J.R., Eastabrook G., Garcia-Bournissen F. Pregnancy outcome after early exposure to nivolumab, a PD-1 checkpoint inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Clin Toxicol*. 2022;60(4):535–6. DOI: 10.1080/15563650.2021.1981361.
16. Anami Y., Minami S., Kumegawa A., et al. Malignant melanoma treated with pembrolizumab during pregnancy: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2021;15(5):242. DOI: 10.3892/mco.2021.2404.
17. Schneider C., Pozsgai M., Németh C., et al. A Healthy Pregnancy During Treatment of Metastatic Melanoma with Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report. *J Clin Med*. 2025;14(23):8591. DOI: 10.3390/jcm14238591.
18. Haiduk J., Ziemer M., Pregnancy in a patient with metastatic uveal melanoma treated with nivolumab. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(5):762–5. DOI: 10.1111/ddg.14463.
19. Gougis P., Hamy A.S., Jochum F., et al. Immune Checkpoint Inhibitor Use During Pregnancy and Outcomes in Pregnant Individuals and Newborns. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e245625. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.5625.
20. Baarslag M.A., Heimovaara J.H., Borgers J.S.W., et al. Severe Immune-Related Enteritis after In Utero Exposure to Pembrolizumab. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1790–6. DOI: 10.1056/NEJMoa2308135.
21. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506–14. DOI: 10.1056/NEJM199811193392104.
22. Meignan M., Gallamini A., Meignan M., et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1257–60. DOI: 10.1080/10428190903040048.
23. Xu W., Moor R.J., Walpole E.T., Atkinson V.G. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Melanoma Res*. 2019;29(3):333–7. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000586.
24. Piemonti L., Vettor L., Contro E. A Case Report of Metastatic Gastric Cancer Treated with Pembrolizumab during Pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2024;51(5):493–9. DOI: 10.1159/000540000.
25. Gambichler T., Susok L. Uncomplicated pregnancy and delivery under ongoing nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2022;32(2):131–2. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000801.
26. Rajczykowski M., Olbryt M., Galwas K., et al. Sustained Immunotherapy Response in Metastatic Brain Melanoma Through 2 Pregnancies. *Am J Case Rep*. 2025;26:e945533. DOI: 10.12659/AJCR.945533.
27. Lepik K.V., Fedorova L.V., Kondakova E.V., et al. A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Hemasphere*. 2020;4(5):e480. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000480.
14. Mastricci A.L., Sorrentino F., Giansiracusa E., et al. Successful Pregnancy Outcome in a Patient Treated with Pembrolizumab and Exposed to Fluoro-Deoxyglucose (^{18}F -FDG) PET/CT: Case Report and Review of Literature. *Biomedicines*. 2025;13(1):140. DOI: 10.3390/biomedicines13010140.
15. Hutson J.R., Eastabrook G., Garcia-Bournissen F. Pregnancy outcome after early exposure to nivolumab, a PD-1 checkpoint inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(4):535–6. DOI: 10.1080/15563650.2021.1981361.
16. Anami Y., Minami S., Kumegawa A., et al. Malignant melanoma treated with pembrolizumab during pregnancy: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2021;15(5):242. DOI: 10.3892/mco.2021.2404.
17. Schneider C., Pozsgai M., Németh C., Battyáni Z., Lengyel Z. A Healthy Pregnancy During Treatment of Metastatic Melanoma with Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report. *J Clin Med*. 2025;14(23):8591. DOI: 10.3390/jcm14238591.
18. Haiduk J., Ziemer M., Pregnancy in a patient with metastatic uveal melanoma treated with nivolumab. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(5):762–5. DOI: 10.1111/ddg.14463.
19. Gougis P., Hamy A.S., Jochum F., et al. Immune Checkpoint Inhibitor Use During Pregnancy and Outcomes in Pregnant Individuals and Newborns. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e245625. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.5625.
20. Baarslag M.A., Heimovaara J.H., Borgers J.S.W., et al. Severe Immune-Related Enteritis after In Utero Exposure to Pembrolizumab. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1790–6. DOI: 10.1056/NEJMoa2308135.
21. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506–14. DOI: 10.1056/NEJM199811193392104.
22. Meignan M., Gallamini A., Meignan M., et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1257–60. DOI: 10.1080/10428190903040048.
23. Xu W., Moor R.J., Walpole E.T., Atkinson V.G. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Melanoma Res*. 2019;29(3):333–7. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000586.
24. Piemonti L., Vettor L., Contro E. A Case Report of Metastatic Gastric Cancer Treated with Pembrolizumab during Pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2024;51(5):493–9. DOI: 10.1159/000540000.
25. Gambichler T., Susok L. Uncomplicated pregnancy and delivery under ongoing nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2022;32(2):131–2. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000801.
26. Rajczykowski M., Olbryt M., Galwas K., et al. Sustained Immunotherapy Response in Metastatic Brain Melanoma Through 2 Pregnancies. *Am J Case Rep*. 2025;26:e945533. DOI: 10.12659/AJCR.945533.
27. Lepik K.V., Fedorova L.V., Kondakova E.V., et al. A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Hemasphere*. 2020;4(5):e480. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000480.

Информация об авторах

Подрезов Никита Павлович*, ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikpodrezov31@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4259-9834>

Фастова Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: fastova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>

Красильникова Инна Владимировна, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: krasilnikova.inn@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0399-4309>

Белкина Дарья Сергеевна, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: sapfira2007@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7787-6250>

Гулиева Мария Сергеевна, ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: voronkova220300@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9663-2871>

Доржиева Раиса Витальевна, ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ratomae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4428-0036>

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры гематологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

Information about the authors

Nikita P. Podrezov*, Resident of National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nikpodrezov31@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4259-9834>

Ekaterina A. Fastova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: fastova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>

Inna V. Krasilnikova, Hematologist of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: krasilnikova.inn@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0399-4309>

Daria S. Belkina, Hematologist of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: sapfira2007@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7787-6250>

Maria S. Gulieva, Resident of National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: voronkova220300@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9663-2871>

Raisa V. Dorzhieva, Resident of National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ratomae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4428-0036>

Jana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology; Associate Professor, Department of Hematology, Russian University of Medicine,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры гематологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 06.02.2026

Принята к печати: 29.05.2026

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology; Professor of Department of Hematology of the Russian University of Medicine,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Corresponding author**

Received 06 Feb 2026

Accepted 29 May 2026