

*К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков***ОНКОФЕРТИЛЬНОСТЬ: ВОЗМОЖНОСТЬ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

ГБОУ СПбГПМА Минздрава России, Санкт-Петербург

**Современные подходы позволяют сохранять репродуктивную функцию у молодых пациентов с различными онкологическими заболеваниями. В обзоре освещен отечественный и зарубежный опыт по сохранению репродуктивной функции путем заморозки сперматозоидов, ткани яичника, эмбрионов и ооцитов.**

**Ключевые слова:** онкофертильность, замораживание ткани яичника, замораживание эмбрионов и ооцитов, онкологические заболевания

Онкофертильность – наука о возможности сохранения репродуктивной функции у пациентов со злокачественными опухолями. Эта новая медицинская дисциплина должна базироваться на двух основных принципах – безопасность и эффективность. Под безопасностью следует понимать то, что сохранение репродуктивной функции не должно противоречить лечению основного заболевания и ухудшать прогноз. Под эффективностью следует понимать тот факт, что должны применяться лишь методы с доказанной клинической эффективностью. В принципе, вредное воздействие на репродуктивную систему человека лучевой и химиотерапии может реализоваться, как минимум, на трех уровнях – гипоталамуса-гипофиза, яичников или яичек, а также на уровне матки.

При лечении опухолей головного мозга у детей в препубертатном возрасте облучение в дозе 24 Грей и выше может вызвать задержку полового созревания. В то же время доза менее 24 Грей может вызвать раннее или преждевременное половое созревание. Наблюдение за половым созреванием у девочек с облучением головного мозга в анамнезе должно быть частью диспансерного наблюдения за такими пациентами. Более того, у пациенток с относительно низкой дозой облучения головного мозга (18-24 Грей) может наблюдаться низкая секреция ЛГ, что способно приводить к недостаточности лютеиновой фазы цикла и потере беременности [18,24,3]. Влияние химиотерапии на функцию гипоталамуса и гипофиза представляется незначительным, хотя литература в этом отношении неоднозначна.

При применении химиотерапии наблюдаются следующие особенности повреждения репродуктивной функции: с возрастом чувствительность яичников к химиотерапии в этом отношении возрастает, существуют различия между препаратами, используемыми для химиотерапии в плане вероятности развития преждевременного истощения яичников (ПИЯ, преждевременной менопаузы), химиотерапия, в первую очередь, затрагивает растущие фолликулы и лишь затем примордиальный пул [35].

Израильские исследователи показали, что если цитотоксическая химиотерапия применялась у пациенток с лимфомами в возрасте до 20 лет, то вероятность развития ПИЯ составляла менее 13%, если то же лечение назначалось в возрасте от 20 до 30 лет, то ПИЯ развивалась в 50%, а если химиотерапия применялась в возрасте после 30 лет, то преждевременная менопауза наступала фактически у всех женщин [15].

Также наблюдается определенная зависимость гонадотоксичности от применяемого типа препарата при химиотерапии. Обнаружено, что алкилирующие агенты (циклофосфамид, хлорамбуцил, хлорметин) обладают высокой гонадотоксичностью. В то же время, препараты платины (цисплатина, карбоплатина) и противоопухолевые антибиотики (доксорубин) обладают средней токсичностью для яичек и яичников. Алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин), антиметаболиты (метотрексат), антагонисты пурина (меркаптопурин) характеризуются относительно низкой гонадотоксичностью [45], табл.1.

**Таблица 1. Токсичность препаратов химиотерапии для яичников и яичек.**

| Высокий риск  | Средний риск | Низкий риск   |
|---------------|--------------|---------------|
| Циклофосфамид | Цисплатина   | Винкристин    |
| Ифосфамид     | Карбоплатина | Метотрексат   |
| Хлорметин     | Доксорубин   | Дактиномицин  |
| Бусульфан     |              | Блеомицин     |
| Мельфалан     |              | Меркаптопурин |
| Хлорамбуцил   |              | Винбластин    |

*Цитировано по [43].*

В последние годы предпринимаются попытки прогнозировать возможность развития ПИЯ у пациенток молодого возраста, подвергавшихся химиотерапии. Было показано, что у пациенток, получавших комбинированную химиотерапию (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) при лечении рака молочной железы, определение антимюллера гормона лучше, чем возраст, предсказывало возможность наступления ПИЯ после проведенного курса терапии [9]. Это свидетельствует о том, что у женщин фолликулярный запас может быть различным и показатели овариального резерва могут быть использованы для определения возможности потери репродуктивной функции у женщин, проходящих лечение по поводу онкологических заболеваний. Также применение различных схем химиотерапии может сказаться на вероятности развития стойкой аменореи и ПИЯ. Показано, что при лечении различных лимфом схемами с включением циклофосфамида резко увеличивалась вероятность развития ПИЯ, а уровни АМГ были ниже и не восстанавливались в течение года после курса химиотерапии. [19].

Установлены особенности влияния лучевой терапии на функцию яичников. Тотальное облучение, применяемое при пересадке костного мозга, в подавляющем большинстве случаев заканчивается стойкой потерей функции яичников. Доза облучения органов малого таза, приводящая к уничтожению 50% примордиальных фолликулов в яичнике, составляет от 2 до 4 Грей. Облучение области живота в общей дозе 20-30 Грей приводит к ПИЯ у 72% девочек в препубертатном периоде и в 97% девочек после менархе. Во взрослом возрасте доза облучения области живота в 10-15,75 Грей, однократная или разделенная на несколько сеансов, приводит к ПИЯ у 90% пациенток. Лучевая терапия приводит к потере функции яичников при дозе облучения малого таза 20,3 Грей в первые годы жизни, 18,4 Грей — в возрасте 10 лет, 16,5 Грей — в возрасте 20 лет и 14,3 Грей — в возрасте 30 лет [50].

В литературе имеются достаточно четкие описания особенностей влияния лучевой и химиотерапии на функцию яичек. Выяснено, что чувствительность яичек к вредному воздействию выше в препубертатный период, и доза лучевой терапии на область яичек более 1,2 Грея приводит к стойкой азооспермии (отсутствию сперматозоидов в экуляте). В то же время, функция клеток Лейдига сохраняется и при облучении в дозе до 12 Грей [26].

Общая доза препаратов, вызывающая азооспермию, следующая: циклофосфамид 19 г/м<sup>2</sup>, ифосфамид 42 г/м<sup>2</sup>, бусульфан 600 мг/кг, мелфа-

лан 140 мг/м<sup>2</sup>, прокарбазин 4 г/м<sup>2</sup>, хлорамбуцил 1,4 г/м<sup>2</sup> [26].

Препубертатная матка является более уязвимой к воздействию облучения, чем после наступления месячных. Доза облучения в 14 – 30 Грей может привести к дисфункции этого органа. Считается, что, в первую очередь страдают процессы васкуляризации и задерживается рост матки. В то же время, высокая доза облучения органов малого таза (30-54 Грей) может привести к необратимому повреждению эндометрия, и ГЗТ после такой дозы облучения может оказаться неэффективной. Показано, что у девочек и молодых женщин, получивших облучение органов малого таза в возрасте от 4 до 11 лет, ГЗТ во взрослом состоянии часто была малоуспешной, что выражалось в недостаточном росте размеров матки и в неадекватности обычных доз половых стероидов [12]. У пациенток, переживших лечение, при проведении программы донации ооцитов необходимо предварительно назначать курсы ГЗТ для достижения адекватных объемов матки. Важно отметить, что химиотерапия не оказывает отрицательного влияния на функцию матки, что важно при выборе схемы лечения [18]. Единственной реальной возможностью сохранения способности иметь детей у мужчин с планируемым применением лучевой и химиотерапии является заморозка спермы. Технология недорогая, высокоэффективная. Может быть применена, начиная с подросткового возраста. Например, в Израиле – это рутинная и обязательная процедура. Могут возникнуть проблемы с качеством и количеством замораживаемой спермы. Возможное решение этой проблемы – накопление каждые 48 часов, электростимуляция, забор спермы из яичка путем пункции. К сожалению, у препубертатных мальчиков сперматогонии находятся в недифференцированном состоянии, и в настоящее время нет клинически установленной технологии их доразивания. Произведенные исследования показали, что дети, рожденные от отцов заболевших онкологическими заболеваниями, в общем, не имеют значительных отклонений. Однако, датские исследователи показали, что имеется относительно небольшое повышение частоты аномалий развития у детей, рожденных после замораживания спермы от отцов, заболевших онкологическими новообразованиями [25].

Вопрос о сохранении репродуктивной функции у пациенток с ранними стадиями гинекологического рака был поставлен еще несколько десятилетий тому назад, и одним из пионеров этого направления принято считать Я. В. Бохмана и его сотрудников [3,6] (табл. 2). Этот подход к консервативному лечению рака эндометрия считается общепризнанным

**Таблица 2. Возможности сохранения репродуктивной функции у женщин с гинекологическими онкологическими заболеваниями.**

| Диагноз                                                                               | Тип хирургии                            | Описание                                                                                              | Акушерские исходы                                                                                                       | Онкологические исходы                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рак шейки матки I стадии                                                              | Радикальная вагинальная трахелэктомия   | Лапароскопическая лимфаденэктомия<br>Вагинальная резекция шейки и параметрия, тело и яичники интактны | Спонтанные беременности описаны до 70% случаев. Во втором триместре больше вероятность выкидыша и преждевременных родов | Частота рецидива сравнима с той, что описана при применении радикальных способов лечения              |
| Пограничные опухоли яичников FIGO I стадии                                            | Односторонняя оофорэктомия              | Удаление пораженного яичника, матка и противоположный яичник интактны                                 | В литературе есть описание успешных беременностей                                                                       | Онкологические исходы при данном подходе сравнимы с радикальным лечением (удалением матки и яичников) |
| Рак яичников I стадии                                                                 | Односторонняя оофорэктомия              | Удаление пораженного яичника, матка и противоположный яичник интактны                                 | В литературе есть описание успешных беременностей                                                                       | Частота рецидивов 7%, смертность 5%                                                                   |
| Злокачественная гормон-продуцирующая опухоль яичников                                 | Односторонняя оофорэктомия              | Удаление пораженного яичника                                                                          | В литературе есть описание успешных беременностей                                                                       | Частота рецидива схожа с историческим контролем                                                       |
| Высокодифференцированный рак эндометрия IA стадия (без инвазии в миометрий или шейку) | Лечение гестагенами в течение 6 месяцев | Биопсия эндометрия каждые 3 месяца                                                                    | В литературе есть описание успешных беременностей                                                                       | Частота рецидива 30-40%, при приеме гестагенов – 5%                                                   |



Рисунок 1. Современный алгоритм сохранения репродуктивной функции у молодых пациентов с онкологическими заболеваниями (цит.по [39]).

и широко цитируется в международной литературе. Кроме этого в последние десятилетия разработан ряд новых подходов к консервативному лечению ранних стадий гинекологического рака (табл.2) [41].

Одним из таких подходов является удаление шейки матки и параметрия (трахелэктомия) с лапароскопическим удалением лимфоузлов. Трахелэктомия может быть произведена как с помощью вагинального, так и абдоминального доступа. Имеются указания, что при трахелэктомии стоит обращать внимание на то, что необходимо пересекать шеечную ветвь маточной артерии, тогда как пересечение основной ветви может привести к нарушению питания матки и недостаточному росту эндометрия (в МНИОИ им. П.А. Герцена проф. Е.Г. Новиковой и сотр. разработана методика сохранения маточных сосудов – прим. ред.).

За последние десятилетия изменилось отношение к пограничным опухолям яичников и к первой стадии рака яичника. В настоящее время рекомендуется одностороннее удаление яичника, пораженного опухолью, и при обнаружении благоприятной клинической картины возможна консервативная тактика – сохранение противоположного яичника и матки. При правильно установленном диагнозе считается, что прогноз течения основного заболевания в случае сохранения репродуктивной функции не ухудшается.

Современный алгоритм принятия решения о возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с различными онкологическими заболеваниями представлен на рис. 1 [39]. Особый интерес в последнее время вызывают вопросы сохранения репродуктивной функции у молодых пациенток с такими заболеваниями, как ранние стадии рака молочной железы, лимфогранулематоз, саркома Юинга, лейкозы. Прогноз при этих заболеваниях относительно благоприятный и часто ими страдают пациентки до 30 лет.

Одним из возможных подходов к сохранению функции яичников и модификации стандартного лечения является торможение выделения ФСГ и ЛГ гипофизом при помощи препаратов агонистов гонадотропин-релизинг гормона (ЛГРГ) (бусерелина, трипторелина, гозерелина, леупролид-ацетата). Механизм действия этого класса препаратов следующий: при длительном назначении агонисты ЛГРГ взаимодействуют с рецепторами ЛГРГ в гипофизе, что приводит к десенсилизации последнего и невозможности реагировать на импульсы природного ЛГРГ. При этом уровни ФСГ и ЛГ в крови значительно падают, что, в свою очередь, приводит к подавлению роста фолликулов яичников и к

обратимой аменорее. Применение агонистов люлиберина во время курсов лучевой и химиотерапии должно ослабить гонадотоксический эффект.

Тем не менее, в литературе развернулась дискуссия о клинической эффективности данного метода сохранения репродуктивной функции. Были высказаны противоположные мнения, которые как подтверждали [14], так и отрицали [33,38] положительность эффекта на последующую репродуктивную функцию назначения препаратов агонистов ЛГРГ. Для ответа на поставленный вопрос были проведены рандомизированные контролируемые исследования, которые недавно были объединены в мета-анализ [13]. Обнаружено, что назначение агонистов ЛГРГ во время химиотерапии по поводу лимфогранулематоза, рака молочной железы и ранних стадий рака яичников статистически достоверно уменьшало вероятность развития преждевременного истощения яичников по сравнению с пациентками, не получавшими агонисты; ОШ (отношение шансов) 3,46 (ДИ %95 1,13-10,57,  $P = 0,03$ ). Также выяснилось, что вероятность иметь спонтанную овуляцию у пациенток, получавших агонисты, также достоверно выше; ОШ 5,7 (ДИ 2,29-14,2,  $P=0,0002$ ). Однако вероятность наступления спонтанной беременности статистически не различалась в группах, получавших агонисты, и в контроле; более того, отмечена тенденция к увеличению вероятности спонтанной беременности у пациенток, не получавших агонисты; ОШ 0,44 (ДИ %95 0,07-2,59,  $P = 0,36$ ). Эти неоднозначные данные говорят об отсутствии четких доказательств благоприятного эффекта на фертильность у всех пациенток при назначении агонистов ЛГРГ в циклах химиотерапии, в связи с чем вопрос ждет дальнейшего анализа. В то же время, было высказано мнение, что у части пациенток, у которых химиотерапия фактически в 100% случаев могла вызывать стойкую менопаузу, назначение агонистов люлиберина способно сохранить репродуктивную функцию [14].

Другим направлением сохранения репродуктивной функции у девочек и молодых женщин является заморозка ткани яичника. Данное направление начало развиваться с конца 90-х годов, когда появились методики заморозки и оттаивания срезов ткани яичника. Яичник содержит примордиальные фолликулы в тонком слое толщиной около 3 мм, находящемся под капсулой яичника. Ткань яичника, пригодная для замораживания, может быть получена при резекции части яичника во время лапароскопии или лапаротомии [47]. Если при планировании лечения вероятность потери функции

яичников не превышает 50%, то рекомендуется произвести резекцию одного яичника; в случае большей вероятности потери функции можно рекомендовать удаление всего яичника с целью заморозки большего объема ткани. Ткань яичника может быть заморожена сразу после получения или может быть транспортирована в течение 3-4 часов в специализированную лабораторию. Условия транспортировки не отличаются от требований при перевозке органов для трансплантации: ткань или целый яичник должны быть помещены в стерильный пакет и находиться при температуре 5-8°C на холоде [3]. При резекции яичника ткань должна быть получена при использовании острых хирургических инструментов без электрокоагуляции, которая может повредить примордиальные фолликулы. Полученная ткань нарезается кусочками 5 на 5 мм, толщина среза должна составлять около 2 мм. Приготовленная таким образом ткань коркового слоя яичников может быть заморожена в индивидуальных тубах. Существуют две методики замораживания ткани. Первая методика, так называемое медленное замораживание, состоит в проведении ткани через растворы, содержащие относительно невысокие концентрации криопротектантов (таких, как диметилсульфоксид, 1,2 — пропандиол, этиленгликоль и сахароза или человеческий сывороточный альбумин). Применение данной методики требует использование программируемого замораживателя — прибора, который позволяет медленно снижать температуру до -40°C в течение нескольких десятков минут, после чего материал может быть помещен в жидкий азот. Замороженный материал при температуре -196°C может храниться в течение многих лет. Альтернативой медленного замораживания является процедура т.н. витрификации ткани, которая состоит в быстром проведении ткани в течение нескольких минут через все возрастающие концентрации криопротектантов, после чего ткань непосредственно помещается в жидкий азот [20]. Витрификация не только убыстряет процесс заморозки ткани, но также и увеличивает ее жизнеспособность после размораживания [8,29].

Первоначально, было предложено довольно много состояний, при которых рекомендовалось производить заморозку ткани яичника. В табл. 3 представлены показания для заморозки ткани яичника, предложенные К. Oktay с соавт. [46].

Не касаясь неонкологических показаний к заморозке ткани яичника, стоит отметить, что такие широкие показания не могут быть не подвергнуты критике в отношении прогноза течения онкологических заболеваний и рациональности заморозки ткани яичника. Во-первых,

**Таблица 3. Показания для заморозки ткани яичников, согласно [46]**

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рак в детском возрасте                                                                                         |
| Ходжкинские и неходжкинские лимфомы                                                                            |
| Лейкозы                                                                                                        |
| Саркома Юинга                                                                                                  |
| Опухоль Вильямса                                                                                               |
| Нейробластома                                                                                                  |
| Генитальная рабдомиосаркома                                                                                    |
| Остеосаркома малого таза                                                                                       |
| Рак молочной железы                                                                                            |
| Инфильтративный рак протока молочной железы                                                                    |
| Рак молочной железы I-III стадий                                                                               |
| Рак шейки матки                                                                                                |
| Аутоиммунные и гематологические заболевания, которые лечатся с помощью химиотерапии и пересадки костного мозга |
| Хирургические вмешательства по поводу доброкачественных заболеваний                                            |
| Эндометриоз                                                                                                    |
| Доброкачественные опухоли яичников                                                                             |
| Пациенты, подвергающиеся лучевой терапии                                                                       |
| Солидные опухоли органов малого таза                                                                           |
| Саркома Юинга                                                                                                  |
| Остеосаркома                                                                                                   |
| Опухоли спинного мозга                                                                                         |
| Ретроперитонеальная саркома                                                                                    |
| Рак прямой кишки                                                                                               |
| Доброкачественные опухоли костей                                                                               |
| Состояния, требующие профилактической оофорэктомии                                                             |
| Носительство мутации BRCA1/2                                                                                   |
| Пациентки, подвергающиеся хирургическому вмешательству по поводу гинекологического рака                        |

большинство обсуждаемых заболеваний часто дают метастазы в яичник, что показали исследования, в том числе и проведенные на образцах замороженной ткани яичника. При патологоанатомическом исследовании 5571 женщин моложе 40 лет, умерших от лимфом различного происхождения, метастазы в яичник встречались от 8,4 до 55,8% всех случаев. При лимфогранулематозе встречаемость этих метастазов составила 4,3%, при неходжкинских лимфомах — 9,8%. Эти данные говорят о том, что даже такое заболевание как лимфогранулематоз, может в ряде случаев сопровождаться метастазами в ткань яичника [32]. В другом исследовании, проведенном на ткани яичника, замороженной у пациенток с саркомой Юинга, было показано, что у одной из восьми пациенток в возрасте от 13 до 20 лет наблюдались молекулярно-биологические признаки метастазирования опухоли в яичник. Данная работа также подчеркивает, что простого гистологического исследования порой бывает недостаточно для гарантии отсутствия наличия опухолевых клеток в замороженной ткани яичника [40]. Особую опасность может представлять собой ретрансплантация ткани яичника у пациенток с лейкозами. Было показано, что в 75% замороженной ткани яичника могут быть обнаружены злокачественные клетки, в силу чего ав-

торы делают вывод о нежелательности обратной пересадки ткани яичника у пациенток с различными типами лейкозов [42]. Во-вторых, следует отметить, что при наличии злокачественных заболеваний, приведенных в табл. 3, наблюдается довольно высокая смертность. Так, в работе датских исследователей было показано, что около 15% пациенток умерли после заморозки ткани яичника из-за неуспешности проведенного лечения [1]. В-третьих, часто у пациенток, у которых ткань одного яичника была заморожена, а второй яичник остался интактным, сохраняется овуляторная функция. В недавно проведенной работе было показано, что у трети пациенток после заморозки ткани одного яичника и сохранения интактным второго, наступила спонтанная беременность после окончания химиотерапии и достижение стабильной ремиссии. Авторы отмечают, что беременность чаще всего наступает в короткий срок после окончания химиотерапии [44].

Тем не менее, основной проблемой, возникшей при использовании технологии заморозки ткани яичника, является место ретрансплантации. Были предложены следующие места обратной трансплантации: ортотопическая трансплантация (трансплантация в яичник или перитонеальное окно рядом с яичником), гетеротопическая трансплантация (вне зоны яичника), ксенотрансплантация (пересадки ткани мыши с подавленной иммунной системой). Ортотопическая трансплантация – единственное место обратной пересадки ткани яичника, при использовании которого были получены беременности, закончившиеся родами. В настоящее время предложены следующие методы ортотопической трансплантации – пересадка в яичник, из которого была взята ткань для заморозки. Обычно при использовании данной методики размороженные пласты ткани аккуратно подшиваются поверх яичника, с которого предварительно удален верхний слой. Другим методом является пересадка размороженной ткани под корковый слой яичника с помощью образования специального окна. Также был предложен метод инъекции суспензии, содержащей ткань размороженного яичника внутрь яичника, однако эффективность данного метода ретрансплантации ткани яичника остается неизвестной. В настоящее время в литературе имеются сообщения о 13 успешных ортотопических трансплантациях ткани яичника непосредственно в яичник, в воронкотазовую связку или перитонеальный карман, находящийся в месте расположения яичника (яичниковая ямка) [21].

Другим способом пересадки ткани яичника является гетеротопическая трансплантация. Были предложены следующие места для такой

трансплантации – пересадка в предплечье и переднюю брюшную стенку. Пересадка в предплечье осуществляется следующим образом. Делается поперечный надрез над плечелучевой мышцей, в 5 см ниже локтевой ямки и создается карман между фасцией и подкожной тканью. Эта область содержит достаточно много сосудов и является относительно благоприятным местом для аутоотрансплантации. Размороженная ткань пересаживается в созданный карман. Аналогичным образом осуществляется пересадка в переднюю брюшную стенку.

Еще одним методом является так называемая ксенотрансплантация. Данный метод состоит в пересадке ткани яичника в ткань мышей с выраженным комбинированным иммунодефицитом (SCID-мыши) [11]. Искусственно выведенная линия мышей имеет выраженный дефект в продукции Т- и В-лимфоцитов, который позволяет выращивать в SCID-мышьях нормальную или малигнизированную ткань других млекопитающих, в том числе и человеческую. Показано, что пересаженная размороженная ткань яичника способна реваскулизоваться в ткани мыши, и при назначении ФСГ и ЛГ возможно выращивание фолликула и даже получение зрелого ооцита на стадии метафазы второго деления мейоза [23]. Другим возможным аспектом применения ксенотрансплантации в случае заморозки ткани яичника человека является тестирование этой ткани на присутствие раковых клеток. Действительно, если в ткани яичника присутствуют опухолевые клетки, то они могут расти и делиться и в пересаженной мышам ткани. Так, на модели пересадки в ткань SCID – мыши было показано, что замороженная ткань яичника, полученная от пациенток с раком яичника, не содержит опухолевых клеток [34].

В заключение этого раздела необходимо отметить, что несмотря на надежды, связанные с возможностями эффективной заморозки и разморозки ткани яичника, они во многом не оправдались. В первую очередь, это связано с тем, что единственным эффективным методом пересадки оказалась ортотопическая трансплантация. Однако, не у всех пациенток возможно проведение подобной операции. Например, объем операции в большинстве диагностированных случаев гинекологического рака включает удаление матки с придатками и в этих случаях ортотопическая трансплантация невозможна или крайне затруднена. Также ортотопическую трансплантацию невозможно провести в случаях после облучения малого таза и при выраженном спаечном процессе в брюшной полости. При трансплантации в плечо и в переднюю брюшную стенку может наблюдаться появление маркеров функционирования ткани яичника, в

крови могут определяться такие гормоны яичникового происхождения, как АМГ, ингибин В, эстрадиол и тестостерон. Также может происходить падение уровней ФСГ, могут исчезать симптомы, связанные с менопаузой. Однако, эти изменения являются транзиторными, и через определенное время трансплантат перестает функционировать. Максимальное время функционирования трансплантата составило менее пяти лет, однако, нередко он перестает продуцировать гормоны гораздо раньше, в течение полугода. В недавнем исследовании бельгийских авторов были изучены показатели овариального резерва у 10 пациенток, получавших высокодозную химиотерапию и подвергшихся ортотопической трансплантации замороженной ткани яичника. Наблюдения проводились в течение 7 лет после трансплантации. Выяснилось, что трансплантат функционировал от двух до шестидесяти месяцев. Первые месячные начинались в среднем через 4,7 месяца после трансплантации, уровень ФСГ оставался высоким, тогда как уровень эстрадиола повышался значительно. Уровень АМГ оставался крайне низким; также авторы отмечают отсутствие клинической значимости определения ингибина В, как маркера функционирования пересаженной ткани яичника [28].

Попытка применять стимуляцию гонадотропинами при гетеротопической трансплантации может вызвать рост фолликулов; можно получить даже ооциты и эмбрионы, однако вероятно при гетеротопической трансплантации васкуляризация трансплантата недостаточная и жизнеспособных беременностей при пересадке эмбриона в полость матки не описано. Были сообщения о женщине с диагностированным синдромом ПИЯ, у которой после гетеротопической пересадки яичниковой ткани наступила спонтанная беременность. Однако само естественное течение ПИЯ у молодых женщин может сопровождаться наступлением беременности, и связь такой беременности с трансплантацией достаточно трудно доказать.

Другой перспективной возможностью сохранения репродуктивной функции у молодых женщин с онкологическим заболеванием является заморозка эмбрионов и ооцитов. Современные возможности ЭКО позволяют провести непродолжительную по времени и эффективную схему индукции суперовуляции. Показанием для такой процедуры должно быть желание сохранить репродуктивную функцию при планировании химиотерапии или лучевой терапии у молодых пациенток с онкологическими заболеваниями ранних стадий. Важнейшим при планировании сохранения репродуктивной функции является вопрос о начале лечения основного заболевания. Сохранение репродуктивной функции не долж-

но мешать началу лечения основного заболевания и должно проходить как можно быстрее. С целью незамедлительного начала сохранения репродуктивной функции было предложено применять ЭКО в естественном цикле, однако эта процедура достаточно сложная и получения одного ооцита или эмбриона для дальнейшего замораживания часто бывает недостаточно для гарантии сохранения репродуктивной функции женщины [16]. Применение овариальной стимуляции ассоциировано с коротким по времени, но существенным повышением в крови уровней эстрадиола. Это обстоятельство ставит вопрос о безопасности применения стимуляции яичников у пациенток с онкологическими заболеваниями, при которых на опухолевых клетках могут присутствовать рецепторы к эстрогенам, что, в первую очередь касается рака молочной железы (что требует как в этом, так и в других случаях не забывать об онкологической настороженности – прим. ред.).

В настоящее время разработаны схемы овариальной стимуляции, которые можно начинать не только с начала менструального цикла женщины (фолликулярная фаза), но и в лютеиновую фазу цикла. Возможное отрицательное влияние функционирующего желтого тела может быть нивелировано назначением нескольких инъекций антагониста люлиберина (цетротида или оргалютрана). Обнаружено, что для достижения этого эффекта в начале лютеиновой фазы достаточно 4 ежедневных инъекций антагониста люлиберина, тогда как в ее середине достаточно и двух ежедневных инъекций. Также целью овариальной стимуляции в данном случае является получение ооцитов без необходимости параллельного роста эндометрия, что облегчает овариальную стимуляцию в лютеиновую фазу цикла. Показано, что результаты овариальной стимуляции у пациенток с онкологическими заболеваниями при начале в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла сопоставимы [49].

Другой возможностью для эффективной овариальной стимуляции является применение ингибиторов ароматазы, в первую очередь летрозол. Этот препарат при назначении в дозе 2,5-5 мг/день является эффективным индуктором множественного роста фолликулов, особенно в сочетании с небольшими дозами экзогенного ФСГ [30]. Также было предложено использовать такой препарат, как антиэстроген тамоксифен [36]. Показано, что использование у пациенток с раком молочной железы схемы овариальной стимуляции с применением летрозола (5 мг) в сочетании с ежедневными инъекциями препаратов ФСГ (150 МЕд) позволяло получать в среднем  $8,5 \pm 1,6$  ооцита и  $5,3 \pm 0,8$  эмбриона, что было гораздо больше, чем при сочетанном примене-

нии тамоксифена (60 мг в день) и тех же доз ФСГ ( $5,1 \pm 1,1$  ооцита и  $3,8 \pm 0,8$  эмбриона), или применения только тамоксифена ( $1,5 \pm 0,3$  и  $1,3 \pm 0,2$ , соответственно). Более того, овариальная стимуляция с применением летрозола сопровождалась гораздо более низкими уровнями эстрадиола, что также может свидетельствовать об относительной безопасности данной схемы [36].

Другим подходом для снижения уровня эстрадиола может быть замена ХГЧ, применяемого для индукции конечного созревания фолликула и овуляции, на препарат агониста люлиберина, так называемый триджеринг. Назначение однократной дозы агониста люлиберина, например трипторелина в виде подкожной инъекции  $0,1 - 0,2$  мг может вызвать выброс ЛГ клетками гипофиза. При этом уровень ЛГ достаточно высок для овуляторных изменений в фолликуле, однако недостаточен для поддержания полноценного желтого тела. Уровни эстрадиола в крови в данном случае быстро снижаются к базальному уровню [27].

Крайне важным является вопрос о безопасности применяемой овариальной стимуляции в плане прогноза онкологического заболевания. Показано, что четырёхлетняя выживаемость пациенток с раком молочной железы при применении овариальной стимуляции для сохранения репродуктивной функции не различалась по сравнению с пациентками, у которых стимуляция не проводилась [36]. Недавно были представлены результаты исследования, в котором 143 пациентки с раком молочной железы получали овариальную стимуляцию летрозолом 5 мг в сочетании с применением триггера овуляции хорионического гонадотропина (89 пациенток) или агониста люлиберина (54 пациентки). У 31 пациентки после достижения стойкой ремиссии было решено использовать эмбрионы для репродуктивных целей. Перенос размороженных эмбрионов в 13 случаях был осуществлен самим пациенткам и в 18 случаях суррогатным матерям. Частота наступления беременности и родов составила в группе с переносом пациенткам 77% и 54%, а в группе с переносом суррогатным матерям 67% и 28%, соответственно [37]. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности сохранения репродуктивной функции у пациенток с раком молочной железы путем применения овариальной стимуляции с последующей заморозкой эмбрионов. В этом же исследовании было показано, что в течение 36 мес. наблюдения у пациенток с перенесенными в полость матки эмбрионами рецидивов основного заболевания не наблюдалось, что также может свидетельствовать о безопасности данного метода, хотя для научно обоснованных клинических рекомендаций должны быть проведены исследования на большем числе пациенток [37].

Недавно опубликован мета-анализ, в котором проанализированы результаты сравнительных исследований применения овариальной стимуляции у пациенток с онкологическими заболеваниями и пациенток, получавших обычную терапию при бесплодии. Выяснилось, что число полученных ооцитов было меньше в группе пациенток с онкологическими заболеваниями по сравнению с пациентками с бесплодием,  $11,7 \pm 7,5$  vs  $13,5 \pm 8,4$ . В то же время, частота оплодотворения и частота плохого ответа не различались в обеих группах. Это свидетельствует о том, что у пациенток с онкологическими заболеваниями, проходящих овариальную стимуляцию с целью сохранения фертильной функции, можно получить удовлетворительный ответ на стимуляцию, что позволит заморозить число эмбрионов, дающее возможность надеяться на беременность после наступления стойкой ремиссии [22].

Недавно был предложен комбинированный протокол, который включает в себя как заморозку ткани яичника, так и овариальную стимуляцию. Предложенный протокол занимает две недели от первой консультации до начала химиотерапии. За два дня до овариальной стимуляции при лапароскопии получают ткань одного яичника для заморозки. Затем производят овариальную стимуляцию, причем она может быть начата как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазу менструального цикла. В качестве индукторов овуляции предлагается применять комбинацию препаратов экзогенного ФСГ, ингибиторов ароматазы и антагонистов люлиберина. В качестве триггера овуляции предложено применить инъекцию агониста люлиберина. Сразу после проведения пункции яичника с целью получения ооцитов авторы предлагают применять депонированный препарат агониста люлиберина с целью сохранения фолликулярного аппарата во время химиотерапии, которая может быть начата сразу. Авторы считают предложенный метод применимым при раке молочной железы, лимфогранулематозе, пограничных опухолях яичников [48].

Также были разработаны методики заморозки ооцитов, что особенно важно для молодых пациенток и женщин, не состоящих в браке. Методы сверхбыстрой заморозки с использованием высоких доз криопротектантов (витрификация) позволяют получать жизнеспособные ооциты после замораживания, хранения в жидком азоте и оттаивания [17].

В последние годы в отечественной литературе появился интерес к сохранению репродуктивной функции у онкологических пациентов. В обзоре Л.В. Адамян с соавт., опубликованном в 2004 году, были рассмотрены подходы, позволяющие сохранить эту функцию с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

За прошедшие годы многие из предложенных идей удалось воплотить в клиническую практику, например, программы аутотрансплантации ткани яичника и заморозка ооцитов доказали свое клиническое значение [1]. О. В. Быстрова с соавт. сообщили о случаях успешной разморозки ткани яичника у пациенток с различными онкогинекологическими заболеваниями. После разморозки ткани производилась гетеротопическая трансплантация, которая в ряде случаев сопровождалась увеличением в крови уровня половых стероидов, временным восстановлением менструального цикла. Однако, несмотря на предпринятые усилия, зрелого ооцита, способного образовать полноценный эмбрион получить не удалось [4,5]. Малая эффективность данного подхода подтверждается как зарубежным опытом, так и мнением отечественных экспертов [2].

В завершение, сошлемся на отечественную работу, в которой приводились результаты овариальной стимуляции у пациенток с раком молочной железы. У 10 пациенток с различными стадиями основного заболевания стимуляция суперовуляции проводилась по следующим схемам: у четырех пациенток — с применением препаратов антагонистов люлиберина и ФСГ, у трех — с применением агонистов люлиберина и ФСГ, и у двух пациенток яйцеклетки были получены в естественном цикле (так называемый модифицированный протокол), а у одной — с применением ингибитора ароматазы (анастрозола) и ФСГ. В итоге у пациенток было получено от 1 до 16 ооцитов и от одного до девяти эмбрионов. Продолжительность стимуляции составляла от 4 до 14 дней. В данной работе нет сообщения о переносе эмбриона в полость матки после окончания лечения рака молочной железы [7].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Жордания К.И., Белобородов С.М. Репродуктивная функция у онкологических больных. Как сохранить возможность иметь детей // *Вопр. онкол.* — 2004. — Т. 50. — № 3. — С. 279-292.
2. Баркалина Н.В., Ревитшвили Н.А., Назаренко Т.А. Криоконсервация ткани яичников: метод сохранения генетического материала для отсроченной реализации репродуктивной функции // *Пробл. репрод.* — 2010. — Т. 16. — № 2. — С. 30-33.
3. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак.- Москва-Санкт-Петербург. — 2004. — 288 с.
4. Быстрова О.В., Диникина Ю.В., Тапильская Н.И. и др. Криоконсервация овариальной ткани у пациенток со злокачественными и доброкачественными новообразованиями органов репродуктивной системы // *Журнал акуш. и женск. болезней.* — 2006. — Т. 55. — № 4.- С. 63-69.
5. Быстрова О.В., Калугина А.С., Цыбатова Е.В. и др. Способы восстановления фертильности у онкологических больных // *Прак. онкология. (Злокачественные опухоли и беременность).* — 2009. — Т. 10. — № 4. — С. 245-253.
6. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия / Под ред. Я. В. Бохмана. СПб.: Гиппократ. — 1994. — 149 с.
7. Назаренко Т.А., Ревитшвили Н.А., Камалетдинов Н.С. и др. Получение и сохранение генетического материала у больных раком молочной железы (первый опыт) // *Пробл. репродукции.* — 2010. — Т. 16. — № 6. — с. 69-74.
8. Amorim C., Curaba M., Van Langendonck A. et al. Vitri-fication as an alternative means of cryopreserving ovarian tissue // *Reprod. Biomed. Online.* — 2011. — Vol. 23. — P.160-186.
9. Anderson R., Cameron D. Pretreatment serum anti-müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 1336-1343.
10. Anderson R., Wallace W., Baird D. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes // *Reproduction.* — 2008. — Vol. 136. — P. 681-689.
11. Aubard Y. Ovarian tissue xenografting // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2003.- Vol. 108. — P. 14-18.
12. Bath L., Critchley H., Chambers S. et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1999. — Vol. 106. — P. 1265-1272.
13. Bedaiwy M., Abou-Setta A., Desai N. et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95. — P. 906-14.e1-4.
14. Blumenfeld Z. Preservation of ovarian function and minimizing premature ovarian failure during chemotherapy using gonadotropin-releasing hormone analogs // *Womens Health (Lond.Engl.).* — 2011. — Vol. 7. — P. 635-640.
15. Blumenfeld Z., Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy // *Ann. Med.* — 1997. — Vol. 29. — N 3. — P. 199-206.
16. Brown JR, Modell E, Obasaju M, King YK. Natural cycle in-vitro fertilization with embryo cryopreservation prior to chemotherapy for carcinoma of the breast // *Hum. Reprod.* — 1996. — Vol.11. — P. 197-199.
17. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 96. — P. 277-285.
18. Critchley H., Wallace H. Impact of cancer treatment on uterine function // *J.Natl.Cancer Inst.Monogr.* — 2005. — Vol. 34. — P. 64-68.
19. Decanter C., Morschhauser F., Pigny P. et al. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results // *Reprod. Biomed. Online.* — 2010. — Vol. 20. — P. 280-285.
20. Donnez J., Jadoul P., Squifflet J. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 87-100.
21. Donnez J., Silber S., Andersen C. et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. a review of 13 live births // *Ann. Med.* — 2011. — Vol. 43. — P. 437-450.
22. Friedler S., Koc O., Gidoni Y. et al. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malig-

- nant disease: a systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 97.- P. 125-133.
23. Gook D., Edgar D., Borg J. et al. Oocyte maturation, follicle rupture and luteinization in human cryopreserved ovarian tissue following xenografting // *Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1772-1781.
24. Green D., Nolan V., Kawashima T. et al. Decreased fertility among female childhood cancer survivors who received 22-27 Gy hypothalamic/pituitary irradiation: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95. — P. 1922-1927.e1.
25. Holloch P., Wald M. Current options for preservation of fertility in the male // *Fertil. Steril.* - 2011. — Vol. 96. — P.286-290.
26. Howell S., Shalet S. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 2005. — Vol. 34. — P. 12-17.
27. Humaidan P., Kol S., Papanikolaou E., Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? // *Hum. Reprod. Update.* — 2011. — Vol. 17. — P. 510-524.
28. Janse F., Donnez J., Anckaert E. et al. Limited value of ovarian function markers following orthotopic transplantation of ovarian tissue after gonadotoxic treatment // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 1136-1144.
29. Keros V., Xella S., Hultenby K. et al. Vitrification versus controlled-rate freezing in cryopreservation of human ovarian tissue // *Hum. Reprod.* — 2009. — Vol. 24. — P.1670-1683.
30. Kim S., Klemp J., Fabian C. Breast cancer and fertility preservation // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95. — P. 1535-1543.
31. Knopman J., Papadopoulos E., Grifo J. et al. Surviving childhood and reproductive-age malignancy: effects on fertility and future parenthood // *Lancet Oncol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 490-498.
32. Kyono K., Doshida M., Toya M. et al. Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5,571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol.93. — P. 2429-2430.
33. Loibl S., Gerber B. Gonadotropin-releasing hormone analogue for premenopausal women with breast cancer // *JAMA.* — 2011. — Vol. 306. — P. 1760.
34. Lotz L., Montag M., van der Ven H. et al. Xenotransplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with ovarian tumors into SCID mice--no evidence of malignant cell contamination // *Fertil. Steril.* - 2011. — Vol. 95. — P. 2612-4.e1.
35. Meirow D., Dor J., Kaufman B. et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury // *Hum. Reprod.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1626-1633.
36. Oktay K., Buyuk E., Libertella N. et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 4347-4353.
37. Oktay K., Arslan E., Karsy M., Moy F. Safety of pregnancy after letrozole-FSH stimulation in breast cancer patients: a prospective comparison of frozen embryo transfer to self vs. gestational carriers // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 96. — Suppl. — P. S42-S43.
38. Oktay K., Sonmezer M., Oktem O. et al. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury // *Oncologist.* — 2007. — Vol. 12. — P. 1055-1066.
39. Redig A., Brannigan R., Stryker S. et al. Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients // *Cancer.* — 2011. — Vol. 117. — P. 4-10.
40. Robit A., Abir R., Feinmesser M. et al. Occasional involvement of the ovary in Ewing sarcoma // *Hum. Reprod.* — 2010. — Vol. 25. — P. 1708-1712.
41. Rodriguez-Wallberg K., Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2010. — Vol. 32. — N 5.- P. 390-396.
42. Rosendahl M., Andersen M., Ralfkiaer E. et al. Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94. — P. 2186-2190.
43. Rosendahl M., Schmidt K., Ernst E. et al. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique // *Reprod. Biomed. Online.* — 2011. — Vol. 22. — P. 162-171.
44. Schmidt K., Nyboe Andersen A., Greve T. al. Fertility after chemotherapy in 143 women who prior to treatment had one ovary cryopreserved for fertility preservation // *Hum. Reprod.* — 2011. — Vol. 26. — Suppl. 1.- P. i15.
45. Sonmezer M., Oktay K. Fertility preservation in female patients // *Hum. Reprod. Update.* — 2004. — Vol. 10. — P. 251-266.
46. Sonmezer M., Oktay K. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2010. — Vol. 24.- P. 113-126.
47. von Wolff M., Donnez J., Hovatta O. et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy--a technique in its infancy but already successful in fertility preservation // *Eur. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 45. — P. 1547-1553.
48. von Wolff M., Montag M., Dittrich R. et al. Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network Ferti-PROTEKT // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2011. — Vol. 284. — P. 427-435.
49. von Wolff M., Thaler C., Frambach T. et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 92. — P. 1360-1365.
50. Wallace W., Thomson A., Saran F., Kelsey T. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 62. — P. 738-744.

Поступила в редакцию 19.10.2012