

УДК 618.179

## СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У БОЛЬНЫХ С ЛИМФОМАМИ ХОДЖКИНА

Кокаева Л.Э., Троиц Е.Б., Сергеева И.В., Шнейдер Т.В.

Сохранение у пациенток с лимфомой Ходжкина репродуктивного здоровья, в частности, репродуктивной функции после лечения основного заболевания – важная задача здравоохранения и государства. Цель настоящего исследования - повышение эффективности гормональной терапии для сохранения овариального резерва в программе лечения женщин репродуктивного возраста с лимфомой Ходжкина. Предварительные результаты показали, что более чем у половины пациенток (55,6%) овариальный резерв снижен (уровень АМГ ниже 1,0 нг\мл) еще до начала проведения полихимиотерапии. Исследование и набор материала продолжаются. Полученные данные помогут разработать эффективный и безопасный режим назначения гормональных препаратов для сохранения яичникового резерва и репродуктивной функции женщин с лимфомой Ходжкина. Однако, возможно, будет показано, что гормональная терапия недостаточно защищает функцию яичников. Тогда в качестве наиболее адекватного способа сохранения фертильности у больных лимфомой Ходжкина будет целесообразно рассматривать методы вспомогательных репродуктивных технологий (криоконсервация ооцитов, эмбрионов, яичниковой ткани).

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, лимфома Ходжкина, полихимиотерапия, овариальный резерв.

## REPRODUCTIVE HEALTH STATUS OF PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

Kokaeva L.E., Troik E.B., Sergeeva I.V., Shneyder T.V.

Preservation of reproductive health in patients with Hodgkin's lymphoma, in particular, of reproductive function after treatment of the underlying disease is an important problem of healthcare service and the state. The purpose of this study is improvement of the effectiveness of hormonal therapy for preservation of ovarian reserve in treatment of reproductive age women with Hodgkin's lymphoma. Preliminary results showed that more than half of the patients (55.6%) decreased ovarian reserve (AMH levels of 1.0 ng / ml) even before the start of chemotherapy. Research and set of the material are in the process. The data resulting from the study will help to develop an effective and safe mode of prescription of hormonal medication for preservation of ovarian reserve and reproductive function of women with Hodgkin's lymphoma. However, it can be found that hormone therapy protects ovarian function incompletely. Then, as the most appropriate method to preserve fertility in patients with Hodgkin's lymphoma it will be useful to consider methods of assisted reproductive technology (cryopreservation of oocytes, embryos, ovarian tissue).

**Keywords:** reproductive health, Hodgkin's lymphoma, adjuvant polychemotherapy, ovarian reserve.

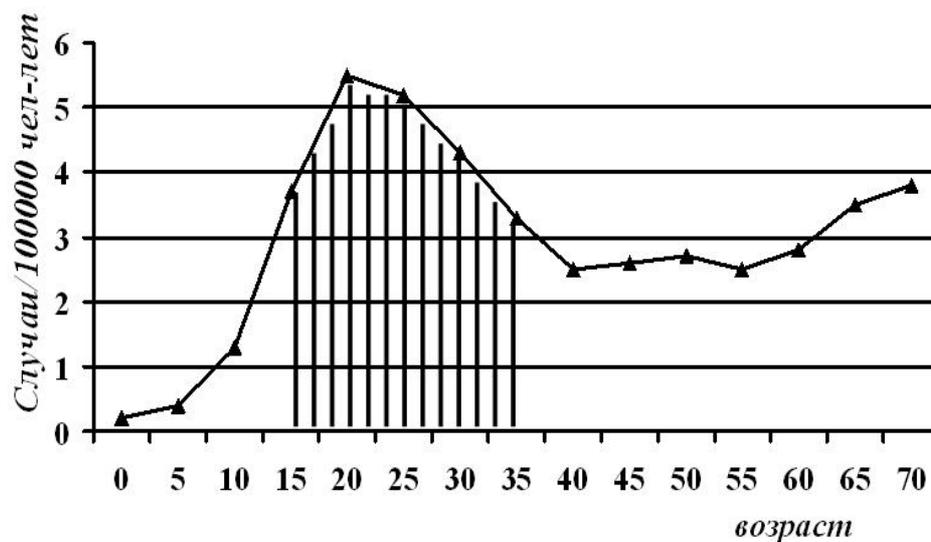
В России сложилась ситуация, характеризующаяся резким снижением суммарного коэффициента рождаемости. Депопуляция приобрела уровень национальной проблемы. Репродуктивное здоровье женщин выделяется своей общественно-политической значимостью, должно находиться в компетенции не только здравоохранения, но и государства, так как оно напрямую связано со здоровьем детей, а, следовательно, с будущим государства и нации.

До настоящего времени и зарубежная, и отечественная литература не уделяли достаточного внимания проблеме бесплодия у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ). Сведения, нередко противоречивые, об объективном состоянии репродуктивной функции у обоих полов появились лишь в последние несколько лет.

Таким образом, сохранение у пациенток с лимфомой Ходжкина репродуктивного здоровья в целом, а после лечения заболевания и репродуктивной функции – задача не только гинекологов, но и онкологов. Однако восстановление фертильности у пациентов с лимфомой Ходжкина после химиолучевого лечения является актуальной и пока не решенной проблемой [8].

Лимфома Ходжкина – одно из распространенных заболеваний лимфоидной ткани (составляет 16,8% от всех гемобластозов при заболеваемости 0,9-3,1 на 100 тыс. населения) [1].

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,3 случая на 100 000 населения. В отличие от других онкологических заболеваний первый пик заболеваемости приходится на возраст 15 - 35 лет, среди больных преобладают женщины репродуктивного возраста [2].



**Рис. 1.** Взаимосвязь возраста и частоты возникновения лимфомы Ходжкина у женщин (цит. по Деминой Е.А., 2004г. [2]).

Во второй половине прошлого века в лечении лимфомы Ходжкина были достигнуты большие успехи - за 60 лет этот гемобластоз превратился из абсолютно неизлечимого в высококурабельное заболевание [3]. Использование современных программ лечения (полихимиотерапия, лучевая терапия) позволяет достигнуть полной ремиссии у 85–90% больных, а при распространенных стадиях - 40%. Без современной противоопухолевой терапии 5-летняя выживаемость при ЛХ не превышает 5%, причем в течение первого года погибает половина больных [4, 11].

Таким образом, лимфома Ходжкина стала расцениваться как одно из наиболее «благополучных» онкологических заболеваний. Подобные успехи ставят перед онкологами новые задачи: если раньше основным критерием качества лечения болезни Ходжкина считали процент полного излечения от заболевания, то сейчас всё больше внимания уделяют минимизации отдалённых побочных эффектов [12] и возможности сохранения детородной функции, вынашиванию беременности. Активно изучают вопросы тактики ведения беременности и родов, физического и ментального состояния родившихся детей у женщин, получавших лечение по поводу ЛХ [5].

Известно, что современная противоопухолевая терапия отличается большой агрессивностью и токсичностью, воздействуя как на опухолевые, так и на здоровые ткани. Действие химиотерапии на функцию яичников зависит от следующих факторов: возраста пациентки, выбранного препарата, а также от его дозы. По разным данным при проведении полихимиотерапии у 50%- 70% пациенток развивается преждевременная яичниковая недостаточность, на фоне которой детородная функция уже не может быть реализована [4], что делает чрезвычайно актуальной проблему сохранения фертильности у больных репродуктивного возраста с болезнью Ходжкина.

Цитостатическая терапия, подавляя функцию яичников, существенно влияет и на характер менструального цикла. Наиболее токсичными для гонад являются алкилирующие (циклофосфан, мустарген, хлорбутин) и

метилирующие (натулан) препараты [5], которые в первую очередь повреждают клетки с активной репликацией ДНК и/или РНК, но не действуют на клетки, находящиеся в фазе  $G_0$  - фазе покоя. Тесное функциональное взаимодействие между гранулезными клетками и ооцитами не позволяет различить, на какие из этих клеток воздействуют в первую очередь цитотоксические агенты, и является ли смерть одних клеток результатом атрофии других. Чтобы обеспечить обычный менструальный цикл, в яичниках должно одновременно находиться несколько активизировавшихся первичных фолликулов. Это значит, что ооциты первичного фолликула вышли из фазы покоя, в них происходит репликация ДНК и/или РНК, и при воздействии на них алкилирующих агентов или лучевой терапии все клетки активизировавшихся первичных фолликулов будут повреждены. Так, у женщин моложе 25 лет, получавших в качестве первичного лечения стандартную полихимиотерапию с включением алкилирующих препаратов, аменорея возникает в 28% случаев, у женщин старше 25 лет – в 86% и у пациенток старше 40 лет – почти в 100% наблюдений.

Подобные закономерности отмечены и при применении лучевой терапии: облучение пахово-подвздошных областей в дозе более 40–50 Гр вызывает стойкую аменорею у 40% женщин до 20 лет и у 90–95% женщин в возрасте старше 35 лет.

Яичниковая недостаточность длится от нескольких месяцев до 3 лет у молодых женщин или становится необратимой у большинства пациенток старше 35 лет [6].

В настоящее время обсуждают различные методы защиты яичников во время проведения цитостатической терапии. Прежде всего, это фармакологический метод, основанный на снижении секреции гонадотропинов и, соответственно, цикличности функции яичников при помощи оральных контрацептивов, антагонистов или агонистов гонадотропин релизинг гормона. Обоснованием такого подхода служит гипотеза, что делящиеся клетки более

чувствительны к цитотоксическим агентам (в первую очередь к алкилирующим препаратам), чем клетки в покое. Z. Blumenfeld и соавт. [11] предположили, что ингибирование гормонов гипофиза уменьшит скорость спермато- и оогенеза и тем самым защитит герминогенный эпителий от химиотерапевтического воздействия. Механизм овариотоксического действия цитотоксических препаратов до конца не уточнен, однако ясно, что риск развития первичного повреждения яичников при проведении химиотерапии зависит от кумулятивной дозы цитотоксических препаратов, а также прямо зависит от количества первичных фолликулов, находящихся в яичнике и, следовательно, от возраста женщины [9].

Для защиты от лучевых воздействий применяют хирургический метод (в последние годы лапароскопическим доступом) – транспозицию яичников перед облучением малого таза.

В мировой практике широко применяют методы вспомогательных репродуктивных технологий для отсроченного сохранения репродуктивной функции, в частности, индукцию суперовуляции с последующим забором ооцитов, оплодотворением и криоконсервацией эмбрионов перед началом циторедуктивной терапии [13]. Перспективным направлением на сегодняшний день следует признать криоконсервацию ооцитов, эмбрионов или ткани яичника. В России эти методики пока не могут быть широко применены, даже при наличии подготовленных специалистов и лабораторно-технической базы, так как злокачественные опухоли любой локализации, в том числе и в анамнезе являются противопоказанием для проведения экстракорпорального оплодотворения (приказ МЗСР РФ №67 от 26.02.2003).

С каждым годом увеличивается число излеченных от лимфомы Ходжкина женщин, соответственно, растет у них количество беременностей, хотя в обычной акушерской практике сочетание беременности и ЛХ встречается редко. Так, по данным Henry Ford Hospita [14], за 10 лет из 18000 беременных женщин с ЛХ было только 3, а по данным Palacios Costa с соавт. - лишь 5

женщин из 30000 беременных [14]. Проблема сочетания беременности и лимфомы Ходжкина имеет четыре основных аспекта:

- определение влияния беременности на течение заболевания;
- выработка совместной тактики онколога и акушера, особенно если беременность сочетается с активным течением ЛХ и возникает необходимость в проведении специфического лечения женщины;
- определение рациональной врачебной тактики при беременности у излеченных больных;
- изучение патологии плода и здоровья ребенка при проводимом специфическом лечении ЛХ.

Долгое время считали, что беременность отягощает течение ЛХ, однако работы конца 50-х гг. и последующих лет опровергли это мнение [15].

По данным исследователей РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН беременность и роды у женщин, перенесших лимфогранулематоз и рожавших в полной ремиссии, не отягощают прогноза заболевания [5]. Пылова И.В. (ГУ Онкологический научный центр им.Н.Н. Блохина РАМН) при сравнении частоты полных ремиссий, общей и безрецидивной выживаемости женщин с лимфомой Ходжкина с дебютом заболевания на фоне беременности, имевших беременность и роды в ремиссии и не имевших беременности за весь период наблюдения не получила различий этих показателей. При длительности наблюдения до 30 лет 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 71, 60 и 73% соответственно, а общая выживаемость составила 93%, 93,1% и 91,6% [10].Сроки возникновения рецидивов в группе беременных женщин также не отличаются от общей популяции больных. Две трети рецидивов лимфомы Ходжкина возникают в первые три года после окончания лечения, и не зависят от наличия беременности [7]. Целесообразно лишь предупреждать женщин о большей вероятности рецидива в первые три - пять лет после окончания лечения. Наступление беременности в эти сроки не желательно.

Многолетний опыт большинства зарубежных клиник и ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова показал, что лечение женщин по поводу гемобластоза как во время беременности, так и до неё не влияет на здоровье потомства. Если мать будущего ребёнка страдает гемобластозом и категорически отказывается от прерывания беременности, то она должна получать адекватное и эффективное лечение, но при этом оно не должно принести вреда плоду. Рядом исследователей показано, что беременность не усугубляет прогноз заболевания, а определенные виды полихимиотерапии не влияют на здоровье новорождённых. Таким образом, беременность и её сохранение на любом этапе заболевания не влияют на эффективность лечения и длительность жизни больных лимфомой Ходжкина [10, 13].

В настоящее время мы проводим исследование, цель которого - повышение эффективности гормональной терапии для сохранения функции яичников в программе лечения женщин репродуктивного возраста с лимфомой Ходжкина. Будут проанализированы клинические данные 110 пациенток (жительниц Ленинградской области и Санкт-Петербурга) с лимфомой Ходжкина, изучено состояние овариального резерва до и после проведения цитостатической терапии (определение на 2-3 день менструального цикла уровня ФСГ, АМГ, бета-ингибина, числа антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования).

По данным ретроспективного исследования (анализ части данных за 2000 – 2010 гг., обследована 21 больная) протективную терапию (комбинированные оральные контрацептивы, агонисты ГнРГ) получили 55% пациенток, без гормональной терапии было 45% больных. Нарушение функции яичников на фоне протективной терапии отмечено у 63,6% женщин (олигоменорея у 71,5%, опсополименорея у 28,5%), не было нарушений только у 36,4% больных. У всех пациенток без протективной терапии наступила аменорея продолжительностью до 1,5 лет с последующим нарушением менструального цикла по типу олигоменореи. В проспективной части исследования у 12 больных с лимфомой

Ходжкина отмечено снижение овариального резерва в 55,6% наблюдений еще до начала проведения полихимиотерапии (АМГ <1 нг/мл), тогда как только у 44,4% пациенток овариальный резерв был сохранен (АМГ >1 нг/мл).

Исследование и набор материала продолжают. Полученные данные помогут разработать эффективный и безопасный режим назначения гормональных препаратов для сохранения яичникового резерва и репродуктивной функции женщин. Однако, возможно, будет показано, что гормональная терапия недостаточно защищает функцию яичников, что можно видеть из предварительных, пока недостаточных для окончательных выводов данных. Тогда в качестве наиболее адекватного способа сохранения фертильности у больных лимфомой Ходжкина будет целесообразно рассматривать методы вспомогательных репродуктивных технологий (криоконсервация ооцитов, эмбрионов, яичниковой ткани).

### **Список литературы**

1. Вишневская Е.Е.. Рак и беременность. Мн.: Выш.шк., 2000. С. 200-320.
2. Демина Е.А., Перилова Е.Е., Шмаков Р.Г. Использование комбинированных пероральных контрацептивов для профилактики повреждения функции яичников у больных лимфомой Ходжкина. М., РЛС; 2004. С. 1352–1354.
3. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз). Современная терминология // Терапевтический архив. 2004. №1. С. 69 - 73.
4. Полихимиотерапия и комбинированное лечение больных лимфогранулематозом I - II стадий при неблагоприятном прогнозе / Демина Е.А., Каверзнева М.М., Кондратьева Н.Ф., Агафонова В.А. // Терапевтический архив. 1990. Т.62. N7. С. 72-76.
5. Возможности сохранения детородной функции у женщин с лимфомой Ходжкина / Демина Е.А., Махова Е.Е., Сусулева Н.А., Ильященко В.А. // РМЖ. 2005. №1. С. 26–28.

6. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина / Демина Е.А., Пылова И.В., Шмаков Р.Г., Перилова Е.Е // Современная онкология. 2006. №1. С.36-43.
7. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. Медицина, 2001. С. 314-335.
8. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России: медицинские, социальные и демографические проблемы // Поликлиническая гинекология. М., «Медпресс-информ», 2008. С. 263–273.
9. Лукьянчиков В.С., Калинин А.П. и соавт. Репродуктивная эндокринология: Учебное пособие // М, «МОНИКИ», 1996. С.30.
10. Влияние беременности и родов на течение лимфомы Ходжкина / Пылова И.В., Демина Е.А., Шмаков Р.Г., Перилова Е.Е. // Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51. № 5. С. 8-13.
11. Fertility for Hodgkin's disease / Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R. // Annals of Oncology 13 (Suppl. 1). 2002. P. 138-147.
12. Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7th ed. //Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2005. P. 945.
13. Mauch PM, Weiss,L, Armitage JO. Hodgkin's disease in Cancer Medicine //6th Edition; ed Holland J, Frei E. BC Decker Inc, Hamilton, London, 2003. P. 2182
14. Palacios Costa N., Chavanne F.C., ZebelFernandes D. // An de atenio. Buenos Aires. 1945. P. 127.
15. Stewart H.L., Monto R.W. Hodgkin's disease and pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1952. Mar; 63 (3). P. 570-578.

## References

1. Vishnevskaya E.E.. *Rak i beremennost'* [Cancer and pregnancy]. Mn.: Vysh.shk., 2000. pp. 200-320.

2. Demina E.A., Perilova E.E., Shmakov R.G. *Ispol'zovanie kombinirovannykh peroral'nykh kontratseptivov dlya profilaktiki povrezhdeniya funktsii yaichnikov ubol'nykh limfomoy Khodzhkina* [Use of combined oral contraceptives for the prevention of damage to ovarian function in patients with Hodgkin's lymphoma]. M., RLS; 2004. pp. 1352–1354.

3. Demina E.A. Limfoma Khodzhkina (limfогranulematoz). *Sovremennaya terminologiya* [Hodgkin's lymphoma (Hodgkin's disease). The modern terminology]. *Terapevticheskiy arkhiv*, no. 1 (2004): 69-73.

4. Demina E.A., Kaverzneva M.M., Kondrat'eva N.F., Agafonova V.A. *Polikhimioterapiya i kombinirovannoe lechenie bol'nykh limfогranulematozom I - II stadiy pri neblagopriyatnom prognoze* [Polychemotherapy and combined treatment of patients with Hodgkin's I - II stages with poor prognosis]. *Terapevticheskiy arkhiv* 62, no. 7 (1990): 72-76.

5. Demina E.A., Makhova E.E., Susuleva N.A., Il'yashchenko V.A. *Vozmozhnosti sokhraneniya detородnoy funktsii u zhenshchin s limfomoy Khodzhkina* [Possible conservation fertility in women with Hodgkin's lymphoma]. *RMZh*, no. 1 (2005): 26–28.

6. Demina E.A., Pylova I.V., Shmakov R.G., Perilova E.E. *Pozdnie oslozhneniya terapii bol'nykh limfomoy Khodzhkina* [Late complications of therapy in patients with Hodgkin's lymphoma]. *Sovremennaya onkologiya*, no. 1 (2006): 36-43.

7. Volkova M.A. *Klinicheskaya onkogematologiya* [Clinical oncohaematology]. *Meditsina*, 2001. pp. 314-335.

8. Kulakov V.I. *Reproduktivnoe zdorov'e naseleniya Rossii: meditsinskie, sotsial'nye i demograficheskie problem* [Reproductive health of the Russian population: medical, social and demographic problems]. *Poliklinicheskaya ginekologiya*. M., «Medpress-inform», 2008. pp. 263–273.

9. Luk'yanchikov B.C., Kalinin A.P. et al. *Reproduktivnaya endokrinologiya* [Reproductive endocrinology]. M., «MONIKI», 1996. p.30.

10. Pylova I.V., Demina E.A., Shmakov R.G., Perilova E.E. Vliyanie beremennosti i rodov na techenie limfomy Khodzhkina [Effect of pregnancy and delivery on the course of Hodgkin's lymphoma]. *Gematologiya i transfuziologiya* 51, no. 5 (2006): 8-13.
11. Fertility for Hodgkin's disease / Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R. // *Annals of Oncology* 13 (Suppl. 1). 2002. P. 138-147.
12. Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th ed. // Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2005. P. 945.
13. Mauch PM, Weiss, L, Armitage JO. Hodgkin's disease in *Cancer Medicine* // 6th Edition; ed Holland J, Frei E. BC Decker Inc, Hamilton, London, 2003. P. 2182
14. Palacios Costa N., Chavanne F.C., ZebelFernandes D. // *An de atenio*. Buenos Aires. 1945. R. 127.
15. Stewart H.L., Monto R.W. Hodgkin's disease and pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1952; Mar. 63(3) P. 570-578.

## **ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ**

**Кокаева Лиана Элгуджаевна**, очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова

*Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И.Мечникова Минздравсоцразвития России*

*ул. Кирочная, дом 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия*

*e-mail: lika\_kokaeva@mail.ru*

**Троик Евгения Борисовна**, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени С.Н.Давыдова, доктор медицинских наук

*Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И.Мечникова Минздравсоцразвития России*

*ул. Кирочная, дом 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия*

*e-mail: Evgeniya.Troik@spbmapo.ru*

**Сергеева Ирина Владимировна**, заведующая отделением гинекологии

*Ленинградская областная клиническая больница*

*пр. Луначарского, дом 45-49, г. Санкт-Петербург, 194291, Россия*

**Шнейдер Татьяна Владимировна**, заведующая онкогематологическим отделением №1 Ленинградской областной клинической больницей, главный гематолог Ленинградской области

*Ленинградская областная клиническая больница*

*пр. Луначарского, дом 45-49, г. Санкт-Петербург, 194291, Россия*

## **DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Kokaeva Liana Elgudzhaevna**, Postgraduate Department of Obstetrics and Gynecology, named after S.N. Davydova

*Northwestern State Medical University named after I.I.Mechnikov*

*41, Kirochnaya street, Saint-Petersburg, 191015, Russia*

*e-mail: lika\_kokaeva@mail.ru*

**Troik Evgeniya Borisovna**, head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov, MD.

*Northwestern State Medical University named after I.I.Mechnikov*

*41, Kirochnaya street, Saint-Petersburg, 191015, Russia*

*e-mail: Evgeniya.Troik@spbmapo.ru*

**Sergeeva Irina Vladimirovna**, head of the gynecological department

*Leningrad Regional Hospital*

*45-49, avenue Lunacharsky, Saint-Petersburg, 194291, Russia*

**Shneyder Tatyana Vladimirovna**, head of the onkogematological department №1 of Leningrad Regional Hospital, chief hematologist Leningrad region

*Leningrad Regional Hospital*

*45-49, avenue Lunacharsky, Saint-Petersburg, 194291, Russia*

**Рецензент:**

**Орлов Вячеслав Михайлович**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н.Давыдова (Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И.Мечникова" Минздравсоцразвития России или ГБОУ ВПО "Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И.Мечникова" Минздравсоцразвития России)