

М.Б. Белогурова¹, Ю.В. Диникина¹, А.С. Лисянская²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Российская Федерация

Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков

Актуальность. На сегодняшний день проведение комбинированной противоопухолевой терапии позволяет достигнуть высокого уровня длительной выживаемости у детей с онкологической патологией, составляющей более 75%. Противоопухолевое лечение (химио-/лучевая терапия) может приводить к повреждению гонад и бесплодию, что существенно влияет на последующее качество жизни излеченных пациентов. Сегодня активно обсуждается проблема сохранения фертильности до начала противоопухолевой терапии; более того, существующие методы должны быть предложены пациентам, находящимся в группе риска развития гонадной дисфункции. Сочетание противоопухолевого лечения с методами сохранения фертильности дало начало новой дисциплине — онкофертильности. **Целью** этой статьи явилось обобщение данных по особенностям физиологии репродуктивной системы у мужчин, изучение факторов риска ее повреждения, ассоциированных с противоопухолевой терапией, а также описание наиболее частых нарушений со стороны репродуктивной функции ввиду проведения химио-/лучевой терапии. Кроме того, в статье приведены существующие методы вспомогательных репродуктивных технологий по сохранению фертильности у мальчиков и подростков со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: детская онкология, рак, фертильность, химиотерапия.

40

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли у детей довольно малочисленны в общей структуре новообразований. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), частота онкологических заболеваний у детей составляет 2–8% всей онкологической заболеваемости.

Встречаемость злокачественных опухолей в детском возрасте составляет 10–17 случаев на 100 000 детей в год. В России на 30 млн детей до 18 лет диагностируется 4000–4500 злокачественных новообразований в год [1]. По эпидемиологическим данным Национального института рака (США), на каждый случай рака, диагностированно-

M.B. Belogurova¹, Y.C. Dinikina¹, A.S. Lisanskaya²

¹ Saint-Petersburg state pediatric medical University, Russian Federation

² Saint-Petersburg state medical University named after academician I.P. Pavlov, Russian Federation

Complications of Anticancer Therapy on the Part of the Reproductive Function in the Treatment of Cancer in Boys

Relevance. The introduction of combined cancer therapy today allows to achieve long-term survival for children more than 75%. Cancer treatment (chemo-/radiotherapy) may cause gonadal toxicity and permanent infertility, significantly impacting future quality of life in male patients. Pretreatment strategies for preserving fertility before anticancer treatment are highly discussed today and should be counseled to patients at risk of gonadal failure. Life-preserving treatments with fertility-preserving options lead to a formation of a new discipline called oncofertility. **The aim** of this review is to generalize data on features of male reproductive physiology, to describe risk factors for anticancer therapy-associated gonadotoxicity and the most often reproductive function disorders in male patients. Recent advances of assisted reproductive technologies and the methods of fertility preservation in pediatric patients are also reported.

Key words: pediatric oncology, cancer, fertility, chemotherapy.

го у детей, приходится 150 случаев заболеваний у взрослых.

В России за 11-летний период (с 1994 по 2004 г.) показатель общей детской онкологической заболеваемости возрос на 16,3%, при этом он существенно различается на отдельных территориях Российской Федерации [2].

На сегодняшний день 5-летняя общая выживаемость детей с онкологической патологией по совокупности нозологий составляет около 78% [3]. Благодаря улучшению выживаемости все больше пациентов достигают репродуктивного возраста, в связи с чем встают вопросы о сохранении их фертильности с целью улучшения качества жизни.

По данным исследователей из Соединенных Штатов Америки, 1 из 1300 молодых мужчин был излечен от онкопатологии в детском возрасте. Из них около 30% получали гонадотоксичное лечение и в настоящее время страдают бесплодием, приобретенным в качестве осложнения от проведенной терапии [4], тогда как 1 из 5000 молодых мужчин находится в группе риска по развитию бесплодия.

Следует подчеркнуть, что меры профилактики и возможного предупреждения отдаленных эффектов противоопухолевой терапии с целью улучшения качества жизни больных должны предприниматься уже на начальных этапах лечения.

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН

Наступление пубертата у мальчиков колеблется в возрастном диапазоне 9,5–13,5 лет и

характеризуется увеличением яичек в объеме (≥ 4 мл).

В препубертатном периоде семенные каналцы яичек содержат только незрелые клетки Сертоли и сперматогонии, большая часть которых имеет очень низкий пролиферативный потенциал. Клетки Лейдига в интерстиции отсутствуют, но имеются мезенхимальные предшественники, пролиферирующие и формирующие зрелые формы клеток Лейдига, продуцирующих тестостерон.

Деятельность яичек регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ), вырабатываемый гипоталамусом, оказывает стимулирующее влияние на продукцию гонадотропинов гипофиза. У мужчин функционирует постоянный тонический центр секреции ГРГ, в то время как у женщин его секреция осуществляется циклически. Отличия в репродуктивной системе мужчин и женщин обуславливают особенности нарушений фертильности после противоопухолевой терапии. Сперматогенез начинается в препубертатном возрасте с дифференцировки сперматогонияльных стволовых клеток (СКК) [5]. Далее путем митотического деления образуются сперматогонии → сперматоциты → сперматиды → сперматозоиды (рис. 1).

Спермархе у мальчиков (появление сперматозоидов) — событие, ассоциированное с началом продукции гонадотропина [6]. Продукция спермы у мужчин поддерживается продукцией фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофизом и регулируется по типу «отрицательной обратной связи»

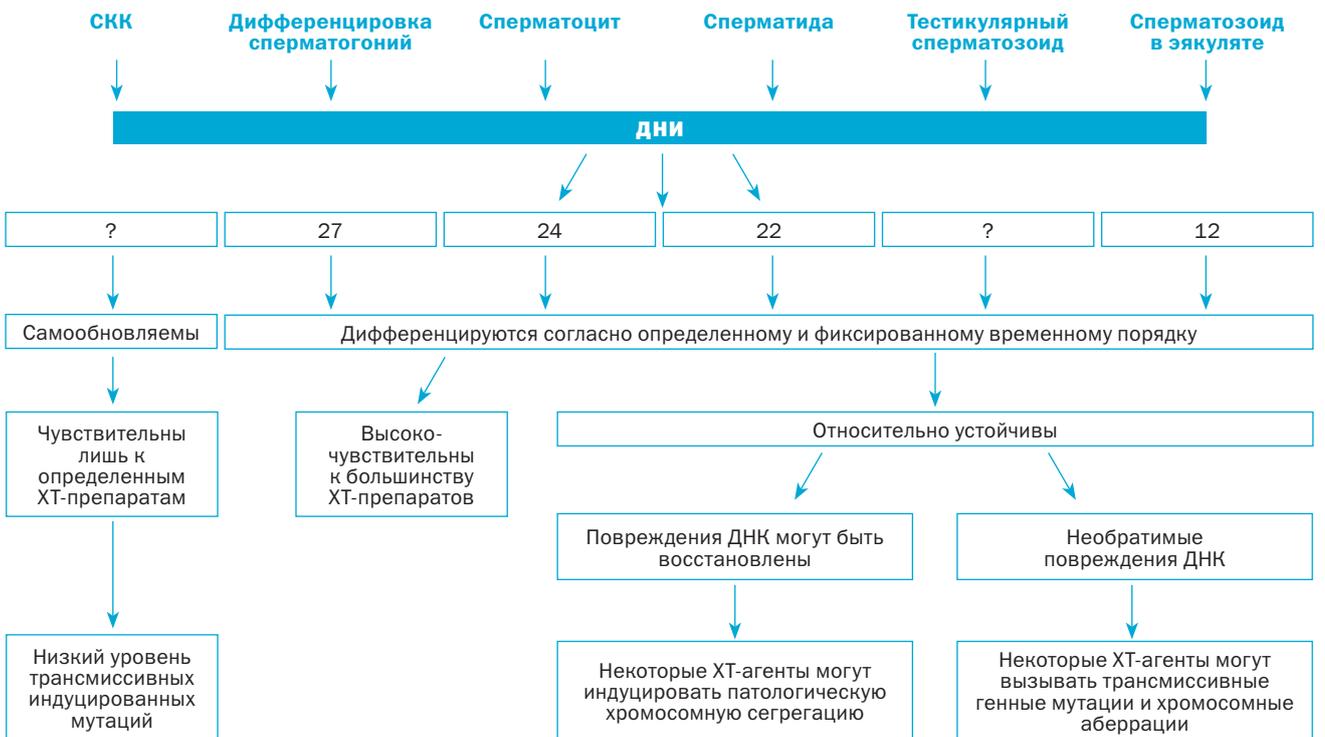


Рис. 1. Схема созревания сперматозоида, показывающая клеточную морфологию, чувствительность к противоопухолевым препаратам, способность аккумулировать и восстанавливать повреждения ДНК, чувствительность к индукции передающихся мутаций [15]

Примечание. СКК — сперматогонияльные стволовые клетки, ХТ — химиотерапевтический.

продукцией ингибина, выделяемого семенными канальцами внутри яичка. Продукция андрогенов регулируется лютеинизирующим гормоном гипофиза и также контролируется механизмом «отрицательной обратной связи» путем продукции тестостерона тестикулярными клетками Лейдига. Полностью процесс сперматогенеза занимает примерно 74 дня, после чего на протяжении 12–21 дня сперма транспортируется через придаток яичка [7].

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ НАРУШЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА

Нарушение фертильности у пациентов мужского пола может быть вызвано как самой злокачественной опухолью, так и проводимой терапией [8]. Продуцирующие сперму зародышевые клетки более чувствительны к химио- и лучевой терапии, нежели тестостеронпродуцирующие клетки Лейдига (гландулоциты яичка) [9]. Тогда как эндокринная дисфункция, а именно снижение продукции тестостерона, наблюдается редко [9], манифестация азооспермии после противоопухолевого лечения регистрируется довольно часто. Функциональные повреждения спермы, такие как подвижность сперматозоидов и морфологические нарушения, реже описываются в литературе, и доказано восстановление их морфологии после завершения терапии [10, 11]. После восстановления количества сперматозоидов фертильность, как правило, восстанавливается. Однако в случае длительной азооспермии число сперматозоидов может достигать плато на уровне тяжелой олигоспермии, и тогда могут иметь место морфологические изменения сперматозоидов, что сопоставимо со стерильностью [12].

С началом противоопухолевой терапии (химио-/лучевой) сперма может продуцироваться в течение первых двух месяцев ввиду относительной устойчивости герминативных клеток. Даже невысокие дозы химиотерапии и низкие дозы лучевой терапии на гонады могут вызвать преходящее снижение числа сперматозоидов, сохраняющееся в течение 2–3 мес после завершения лечения, ввиду гибели высокочувствительных дифференцирующихся сперматогоний. Пролонгированное снижение числа сперматозоидов или азооспермия могут иметь место после более высоких доз химио- или лучевой терапии. Окончательное восстановление продукции спермы зависит от выживаемости ССК и сохранения возможности к их дифференцировке. В исследовании Meistrich было показано, что у мышей временной интервал до полного восстановления фертильности напрямую зависит от степени повреждения стволовых сперматогонимальных клеток [13], тогда как у крыс стерильность обуславливается степенью повреждения соматического окружения, препятствующего дифференцировке ССК по тестостеронзависимому

пути [14]. У мужчин период азооспермии после цитотоксической терапии может быть обусловлен как повреждением ССК, так и блокированием их дифференцировки [15].

Несмотря на то, что вероятность восстановления сперматогенеза снижается с продолжительностью сохраняющейся азооспермии, в зарубежной литературе описан случай восстановления сперматогенеза у мужчины с анамнезом азооспермии в течение 20 лет [16].

У большинства пациентов с ятрогенной азооспермией при проведении биопсии яичек в семенных канальцах обнаруживаются только клетки Сертоли, и отсутствуют герминативные клетки, однако в нескольких канальцах могут сохраняться изолированные сперматогонии [17], что, вероятно, и обуславливает потенциал к восстановлению сперматогенеза и указывает на блок сперматогонимальной дифференцировки на данный момент.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Так как противоопухолевые препараты могут вызывать повреждение ДНК, имеет место опасность индуцирования изолированных генных или хромосомных мутаций в половых клетках, которые могут вызывать генетические болезни у потомства [18]. Важно различать мутации, возникающие в дифференцирующихся герминативных клетках и в ССК. Исследования на животных показали, что дифференцирующиеся клетки более чувствительны к индукции и трансмиссии мутаций, чем ССК [19]. Если в результате мутаций, возникших на поздних стадиях сперматогенеза, продукция мутирующей спермы будет сохраняться в течение 3 мес, то индуцированные нарушения в ССК приведут к пожизненной продукции измененной спермы у мужчин (см. рис. 1).

Клинических данных для оценки исходов беременностей у женщин, наступивших от партнеров, получавших в этот период цитотоксическую терапию, недостаточно. Существует несколько больших исследований генетических заболеваний у потомства, зачатого в отдаленные сроки после проведения противоопухолевого лечения у мужчин (в данном случае трансмиссия генетических мутаций возможна только в случае повреждения ССК). Было показано, что увеличения риска генетических дефектов и заболеваний у потомства от естественной беременности не отмечается, и риск таковых не превышает 4%, как и в общей популяции детей [20, 21]. Кроме того, исследования, проведенные после ядерного взрыва в Японии, показали отсутствие увеличения генетических болезней у детей, рожденных от родителей, подвергшихся радиации [22]. Данные наблюдения должны обнадеживать мужчин, желающих иметь детей после завершения противоопухолевого лечения. Тем не менее эти исследования исключают только двукратное или более увеличение риска

генетических нарушений, тогда как небольшой риск их развития все же остается.

Структурные хромосомные aberrации обнаруживались в сперме более чем через 5 лет после проведения лучевой и химиотерапии по схеме MOPP [мехлорэтамин, винкристин (Oncovin), прокарбазин, преднизолон], то есть имеются указания, что они были индуцированы в ССК [23]. Патологическое число хромосом (анеуплоидия) может сохраняться в течение определенного времени после завершения химиотерапии (до 4–18 мес) и возвращаться к норме [24]. Эти результаты демонстрируют, что имеет место значительное увеличение риска генетических нарушений в случае зачатия или консервации спермы во время или в короткие сроки после проведения цитотоксической терапии, однако риск снижается в довольно короткие сроки после завершения лечения.

Присутствие высокого уровня повреждений ДНК сперматозоидов коррелирует со сниженной спо-

собностью к оплодотворению. Более того, поврежденные участки ДНК считаются потенциально предмутационными очагами. Если данные поломки корректно репарируются в яйцеклетке или зиготе, они могут не иметь последствий, однако в случае некорректной репарации или ее отсутствия они могут привести к мутации последовательности ДНК или хромосом [15].

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МАЛЬЧИКОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Факторы риска и методы оценки осложнений со стороны репродуктивной функции у мужчин после перенесенного противоопухолевого лечения в детском и подростковом возрасте подробно изложены в табл. 1 [25], тем не менее ниже приведены уточнения к каждому из встречающихся нарушений.

Таблица 1. Факторы риска и методы оценки осложнений со стороны репродуктивной функции у мужчин после перенесенного противоопухолевого лечения в детском и подростковом возрасте [25]

Осложнения	Лечение	Факторы риска	Методы обследования	Методы лечения
<p>Гипоандрогенизм:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Задержка полового развития • Снижение уровня тестостерона 	<p>Алкоголирующие препараты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бусульфан • Кармустин (BCNU) • Хлорамбуцил • Циклофосфамид • Ифосфамид • Ломустин (CCNU) • Мелфалан • Прокарбазин • Тиотепа • Карбоплатин • Цисплатин • Дакарбазин (DTIC) • Темозоломид <p>Лучевая терапия:</p> <p>≥ 20 Гр</p> <ul style="list-style-type: none"> • Яички • Таз <p>≥ 30 Гр</p> <p>Краниальное облучение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Орбита/глаз • Ухо • Назофарингеальная область • Вальдейерова кольцо <p>Другие зоны в комбинации с алкогольлирующими агентами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Живот • Простата/мочевой пузырь • Подвздошная/бедренная область • ТОТ <p>Хирургическое лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Орхиэктомия • Гипоталамо-гипофизарная ось 	<p>Лечебные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокие кумулятивные дозы или комбинация алкогольлирующих агентов • ХТ в комбинации с ЛТ на малый таз, живот, яички, нейроэндокринную ось • Молодой возраст <p>Другие факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Индивидуальная вариация кумулятивной дозы, приводящая к гипогонадизму • Сперматогенез повреждается более низкими дозами в сравнении с синтезом тестостерона • Препубертатный статус не защищает от тестикулярной токсичности 	<p>Анамнез:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценка пубертатного статуса • Оценка сексуальной функции (эрекция, либидо, ночные поллюции) <p>Обследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Критерии Таннера • Объем яичек (орхидометр Прадера) <p>Лабораторные исследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ФСГ, ЛГ, тестостерон • Исследование костной плотности у пациентов с гипогонадизмом 	<ul style="list-style-type: none"> • Консультация и наблюдение у эндокринолога при задержке полового развития, патологических уровнях гормонов • Гормонозаместительная терапия при гипогонадизме

Таблица 1. Продолжение

Осложнения	Лечение	Факторы риска	Методы обследования	Методы лечения
<p>Преждевременное половое созревание:</p> <ul style="list-style-type: none"> Наступление половой зрелости в возрасте до 9 лет 	<p>Лучевая терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 Гр <p>Краниальное облучение:</p> <ul style="list-style-type: none"> Орбита/глаз Ухо Назофарингеальная область Вальдейерово кольцо 	<ul style="list-style-type: none"> Молодой возраст 	<p>Обследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> Критерии Таннера Объем яичек (орхидометр Прадера) Рост, вес <p>Лабораторные исследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> ФСГ, ЛГ, тестостерон Rg-исследование костей MPT головного мозга для исключения других причин преждевременного полового созревания 	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение и лечение у эндокринолога
<p>Снижение фертильности:</p> <ul style="list-style-type: none"> Олигоспермия Азооспермия 	<p>Алкилирующие препараты:</p> <ul style="list-style-type: none"> Бусульфан Кармустин (BCNU) Хлорамбуцил Циклофосфамид Ифосфамид Ломустин (CCNU) Мелфалан Прокарбазин Тиотепа Карбоплатин Цисплатин Дакарбазин (DTIC) Темозоламид <p>Лучевая терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> Тестикулярное облучение Фланковое/абдоминальное Тотальное абдоминальное облучение, тазовое Простата/мочевой пузырь/подвздошная область Паховая/бедренная область TOT <p>≥ 30 Гр</p> <p>Краниальное облучение:</p> <ul style="list-style-type: none"> Орбита/глаз Ухо Назофарингеальная область Вальдейерово кольцо <p>Хирургическое лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> Орхизектомия Гипоталамо-гипофизарная ось 	<p>Лечебные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> МОРР ≥ 3 циклов Бусульфан <p>≥ 600 мг/м²</p> <ul style="list-style-type: none"> Циклофосфан <p>> 7,5 г/м²</p> <ul style="list-style-type: none"> Ифосфамид <p>> 60 г/м²</p> <ul style="list-style-type: none"> Сочетание нескольких алкилирующих агентов Любые алкилирующие агенты в сочетании с тестикулярным облучением, тазовым, TOT Облучение яичек: 1–3 Гр – азооспермия может быть обратимой; 3–6 Гр – азооспермия необратима > 1,2 Гр – повреждение герминативного эпителия > 20 Гр – повреждение клеток Лейдига в препубертатном возрасте > 30 Гр – повреждение клеток Лейдига в постпубертатном возрасте 	<p>Обследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> Критерии Таннера Объем яичек (орхидометр Прадера) Исключение эякуляторного бесплодия (дифференцировка ретроградной эякуляции/отсутствия эякуляции) <p>Лабораторные исследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> Спермограмма ФСГ, ЛГ, тестостерон 	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение эндокринолога Консультация репродуктолога Обсуждение необходимости контрацепции в период проведения лечения

Таблица 1. Окончание

Осложнения	Лечение	Факторы риска	Методы обследования	Методы лечения
Сексуальная дисфункция: <ul style="list-style-type: none"> • Эякуляторная дисфункция • Эректильная дисфункция 	Хирургическое лечение: <ul style="list-style-type: none"> • Нейрохирургическое: • Головной мозг/ гипоталамус/гипофиз/ спинной мозг • Хирургия таза, мочеполового тракта • Цистэктомия Лучевая терапия: <ul style="list-style-type: none"> • Таз, мочеполовой тракт, мочевого пузыря, спинной мозг • Краниальное облучение 	Лечебные факторы: <ul style="list-style-type: none"> • Повреждение спинного мозга выше крестца • Лучевая терапия на половой член ≥ 55 Гр у взрослых и ≥ 45 Гр у детей препубертатного возраста • Пресакральная или ретроперитонеальная резекция опухоли Другие факторы: <ul style="list-style-type: none"> • Сопутствующая патология • Гипогонадизм 	Анамнез: <ul style="list-style-type: none"> • Оценка психосексуального развития • Оценка сексуальной функции (эрекция, либидо, ночные поллюции) Обследование: <ul style="list-style-type: none"> • Физическое • Мочеполовой тракт • Критерии Таннера 	<ul style="list-style-type: none"> • Консультация и наблюдение уролога

Примечание.

ТОТ — тотальное облучение тела, ХТ/ЛТ — химио-/лучевая терапия, МОРР — мехлорэтамин + винкристин (Опсovin) + прокарбазин + преднизолон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон.

Гипоандрогенизм

Пубертатное развитие и поддержание вторичных половых признаков у мужчин обеспечивается адекватной продукцией тестостерона тестикулярными клетками Лейдига. Неадекватная продукция тестостерона — гипоандрогенизм — повышает риск развития остеопороза и метаболических нарушений, ассоциированных с хроническими заболеваниями. В табл. 1 представлены факторы риска развития и параметры оценки гипоандрогенизма [25]. Тестикулярные клетки Лейдига относительно устойчивы к цитотоксической терапии в сравнении с герминативными клетками, поэтому даже в случае развития азооспермии после лечения продукция тестостерона может оставаться нормальной, и вторичные половые признаки будут выражены адекватно [26].

При гипоандрогенизме у лиц, перенесших противоопухолевое лечение в детском и подростковом возрасте:

- 1) сохраняется адекватная продукция тестостерона после немиелоаблативных доз алкилирующих агентов и тестикулярного облучения в дозе < 20 Гр;
- 2) отмечается субклиническая недостаточность клеток Лейдига (тестостерон на нижней границе нормы, повышен лютеинизирующий гормон сыворотки крови) в случае использования средневысоких доз алкилирующих препаратов (кумулятивная доза Циклофосфана ≥ 20 г/м²) или низких доз тестикулярного облучения (< 14 Гр) [27];
- 3) пациенты с анамнезом односторонней орхизектомии, не получавшие другого лечения, могут сохранять нормальную продукцию тестостерона [28], однако в литературе описана связь тестикулярного рака с гипоандрогенизмом независимо от лечения [29];

4) пубертатный статус является фактором риска для развития гонадотоксичности, ассоциированной с лучевой терапией. Гипоандрогенизм развивается в случае использования лучевой терапии на яички в дозе ≥ 24 Гр у пациентов до наступления половой зрелости и ≥ 30 Гр — после [30]. При использовании химиотерапии пубертатный статус не имеет защитного эффекта [25];

5) важно понимать, что доза гонадотоксичной терапии, повреждающая функцию яичек, может варьировать у пациентов; тем не менее каждый излечившийся пациент находится в группе риска по развитию гипоандрогенизма. Ухудшение тестикулярной функции взаимосвязано с увеличением возраста, поэтому молодые пациенты, получившие лечение в раннем возрасте, имеют риск развития гипоандрогенизма во взрослой жизни [27];

6) использование андрогензаместительной терапии у пациентов с симптомами андрогеновой недостаточности или субклинического течения недостаточности клеток Лейдига по сегодняшний день является спорным вопросом [25].

Преждевременное половое созревание

Преждевременное половое созревание определяется как наступление половой зрелости ранее 9 лет. Раннее начало полового созревания обусловлено преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарной системы, в результате чего происходит пульсирующая секреция ГРГ, который приводит к стимуляции яичек гонадотропинами [25]. Факторы риска и методы обследования пациентов с преждевременным половым созреванием описаны в табл. 1 [25]. Лечение с использованием аналогов ГРГ (инъекции депо

аналогов или ежегодная имплантация длительно действующих аналогов ГРГ, например лейпрорелина ацетата) направлено на торможение развития вторичных половых признаков и сохранение роста пациента [31].

У мальчиков, подвергшихся краниальному облучению и имеющих сниженный объем яичек в виду аплазии герминативных клеток, довольно трудно оценить начало преждевременного полового созревания. В этих случаях основным методом мониторинга является исследование гонадотропинов сыворотки крови и тестостерона [25].

Снижение фертильности

Фертильность у мужчин требует правильного функционирования яичек, гипоталамо-гипофизарной системы и органов мочеполового тракта. Пациенты, получавшие противоопухолевую терапию, имеют риск снижения фертильности даже в случае повреждения функции одного из компонентов. Бесплодие может быть вторичным вследствие повреждения сперматогенеза, дефицита гонадотропинов ввиду проведения облучения центральной нервной системы, или функциональных нарушений органов генитоуринарного тракта после проведения хирургического лечения на органах малого таза / спинном мозге, или лучевой терапии. Длительность вторичной азооспермии ввиду гонадотоксичного лечения очень вариабельна и восстановление сперматогенеза может происходить в течение нескольких лет после его завершения [25].

При лечении онкологических заболеваний у детей наиболее часто с риском развития олиго-/азооспермии ассоциированы следующие препараты (указаны кумулятивные дозы): Циклофосфан ($> 5-7,5 \text{ г/м}^2$ — с нарушениями параметров спермограммы; $> 19 \text{ г/м}^2$ — с азооспермией), ифосфамид ($> 60 \text{ г/м}^2$), прокарбазин ($> 4 \text{ г/м}^2$), бусульфан ($> 600 \text{ мг/м}^2$), мелфалан ($> 140 \text{ мг/м}^2$) и цисплатин ($> 600 \text{ мг/м}^2$) [32]. Препубертатный статус не является защитным от действия алкилирующих агентов на герминативные клетки [25].

Герминативный эпителий яичек особенно чувствителен к лучевой терапии. В табл. 1 описаны факторы риска нарушения сперматогенеза вследствие лучевой терапии. В работе Green и соавт. показано, что вероятность зачатия снижается после облучения яичек в суммарной дозе, превышающей $7,5 \text{ Гр}$ [32]. Интересно отметить, что фракционированное облучение низкими дозами в течение длительного времени является более токсичным, чем разовое в эквивалентной дозе [33]. Хирургическое лечение или лучевая терапия на органы мочеполового тракта могут снижать фертильность вторично вследствие повреждения эректильной или эякуляторной функции, включая нарушение выделения спермы или ретроградную эякуляцию (выделение в мочевого пузырь) [34].

Вторичное бесплодие вследствие центрального гипогонадизма может быть восстановлено путем

гормонозаместительной терапии. Методы оплодотворения *in vitro* (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции спермы (ИКСИ) доступны в случаях криоконсервации спермы до начала лечения, олигоспермии и эякуляторной дисфункции с использованием микродиссекционной экстракции спермы из паренхимы яичка [25].

Сексуальная дисфункция

Сексуальная дисфункция охватывает различные состояния, в силу которых индивид не способен вступать в сексуальную связь в виду физических, эмоциональных, социальных изменений после перенесенной онкологической патологии. Процесс нормальной сексуальной функции является комплексным, и ее нарушение может быть обусловлено потерей сексуального влечения, эректильной дисфункцией, нарушениями эякуляции, оргазмической дисфункцией. Психосексуальная дисфункция, в свою очередь, бывает обусловлена снижением настроения, слабостью, социальной изоляцией, задержкой психосексуального развития после перенесенного заболевания [35]. Анкетирование 282 молодых пациентов (средний возраст 27 лет), перенесших противоопухолевую терапию в детском возрасте, выявило у 32% из них те или иные нарушения сексуальной функции [35].

Сохранение фертильности

На сегодняшний день модификация гонадотоксичной терапии в сторону уменьшения доз цитотоксических препаратов, снижения доз лучевой терапии, использование протонного облучения для зон высокого риска (например, малый таз), использование методов репродуктивных технологий до начала лечения способствуют снижению отдаленных неблагоприятных последствий со стороны репродуктивной функции у излеченных от онкопатологии. В исследованиях J. Bramswig и соавт. по изучению отдаленных результатов лечения лимфомы Ходжкина у мальчиков было показано, что химиотерапия вызывает высокий и, очевидно, дозозависимый процент повреждения тестикулярной функции (клеток Лейдига, сперматогенеза) как у пациентов пре-, так и постпубертатного возраста. Детальный анализ показал, что прокарбазин является основным гонадотоксичным агентом в лечении данной нозологии [36]. Schellong и соавт. по результатам мультицентрового исследования DAL-HD-90 показали, что замена прокарбазина на этопозид в схеме лечения лимфомы Ходжкина не снижает эффективности терапии, однако уменьшает риск повреждения герминативных клеток [37]. Позднее, показав идентичную эффективность прокарбазина и дакарбазина в лечении продвинутых стадий лимфомы Ходжкина у детей, удалось полностью изъять гонадотоксичный прокарбазин из протокола лечения лимфомы Ходжкина у детей.

Несмотря на большие возможности существующих репродуктивных технологий по лечению бесплодия и способности иметь потомство после противоопухолевого лечения, не все пациенты обращаются за помощью ввиду низкой информированности, высокой стоимости, нежелания подвергаться медицинским вмешательствам с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий [38].

Криоконсервация спермы — общепринятый и эффективный метод сохранения фертильности, доступный для пациентов, достигших половой зрелости. Сперма должна быть забрана до начала противоопухолевой терапии ввиду риска повреждения ДНК сперматозоидов или нарушения качества спермы. Несмотря на то, что количество спермы может быть снижено у пациентов с некоторыми типами рака, включая рак яичка, лейкоз, лимфому Ходжкина [39], возможности репродуктивных технологий позволяют успешно заморозить и в дальнейшем использовать очень ограниченное количество спермы.

На сегодняшний день с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (оплодотворение *in vitro*, ИКСИ, тестикулярная экстракция спермы) ограничения для проникновения сперматозоида в яйцеклетку, вызванные количественными изменениями спермы и морфологическими повреждениями сперматозоидов, могут быть также преодолены.

Гормональная гонадопротекция у пациентов мужского пола (использование аналогов ГРГ) для защиты клеток сперматогенного эпителия не доказала своей эффективности в клинической практике [40].

Метод экранирования гонад должен использоваться в период проведения лучевой терапии [40].

У мальчиков до наступления половой зрелости невозможно получение гаплоидных половых клеток (сперматозоидов, сперматид), поэтому единственным методом сохранения репродуктивной функции является криоконсервация ткани яичка. Криоконсервированный биоптат яичка в последующем используют для проведения тестикулярной аутоотрансплантации. Тем не менее следует учитывать, что при использовании данного метода имеется высокий риск переноса злокачественных клеток, поэтому перед проведением криоконсервации должно быть проведено гистологическое исследование образцов ткани. Данная методика пока остается экспериментальной.

Только совместная работа и тесное сотрудничество врачей детских онкологов, онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, репродуктологов может привести к минимизации гонадотоксичности противоопухолевого лечения, разработке эффективных методов сохранения фертильности и реализации репродуктивной функции у пациентов, перенесших противоопухолевое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайнер М.А., Кейро М.С. Секреты детской онкологии и гематологии. Пер. с англ. М.-СПб.: Издательство «БИНОМ» – Издательство «Диалект». 2008. 272 с., ил.
2. Смулевич В.Б., Соленова Л.Г., Белякова С.В. Факторы онкологического риска у детей. *Рос. онкол. журнал*. 2001; 3: 43–45.
3. Fallat M.E., Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics*. 2008; 121 (5): 1461–1468.
4. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (2): 332–9.
5. Nistal M., Paniagua R. Occurrence of primary spermatocytes in the infant and child testis. *Andrologia*. 1984; 16 (6): 532–536.
6. Kulin H.E., Frontera M.A., Demers L.M., Bartholomew M.J., Lloyd T.A. The onset of sperm production in pubertal boys: relationship to gonadotropin excretion. *Am J Dis Child*. 1989; 143 (2): 190–193.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 432 с., ил.
8. Orgeta C., Tournaye H. Impact of radiotherapy and chemotherapy on the testis. In: Seli E. and Agarwal A. (Eds). Fertility preservation. *New York: Springer*. 2012. P. 261–270.
9. Shalet S.M., Tsatsoulis A. Whitehead E. et al. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependant upon age. *J Endocrinol*. 1989; 120: 161–165.
10. Meistrich M.L., Wilson G., Brown B.W. et al. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men, treated with combination chemotherapy for Ewing's and soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1992; 70: 2703–2712.
11. Gandini L., Sgro P., Lombardo F. et al. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod*. 2006; 21: 2882–2889.
12. Anserini P., Chiodi S., Spinelli S. et al. Semen analysis following allogenic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counseling. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 30: 447–451.
13. Meistrich M.L. Quantitative correlation between testicular stem cell survival, sperm production, and fertility in the mouse after treatment with different cytotoxic agents. *J Androl*. 1982; 3: 58–68.
14. Zhang Z., Shao S., Meistrich M. The radiation-induced block in spermatogonial differentiation is due to the somatic environment, not the germ cells. *J Cell Physiol*. 2007; 211: 149–158.
15. Meistrich M. Male Gonadal Toxicity. *Pediatric Blood Cancer*. 2009; 53 (2): 261–266.

16. Marmor D., Grob-Menendez F., Duyck F. et al. Very late return of spermatogenesis after chlorambucil therapy: Case-reports. *Fertil Steril.* 1992; 58: 845–846.
17. Kreuser E.D., Kurrle E., Hetzel W.D. et al. Reversible germ cell toxicity after aggressive chemotherapy in patients with testicular cancer: Results of a prospective study. *Klin Wochenschr.* 1989; 67: 367–378.
18. Witt K.L., Bishop J.B. Mutagenicity of anticancer drugs in mammalian germ cells. *Mutat Res.* 1996; 355: 209–234.
19. Meistrich M.L. Potential genetic risks of using semen collected during chemotherapy. *Hum Reprod.* 1993; 8: 8–10.
20. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1999; 33: 29–33.
21. Meistrich M.L., Byrne G. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer treated with potentially mutagenic therapies. *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 1069–1071.
22. Neel J.V., Schull W.J., Awa A.A. et al. The children of parents exposed to atomic bombs: Estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. *Am J Genet.* 1990; 46: 1053–1072.
23. Brandriff B.F., Meistrich M.L., Gordon L.A. et al. Chromosomal damage in sperm of patients surviving Hodgkin's disease following MOPP therapy with and without radiotherapy. *Hum Genet.* 1994; 93: 295–299.
24. Tempest H.G., Ko E., Chan P. et al. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod.* 2008; 23: 251–258.
25. Kenney L.B., Cohen L.E., Shnorhavorian M., Metzger M.L. et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the children's oncology group. *J of Clinical Oncology.* 2012; 30 (27): 3408–3416.
26. Howell S.J., Shalet S.M. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl.* 2002; 25: 269–276.
27. Kiserud C.E., Fossa A., Bjoro T. et al. Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. *Br J Cancer.* 2009; 100: 455–463.
28. Bandak M., Aksglaede L., Juul A. et al. The pituitary-Leydig cell axis before and after orchiectomy in patients with stage 1 testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2011; 47: 2585–2591.
29. Eberhard J., Stahl O., Cwikiel M. et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158: 561–570.
30. Izzard M.A. Leydig cell function and irradiation: A review of the literature. *Radiother Oncol.* 1995; 34: 1–8.
31. Carel J.C., Lahlou N., Roger M. et al. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update.* 2004; 10: 135–147.
32. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of male survivors of childhood Cancer Survivor study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 332–339.
33. Apperley J.F., Reddy N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. *Blood Rev.* 1995; 9: 93–116.
34. Macedo A., Jr., Ferreira P.V., Barroso U., Jr. et al. Sexual function in teenagers after multimodal treatment of pelvic rhabdomyosarcoma: A preliminary report. *J Pediatr Urol.* 2010; 6: 605–608.
35. Zebrack B.J., Foley S., Wittmann D. et al. Sexual functioning in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology.* 2010; 19: 814–822.
36. Bramswig J.H., Heimes U., Heiermann E., Schlegel W., Nieschlag E., Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer.* 1990 Mar 15; 65 (6): 1298–302.
37. Schellong G., Potter R., Bramswig J. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol.* 1999 Dec; 17 (12): 3736–44.
38. Ginsberg J.P., Ogle S.K., Tuchman L.K. et al. Sperm banking for adolescent and young adult cancer patients: Sperm quality, patient, and parent perspectives. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50: 594–598.
39. Opsahl M.S., Fugger F.F., Sherins R.G., Schulman J.D. Preservation of reproductive function before therapy for cancer: new options involving sperm and ovary cryopreservation. *Cancer J Sci Am.* 1997; 3 (4): 189–191.
40. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (18): 2917–2931.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Белогурова Маргарита Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Диникина Юлия Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (921) 913-22-05, **e-mail:** dinikinayulia@mail.ru

Лисянская Алла Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8