

*Н.В. Рощина, Е.В. Цырлина, Ю.А. Пунанов, С.А. Сафонова, Л.М. Берштейн,
Е.В. Костромина, А.П. Малинин, Е.В. Морозова*

Оценка овариального статуса у женщин, получивших противоопухолевую терапию в детском и подростковом возрасте

ФБГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

В работе представлены результаты исследования овариального резерва у молодых женщин, получивших в детском и подростковом возрасте лечение по поводу злокачественных новообразований и находящихся в полной клинической ремиссии. Функция репродуктивной системы оценивалась на основании содержания в сыворотке гонадотропинов, эстрадиола, антимюллера гормона (АМГ) и ингибина В. Полученные результаты сопоставлены с проведенным лечением, возрастом пациентов в начале терапии и на момент обследования. Уровень АМГ в сыворотке является наиболее информативным показателем овариального резерва у больных, леченых по поводу злокачественных опухолей.

Ключевые слова: дети, отдаленные последствия противоопухолевого лечения, овариальный резерв, антимюллеров гормон.

Более интенсивные схемы химиолучевой терапии в последние десятилетия значительно улучшили результаты лечения детей со злокачественными новообразованиями. Длительных полных ремиссий достигают 70 — 80 % пациентов [3]. В связи с этим актуальным становится изучение отдаленных последствий проведенного специфического лечения. Важно, чтобы пациенты, перенесшие в детстве злокачественные опухоли, могли вести жизнь, полноценную во всех отношениях и не имели заболеваний, связанных с проведенным лечением. Известно, что частым осложнением противоопухолевого лечения является эндокринная патология и, в частности, нарушения репродуктивной и тиреоидной систем, которые могут наблюдаться в отдаленные сроки у 30 — 60 % больных [6,19,20]. Повреждение гонад может характеризоваться как полной потерей функции фолликулярного аппарата, развивающейся при облучении малого таза или применении высокодозной химиотерапии [1, 10], так и утратой части примордиальных фолликулов, что приводит к раннему (в течение последующих 13–20 лет) наступлению менопаузы [8,21,22]. В связи с этим, важной

представляется оценка овариального резерва у пациенток, находящихся длительное время в полной ремиссии.

Под овариальным резервом следует понимать запас в яичнике фолликулов, которые способны нормально развиваться и обеспечивать естественную овуляцию яйцеклетки или её выход в ответ на искусственную гормональную стимуляцию. Состояние репродуктивного гомеостата может быть охарактеризовано по уровню фолликулостимулирующего гормона гипофиза (ФСГ), продукции в яичниках ингибина В и антимюллера гормона (АМГ).

Повышение уровня ФСГ в сыворотке в фолликулиновую фазу цикла может служить показателем наличия антральных фолликулов, но, учитывая значительную вариабельность базальных значений ФСГ, а также его существенные колебания в разные циклы, уровень ФСГ не позволяет достаточно точно оценить состояние овариального резерва [15]. Другим маркером состояния яичников является ингибин В, который вырабатывается гранулезными клетками растущих антральных фолликулов в раннюю фолликулярную фазу [14]. Уровень ингибина В снижается с возрастом, а также при развитии преждевременной овариальной недостаточности. Считается, однако, что ингибин В отвечает на снижение овариальной функции с определенным запаздыванием [9].

Более специфичным показателем в оценке овариального резерва может быть содержание в сыворотке крови антимюллера гормона (АМГ), который вырабатывается в гранулезных клетках примордиальных фолликулов и, следовательно, отражает их количество в яичнике [27]. Уровень АМГ не меняется в зависимости от фазы овариального цикла и от одного цикла к другому, так как его продукция не зависит от гипоталамо-гипофизарной регуляции. Однако, несмотря на высокую специфичность АМГ как критерия овариального резерва, его значение для оценки фертильности и риска развития ранней менопаузы у пациентов, получивших противоопухолевое лечение в детстве, требует дальнейшего изучения [17].

Материал и методика

Обследованы 29 пациенток, пролеченных в детском отделении НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 1980 — 2010 гг. по поводу различных злокачественных новообразований (табл.1). Все пациентки ретроспективно разделены на 2 группы в зависимости от ранее проводимого лечения. В первую группу (I гр.) включены 12 человек, получивших лишь полихимиотерапию (ПХТ); во вторую (II гр.) 17 пациенток, леченных сочетанием ПХТ и лучевой терапии (ЛТ).

Таблица 1.

Характеристика пациенток по стадии заболевания, диагнозу, виду лечения и возрасту на момент заболевания и обследования (n=29)

	Абс. число больных		
	I группа (n=12)	II группа (n=17)	Всего
Вид новообразования			
Лимфома Ходжкина	-	10	10
Неходжкинские лимфомы	3	1	4
Опухоль Вильмса	5	3	8
Нейробластома	3	2	5
Саркома Юинга	-	1	1
Остеосаркома	1	-	1
Стадия заболевания			
II	6	6	12
III	2	4	6
IV	4	7	11
Вид лечения			
Только ПХТ	12	-	12
ПХТ +ЛТ	-	17	17
в том числе:			
без облучения таза	-	12	12
с облучением таза	-	2	2
с ВДПХТ ауто-ТГСК	-	3	3
Ср. возраст на начало лечения (в годах)	7,9±5,6	12,7±3,6	10,8±5,0
Ср. возраст на момент обследования (в годах)	21,7±4,9	21,1±5,4	21,4±5,1

Примечание: ПХТ — полихимиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, ВДПХТ ауто-ТГСК — высокодозная полихимиотерапия с аутотрансплантацией гемопозитических стволовых клеток.

У двух из 17 больных II гр. в поле облучения входила область малого таза, а у трех комбинированная терапия была дополнена высокодозной миелоаблативной ПХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток. В схемы ПХТ во всех случаях, кроме двух детей из I гр., входили алкилирующие соединения (дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, препараты платины, ломустин, мелфалан, бусульфид). Ряд схем содержал два и более алкилирующих препарата. Их суммарные дозы у больных со II стадией колебались от 1485 до 8241 мг/м², с III ст. от 3540 до 5555 мг/м², с IV ст. от 1623 — 48763 мг/м². Группу сравнения составили 10 молодых здоровых женщин в возрасте от 25

до 35 лет (ср.28,1±1,1 год) с нормальным менструальным циклом.

У всех пациенток и здоровых женщин произведено определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона(ЛГ), эстрадиола, ингибина В и АМГ в сыворотке крови. Пробы крови брали на 3 — 4 день менструального цикла (если цикл был сохранен). Гормоны определяли с помощью наборов для ИФА (ФСГ, ЛГ, эстрадиол — фирмы DRG; АМГ и ингибин В — Beckman Coulter). Кроме этого, пациенткам в те же сроки выполняли УЗИ малого таза для оценки наличия в яичниках антральных фолликулов.

Результаты и обсуждение

При обследовании выяснено, что менструальный цикл был сохранен у 23 (79,3%) из 29 больных. При этом цикл был регулярным у 22 больных (11 из I гр. и 11 из II гр.) и нерегулярным у одной пациентки из I гр. У 6 женщин из II гр. отмечена аменорея (у 3 проведена ВДПХТ ауто — ТГСК, у 2 — ПХТ с облучением таза, у одной — химиолучевое лечение без облучения таза). Среди 23 больных с сохраненным менструальным циклом 10 получили в детстве лечение по поводу лимфомы Ходжкина, 4 — опухоли Вильмса, 4 — неходжкинской лимфомы, 3 — нейробластомы и одна — остеосаркомы.

Результаты УЗИ яичников показали, что при сохраненном менструальном цикле у 12 пациенток I гр., получивших только ПХТ, и 11 пациенток II гр., лечение которых включало сочетание ПХТ с ЛТ (без облучения малого таза), в яичниках имелись антральные фолликулы размерами от 3 до 8 мм. У 5 из 17 больных II гр., у которых менструальный цикл прекратился после ВДПХТ и/или облучения области малого таза, антральные фолликулы в яичниках не определялись. Антральные фолликулы не определялись и у одной из пациенток II гр., получившей ПХТ и ЛТ (без облучения таза). Таким образом, ультразвуковое определение в яичниках антральных фолликулов может служить показателем овариального резерва, но не позволяет говорить о функциональных свойствах этих фолликулов.

Как показано в табл. 2, не только в «менопаузе», но и у пациенток с сохраненным менструальным циклом, по сравнению с группой контроля, имелась тенденция к снижению уровня эстрадиола и повышению уровня гонадотропи-

Таблица 2.

Средний уровень гонадотропинов, эстрадиола, ингибина В и АМГ у здоровых женщин и пациенток, получивших в детстве терапию по поводу злокачественных опухолей, в зависимости от наличия или отсутствия менструального цикла

Менструальный цикл	Абс. число б-ных	ФСГ (МЕд/мл)	ЛГ (МЕд/мл)	Эстрадиол (пмоль/л)	Ингибин В (пг/мл)	АМГ (нг/мл)
Сохранен	23	10,7±4,2	6,7±1,4	204,9±59,8	65,4±6,9	3,3±0,6
Отсутствует	6	35,4±19,7	31,1±18,3	108,8±64,2	17,8±11,2	0,43±0,3
Контрольная группа	10	5,46±0,6	3,8±0,5	234,5±26,6	90,2±8,2	3,7±0,5

Таблица 3.

Средний уровень гонадотропинов, эстрадиола, ингибина В и АМГ у 23 пациенток с сохраненным менструальным циклом в зависимости от возраста, в котором начато лечение.

Возраст в начале лечения (в годах)	Абс. число больных	Возраст при обследовании (в годах)	ФСГ (МЕд/мл)	ЛГ (МЕд/мл)	Эстрадиол (пмоль/л)	Ингибин В (пг/мл)	АМГ (нг/мл)
Менее 10 лет	8	18,7±1,7	7,6±1,7	4,7±1,3	84,8 ±42,2	50,2±6,2	3,4±0,8
от 10 до 15 лет	8	23,9±1,2	6,9±0,4	9,2±2,9	143,1±36,7	73,2±10,3	4,4±1,1
старше 15 лет	7	22,6±2,3	4,9±0,9	6,3±2,9	440,1±155	63,3±18,	1,4±0,35

Таблица 4.

Состояние овариального резерва у 23 пациенток с сохраненным менструальным циклом в сопоставлении со стадией опухолевого процесса и проведенным лечением.

	Абс. число больных	Возраст на начало заболевания (в годах)	Возраст при обследовании (в годах)	ФСГ (МЕд/мл)	ЛГ (МЕд/мл)	Эстрадиол (пмоль/мл)	Ингибин В (нг/мл)	АМГ (нг/мл)
Стадия II ст.	12	11,1±1,4	21,9±1,5	6,45±0,65	4,2±1,0	188,2±72,0	67,4±9,2	4,3±1,0
III, IV ст.	11	11,2±1,6	22,5±1,3	16,9±11,9	10,7±3,1	366,9±121,1	57,9±11,7	1,9±0,2
Вид лечения ПХТ ПХТ+ЛТ (без облучения таза)	12 11	9,3±1,3 15,4±1,0	21,7±4,9 22,3±4,9	16,2±8,7 5,7±0,6	6,9±1,5 6,6±2,4	156,3±98,5 248,2±74,1	70,8±10,6 60±9,3	3,4±0,7 3,2±0,9

нов, но различия показателей не имели статистической достоверности. При этом у 3 пациенток (13%) уровень ФСГ был выше 10 МЕд/мл, а у одной больной достигал 76 МЕд/л, являясь предвестником приближения ранней менопаузы. Значение АМГ у этой пациентки равнялось 1,6 нг/мл, ингибина В — 50 пг/мл. Содержание ингибина В ниже 45 пг/мл отмечено у 5 (22 %) из 23 пациенток с сохраненным после лечения менструальным циклом, при этом его среднее значение составило 65,4±6,9 пг/мл, что было достоверно ниже ($p<0,05$), чем в контрольной группе. У 6 женщин с аменореей средний уровень ингибина В равнялся лишь 17,8±11,2 пг/мл. Необходимо отметить, что у одной из них, несмотря на аменорею, содержание этого гликопротеина было в пределах нормы, составляя 62,9 пг/мл (при низком значении АМГ — 0,7 нг/мл). Уровень АМГ у пациенток с сохраненным после лечения менструальным циклом и в контрольной группе имел нормальное значение, а у больных с аменореей составлял 0,43±0,3 пг/мл ($p<0,001$).

Примером наступления ранней менопаузы может служить и одна из пациенток II группы, получившая химиолучевую терапию без облучения таза, у которой после окончания лечения до 32 лет сохранялся регулярный менструальный цикл, а в возрасте 22 лет она родила здорового ребенка. Эта молодая женщина при обследовании в возрасте 33 лет имела все признаки менопаузы (ФСГ — 97,6 МЕд/л, ЛГ — 39,4 МЕд/л, эстрадиол — 27,8 пмоль/л и нулевые значения АМГ и ингибина В).

При оценке состояния репродуктивной функции среди 23 женщин с сохраненным после лечения менструальным циклом выявлено, что уровни ФСГ и ингибина В не имели корреляции с возрастом, в котором пациенты получали противоопухолевое лечение, за исключением статистически недостоверного повышения уровня ФСГ и эстрадиола у пациенток, получавших лечение в возрасте младше 10 лет (табл.3). Однако, содержание АМГ оказалось достоверно более низким у пациенток, начавших терапию в возрасте старше 15 лет, $p<0,05$.

Данный факт может свидетельствовать о более низком овариальном резерве у пациенток на момент обследования.

Отмечена также зависимость состояния овариального резерва от стадии процесса (табл.4), которая нашла свое выражение в достоверном ($p<0,05$) снижении уровня АМГ у пациенток с III и IV стадиями заболевания (1,9±0,2 нг/мл) по сравнению с больными со II стадией (4,3±1 нг/мл). Лучевая терапия, вне зависимости от дозы, не влияла на состояние овариального резерва (табл.4), если в поле облучения не входила область таза.

Проведенное исследование показало, что специфическая противоопухолевая терапия у пациентов в детском и юношеском возрасте может приводить к нарушениям репродуктивной функции. При этом нарушения выражаются не только в полной утрате функции яичников, но и в снижении овариального резерва и наступлении ранней менопаузы. Из 29 обследованных женщин, аменорея зарегистрирована у 6 пациенток, которые

получали ВДПХТ или облучение органов малого таза. У остальных 23 женщин имелся сохраненный менструальный цикл (у 22 регулярный и у одной нерегулярный). Необходимо отметить, что у части больных с сохраненным менструальным циклом также выявлены нарушения в репродуктивной системе. Эти изменения касались уровня гонадотропинов, эстрадиола, ингибина В и АМГ. Средний уровень гонадотропинов отличался большим колебанием значений и отмечена статистически недостоверная тенденция к повышению содержания ФСГ и ЛГ по сравнению с контрольной группой. Полученные в исследовании данные подтверждают результаты R.A. Anderson с соавт. [2] о том, что уровень ФСГ повышается достоверно только при полном исчезновении антральных фолликулов. В других случаях его колебания могут быть достаточно значительными и не позволяют достоверно судить об овариальном резерве. Следует также учесть, что продукция ФСГ может меняться не только в результате гибели фолликулов, но и под влиянием других причин — мутации рецепторов к ФСГ или появления антител к клеткам яичников [5].

Содержание ингибина В у пациенток с сохраненным после лечения менструальным циклом оказалось достоверно снижено как по среднему значению, так и по индивидуальным данным — у 10 (43,5%) из 23 пациенток оно было ниже 55 пг/мл. Выраженное снижение ингибина В до $17,8 \pm 11,2$ пг/мл отмечено только у женщин с аменореей. Ингибин В синтезируется в гранулезных клетках растущих антральных, а не примордиальных фолликулов, поэтому оценка овариального резерва по содержанию этого показателя не может быть точной. Это согласуется с исследованиями, показавшими, что такие гормоны репродуктивной системы как ФСГ, ЛГ, ингибин В и стероиды отражают активность крупных растущих фолликулов, что снижает их значение в оценке овариального резерва [26].

Наиболее объективным показателем овариального резерва может служить АМГ, который вырабатывается гранулезными клетками яичников, и его уровень не зависит от фазы менструального цикла и гипоталамо-гипофизарной регуляции. В нашем исследовании отмечено незначительное снижение среднего уровня АМГ у пациентов с сохраненным менструальным циклом по сравнению с контрольной группой. Однако, выявлено достоверное его снижение у пациентов с сохраненным менструальным циклом, заболевших в возрасте старше 15 лет. Именно эти молодые женщины должны быть отнесены в группу риска наступления ранней менопаузы. Значение уровня АМГ, как критерия для оценки овариального резерва, подчеркивается в других исследованиях [2,25]. Так, Y.Miyoshi и соавт.[18]

отметили сниженный уровень АМГ у 53% больных, перенесших в детстве терапию по поводу злокачественных опухолей, и только у трети из этих пациентов были выявлены изменения уровня ФСГ. M. R. Sowers с соавт. [23] показали, что снижение уровня АМГ происходит за 5 лет до наступления менопаузы.

Изменения уровня АМГ, прежде всего, зависят от степени гонадотоксичности используемых цитостатиков и схем лекарственной терапии. К гонадотоксичным относят алкилирующие препараты, особенно циклофосфамид и бусульфан [7]. Однако, I.Zec с соавт. [27] показали, что АМГ может меняться как при применении цитостатиков высокого риска, так и в случае использования препаратов средней и малой степени гонадотоксичности. В нашем исследовании практически все схемы ПХТ содержали алкилирующие соединения, но больные с III и IV стадиями получали более высокие суммарные дозы этих препаратов. Этим можно объяснить статистически достоверное снижение уровня АМГ у пациентов с III-IV стадией заболевания по сравнению с больными со II стадией. Следует отметить, что в этих двух группах имелось одинаковое число пациентов старше 15 лет (среди больных со II стадией их было 25%, а с III — IV стадиями — 23,5%). Кроме того выявлено, что лучевое лечение, не направленное на область малого таза, не усиливало гонадотоксический эффект химиотерапии.

В то же время нам удалось показать, что возраст, в котором проводится лечение, имеет большое значение в развитии овариальной недостаточности. Пациентки, которые начали противоопухолевую терапию в возрасте 15 лет и старше, имели при обследовании достоверно более низкий уровень АМГ. Эту точку зрения не поддерживают M. Krawczuk с соавт. [16], которые наблюдали дисменорею у пациентов с лимфомой Ходжкина, леченных как до-, так или после наступления пубертата. С другой стороны, имеются единичные исследования, в которых подчеркивается роль возраста как фактора риска в проявлении гонадотоксичности химиотерапии [24]. A.H.El-Shalakany и соавт. [11] показали, что у 30-летних женщин, пролеченных в детстве, утрата овариального резерва, выражавшаяся в повышении ФСГ и снижении АМГ, была более выраженной у пациентов более старшего возраста.

Таким образом, можно заключить, что эндокринный статус пациенток, находящихся в длительной ремиссии после полученной в детстве противоопухолевой терапии, должен находиться под постоянным контролем. Важно исследование уровня гонадотропинов, эстрадиола, ингибина В и АМГ. Последний наиболее полно отражает состояние овариального резерва, прогнозируя

риск ранней менопаузы. Оценка состояния овариального резерва позволяет выявить скрытые нарушения менструального цикла и риск ранней менопаузы, а также при необходимости проводить таким больным соответствующую корректирующую терапию. Особенного внимания требуют пациенты, получившие гонадотоксичные препараты в возрасте 15 лет и старше.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко Д.Н., Пароконная А.А., Нечушкин М.И. Принципы фармакологической защиты функции яичников // Клин. онкогематол. — 2011. — Т 4.- N 3. — P. 251–253.
2. Anderson R.A., Nelson S.M., Wallace W.H. Measuring antiM llerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated? // Maturitas. — 2012. — Vol.71. — N 1. — P. 28-33.
3. Bath L. E., Hamish W., Wallace B. and Critchley H.O.D. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation // BJOG. — 2002. — Vol. 109. — N 2. — P. 107–114.
4. Behringer K., Breuer K., Reineke T. et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's lymphoma study group // J. Clin. Oncol.- 2005. -Vol.23. — N 30. — P. 7555–7564.
5. Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure // Orphanet J Rare. -2006. — N1. — P. 1-9.
6. Brignardello E., Felicetti F., Castiglione A. et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adultfocused followup clinics // Eur J Endocrinol. -2013. — Vol.168. — N 3. — P. 465-472.
7. Brougham M.F.H., Wallace W.H.B. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies // Br J Haematol. — 2005. — Vol. 131. — N 2. — P. 143–155.
8. Bryd y M., Foss S.D., Dahl O. et al. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors // Acta Oncol. — 2007. — Vol. 46. — N 4. — P. 480-489.
9. Domingues T.S., Rocha A.M., Serafini P.C. Tests for ovarian reserve: reliability and utility// Curr Opin Obstet. Gyn. -2010. -Vol.22, N 4. — P.271–276.
10. Donaldson S.S., Link M.P., Weinstein H.J. et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and lowdose involved field radiation for children with lowrisk Hodgkin's disease // J. Clin. Oncol. — 2007. Vol. 25. — No. 3. — P. 332-337.
11. EL-Shalakany A.H., Mohamed S. Ali, Abdelmaksoud A.A. et al. Ovarian function in female survivors of childhood malignancies // Ped Hematol Oncol. — 2013. — Vol. 30. — No. 4. — P. 328-335.
12. Fong S.L., Lugtenburg P.J., Schipper I. et al. Antim llerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies // Hum Reprod. — 2008. — Vol. 23. — N 3. — P. 674–678.
13. Giuseppe L., Attilio G., Edoardo D. N. et al. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease // Hematol. — 2007. — Vol. 12. — N 2. — P. 141–147.
14. Johnston R. J., Wallace W.H.B. Normal ovarian function and assessment of ovarian reserve in the survivor of childhood cancer// Ped. Blood Cancer. — 2009. — Vol. 53. — No. 2. -P. 296–302.
15. Klein N., Illingworth P., Groome N. et al. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles // J Clin Endocrinol Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 2742-2745.
16. KrawczukRybak M., LeszczynskaE., Poznanska M., et al. AntiM llerian Hormone as a Sensitive Marker of Ovarian Function in Young // Cancer Surv Intern J Endocrinol . — 2013. -ID 125080. — 6 p.
17. Lunsford A.J., Whelan K., McCormick K., McLaren J.F. Antim llerian hormone as a measure of reproductive function in female childhood cancer survivors//Fertil Steril. -2013. -Vol. 101. — Issue 1. — P. 227–231.
18. Miyoshi Y., Ohta H., Namba N. et al. Low serum concentrations of antim llerian hormone are common in 53 female childhood cancer survivors // Horm Res Paediatr. — 2013. -Vol.79. — N 1. — P. 17–21.
19. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A. et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer // New Engl J Med. — 2006. — Vol .355. — N 15. — P. 1572–1582.
20. Shalitin S., Laur E., Lebenthal Y. et al. Complications and components of the metabolic syndrome in survivors of childhood malignant nonbrain solid tumors // Horm Res Paediatr. -2014. — Vol. 81. — N 1. — Vol. 81. — P. 32-42.
21. SivieroMiachon A.A., SpinolaCastro A.M., Guerra Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: A target to prevent disease // Vasc Health Risk Manag. — 2008. — Vol. 4. — N 4. — P. 825–836.
22. Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P. et al. Premature Menopause in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study // J.Natl.Cancer. Ints. — 2006. — Vol. 98. — N 13. — P. 890-896.
23. Sowers M.R., Eyvazzadeh A.D., McConnell D. et al. Anti-Mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition // J. Clin Endocrinol Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 3478-3483.
24. Thomas-Teinturier C., El Fayeche C. Oberlin O et al. Age at menopause and its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature // Hum Reprod. — 2013. Vol. 28. — N 2. — P. 488-495.
25. Van Beek R.D., Heuvel Eibrink M.M., Laven J.S.E. et al. Antim llerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood // J Clin Endocrinol Metab. -2007. -Vol. 92. — N 10. — P. 3869–3874.
26. Visser J.A., Schipper I., Joop S. E. et al. Anti-M llerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency // Nat Rev Endocrinol. — 2012. Vol. 10. — N 8. — P. 331-341
27. Zec I., TislaricMedenjak D., Megla Z.B., Kucak I. AntiM llerian hormone: a unique biochemical marker of gonadal development and fertility in humans // Biochem Med. — 2011. — Vol. 21, N 3. — P. 219-230.

Поступила в редакцию 22.04.2014 г.

*N.V.Roshchina, E.V.Tsyrlina, Yu.A.Punanov,
S.A.Safonova, L.M.Berstein, E.V.Kostromina ,
A.P.Malinin, E.V.Morozova*

**Evaluation of ovarian status in women who
received anti-tumor therapy in childhood and
adolescence**

N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
St. Petersburg

The paper presents the results of a study of the ovarian reserve in young women who received treatment for malignant tumors in childhood and adolescence and are in complete clinical remission. The function of the reproductive system was evaluated by serum concentrations of gonadotropins, estradiol, anti-Müllerian hormone (AMH) and inhibin B. The results were compared to the treatment, patients' age at the beginning of therapy and at the time of the examination. AMH level in serum was the most informative indicator of ovarian reserve in patients treated for malignant tumors.

Key words: children, long-term effects of anti-tumor therapy, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone.