

**Influence of chemotherapy on reproductive system: methods of protection and preservation of ovarian function**M.V. Volochayeva<sup>1</sup>, R.G. Shmakov<sup>1</sup>, and Ye.A. Demina<sup>2</sup>**ABSTRACT**

The recent studies showed the great importance of discussing the issue of protection and preservation of the ovarian function in cancer patients. Nowadays, when new effective methods of treatment are available, many cancer patients wish to realize their reproductive function. In this review, we discuss the methods of ovarian protection such as pharmacological protection and IVF program including a cryopreservation and transplantation of ovarian tissue or cryopreservation of oocytes and embryos.

**Keywords:** fertility preservation, cancer, cryopreservation tissue, cryopreservation oocytes, cryopreservation embryos.

**Accepted:** February 18, 2014

<sup>1</sup> V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, RF Ministry of Health

117997, ul. Akademika Oparina, d. 4, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, RAMS

115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation

M.V. Volochayeva, Postgraduate student of obstetric physiological

R.G. Shmakov, DSci, Head of obstetric physiological

Ye.A. Demina, MD, PhD, DSci, Professor, Leading scientific worker, Department of chemotherapy for hematological malignancies

**Address correspondence to:**

M.V. Volochayeva

117997, ul. Akademika Oparina, d. 4, Moscow, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 4387043, e-mail: volochaeva.m@yandex.ru

**Влияние противоопухолевого лечения на репродуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников**M.B. Волочаева<sup>1</sup>, Р.Г. Шмаков<sup>1</sup>, Е.А. Демина<sup>2</sup>**РЕФЕРАТ**

Последние исследования показали особую важность обсуждения вопроса защиты и сохранения функции яичников у женщин с онкологическими заболеваниями. В настоящее время, когда созданы во многом эффективные схемы лечения злокачественных опухолей, для ряда больных становится актуальным продолжение полноценной жизни после успешной противоопухолевой терапии. В обзоре рассматриваются методики защиты и сохранения функции яичников: фармакологическая, с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в т. ч. криоконсервации и трансплантации ткани яичников, криоконсервации ооцитов и эмбрионов.

**Ключевые слова:**

защита яичников, сохранение функции яичников, рак, криоконсервация ткани, криоконсервация ооцитов, криоконсервация эмбрионов.

**Принято в печать:** 18 февраля 2014 г.

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время, когда проводится интенсивное и во многих случаях эффективное лечение злокачественных опухолей, для ряда больных, перенесших противоопухолевую терапию, становится актуальным продолжение полноценной жизни. В этой связи важной задачей представляется сохранение репродуктивной функции. Последние исследования показали особую важность обсуждения данного вопроса у женщин с онкологическими заболеваниями [1–3].

Врачи (онкологи, гематологи) не всегда придают должное значение этой проблеме у молодых пациенток, т. к. большинство женщин со злокачественными новообразованиями не поднимают данный вопрос для обсуждения. Это обусловлено несколькими факторами: пациентки могут быть подавлены и сконцентрированы на своем онкологическом заболевании; отсутствие информации о том, что лечение может привести

к бесплодию, что мероприятия по сохранению репродуктивного потенциала могут отсрочить начало противоопухолевого лечения, а это может привести к худшему прогнозу.

Методики защиты яичников, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в т. ч. криоконсервация и трансплантация ткани яичников, криоконсервация ооцитов и эмбрионов, позволяют с определенной надеждой смотреть в будущее женщинам, которым ранее угрожал риск бесплодия в результате проведенного противоопухолевого лечения [4, 5].

**ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ЯИЧНИКОВ**

Наиболее чувствительны и подвержены цитотоксическому действию делящиеся клетки, находящиеся в митотическом цикле. Цитотоксическое поражение обратимо в тканях с быстрым делением клеток (костный мозг, ЖКТ и тимус). Однако цитотоксическое повреждающее действие необратимо в яичниках,

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ 117997, ул. Академика Опарина, д. 4., Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН 115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация



Рис. 1. Патогенез повреждающего воздействия химиотерапии

где число ооцитов ограничено и определено еще внутриутробно; к тому же эти клетки не могут регенерировать. Исследования на животных показали, что и алкилирующие препараты, и лучевая терапия разрушают примордиальные фолликулы яичника, причем степень их нарушения находится в прямой зависимости от дозы повреждающего фактора [6–10]. Разрушение большого числа фолликулов немедленно приводит к нарушению функции яичника, к преждевременному функциональному истощению яичников или ранней менопаузе. Предполагается, что под воздействием химиотерапии фолликулы, вступившие в фазу роста или находящиеся в ранней фазе стимуляции гипофизом, подвергаются атрезии. Патогенез повреждающего воздействия химиотерапии представлен на рис. 1.

Цитотоксичность алкилирующих агентов связана с образованием внутри- и межмолекулярных поперечных сшивок ДНК-ДНК, которые изменяют матричные свойства ДНК в процессах репликации и транскрипции с последующим блоком митозов, несбалансированным ростом и гибелью клеток [11, 12].

Таким образом, алкилирующие препараты повреждают в первую очередь клетки с активной репликацией ДНК, но не действуют на клетки, находящиеся в фазе покоя ( $G_0$ ). В результате атрезии фолликулов снижается секреция эстрадиола и ингибина В, что, в свою очередь, ведет к повышению концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) вследствие отрицательной обратной связи. Повышенный уровень ФСГ вызывает избыточное образование фолликулов и дальнейшую их гибель под воздействием химиопрепаратов. В то время как механизм овариотоксического воздействия до сих пор неизвестен, показано, что риск преждевременного истощения яичников четко зависит от числа примордиальных фолликулов в яичнике и возраста женщины. Более того, сохранение менструальной функции после химиотерапии еще не означает, что яичники не повреждены. Частичная потеря резерва примордиальных фолликулов может привести к ранней менопаузе (отсроченная реакция на лечение). Таким образом, после противоопухолевого лечения необходима тщательная оценка гормональных и биофизических параметров яичника даже у женщин с нормальной менструальной функцией.

Степень повреждения яичников при проведении полихимиотерапии (ПХТ) зависит от многих факторов: возраста, протокола лечения (вида программы ПХТ, дозы химиопрепаратов и лучевой терапии при облучении пахово-подвздошных областей), а также типа злокачественного новообразования [6, 9, 10, 13–20].

В зависимости от механизма действия противоопухолевые препараты подразделяются на три класса. Различные классы препаратов, а также их суммарная доза по-разному влияют на функцию яичников (табл. 1).

Таблица 1. Распределение противоопухолевых препаратов по степени гонадотоксичности

<p><b>1. Высокотоксичные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Алкилирующие агенты</li> <li>• Азотистые изотиоцианаты</li> <li>• Циклофосфамид</li> <li>• Мелфалан</li> <li>• Хлорамбуцил</li> <li>• Производные нитрозомочевины               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кармустин (BCNU)</li> <li>• Ломустин (CCNU)</li> </ul> </li> <li>• Эфиры дисульфоновых кислот (алкилсульфонаты)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бусульфан</li> </ul> </li> <li>• Метилгидразина деривативы, триазин               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Прокарбазин</li> <li>• Дакарбазин</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>2. Средней токсичности:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Комплексные соединения платины               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цисплатин</li> <li>• Карбоплатин</li> </ul> </li> <li>• Антрациклиновые антибиотики               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доксорубицин</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>3. Низкой токсичности:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антагонисты фолиевой кислоты               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Метотрексат</li> </ul> </li> <li>• Антагонисты пиримидина               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фторурацил</li> </ul> </li> <li>• Флеомицины               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Блеомицин</li> <li>• Дактиномицин</li> </ul> </li> <li>• Актиномицины               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Винкристин</li> <li>• Винбластин</li> </ul> </li> </ul>

В зависимости от типа онкологического заболевания используются различные программы ПХТ, которые по-разному влияют на функцию яичников. Так, после проведения ПХТ по поводу острого миелоидного лейкоза нарушение функции яичников наблюдается всего в 15 % случаев, неходжкинских лимфом — в 32 %, лимфомы Ходжкина — в 45 % и рака молочной железы — в 50 % [7, 13].

#### ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ЯИЧНИКОВ

На функцию яичников также неблагоприятно влияет и лучевая терапия. При облучении пахово-подвздошных областей у женщин аменорея наступает почти в 100 % случаев. Облучение парааортальных и паховых лимфатических узлов вызывает нарушение менструального цикла, но существенно реже. Влияние лучевой терапии на фолликулярный аппарат является дозозависимым. W.H. Wallace и соавт. показали, что разрушение 50 % примордиальных фолликулов происходит при облучении в дозе более 4 Гр. При облучении зон выше диафрагмы преждевременное истощение яичников встречается крайне редко и составляет всего 1–3 % [21]. Нарушение репродуктивной функции у женщин после облучения пахово-подвздошных областей в детском и препубертатном возрасте происходит из-за нарушения развития матки (инфантилизм).

#### МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Большую ценность в плане оценки степени поражения яичников после противоопухолевого лечения приобретают новые биохимические маркеры и ультразвуковые данные.

##### Сывороточные маркеры

Показатели уровня ингибина В, антимюллерова гормона (АМГ) и ФСГ сыворотки используют как маркеры для определения функции яичников, овариального резерва, хотя ни один из них не является строго специфичным. Повышение уровня ФСГ и снижение уровня ингибина В и АМГ в сыворотке отражают угнетение функции яичников у онкологических больных, перенесших противоопухолевое лечение, даже при наличии регулярных менструаций [20, 22, 23].

##### Ультразвуковые признаки

Другим методом определения состояния яичников служит УЗИ, с помощью которого оценивается объем яичников и число антральных фолликулов в них.

Ниже представлены данные, характеризующие показатели нормального и низкого/сниженного состояния овариального резерва (табл. 2) [2].

**Таблица 2.** Показатели нормального и низкого/сниженного состояния овариального резерва

Нормальный овариальный резерв	Сниженный овариальный резерв	Крайне низкий овариальный резерв
Регулярный менструальный цикл — 28–30 дней	Укорочение менструального цикла на 2–3 дня	Стойкие нарушения менструального цикла
Уровень ФСГ $\leq 10$ МЕ/л	Эпизоды повышения уровня ФСГ $> 15$ МЕ/л	Стойкое повышение уровня ФСГ $> 15$ МЕ/л
Уровень ингибина В $\geq 40$ нг/мл	Эпизоды снижения ингибина В $< 40$ нг/мл	Стойкое снижение уровня ингибина В $< 40$ нг/мл
Уровень АМГ $\geq 1$ пг/мл	Уровень АМГ $< 1$ пг/мл	Уровень АМГ $< 0,01$ пг/мл
Объем яичников $\geq 5$ см <sup>3</sup>	Объем яичников 3–5 см <sup>3</sup>	Объем яичников $< 3$ см <sup>3</sup>
Число антральных фолликулов $\geq 5$ в каждом яичнике	Число антральных фолликулов $\leq 3$ в каждом яичнике	Число антральных фолликулов $\leq 2$ в каждом яичнике

#### МЕТОДЫ ЗАЩИТЫ ЯИЧНИКОВ

В течение многих лет вопрос о способах возможной защиты функции яичников во время противоопухолевого лечения привлекает внимание исследователей. Обзор последних данных литературы свидетельствует об эффективности и необходимости применения таких способов сохранения репродуктивной функции, как эмбрио- и ооцит-криоконсервация (с гормональной стимуляцией), транспозиция яичников, супрессия яичников, криоконсервация ткани яичника с последующей трансплантацией и др. Выбор метода зависит от возраста, диагноза, типа лечения, наличия или участия партнера (мужа), имеющегося времени до начала лечения, вероятности метастазирования опухоли в яичники [3, 24, 25].

##### Транспозиция яичников

Транспозиция (перемещение) яичников за пределы поля облучения у женщин, получающих плановую лучевую терапию, помогает сохранить их функцию. Возможна медиальная и латеральная транспозиция яичников. Опыт проведения медиальной транспозиции (например, подшивание яичников кзади от матки и экранирование на протяжении лечения) показал, что этот подход в целом неэффективен. В большинстве случаев выполняется латеральная транспозиция яичников при лапаротомии либо лапароскопии [26–28].

Лапаротомия рекомендуется лишь в тех случаях, когда это необходимо как лечение основного заболевания. Одновременно выполняется латеральная транспозиция яичников. Если для лечения операция не требуется, то транспозицию яичников проводят лапароскопическим доступом.

Яичники сохраняют свою функцию, если они были перемещены не менее чем на 3 см от верхнего края поля облучения. Около 80 % женщин, перенесших лапароскопическую транспозицию яичников, сохранили репродуктивную функцию после различных вариантов лучевой терапии.

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА

##### Пероральные контрацептивы и прогестины

К сожалению, выдвинутая ранее гипотеза, что комбинация 50 мкг этинилэстрадиола и 2,5 мг норэтистеронацетата или 250 мкг левоноргестрела предохраняет функцию яичников от повреждения, в дальнейшем не нашла подтверждения, и этот метод сегодня представляет лишь исторический интерес.

##### Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона

###### Агонисты ГнРГ

Основываясь на наблюдении, отмечающем, что яичники девочек в препубертатном возрасте менее чув-

**Таблица 3.** Протективное воздействие а-ГнРГ на функцию яичников при проведении полихимиотерапии (мнение экспертов)

Да	Нет
Z. Blumenfeld et al. [32]	R.C. Leonard et al. [40]
F. Recchia et al. [25]	B. Gerber et al. [41]
A. Badawy et al. [33]	P.N. Munster et al. [24]
A. Sverisdottir et al. [34]	E.A. Elgindy et al. [42]
M.E. Clowse et al. [35]	
L. Del Mastro et al. [36]	
H. Chen et al. [37]	
M. Wong et al. [38]	
B. Yang et al. [39]	

ствительны к цитостатическим препаратам, чем яичники взрослых женщин, одной из первых стратегий, ставивших целью смоделировать ситуацию перед менархе, стало назначение агонистов ГнРГ (а-ГнРГ) [29–31].

Агонисты ГнРГ обладают следующими возможными протективными механизмами.

1. Создание препубертатного, гипогонадотропного состояния: применение а-ГнРГ вызывает первоначальную стимуляцию секреции гипофизарного лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ. В дальнейшем происходит снижение уровня ФСГ и ЛГ до препубертатного уровня. Этот механизм предупреждает повышение ФСГ и сдерживает нормальную физиологическую потерю примордиальных фолликулов, основанную на рекрутировании клеток и последующей атрезии.

2. Использование протективного эффекта снижения кровоснабжения яичников, служащего вторичным вследствие снижения уровня эстрогенов.

3. Непосредственное влияние на рецепторы ГнРГ. а-ГнРГ могут напрямую снижать гонадотоксичность химиотерапии.

4. Возможная роль сфингозин-1-фосфата — медиатора клеточного роста, выживания, инвазии, созревания и ангиогенеза. Предполагается, что а-ГнРГ могут повышать уровень внутригонадного сфингозин-1-фосфата и таким образом предотвращать деструкцию фолликулов.

5. Возможное защитное воздействие на стволовые клетки яичника.

Не все исследователи поддерживают мнение о протективном воздействии а-ГнРГ. В табл. 3 суммированы мнения основных исследователей в этой области.

#### Антагонисты ГнРГ

Работ, в которых оценивается защитное действие антагонистов ГнРГ (ан-ГнРГ), практически нет. Вероятно, это связано как со сравнительно недолгим использованием этой группы препаратов в репродуктивной медицине, так и с отсутствием пролонгированных форм ан-ГнРГ. Тем не менее в последние несколько лет для подавления функции яичников предложена комбинация а-ГнРГ с ан-ГнРГ. Предполагается, что это вызывает более надежную и длительную супрессию синтеза гонадотропина, причем подавляется эффект «вспышки», имеющий место при назначении только а-ГнРГ, что позволяет начать противоопухолевое лечение немедленно.

а-ГнРГ и ан-ГнРГ могут оказывать и прямое влияние на опухолевые клетки молочной железы, простаты, яичников и эндометрия посредством взаимодействия с их специфическими мембранными рецепторами. В некоторых исследованиях показано блокирование роста

опухолевых клеток на фоне применения а-ГнРГ и ан-ГнРГ [27, 43].

#### Ингибиторы апоптоза: новое направление исследований

Торможение пусковых механизмов апоптоза потенциально способно остановить этот процесс и защитить большую от преждевременной недостаточности яичников. Сфингозин-1-фосфат можно считать примером ингибитора апоптоза. Церамид — это сфинголипид, который служит сигнальным знаком запуска апоптоза в ответ на стресс.

Если будут определены молекулярные и генетические механизмы гибели зародышевых клеток под воздействием химиопрепаратов, ингибиторы апоптоза могут сыграть не последнюю роль в предупреждении потери ооцитов.

### ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

#### Криоконсервация эмбрионов после экстракорпорального оплодотворения

Криоконсервация эмбриона(ов) после ЭКО с последующей отсроченной реализацией фертильности — достаточно эффективный метод, который широко используется в клинической практике. Показатель выживаемости эмбрионов после размораживания составляет в среднем 70 %, а частота наступления беременности достигает 60 %. Очевидно, что такой способ сохранения генетического материала можно считать практически идеальным для женщин репродуктивного возраста с угрозой потери функции яичников. В норме у женщины в течение одного менструального цикла созревает одна яйцеклетка, теоретически после ее забора и оплодотворения можно криоконсервировать один эмбрион. Однако потери на всех этапах этой процедуры неизбежны и достаточно велики — до 50 %. В связи с этим специалисты прибегают к так называемой контролируемой гиперстимуляции яичников, цель которой — получение большего ( $\geq 5-10$ ) числа ооцитов, их оплодотворение и последующая криоконсервация нескольких эмбрионов. Таким образом, создается определенный запас, обеспечивающий эффективность дальнейших мероприятий.

Стимуляция яичников приводит к значительному повышению уровня половых стероидов по сравнению с нормой, что нежелательно для гормонозависимых опухолей (таких, как рак молочной железы или злокачественные опухоли женской репродуктивной системы). В этой связи специалисты разрабатывают различные протоколы стимуляции, обеспечивающие как эффективность, так и безопасность лечения [44–47]. По последним данным, стимуляцию овуляции рекомендуется начинать за 3 дня до начала менструации. Стимуляция в обозначенный срок считается идеальной для женщин с гормоночувствительными опухолями [47].

У пациенток, не достигших половой зрелости, и в тех случаях, когда у женщины нет партнера и она отказывается от применения спермы донора, прибегают к криоконсервации ооцита(ов).

#### Криоконсервация ооцитов

У женщин, не имеющих партнера, замораживание зрелых или незрелых ооцитов может оказаться единственной практической возможностью иметь в будущем собственного ребенка. До недавнего времени этот метод

считался экспериментальным, в силу того что ооциты плохо поддавались криоконсервации, а во время размораживания были большие потери. Однако совершенствование методик криоконсервации и накопление опыта позволили сегодня считать ее не экспериментальной, а клинической. Так, имеются сообщения о рождении более 900 детей после криоконсервации ооцитов. Авторы не зарегистрировали значимых различий в состоянии здоровья этих детей по сравнению с зачатыми естественным способом.

Обсуждаются вопросы способа криоконсервации ооцитов, сравниваются результаты медленного и быстрого (витрификация) замораживания. Большинство исследователей склонны считать, что витрификация сопровождается лучшими клиническими результатами, чем медленное замораживание. Перспективным может оказаться замораживание незрелых ооцитов с последующим размораживанием и их дозреванием *in vitro*. Недостаток этого метода в низкой частоте наступления беременности. Кроме того, ряд специалистов высказывают опасения в отношении состояния здоровья рожденных детей. Вместе с тем этот метод имеет и ряд преимуществ: нет необходимости в стимуляции яичников, незрелые ооциты менее подвержены травме при замораживании и размораживании.

R.Ch. Chicen и соавт. сообщили о первом случае рождения здорового ребенка после получения незрелых ооцитов, их дозревания *in vitro* и последующей криоконсервации методом витрификации [48]. Сохранение ооцитов на всех стадиях развития станет общепринятым клиническим методом, что, по мнению специалистов, будет особенно ценно для женщин с угрозой потери функции яичников [49–52]. Следует отметить, что Американское общество по репродуктивной медицине больше не рассматривает этот метод в качестве экспериментального [50].

### **Криоконсервация ткани яичников**

Криоконсервация ткани яичников представляется многообещающим экспериментальным методом, позволяющим сохранить большое число примордиальных и первичных фолликулов и выполнить забор ткани в любую фазу менструального цикла так скоро, как это необходимо. Кроме того, это единственный метод, с помощью которого можно сохранить генетический материал у страдающих онкологическими заболеваниями детей.

В последнее время в литературе появились публикации, посвященные расширению показаний к криоконсервации ткани яичников как экспериментального метода сохранения репродуктивного потенциала. Предлагается использовать этот метод у женщин с неонкологическими заболеваниями системы крови, которым необходима трансплантация костного мозга (например, талассемия, аутоиммунные заболевания, требующие лечения цитостатическими препаратами, наследственный синдром преждевременного истощения функции яичников, доброкачественные гинекологические заболевания, требующие резекции яичников или овариэктомии). По данным I. Demeestere и соавт., доля пациенток, желающих сохранить генетический материал, чтобы иметь в будущем возможность реализовать свою репродуктивную функцию, достигает 20 % [53, 54].

Обсуждаются перспективы использования данного метода у здоровых женщин, сознательно (по профес-

сиональным или личным причинам) откладывающих рождение детей на более поздний возраст. Женщины, обращающиеся к специалисту с этой целью, должны отчетливо понимать, что пока процедура носит экспериментальный характер и отсутствуют гарантии, что полученный материал позволит в будущем обязательно реализовать репродуктивную функцию [48, 55–59].

Несмотря на то что протоколы криоконсервации ткани яичников в настоящее время разработаны хорошо, основные сложности метода связаны с практической стороной использования криоконсервированной ткани яичников для восстановления женской репродуктивной функции. В настоящее время методом, позволяющим восстановить фертильность у этих пациенток, считается орто- или гетеротопическая трансплантация криоконсервированной ткани яичников. Определенные перспективы связывают с экспериментальным методом выращивания фолликулов из отдельных участков криоконсервированной ткани яичника *in vitro*.

Орто- или гетеротопическая трансплантация в яичниковую ямку (*fossa ovarica*) и/или на поверхность противоположного яичника создает возможность восстановления фертильности и обеспечивает развитие фолликулов в более благоприятных естественных условиях. Однако операция в этом случае оказывается инвазивной, а объем трансплантата ограничивается размером яичника.

Гетеротопическая трансплантация фрагментов ткани яичника (под кожу передней брюшной стенки или предплечья) не связана с ограничениями количества пересаживаемых фрагментов ткани, относительно проста, позволяет легко осуществлять мониторинг развития фолликулов и проводить их пункцию. Однако в этом случае реализация репродуктивной функции возможна лишь с использованием программ ВРТ, а вклад тканевого микроокружения в развитие ооцита остается неизвестным. Хотя после гетеротопической трансплантации ткани яичника восстанавливается менструальный цикл и отмечается рост и созревание фолликулов, к настоящему времени не описано ни одного случая клинической беременности после переноса в полость матки эмбрионов, полученных из ооцитов после пункции фолликулов в гетеротопически расположенном трансплантате. В литературе представлен лишь 1 случай биохимической беременности у пациентки после гетеротопической трансплантации ткани яичника.

На сегодня в доступной литературе представлено 43 случая успешной трансплантации криоконсервированной или свежей ткани яичников, приведшей к восстановлению менструального цикла на несколько месяцев практически у всех пациенток. Описано рождение 19 здоровых детей после ауто-трансплантации криоконсервированной ткани яичников, а также наступление беременности после трансплантации свежей или криоконсервированной ткани яичников у пар монозиготных близнецов, в которых у одной из сестер развился синдром преждевременного истощения яичников [48, 58–61].

Несмотря на эти многообещающие результаты, успех процедуры ограничивается рядом факторов. В связи с тем что трансплантация фрагментов коркового вещества яичников осуществляется без создания сосудистых анастомозов, серьезные препятствия для восстановления репродуктивной функции создает ишемическая травма трансплантата в период его реваскуляризации. Из-за

ишемии ткани овариальный резерв сокращается, а срок «жизни» трансплантата уменьшается, из-за чего восстановление репродуктивной функции оказывается затрудненным. Обсуждаются возможности применения веществ с антиоксидантными свойствами, например витамина Е, аскорбиновой кислоты, маннитола, во время забора фрагментов ткани яичника для уменьшения степени ишемического повреждения коркового вещества. Однако большинство этих исследований носит экспериментальный характер и проводилось на лабораторных животных.

К сожалению, эффективность этого метода в настоящее время невелика, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области. Основные сложности связаны с резким сокращением овариального резерва трансплантата после его пересадки без создания сосудистого анастомоза, что ограничивает период «жизни» ткани и яичника, оказывает влияние на гормональный фон в организме женщины после операции. Предпринимаются различные попытки повысить жизнеспособность трансплантата, однако большинство изученных на сегодня экзогенных факторов воздействия на этот процесс неэффективно или не может быть использовано у человека [62].

Важную роль в обеспечении реваскуляризации, дальнейшем росте и развитии фолликулов и качестве ооцитов играет выбор места трансплантации. Результаты исследований на животных и у человека показывают, что гетеротопическая трансплантация сопровождается худшими результатами, чем ортотопическая, однако перспектива одновременной пересадки ткани яичника в несколько точек остается предметом изучения. Дальнейшие перспективы метода связывают с внедрением в лабораторную практику новых трехмерных систем для культивирования, воссоздающих естественные условия, в которых из криоконсервированных фрагментов ткани яичника можно будет выращивать фолликулы человека *in vitro*.

#### СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

В последнее время появились исследования о влиянии лучевой и химиотерапии на фертильность детей и подростков, перенесших рак [63, 64]. Вопрос о сохранении фертильности часто волнует родителей. Для детей снижение фертильности малопонятная проблема, которая может стать психологически травматичной в зрелом возрасте.

Использование широко применяемых методов сохранения репродуктивной функции (например, криоконсервация спермы и замораживание ооцитов) требует согласия пациента и/или его родителей. К сожалению, стандартов сохранения репродуктивной функции у детей в препубертатном возрасте не существует. Ограничения связаны в первую очередь с половой незрелостью ребенка. Кроме того, доступные методики носят пока исследовательский характер. Имеются сообщения о криоконсервации ооцитов у детей 1 года и старше [62, 65]. Последние исследования показали, что взрослые после перенесенного онкологического заболевания в детстве и страдающие бесплодием сожалеют об отсутствии информации о вариантах ее сохранения [66, 67].

На данном этапе наиболее перспективным в условиях гинекологического стационара представляется разработка методов сохранения генетического материала у пациенток, страдающих неонкологическими заболеваниями: женщин, планирующих или перенесших операции на яичниках по поводу доброкачественных новообразований, у пациенток с наследственным риском преждевременного истощения яичников, а также у женщин с аутоиммунными заболеваниями, требующими проведения цитостатической терапии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщение пока еще не столь значительного опыта исследователей, работающих в этой области, позволяет сформулировать ряд основных положений, требующих глубокого теоретического осмысления и клинической апробации.

- Для сохранения фертильности отбираются женщины, которым планируется проведение гонадотоксичной терапии злокачественных или доброкачественных опухолей. Возможность такого рода манипуляций определяется специалистом-онкологом (онкогематологом). Во главу угла ставится жизнь и здоровье женщины. Каждая пациентка должна быть четко проинформирована об особенностях проводимого лечения и иметь настойчивое и сознательное желание его осуществлять.
- К важнейшим факторам, определяющим развитие преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), вызванной химиотерапией, относятся возраст, состояние овариального резерва, вид препарата, характер его воздействия, доза вводимого препарата.
- К важнейшим факторам, определяющим развитие ПНЯ у пациенток, подвергающихся лучевой терапии, относятся возраст, полученная суммарная доза и зона облучения.
- Не существует предикторов ПНЯ. Уровень ингибина В, АМГ и число антральных фолликулов являются доступными методами диагностики состояния овариального резерва.
- Женщинам, желающим сохранить репродуктивную функцию, целесообразно проводить транспозицию яичников со смещением их за пределы поля облучения. В период химиотерапии использование аналогов ГнРГ может в определенной степени предохранить яичники от повреждения.
- Криоконсервация эмбрионов до проведения гонадотоксичного противоопухолевого лечения служит лучшим способом сохранения генетического материала.
- Модифицированные схемы стимуляции яичников, сочетающие относительную безопасность лечения с возможностью получения нескольких ооцитов, могут быть использованы в клинической практике.
- Криоконсервация зрелых или незрелых ооцитов может быть единственным приемлемым способом у женщин, не имеющих партнера. Однако эффективность такой методики остается невысокой.
- Криоконсервация ткани яичников с последующей трансплантацией или созревaniem ооцитов *in vitro* может быть перспективной методикой в будущем. Методика требует серьезных исследований и в настоящее время считается экспериментальной.

По всем перечисленным направлениям ведутся активные исследования. Несомненно одно: это направление медицины актуально и перспективно для изучения и клинического применения.

### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Е.А., Махова Е.Е., Сусулева Н.А., Ильященко В.А. Возможности сохранения детородной функции у женщин с лимфомой Ходжкина. РМЖ 2005; 1: 26–8.
2. Шмаков П.Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
3. Maltaris T., Seufert R., Fischl F. et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2007; 130: 148–55.
4. Blumenfeld Z. Ovarian rescue/protection from chemotherapeutic agents. J. Soc. Gynecol. Investig. 2001; 8: 60–4.
5. Blumenfeld Z. Reservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. Mol. Cell. Endocrinol. 2002; 187: 93–105.
6. Minton S.E., Munster P.N. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. Cancer Control 2002; 9: 466–72.
7. Mrozek E., Shapiro C.L. Survivorship and complications of treatment in breast cancer. Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2005; 3: 211–22.
8. Friedman D.L., Constine L.S. Late effects of treatment for Hodgkin lymphoma. J. Natl. Compr. Cancer Network 2006; 4: 249–57.
9. Haukvik U.K., Dieset I., Bjoro T. et al. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. Ann. Oncol. 2006; 17: 1428–33.
10. Behringer K., Mueller H., Goergen H. et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 231–9.
11. De Bruin M.L., Huisbrink J., Hauptmann M. et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. Blood 2008; 111: 101–8.
12. Van der Kaaij M.A., van Echten-Arends J., Simons A.H. et al. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. Hematol. Oncol. 2010; 28: 168–79.
13. Fournier M.N., Modi S., Panageas K.S. et al. Incidence of chemotherapy induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. Cancer 2005; 104: 1575–9.
14. Behringer K., Breuer K., Reineke T. et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 7555–64.
15. Gerber B., Dieterich M., Mueller H. et al. Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2008; 108: 1–7.
16. Okanami Y., Ito Y., Watanabe C. et al. Incidence of chemotherapy induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane. Breast Cancer 2011; 18: 182–8.
17. 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: 2917–31.
18. Tham Y.L., Sexton K., Weiss H. et al. The rates of chemotherapy induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. Am. J. Clin. Oncol. 2007; 30: 126–32.
19. Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P. et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J. Natl. Cancer Inst. 2006; 98: 890–6.
20. Dillon K.E., Sammel M.D., Prewitt M. et al. Pretreatment antimullerian hormone levels determine rate of post therapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. Fertil. Steril. 2013; 99: 477–83.
21. 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; 62: 738–44.

22. Knauff E.A., Eijkemans M.J., Lambalk C.B. et al. Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94: 786–92.
23. Iwase A., Sugita A., Hirokawa W. et al. Anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian reserve following chemotherapy in patients with gestational trophoblastic neoplasia. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 167: 194–8.
24. Munster P.N., Moore A.P., Ismail-Khan R. et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 533–8.
25. Recchia F., Saggio G., Amiconi G. et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. Cancer 2006; 106: 514–23.
26. Han S.S., Kim Y.H., Lee S.H. et al. Underuse of ovarian transposition in reproductive-aged cancer patients treated by primary or adjuvant pelvic irradiation. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2011; 37: 825–9.
27. Pentheroudakis G., Pavlidis N., Castiglione M. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2009; 20: 178–81 (Suppl. 4).
28. Donnez J., Dolmans M.M. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue. Clin. Obstet. Gynecol. 2010; 53: 787–96.
29. Bedaiwy M.A., Abou-Setta A.M., 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; 95: 906–14, e1–4.
30. Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. Hum. Reprod. Update 2008; 14: 543–52.
31. Демина Е.А., Перилова Е.Е., Шмаков П.Г. Использование комбинированных пероральных контрацептивов для профилактики повреждения функции яичников у больных лимфомой Ходжкина. М., 2004: 1352–4.
32. Blumenfeld Z., Avivi I., Linn S. et al. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotropin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. Hum. Reprod. 1996; 11: 1620–6.
33. Badawy A., Elnashar A., El-Ashry M. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. Fertil. Steril. 2009; 91: 694–7.
34. Sverrisdottir A., Nystedt M., Johansson H. et al. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. Breast Cancer Res. Treat. 2009; 117: 561–7.
35. Clowse M.E., Behera M.A., Anders C.K. et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. J. Womens Health 2009; 18: 311–9.
36. Del Mastro L., Boni L., Michelotti A. et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. JAMA 2011; 306: 269–76.
37. Chen H., Li J., Cui T. et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2011; 9: CD008018.
38. Wong M., O'Neill S., Walsh G. et al. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. Ann. Oncol. 2013; 24: 133–8.
39. Yang B., Shi W., Yang J. et al. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Breast 2013; 22: 150–7.
40. Leonard R.C., Adamson D., Anderson R. et al. The OPTION trial of adjuvant ovarian protection by goserelin in adjuvant chemotherapy for early breast cancer. J. Clin. Oncol. 2010; 28: Abstract 590.
41. Gerber B., von Minckwitz G., Stehle H. et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 2334–41.
42. Elgindy E.A., El-Haieg D.O., Khorshid O.M. et al. Gonadotropin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. Obstet. Gynecol. 2013; 121: 78–86.
43. American Society for Reproductive Medicine. <http://www.asrm.org>
44. Azim A.A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 2630–5.
45. 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; 23: 4347–53.
46. Lee S., Oktay K. Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? Fertil. Steril. 2012; 98: 961.e1–4.e1.

47. Sonmezer M., Turkcuoglu I., Coskun U., Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 2125.e9–11.
48. Isachenko V., Isachenko E., Keck G. et al. First live birth in Germany after re-transplantation of cryopreserved ovarian tissue: Original device for initiation of ice formation. *Clin. Lab.* 2012; 58: 933–8.
49. Bacigalupo A., Ballen K., Rizzo D. et al. Defining the intensity of conditioning regimens: Working definitions. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 1628–33.
50. Borini A., Bianchi V. Cryopreservation of mature and immature oocytes. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010; 53: 763–74.
51. Huang J.Y., Chian R.C., Gilbert L. et al. Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients. *Am. J. Surg.* 2010; 200: 177–83.
52. Rudick B., Opper N., Paulson R. et al. The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 2642–6.
53. Demeestere I., Simon P., Emiliani S., Delbaere A., Englert Y. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Hum. Reprod. Update* 2009; 15: 649–65.
54. Demeestere I., Moffa F., Peccatori F., Poirot C., Shalom-Paz E. Multiple approaches for individualized fertility protective therapy in cancer patients. *Obstet. Gynecol. Int.* 2012; 495142 (Medline Abstract).
55. Oktay K., Cil A.P., Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: A meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 70–80.
56. Donnez J., Squifflet J., Jadoul P. et al. Pregnancy and live birth after autotransplantation of frozen-thawed ovarian tissue in a patient with metastatic disease undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 1787.e1–4.
57. Kim M.K., Lee D.R., Han J.E. et al. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011; 28: 1167–70.
58. Dittrich R., Lotz L., Keck G. et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil. Steril.* 2012; 97: 387–90.
59. Andersen C.Y., Silber S.J., Berghold S.H. et al. Long-term duration of function of ovarian tissue transplants: Case reports. *Reprod. Biomed. Online* 2012; 25: 128–32.
60. Oktay K., Rodriguez-Wallberg K.A. Four spontaneous pregnancies and three live births following subcutaneous transplantation of frozen banked ovarian tissue: What is the explanation? *Fertil. Steril.* 2011; 95: 804.e7–10.
61. Meirou D., Levron J., Eldar-Geva T. et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 318–21.
62. Anderson R.A., Wallace W.H., Baird D.T. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: Indications and outcomes. *Reproduction* 2008; 136: 681–9.
63. Reebals J.F., Brown R., Buckner E.B. Nurse practice issues regarding sperm banking in adolescent male cancer patients. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2006; 23: 182–8.
64. Keros V., Hultenby K., Borgström B. et al. Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 1384–95.
65. Jadoul P., Dolmans M.M., Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: Is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum. Reprod. Update* 2010; 16: 617–30.
66. Cvancarova M., Samuelsen S.O., Magelssen H. et al. Reproduction rates after cancer treatment: Experience from the Norwegian radium hospital. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 334–43.
67. Nieman C.L., Kinahan K.E., Yount S.E. et al. Fertility preservation and adolescent cancer patients: Lessons from adult survivors of childhood cancer and their parents. *Cancer Treat. Res.* 2007; 138: 201–17.

**М.В. Волочаева** — аспирант акушерского физиологического отделения

**Р.Г. Шмаков** — доктор медицинских наук, заведующий акушерским физиологическим отделением

**Е.А. Демина** — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов

Адрес для переписки: М.В. Волочаева, 117997, ул. Академика Опарина, д. 4, Москва, Российская Федерация, тел.: +7 (495) 4387043; e-mail: volochaeva.m@yandex.ru