

© О.Е. Лавринович¹, А.П. Карицкий¹, Ю.А. Татищева¹, С.А. Кулева^{1,2}

Сохранение фертильности у девочек с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Olga E. Lavrinovich¹, Andrey P. Karitsky¹, Yuliya A. Tatishcheva¹, Svetlana A. Kulyova^{1,2}

Fertility Preservation in Pre-Pubertal and Pubertal Cancer Female Patients

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Важным методом сохранения фертильности у девочек препубертатного и пубертатного возраста является криоконсервация ткани яичника. Она имеет ряд преимуществ: не требуется стимуляция овуляции и отсрочка в начале полихимиотерапии. В настоящее время техническое совершенствование методик, связанных с лапароскопическим забором, хранением и аутотрансплантацией коры яичников, привело к показателю частоты живорождения от 35 до 40 % у взрослых пациенток с онкологическими заболеваниями. До 2019 г. метод оставался экспериментальным, но благодаря данной манипуляции сегодня в мире рождено уже более 200 детей, что позволило рекомендовать ее как один из основных способов сохранения фертильности. Лапароскопический забор, криоконсервация методом медленной заморозки перед началом специализированного лечения и аутотрансплантация ткани (коркового слоя) яичника после выздоровления в настоящее время может являться золотым стандартом сохранения фертильности для девочек, не достигших полового созревания. Однако в России до настоящего времени не разработан алгоритм реализации методов, критерии отбора, маршрутизация, юридическое сопровождение детей и их родителей (опекунов), нет централизованного криобанка для хранения биологического материала.

Материалы и методы. Протокол клинического исследования инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике № 18 от 21.09.2023. Настоящая работа представляет собой одноцентровое рандомизированное исследование по сохранению фертильности у девочек препубертатного и пубертатного возраста. Планируется проведение скрининга примерно 120 пациенток для рандомизации примерно 50 человек. Популяция исследования — девочки и девушки до 18 лет с онкологическими заболеваниями.

Заключение. Существуют достаточно эффективные, но все еще экспериментальные, методы сохранения фертильности у детей. В случае высокой гонадотоксичности противоопухолевой терапии у девочек возможно рассмотреть заморозку ткани яичника до начала лечения, хранение ее с последующей реимплантацией для восстановления фертильности во взрослом возрасте. Минусом данной манипуляции является инвазивность и необходимость выполнять ее под наркозом; плюсом — процедуру можно проводить

Introduction. Ovarian tissue cryopreservation is an important method for fertility preservation in pre- and pubertal patients. It offers several advantages, including the avoidance of ovulation stimulation and no delay in initiating chemotherapy. Recent advancements in laparoscopic harvesting, storage, and autotransplantation of ovarian cortex tissue have resulted in an estimated live birth rate of 35–40 % in adult cancer patients. Although considered experimental until 2019, the technique has since led to the birth of over 200 children worldwide, solidifying its position as one of the primary fertility preservation methods. Currently, laparoscopic ovarian tissue retrieval, slow-freeze cryopreservation before specialized treatment, and post-recovery autotransplantation of ovarian (cortical) tissue may represent the gold standard for fertility preservation in prepubertal girls. However, Russia has yet to establish a standardized implementation protocol, including selection criteria, patient recruitment guidelines, and legal support for children and their parents (or guardians). Also, the country lacks a centralized cryobank for storing biological material.

Materials and Methods. The clinical study protocol was initiated at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Ministry of Health of Russia) and approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 16, dated 21.03.2023). This single-center, randomized study investigates fertility preservation methods in pre- and pubertal girls with cancer. Out of 120 screened patients, 50 were randomized for participation. The study population consists of girls under 18 years of age diagnosed with cancer.

Conclusion. Several effective yet still experimental methods exist for fertility preservation in children. For girls facing highly gonadotoxic antitumor therapy, ovarian tissue cryopreservation may be considered before treatment. This involves surgically removing and freezing ovarian tissue for future reimplantation after recovery. This method has disadvantages because it is invasive and requires general anesthesia, as well as advantages, as it can be performed as early as one year of age. An alternative approach, feasible one year after puberty

уже с первого года жизни девочки. Через год после достижения пациенткой полового созревания альтернативным методом может выступать стимуляция овуляции с последующей пункцией фолликулов в яичниках для криоконсервации ооцитов. Метод является малоинвазивным. Изучение актуальности и эффективности процедуры является важнейшей задачей сохранения фертильности детей.

Ключевые слова: девочки; девушки; фертильность; противоопухолевое лечение; криоконсервация ткани яичника; овариальная стимуляция; витрификация ооцитов

Для цитирования: Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Татищева Ю.А., Кулева С.А. Сохранение фертильности у девочек с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2149

✉ Контакты: Кулева Светлана Александровна, Kulevadoc@yandex.ru

Введение

Мейнстримом в противоопухолевом лечении у детей в настоящее время является принцип риск-адаптированного лечения, в основе которого заложена стратификация пациентов на группы риска рецидива злокачественного процесса с персонализированной лекарственной и лучевой нагрузкой в зависимости от прогноза заболевания. Это позволяет уменьшить токсичность лечения, в том числе и гонадную [1, 2, 3]. В данном аспекте чрезвычайно важными представляются вопросы сохранения фертильности как фактора реабилитации и сохранения качества жизни.

На основании рекомендаций ESMO (European society for medical oncology — Европейское общество медицинской онкологии) и ASCO (American society of clinical oncology — Американское общество клинической онкологии) для онкологических пациенток надежным способом сохранения фертильности является криоконсервация ооцитов и эмбрионов до начала противоопухолевой терапии. Метод стимуляции овуляции для получения биологических репродуктивных клеток может быть рекомендован и девочкам после наступления полового созревания, но для детей является экспериментальным. При его выполнении требуется гормональная стимуляция и отсрочка начала лечения примерно на 10–14 дней, поэтому метод не может быть предложен молодым девушкам, клиническая ситуация которых не терпит промедления [4, 5].

Среди экспериментальных технологий сохранения фертильности у детей рассматривается криоконсервация ткани яичника — инвазивная процедура, позволяющая хранить, а в последующем реимплантировать ее в организм выросшей и выздоровевшей женщины. Помимо шанса на деторождение, метод позволяет восстановить репродуктивный гормональный фон. Существенным преимуществом данной процедуры является возможность сохранения фертильности девочкам с первого года жизни [6, 7].

, involves ovarian stimulation followed by follicular puncture for oocyte cryopreservation. While less invasive, this method offers more limited reproductive potential compared to ovarian tissue preservation.

Further studies are essential to evaluate the relevance and efficacy of these techniques, ensuring optimal fertility preservation strategies for pediatric patients.

Keywords: girls; young women; fertility; anticancer treatment; cryopreservation of ovarian tissue; ovarian stimulation; oocyte vitrification

For Citation: Olga E. Lavrinovich, Andrey P. Karitsky, Yuliya A. Tatishcheva, Svetlana A. Kulyova. Fertility preservation in pre-pubertal and pubertal cancer female patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2149

До настоящего времени в России нет онкологического учреждения, в котором бы централизованно реализовывались методы по сохранению детской фертильности. Несомненно, для обеспечения высокого уровня консультирования и оказания специализированной помощи необходимы мультидисциплинарные команды специалистов, обладающих высокой профессиональной квалификацией и оснащением.

Цель исследования. Сохранение фертильности у девочек со злокачественными опухолями:

- разработка алгоритма консультирования детей (девочек) и их родителей (опекунов) о рисках потери фертильности в результате противоопухолевой терапии и их маршрутизации;
- оценка востребованности и эффективности методов сохранения фертильности девочек препубертатного и пубертатного периода;
- оценка осложнений в результате реализации предлагаемых методов сохранения фертильности у девочек;
- гистологическая оценка биологического материала на предмет контаминации опухолевыми клетками;
- гистологическая оценка жизнеспособности ткани для криоконсервации и плотности примордиальных фолликулов;
- создание криобанка репродуктивного биологического материала девочек.

Материалы и методы

Протокол клинического исследования «Сохранение фертильности у девочек с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста» инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике протоколом № 18 от 21.03.2023.

Настоящая работа представляет собой одноцентровое рандомизированное исследование по сохранению фертильности у девочек препубертатного и пубертатного возраста с планируемым проведением высокогонадотоксичной противо-

опухолевой терапии. Общая продолжительность исследования и длительность активного участия пациента в исследовании составит около 12 мес.

Планируется проведение скрининга примерно 120 девочек и девушек до 18 лет с онкологическими заболеваниями для рандомизации примерно 50 пациентов с высоким риском ятрогенной преждевременной овариальной недостаточности (> 50 %) и с прогнозируемыми высокими шансами на пятилетнюю выживаемость [30, 31].

При включении в исследование пациенты должны соответствовать всем из перечисленных ниже критериев:

1. Подписанная письменная форма информированного согласия обоих родителей (опекунов).
2. Подписанная письменная форма информированного согласия ребенка, если ему от 15 до 18 лет.
3. Возраст девочки — от 0 до 18 лет.
4. Гистологически подтвержденные первичные злокачественные опухоли.
5. Общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Лански — 80–100 % (дети до 16 лет), по шкале Карновского — 80–100 % (дети старше 16 лет); ECOG 0–1), для пациентов с опухолями центральной нервной системы допустимо снижение активности по шкалам Карновского/Лански до 30–40 %.
6. При высоком риске контаминации опухолевыми клетками, например лейкозе, нейробластоме, лимфоме Беркитта, следует оптимизировать сроки проведения забора ткани яичника в целях криоконсервации.

Критериями не включения являются:

1. Опухолевое поражение яичника.
2. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические или острые заболевания.
3. Наличие острого инфекционного заболевания или установленная инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).
4. Острые психические расстройства.
5. Любые серьезные медицинские состояния или отклонения от нормы результатов лабораторных тестов, которые, по мнению исследователя, препятствуют безопасному участию пациента в исследовании и его завершению.
6. Неспособность предоставить информированное согласие.

Пациенты/родители имеют право прекратить участие в исследовании в любое время и по любой причине.

Исследователь может исключить пациента из исследования по следующим причинам:

- сопутствующее заболевание яичников;
- развитие угрожающих жизни или тяжелых реакций со стороны основного заболевания;

- необходимость применения запрещенных препаратов или методов лечения;

- несоблюдение требований протокола исследования и/или невыполнение предусмотренных исследованием процедур;

- любой случай, когда исследователь считает, что прекращение участия в исследовании соответствует наилучшим интересам пациента.

После того как будет установлено, что пациент отвечает критериям отбора в исследование, ему будет присвоен идентификационный код.

Дизайн исследования

Примерно 25 девочек препубертатного возраста с планируемой высокогонадотоксичной терапией будут отобраны для криоконсервации кортекса яичника. Для этого они будут госпитализированы в стационар для выполнения лапароскопической резекции яичника. Примерно 50 % яичника будет удаляться с противобрыжечной стороны ножницами без электрической коагуляции. Поверхность раны будет промыта для выявления небольших, в основном подкорковых источников кровотечения. Небольшой образец удаленной ткани яичника будет помещен в формалин и передан патологу для исключения контаминации опухолевыми клетками. Девочкам препубертатного возраста из-за небольшого размера яичников возможно удаление яичника целиком.

Во всех случаях обязательным будет проведение патоморфологического контроля фрагмента ткани, предназначенной для криоконсервации, с целью исключения присутствия атипичных клеток и подтверждения нормальной структуры ткани яичника с наличием неповрежденных примордиальных и вторичных фолликулов.

Транспортировка тканей. Удаленная ткань яичника будет помещена в стерильную специализированную транспортную среду и транспортирована к месту обработки при комнатной температуре. Если время транспортировки будет составлять более 30 мин (до 22 ± 2 ч), будет необходимо постоянное охлаждение до $4-8$ °C, что может быть обеспечено специальными охлаждающими пакетами и подходящими транспортными контейнерами.

Подготовка и криоконсервация овариального кортекса. После лапароскопического удаления яичника/части яичника ткань будет помещена в чашку Петри; дальнейшие манипуляции выполняются при комнатной температуре в среде Flashing Medium (Origio). При помощи скальпеля будет проведено отделение кортикального слоя толщиной 1 мм. Отделенная ткань будет разрезана на фрагменты примерно 5×10 мм,

которые будут помещены в растворы криопротекторов Embryo Freezing Pack (Origio), далее будет проведена эквilibрация в соответствии с прилагаемым к набору сред протоколом. По окончании эквilibрации ткань будет помещена в маркированные данными пациента криопробирки с криопротектором по 3–4 фрагмента в одну пробирку. Замораживание будет проведено методом медленной криоконсервации при помощи программного замораживателя PLANER. Стартовая температура — 20 °С, дальнейшее охлаждение будет выполнено со скоростью 2 °С/мин до температуры –8 °С, при этой температуре будет проведена инициация кристаллизации (сидинг), дальнейшее охлаждение до –30 °С будет проведено со скоростью 0,3 °С/мин, после чего криопробирки будут помещены в жидкий азот для хранения в сосудах Дьюара.

Девочкам старше 15 лет или спустя год после наступления менархе и их родителям (примерно 25 пациенток) будет предоставлен выбор метода сохранения фертильности: криоконсервация кортекса яичника либо проведение овариальной стимуляции. При выборе метода овариальной стимуляции будут использованы рекомбинантные препараты фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), а также агонисты ГнРГ или препараты рекомбинантного хорионического гонадотропина для индукции финального созревания фолликулов.

Стимуляция овуляции будет проводиться по короткому протоколу с антагонистами ГнРГ, с заменного триггера овуляции на агонист ГнРГ с целью снизить вероятность развития осложнений. Замена традиционного триггера овуляции — хорионического гонадотропина человека, на однократное введение агониста ГнРГ приводит к более физиологичному высвобождению эндогенных ЛГ и ФСГ, что снижает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. Короткий по продолжительности протокол обладает рядом преимуществ: он позволяет снизить дозу и длительность введения гормональных препаратов, служит профилактикой синдрома преждевременной лютеинизации фолликулов (преждевременная овуляция), который случается приблизительно у 20 % пациенток в протоколах стимуляции без назначения антагонистов ГнРГ.

Гонадотропная стимуляция классически начинается со 2–3-го дня цикла, если позволяет клиническая ситуация. Возможно применение *random-start* — протокола случайного начала, в позднюю фолликулярную фазу или в лютеиновую фазу. Данный протокол актуален для онкологических пациентов, когда нет времени

ориентироваться на день менструального цикла для начала овариальной стимуляции, тем самым обеспечивая своевременное начало противоопухолевого лечения. Он был разработан и внедрен в практику с целью сокращения отсрочки специализированной терапии.

Короткий протокол с антагонистами ГнРГ. Гонадотропины будут вводиться ежедневно с 1–2-го дней или с любого дня менструального цикла в индивидуальной эффективной суточной дозе; на 5–6-й дни введения гонадотропинов или при достижении диаметра доминантного фолликула в 14 мм будет добавлено введение антагониста ГнРГ в суточной дозе 0,25 мг до дня триггера овуляции; триггер овуляции, препарат рекомбинантного хорионического гонадотропина или препарат агониста ГнРГ в дозе 0,1 мг, будет введен при достижении 2–3 фолликулами диаметра 16–20 мм.

Мониторинг фолликулогенеза. Это контроль ответа яичников на гормональную стимуляцию. В большинстве случаев он включает УЗИ органов малого таза, которое проводится с целью динамического наблюдения за ответившими на стимуляцию фолликулами, отслеживания динамики их роста, что необходимо для своевременного введения препаратов, в том числе триггера овуляции и назначения даты пункции. Получение и криоконсервация 12–20 зрелых яйцеклеток позволит значительно повысить шансы на деторождение [8].

Забор материала. Манипуляция будет производиться под внутривенным наркозом трансвагинально под контролем ультразвукового аппарата с помощью тончайшей иглы, предназначенной для выполнения пункции фолликула. Если девочка — девственница, то она и ее родители будут проинформированы о необходимости проведения хирургической дефлорации. Аспирированная фолликулярная жидкость будет исследована под стереомикроскопом с целью обнаружения ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК). ОКК будут промыты в среде Flashing Medium (Origio) и перенесены в культуральную чашку со средой Universal IVF Medium (Origio). Через 90 мин культивирования будет проводиться денудация (удаление клеток кумулюса) с помощью среды SynVibro Hyadase (Origio), после чего будет оценена зрелость ооцитов. Для криоконсервации используют зрелые ооциты, находящиеся на стадии метафазы II мейоза (МП). Отобранные для криоконсервации ооциты будут инкубированы еще 30 мин, после чего будет проведена их криоконсервация методом витрификации [9] при помощи сред и носителей фирмы Kitazato (Япония) согласно прилагаемому к набору сред протоколу. Хранение витрифицированных ооцитов будет осуществляться в

сосудах Дьюара с жидким азотом до момента, когда пациентка примет решение о реализации своей репродуктивной функции [9].

Методы исследования

Образцы для указанных ниже лабораторных тестов будут отправлены в лабораторию НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для анализа.

- Общий анализ крови.
- Биохимические анализы (сыворотки или плазмы).
- Коагуляционные тесты крови.
- Серологический тест на вирус Эпштейна — Барр и/или полимеразная цепная реакция (ПЦР) на вирус Эпштейна — Барр.
- Серологический анализ на ВИЧ, вирус гепатита В и С.
- Общий анализ мочи.
- Анализ крови на гормоны: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, антимюллеров гормон (АМГ), игибин В.
- Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых путей.
- Исследование методом ПЦР микрофлоры урогенитального тракта для обнаружения основных возбудителей заболеваний, передаваемых половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*), у девочек с половыми контактами в анамнезе.
- Онкоцитологический мазок шейки матки у девочек с половыми контактами в анамнезе.
- Гистологическое исследование тканей резецированного яичника.

До выполнения любых оценок и процедур в рамках исследования все пациенты будут обязаны подписать и датировать одобренную локальным этическим комитетом действующую форму информированного согласия. Все нижеперечисленные оценки должны быть выполнены в течение 28 дней до запланированного вмешательства:

- письменное информированное согласие;
- предварительный анализ критериев включения и исключения;
- регистрация демографических данных (дата рождения, пол и расовая/этническая принадлежность);
- регистрация полного медицинского анамнеза;
- подтверждение отсутствия в анамнезе сведений о ВИЧ, гепатите В или С.
- ЭКГ в 12 отведениях.
- подтверждение/документальная регистрация точного диагноза в соответствии с медицинским анамнезом и медицинской документацией;
- стадия заболевания по классификации, принятой для данной нозологической формы.

Статистическая обработка результатов исследования

Вся собранная информация будет внесена в базу данных в программе Excel. Статистическая обработка проводится с использованием программного обеспечения Statistica.

В ходе анализа будут использоваться следующие показатели описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, а также минимальные и максимальные значения для непрерывных переменных и частотные и процентные значения для категориальных переменных.

Наблюдение в динамике

Профилактические осмотры девочек и девушек гинекологом и эндокринологом проводятся в возрасте 3, 6–7, 12, 14, 15, 16 и 17 лет включительно.

На осмотрах необходимо оценить половое созревание по Таннеру. В комплекс физикального обследования детей, не живущих половой жизнью, будет включен осмотр наружных половых органов, дополненный, по показаниям, вагиноскопией и ректоабдоминальным исследованием.

Гормональный профиль будет оцениваться по комплексу содержания гонадотропных (ЛГ, ФСГ, ПЛ — пролактин), половых (ЭД — эстрадиол, ПГ — прогестерон, ТС — тестостерон), тиреоидных (ТЗ — трийодтиронин) и кортикостероидных гормонов, их соотношений (ЛГ/ФСГ, ЭД/ПГ) и функциональных взаимосвязей (ЛГ-ФСГ, ЛГ-ЭД, ЛГ-ПГ, ФСГ-ЭД, ФСГ-ПГ, ЭД-ПГ) I-ю и II-ю фазы менструального цикла.

Обсуждение

Яичник человека содержит ограниченный пул примордиальных фолликулов, максимальное их количество — на пятом месяце внутриутробного развития, и далее их число снижается по мере увеличения возраста девочки. Число фолликулов в яичниках составляет порядка 2 млн при рождении, а на момент наступления менархе эта цифра снижается до 500 тыс., остальные фолликулы подвергаются атрезии. Скорость потери фолликулов увеличивается от внешних воздействий, под влиянием химиотерапии или лучевой терапии может произойти полное истощение пула [10, 11].

Наиболее чувствительными к повреждающему действию цитостатиков являются клетки, в которых происходит митотическое деление и активный рост: в яичниках это растущие преантральные и антральные фолликулы. Среди цитостатиков алкилирующие агенты обладают наибольшим токсическим действием на яични-

ки. Они вызывают массивную потерю фолликулов, генетические повреждения в растущих примордиальных фолликулах. По данным литературы, есть несколько предположительных механизмов повреждающего действия алкилирующих агентов на яичники. Первый — сосудистый: цитостатики повреждают кровеносные сосуды в кортикальном и медуллярном слоях яичников, тем самым приводя к облитерации и фиброзу кортикального слоя яичников, уменьшению секреции эндотелиального фактора роста и уменьшению микрососудистой сети. Данные патологические изменения могут усугублять потерю фолликулов и ускорять старение яичников. Второй — так называемый «феномен выгорания»: циклофосфамид активирует фосфатидилинозитол-3-киназный сигнальный путь, который, в свою очередь, вызывает преждевременную активацию первичных фолликулов, способствуя «выгоранию» — преждевременному истощению пула фолликулов [12]. Однако серия аутопсий девочек, умерших от острого лимфобластного лейкоза, леченных с использованием цитостатиков (цитарабина, циклофосфамида, L-аспарагиназы, 6-меркаптопурина, винкристина) и глюкокортикостероидов, не показала серьезных повреждений яичников, в том числе нарушений развития и роста фолликулов [13]. Таким образом, цитостатические повреждения яичников вызываются множественными патогенетическими механизмами.

Наибольшим гонадотоксичным потенциалом обладают такие алкилирующие агенты, как бусульфан, ломустин, прокарбазин и циклофосфамид. Их повреждающее действие не зависит от фазы клеточного цикла. Алкилирующие агенты входят в состав схем химиотерапевтического лечения для первой линии терапии злокачественных опухолей у детей. Таксаны, антрациклины обладают умеренной гонадотоксичностью. Минимальную гонадотоксичность имеют винкаалкалоиды (винкристин, винбластин) и антиметаболиты (фторпиримидины, метотрексат). Однако при терапии цитостатики вводят чаще всего в комбинациях, что исключает оценку индивидуального повреждающего действия каждого препарата [14]. Кроме того, на гонадотоксичный эффект влияет овариальный резерв конкретной пациентки до начала терапии, общая доза цитостатика, плотность дозы. В связи с этим даже препараты с низкой гонадотоксичностью при длительном использовании могут значительно снижать функцию яичников.

К лучевой терапии наиболее чувствительны клетки в активной фазе деления по причине активной репликации ДНК. Ооциты — исключение из этого правила. Ооциты находятся в

профазе первого мейотического деления, однако при этом они чувствительны к воздействию излучения. Эффективная стерилизующая доза фракционированной лучевой терапии, ведущая к необратимому повреждению яичников у 97,5 % пациенток, уменьшается по мере взросления девочки. Так, при рождении эта доза составляет 20,3 Гр, в 10 лет — 18,4 Гр, в 20 — 16,5 Гр, в 30 — 14,3 Гр. Посредством математической модели В. Wallace и соавт. (2005) рассчитали возраст наступления преждевременной менопаузы у женщин, получавших лучевую терапию от 1 Гр до эффективной стерилизующей дозы в возрасте от 0 до 50 лет. Так, при одномоментной дозе 3, 6, 9 или 12 Гр в возрасте 10 лет преждевременная менопауза наступит в 36,7, 26,5, 19,7 и 15,3 года соответственно [15].

Известно, что пациентки, у которых случилась острая яичниковая недостаточность, чаще подвергались лучевой терапии на область живота и малого таза. Половина из них получила суммарную дозу как минимум в 10 Гр на область яичников. По результатам данного исследования, воздействие прокарбазина и циклофосфамида в возрасте 13–20 лет и увеличение дозы лучевой терапии были независимыми факторами развития острого преждевременного истощения яичников [16].

Лучевая терапия на область малого таза у детей, помимо преждевременного истощения яичников, ведет к нарушению функционирования матки и придатков, приводя к облитерации и склерозу кровеносных сосудов эндометрия и миометрия, повреждению железистого и стромального компонентов эндометрия с разрушением стволовых клеток его базального слоя. Последствия проявляются в виде уменьшения объема матки, что приводит к нарушению имплантации плодного яйца, а при наступлении беременности — к расстройству нормального функционирования плаценты, ухудшению маточно-плацентарного кровотока и, как следствие, нарушению роста и развития плода [16].

W. Wallace и соавт. (1989) описали 38 пациенток, подвергшихся лучевой терапии на всю брюшную полость в детском возрасте в дозе суммарно 20–30 Гр, 27 из которых имели задержку полового развития во взрослом возрасте, 10 — преждевременную менопаузу (медиана возраста — 23,5 года). Среди 38 пациенток не было рождения живых детей, все беременности завершались самопроизвольным абортom во втором триместре [17]. При включении в поле облучения структур мозга, например, при облучении кольца Пирогова — Вальдейера, в дальнейшем возможны нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и, как следствие, расстройство полового развития.

Преждевременная недостаточность яичников встречается у женщин, переживших лечение онкологического заболевания в детском возрасте, всего от 6 до 9 % в когортах Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). Однако исследования демонстрируют, что для женщин, пролеченных в детском возрасте от злокачественных опухолей, крайне важен возраст наступления первой беременности: если беременность не наступила до 30 лет, шансы на самостоятельное зачатие в более старшем возрасте значительно снижаются в сравнении с их здоровыми сверстницами [16]. Большинство пациенток с онкологическим заболеванием в анамнезе способны сохранить репродуктивную функцию, но раньше, чем здоровая популяция женщин, вступают в менопаузу, что влечет сокращение продолжительности репродуктивного окна. В данном аспекте с молодыми женщинами обязательно должен обсуждаться повышенный риск клинического бесплодия из-за преждевременного критического снижения овариального резерва в наиболее активный репродуктивный период, до 24 лет [18].

В настоящее время существуют методы медикаментозной гонадопротекции, такие как использование агонистов ГнРГ или оральных контрацептивов, которые снижают активные функциональные процессы в репродуктивных органах, васкуляризацию яичников и миометрия, статистически достоверно снижают вероятность развития вторичной аменореи после завершения лечения, но могут быть использованы только у уже репродуктивно зрелых девочек, не являются методом сохранения фертильности и альтернативой криоконсервации биологического репродуктивного материала [19, 18, 20, 21].

Методики экранирования яичников, применяемые у взрослых женщин при облучении пахово-подвздошной зоны, технически невыполнимы у детей. Транспозиция яичников — метод, предполагающий перенос яичников за пределы поля облучения, выполняется при лапаротомном или лапароскопическом оперативном вмешательстве. Однако в отдаленной перспективе он не дает преимуществ в виде уменьшения частоты возникновения преждевременного истощения яичников и патологии беременности [22].

Актуальным методом сохранения фертильности у девочек препубертатного и пубертатного возраста является криоконсервация ткани яичника. Она имеет ряд преимуществ: не требует введения гонадотропных препаратов и отсрочки противоопухолевого лечения. В настоящее время техническое совершенствование методов, связанных с лапароскопическим забором, хранением и аутотрансплантацией коры яичников, привело к расчетному показателю частоты живорождения от 35 до 40 %. До 2019 г. метод оставался экс-

периментальным, но сегодня в мире уже более 130 детей рождено с коэффициентом зачатия 30 %, что позволило рекомендовать его как один из основных для сохранения фертильности для взрослых женщин с онкологическим заболеванием. Лапароскопический забор, криоконсервация методом медленной заморозки перед началом специализированного лечения и ауто-трансплантация ткани (коркового слоя) яичника после выздоровления в настоящее время могут быть золотым стандартом сохранения фертильности для девочек, не достигших полового созревания. После выздоровления ткань коркового слоя яичника может быть лапароскопически ауто-трансплантирована в брюшную полость молодой женщины, что создаст ей репродуктивный гормональный фон, восстановит фолликулярный резерв и, возможно, способность к самостоятельному зачатию и рождению ребенка.

Для девочек 15 лет или через год после менархе методом выбора может служить стимуляция яичников с последующей пункцией фолликулов для криоконсервации ооцитов — менее инвазивный, но ограниченный количеством полученных ооцитов.

Биологический материал (овариальная ткань или ооциты) может храниться в жидком азоте (при -196°C) неограниченное количество времени до момента выздоровления ребенка, снятия его с диспансерного учета, наступления периода полового созревания и возникновения планов на репродуктивную реализацию.

С целью сохранения фертильности у девочек-подростков обсуждается метод вспомогательных репродуктивных технологий IVM (*in vitro maturation* — созревание вне организма), который представляет собой извлечение из фолликулов в ходе трансвагинальной пункции незрелых ооцитов в любой день менструального цикла и без гормональной стимуляции, которые культивируют для дозревания и далее замораживают. В настоящее время IVM используется как альтернативный вариант сохранения фертильности, когда проведение стимуляции овуляции невозможно или сопряжено с осложнениями, например, с развитием синдрома гиперстимуляции яичников. Метод ценен, так как позволяет отказаться от введения гормональных препаратов, быстро реализуется, совершенствуется и находит все большее применение в клинической репродуктивной практике, но имеет более низкие показатели получения зрелых ооцитов и их оплодотворения, чем при проведении овариальной стимуляции [4, 23].

Множество публикаций посвящено возможностям сочетать методы, дополняя один другим, тем самым повышая эффективность сохранения фертильности. Например, криокон-

сервацию ткани яичника можно совместить с методом ОТО — IVМ (*ovarian tissue oocyte in vitro maturation* — созревание ооцитов *in vitro*, полученных из ткани яичника), который обеспечит криоконсервацию дополнительного биологического материала. Также ооциты могут быть извлечены из пораженного опухолью яичника и при этом, после дозревания, способны к оплодотворению, что повышает шансы на деторождение [25, 26].

Заключение

Относительная пятилетняя выживаемость для всех видов детских злокачественных новообразований составляет свыше 80 %. Высокий риск потери фертильности может быть оценен перед планированием лечения. Дети и их родители должны быть консультированы по рискам потери фертильности до начала противоопухолевой терапии [27, 28]. Однако до настоящего времени отсутствуют международные руководства по сохранению фертильности детей, четкие критерии отбора пациентов, достоверные данные о безопасности и эффективности методов, алгоритмы транспортировки биологического материала и существует множество других нерешенных проблем [29].

Мы предполагаем, что применение метода криоконсервации кортекса яичника как основного способа сохранения овариального резерва девочек позволит в будущем, после выздоровления, с эффективностью 70–95 % восстановить функцию яичников, что обеспечит репродуктивный гормональный фон молодой женщине и должное качество жизни. Кроме того, по последним научно-исследовательским данным, мы можем рассчитывать на 44 % наступления беременности как естественным путем, так и с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий, и 19–32 % живорождений [32].

Онкофертильность у девочек и молодых женщин с высокой вероятностью ятрогенной утраты способности к деторождению должна быть приоритетом здравоохранения для сохранения качества жизни в долгосрочной перспективе.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 16 от 21.03.2023.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol No 16 dated 21.03.2023.

Финансирование

Исследование будет проведено при поддержке Благотворительного фонда Константина Хабенского.

Funding

The study will be performed with the support of the Konstantin Khabensky Charitable Foundation.

Участие авторов

Лавринович О.Е. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Карицкий А.П. — идея публикации, написание статьи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Татищева Ю.А. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Кулева С.А. — обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Lavrinovich O.E. — conducted a review of publications related to the article's theme, performed technical editing, and approved the final version of the manuscript. She consents to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues concerning the accuracy or integrity of any part of the work.

Karitsky A.P. — conceived the idea for the publication, wrote the article, and approved the final version of the manuscript. He consents to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues concerning the accuracy or integrity of any part of the work.

Tatishcheva Yu.A. — conducted a review of publications related to the article's theme, performed technical editing, and approved the final version of the manuscript. She consents to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues concerning the accuracy or integrity of any part of the work.

Kulyova S.A. — conducted a review of publications related to the article's theme, performed scientific editing, and approved the final version of the manuscript. She consents to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues concerning the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Колыгин Б.А. Последствия противоопухолевой терапии у детей. Б.А. Колыгин, С.А. Кулева. СПб.: Гиппократ. 2011; 184. [Kolygin B.A. Consequences of antitumor therapy in children. B.A. Kolygin, S.A. Kuleva. St. Petersburg: Gippokrat. 2011; 184 (In Rus)].
2. Farland L.V., Stern J.E., Hwang S.S., et al. History of cancer and fertility treatment outcomes: a registry linkage study in

- Massachusetts. *J Assist Reprod Genet.* 2022; 39(2): 517-526.-DOI: 10.1007/s10815-021-02376-x.
3. Cherven B., Quast L.F., James L., et al. Contraceptive methods and fertility testing in young adult survivors of childhood cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2023; 40(10): 2391-2400.-DOI: 10.1007/s10815-023-02908-7.
4. Tucci C.D., Galati G., Mattei G., et al. Fertility after cancer: risks and successes. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (10): 2500.-DOI: 10.3390/cancers14102500.
5. Rodriguez-Wallberg K.A., Jiang Y., Lekberg T., et al. The late effects of cancer treatment on female fertility and the current status of fertility preservation — a narrative review. *Life (Basel).* 2023; 13(5): 1195.-DOI: 10.3390/life13051195.
6. Chen L., Dong Z., Chen X. Fertility preservation in pediatric healthcare: a review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1147898.-DOI: 10.3389/fendo.2023.1147898.
7. Halpern J.A., Das A., Faw C.A., et al. Oncofertility in adult and pediatric populations: options and barriers. *Transl Androl Urol.* 2020; 9(2): 227-238.-DOI: 10.21037/tau.2019.09.27.
8. Plancha C.E., Kovačič B. From glass to life: a commentary on the assessment of the reproductive potential of cryopreserved human oocytes. *J Assist Reprod Genet.* 2022; 39(9): 1993-1996.-DOI: 10.1007/s10815-022-02565-2.
9. Liang T., Motan T. Mature oocyte cryopreservation for fertility preservation. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 951: 155-161.-DOI: 10.1007/978-3-319-45457-3_13.
10. Albamonte M.I., Albamonte M.S., Bou-Khair R.M., et al. The ovarian germinal reserve and apoptosis-related proteins in the infant and adolescent human ovary. *J Ovarian Res.* 2019; 12: 22.
11. Jiang M., Gao Y., Qu T., Ji Y., et al. Dose inhibin B or anti-Müllerian hormone relate to precocious puberty in girls? result of a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2023; 16: 227.-DOI: 10.1186/s13048-023-01302-2.
12. Busnelli A., Vitagliano A., Mensi L., et al. Fertility in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2020; 41(1): 96-112.-DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.02.008.
13. Torella M., Riemma G., De Franciscis P., et al. Serum anti-müllerian hormone levels and risk of premature ovarian insufficiency in female childhood cancer survivors: systematic review and network meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2021; 13(24): 6331.-DOI: 10.3390/cancers13246331.
14. Oktem O., Kim S.S., Sele U., et al. Ovarian and uterine functions in female survivors of childhood cancers. *Oncologist.* 2018; 23(2): 214-224.
15. Wallace W.H., Thomson A.B., Saran F., et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 3(62): 738-744.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.038.
16. Dijk M., Leeuwen F.E., Overbeek A., et al. Pregnancy, time to pregnancy and obstetric outcomes among female childhood cancer survivors: results of the DCOG LATER-VEVO study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146(6): 1451-1462.
17. Wallace W.H., Shalet S.M., Crowne E.C. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: Natural history and prognosis. *Clin Oncol.* 1989; 2(1): 75-79.-DOI: 10.1016/s0936-6555(89)80039-1.
18. van Dorp W., Mulder R.L., Kremer L.C.M., et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from/ the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group in collaboration with the pancareSURF consortium. *J Clin Oncol.* 2016; 34(28): 3440-3450.
19. Arecco L., Ruelle T., Martelli V., et al. How to protect ovarian function before and during chemotherapy? *J Clin Med.* 2021; 10(18): 4192.-DOI: 10.3390/jcm10184192.
20. Lambertini M., Boni L., Michelotti A., et al. Final analysis of the PROMISE-GIM6 phase III trial assessing GnRH agonist use during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function in premenopausal patients with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 516.-DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.516.
21. Matsumoto M., Shinohara O., Ishiguro H., et al. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 1999; 5(80): 452-454.-DOI: 10.1136/ad.80.5.452.
22. Fernandez-Pineda I., Davidoff A.M., Lu L., et al. Impact of ovarian transposition before pelvic irradiation on ovarian function among long-term survivors of childhood Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr. Blood Cancer.* 2018; 65(9): e27232.
23. Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril.* 2017; 108(3): 407-15.e11.-DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.024.
24. De Roo C., Tilleman K. In vitro maturation of oocytes retrieved from ovarian tissue: outcomes from current approaches and future perspectives. *J Clin Med.* 2021; 10(20): 4680.
25. Segers I., Bardhi E., Mateizel I., et al. Live births following fertility preservation using in-vitro maturation of ovarian tissue oocytes. *Human Reproduction.* 2020; 35(9): 2026-2036.-DOI: 10.1093/humrep/deaa175.
26. Sirait B., Jusuf A.A., Wiweko B., et al. Potential use of immature oocyte to improve fertility preservation outcome: a narrative review. *J Hum Reprod Sci.* 2022; 15(1): 3-11.-DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_112_21.
27. Klipstein S., Fallat M.E., Savelli S. Committee on bioethics; section on hematology/oncology; section on surgery. Fertility preservation for pediatric and adolescent patients with cancer: medical and ethical considerations. *Pediatrics.* 2020; 145(3): e20193994.-DOI: 10.1542/peds.2019-3994.
28. Patrinos D., Knoppers B.M., Laplante D.P., et al. Sharing and safeguarding pediatric data. *Front Genet.* 2022; 13: 872586.-DOI: 10.3389/fgene.2022.872586.
29. Lau L.Sh., Allingham C., Anazodo A., et al. The Australian New Zealand Consortium in children, adolescents, and young adults oncofertility action plan. 2024.-DOI: 10.1002/pbc.31041.
30. Wallace W.H., Smith A.G., Kelsey T.W., et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol.* 2014; 15(10): 1129-36.-DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70334-1.
31. Takae S., Furuta S., Iwahata H., et al. Cryopreservation of paediatric ovarian tissue with an updated version of the Edinburgh criteria for appropriate patient selection. *Reprod Biomed Online.* 2022; 44(4): 667-676.-DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.10.009.
32. Su H.I., Lacchetti Ch., Letourneau J., et al. Fertility preservation in people with cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2025; 00: 1-28.-DOI: 10.1200/JCO-24-02782.

Поступила в редакцию / Received / 30.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ольга Евгеньевна Лавринович / Olga E. Lavrinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>; SPIN-code: 7239-5933.

Андрей Петрович Карицкий / Andrey P. Karitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727>; eLibrary AuthorID: 338551.

Юлия Александровна Татищева / Yuliya A. Tatishcheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9472-5704>.

Светлана Александровна Кулева / Svetlana A. Kulyova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>; SPIN-code: 3441-4820.

