

ческих изменений? Возможно, это объясняется тем, что количество специализированных клеток любого органа многократно превышает тот минимум, который способен обеспечить специализированные органнне функции [3,4,6]. Именно так, например, обеспечивается надежность функций почек и печени [1]. А любой хронический патологический процесс, сопровождающийся аномальной активацией апоптоза (превышающего по интенсивности регенераторные процессы), лишь спустя месяцы или даже годы может достигнуть стадии, на которой будет возможно выявить характерные биохимические и клинико-функциональные изменения [7,10].

Список литературы

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. Издание 4-е. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – С. 490-491.
2. Мальцев С.В. Мансурова Г.Ш., Полетаев А.Б. Диагностическое и прогностическое значение определения аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей // Педиатрия. – 2007. – Т. 86. – № 6. – С. 60-64.
3. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. – М.: МИА, 2008. – 208 с.

4. Полетаев А.Б. О «трудных вопросах» аутоиммунитета, или Как концепция иммункулуса может стать основой профилактической медицины // Медицина XXI век. – 2008. – № 2 (11). – С. 84-91.

5. Симонова А.В. Новые подходы к оценке иммунного статуса при хронических инфекционных и воспалительных заболеваниях человека // Материалы 1-й московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии», 2005. – С. 91-92.

6. Чурилов Л.П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммуномика: смена парадигмы // Медицина XXI век. – 2008. – № 4 (13). – С. 10-20.

7. Harel M., Shoenfeld Y. Predicting and Preventing Autoimmunity, myth or reality // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1069. – P. 322-346.

8. Notkins A.L. New predictors of disease // Scientific American, 2007. – Vol. 296. – N 3. – P. 72-80.

9. Zendman, A.J.W., E.R.Vossenaar. Autoantibodies to citrullinated (poly) peptides: a key diagnostic and prognostic marker for rheumathoid arthritis. - Autoimmunity. – 2004. – Vol. 37. – P. 295-299.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Э.А. Фазлыева, М.П. Миронова,
Г.Г. Фасхутдинова, Д.В. Исламгулов**

ООО Центр медицинских технологий
Учреждение Российской академии наук Институт биохимии
и генетики Уфимского научного центра РАН

Фазлыева Эльза Ахметовна, врач акушер-гинеколог,
репродуктолог, директор ООО «Центр медицинских технологий»,
канд. мед. наук,

Миронова Марина Петровна, врач-репродуктолог
ООО «Центр медицинских технологий»,

Фасхутдинова Гульназ Габдулахатовна, научный сотрудник
ИБГ УНЦ РАН, эмбриолог ООО «Центр медицинских технологий»,
канд. биол. наук,

Исламгулов Денис Владимирович, научный сотрудник ИБГ УНЦ
РАН, заведующий эмбриологической лабораторией
ООО «Центр медицинских технологий», канд. мед. наук,
450078, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Кирова, д. 52,
тел. 8 (347) 248-13-54,
e-mail: ufadoctor@mail.ru

Несомненный прогресс в клинической онкологии подтверждается увеличением выживаемости больных злокачественными новообразованиями всех типов и нозологий. Значительную долю среди онкологических больных, прошедших противоопу-

холевое лечение, составляют лица репродуктивного возраста и дети. Благодаря развитию медицинских технологий стало возможным перед лучевой и химиотерапией получать, замораживать и хранить яйцеклетки, эмбрионы и ткань яичника и таким образом сохранить репродуктивный потенциал у онкобольных.

Ключевые слова: рак, сохранение фертильности, яйцеклетки, овариальная ткань, криоконсервация.

CURRENT FERTILITY PRESERVATION METHODS IN WOMEN WITH CANCER

E.A. Fazlyeva, M.P. Mironova, G.G. Faskhutdinova, D.V. Islamgulov

Medical Technology Center
Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Center
of Russian Academy of Sciences

Advances in the diagnosis and treatment of cancer have greatly enhanced the life expectancy of women with cancer. As a result, there is a growing population of adolescent and adult long-term survivors of cancer. The continuous development of techniques of assisted human reproduction has led to important strategies in an attempt to maintain reproductive function in patients subjected to chemo- and radiotherapy treatment of cancer, among them cryopreservation of embryos, gametes, and ovarian cortical tissue.

The key words: cancer, fertility preservation, oocytes, ovary tissue, cryopreservation.

Введение

По данным официальной статистики, в 2011 году в Республике Башкортостан (РБ) зафиксировано 11092 случая впервые установленного диагноза рака, среди которых - 5853 пациентов женского пола. Значительную долю среди онкологических больных, прошедших противоопухолевое лечение, составляют лица репродуктивного возраста и дети. Согласно данным Министерства здравоохранения РБ, полученным за последнюю декаду, первичная онкологическая заболеваемость до 45 лет выросла с 266,1 (2002 г.) до 278,5 (2011 г.) [1]. После излечения пациенты должны иметь возможность сохранить нормальное качество жизни, в том числе имеют право претендовать на реализацию репродуктивной функции.

Повышение качества диагностики и лечения рака среди детей, подростков и взрослых значительно увеличили 5-летнюю выживаемость у пациентов моложе 40 лет, а, следовательно, и долю людей, подверженных проблеме бесплодия вследствие преждевременного истощения гонадной функции. Кроме того, современные медицинские технологии позволяют заметно расширить границы репродуктивного периода.

В структуре онкологических заболеваний женщин наиболее частыми являются злокачественные заболевания репродуктивной сферы, среди них: рак молочной железы (48,3%), шейки (26,5%) и тела (4,7%) матки, яичников (20,5%). Средняя пятилетняя выживаемость составила 66,6%. Среди нерепродуктивной сферы наиболее частыми являются рак щитовидной железы, лимфома Ходжкина,

пик заболеваемости которых приходится на репродуктивный возраст [1].

Современные медицинские технологии предлагают различные варианты сохранения фертильности у онкологических больных, в том числе: овариальная стимуляция и заморозка неоплодотворенных яйцеклеток и эмбрионов, заморозка и трансплантация овариальной ткани, применение агонистов ГнРГ и транспозиция яичника. Скоординированная работа специалистов репродуктивной медицины и онкологов может дать реальную возможность пациенткам иметь здоровое потомство после цитотоксической терапии.

Влияние лучевой и химиотерапии на репродуктивные органы

У женщин, заболевших онкологической патологией, репродуктивная функция страдает как вследствие самого заболевания, так и в результате проводимой терапии. Факторами риска развития бесплодия при проведении противоопухолевого лечения являются возраст, степень цитотоксичности и дозировка применяемых химиопрепаратов, а также необходимость проведения лучевой терапии на область малого таза.

Агрессивная химиотерапия и лучевая терапия повреждают репродуктивную систему на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и половых гонад (рисунок 1). Например, при лечении опухолей головного мозга у детей в препубертатном возрасте облучение в дозе 24 Грей и выше может вызвать задержку полового созревания. Доза менее 24 Грей может вызвать раннее или преждевременное половое созревание. У пациенток с относительно низкой

дозой облучения головного мозга (18-24 Грей) может наблюдаться низкая секреция лютеинизирующего гормона, что может приводить к недостаточности лютеиновой фазы цикла и невынашиванию [17].

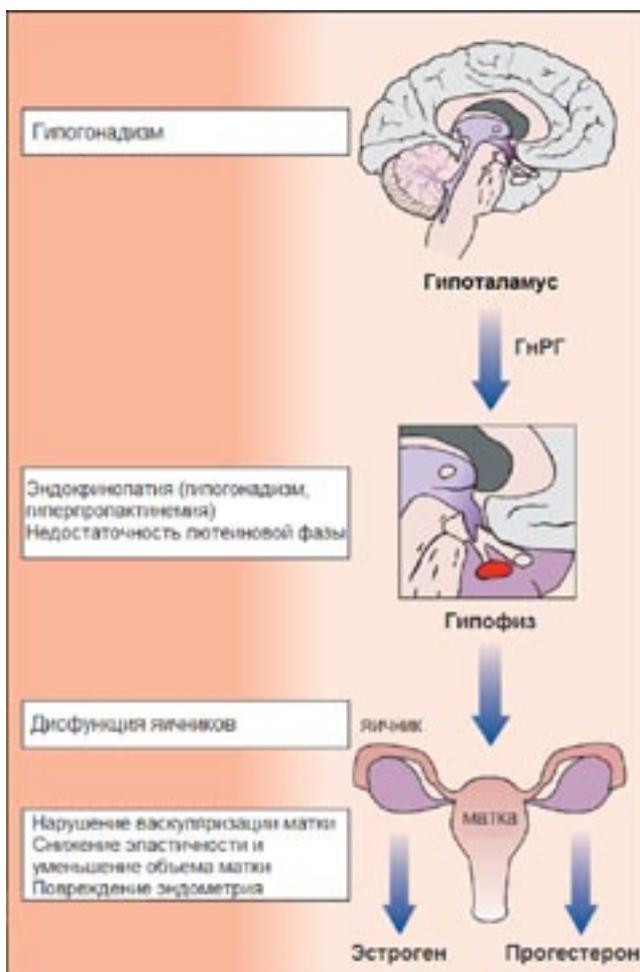


Рис. 1. Влияние лучевой терапии на репродуктивную функцию женщины

Влияние лучевой и химиотерапии на яичники зависит от дозы и возраста пациента и отражается в снижении как эндокринной, так и репродуктивной функций [19]. Тотальное облучение при пересадке костного мозга в подавляющем большинстве случаев заканчивается стойкой потерей функции яичников. Лучевая терапия приводит к потере функции яичников при дозе облучения малого таза 20,3 Грей в первые годы жизни, 18,4 Грей - в возрасте 10 лет, 16,5 Грей - в возрасте 20 лет и 14,3 Грей - в возрасте 30 лет [31].

Аналогично с возрастом увеличивается чувствительность яичников к химиотерапии (таблица 1). По данным Larsen и соавт., у подростков до 15 лет в 4 раза увеличивается риск преждевременного истощения яичников, в то время как в возрасте 21-25 лет - в 27 раз [22]. Полная аменорея по данным Shalet S. наступала при дозе 5 гр. циклофосфамида у пациенток > 40 лет, и в дозе 9 гр. и 20 гр. у пациенток 30-40 лет и 20-30 лет соответственно [27]. Химиотерапия в первую очередь затрагивает растущие фолликулы и лишь затем - примордиальный пул [24].

Таблица 1

Риск возникновения перманентной аменореи у женщин после лучевой и химиотерапии [23]

Степень риска	Вид лечения
Высокий риск (>80%)	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с циклофосфамидом/тотальной лучевой терапией/ бусульфаном; Лучевая терапия области яичников; CMF, CEF, CAF 6-кратно у женщин 40 лет и старше (адьювантная терапия рака молочной железы комбинацией циклофосфамида, метотрексата, фторурацила, доксорубицина, эпирубицина);
Средний риск	CMF, CEF, CAF 6-кратно у женщин 30-39 лет (адьювантная терапия рака молочной железы комбинацией циклофосфамида, метотрексата, фторурацила, доксорубицина, эпирубицина); AC 4-кратно у женщин 40 лет и старше (адьювантная терапия рака молочной железы доксорубицином/циклофосфамидом);
Низкий риск (<20%)	ABDV (доксорубицин/блеомицин/винбластин/дакарбазин) CHOP 4-6 циклов (циклофосфамид/ доксорубицин/винкристин/преднизон) CVP (циклофосфамид/винкристин/преднизон) AML (антрациклин/цитарабин) ALL (мультиагентная) CMF, CEF, CAF 6-кратно у женщин моложе 30 лет (адьювантная терапия рака молочной железы комбинацией циклофосфамида, метотрексата, фторурацила, доксорубицина, эпирубицина); AC 4-кратно у женщин моложе 40 лет (адьювантная терапия рака молочной железы доксорубицином/циклофосфамидом);
Очень низкий риск или отсутствие такового	Винкристин Метотрексат Фторурацил
Нет информации о риске	Таксаны Оксалиплатин Иринотекан Моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб) Ингибиторы тирозинкиназы (эрлотиниб, иматиниб)

Препубертатная матка является более уязвимой к воздействию облучения, чем после наступления месячных. Облучение в дозе 14 – 30 Грей может привести к дисфункции этого органа. Считается, что в первую очередь страдают процессы васкуляризации, и задерживается рост матки [25].

Таким образом, агрессивная химиотерапия и лучевая терапия повреждают репродуктивную систему у женщин на всех уровнях: гипоталамо-гипофизарной системы, яичников и на уровне матки. Для сохранения репродуктивной функции у женщин с онкологическими заболеваниями разработаны методики получения и криоконсервации ооцитов, эмбрионов и ткани яичника. С целью сохранения фертильности при лучевой терапии области малого таза в практике применяют транспозицию яичника из зоны облучения. При химиотерапии - гормональное подавление функции яичников.

ния был ниже (16,6%) [26]. Следует отметить, что максимальный рекомендованный возраст для криоконсервации овариальной ткани составляет 35-37 лет. Однако остается риск ретрансплантации опухолевой ткани. На сегодняшний день описан единственный подобный случай при лимфоме Ходжкина [10].

Применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ)

К фармакологическим методам защиты яичников во время проведения терапии рака относят снижение секреции гонадотропинов и цикличности функции яичников при помощи оральных контрацептивов или аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона. Методика применяется у женщин моложе 40 лет. Агонисты ГнРГ не вызывают серьезных побочных эффектов и могут даже уменьшать вызванные химиотерапией осложнения, такие как менометроррагия, поэтому их применение при проведении химиотерапии имеет клинически положительное воздействие [12].

Проведенные в период с 1966 по 2008 годы исследования 234 пациентов показали высокую эффективность комбинации химиотерапии с аГнРГ: всего 9% случаев преждевременного истощения яичников (из 234) против 59% случаев, когда применялась только химиотерапии (345 пациентов) [6].

В 2009-2010 гг. были опубликованы три мета-анализа, подтверждающие снижение отрицательного воздействия химиотерапии на яичники при использовании аГнРГ [7, 8, 13]. Clowse и соавторы (2009) показали, что аГнРГ эффективны для сохранения овариальной функции (Relative risk, RR=1,68), а группа ученых во главе с Ben-Ahron обнаружила, что применение аГнРГ достоверно снижает развитие аменореи (RR=0,26) [8, 13].

При использовании препаратов аГнРГ на первом этапе в гипофизе усиливается выработка лютеинизирующего и фолликул-стимулирующего гормонов, однако через некоторое время за счет высокой активности препаратов синтез естественных гормонов прекращается. Данный процесс может занимать несколько дней, поэтому инъекции аГнРГ следует начинать за неделю до химиотерапии. Если необходимо снизить эффект аГнРГ - применяются антагонисты ГнРГ по аналогичной аГнРГ схеме в течение 6 дней [29]. Воздействие аГнРГ должно продолжаться как минимум 1-2 недели после последнего цикла химиотерапии.

Одним из побочных действий аГнРГ является возникновение симптомов менопаузы. Показано, что лечение аГнРГ в течение 6 месяцев приводит к уменьшению костной массы тела [13]. Также существует теоретический риск уменьшения эффективности химиотерапии с использованием аГнРГ у пациентов с гормонозависимой формой рака молочных желез, однако на сегодняшний день нет опубликованных исследований в данной области.

Хирургическая транспозиция яичников

Перемещение яичников хирургическим путем рекомендуется при необходимости лучевой облучения тазовой области. Лучевая терапия в дозе 2 Грей приводит к потере 50% примордиальных

фолликулов [30]. Вероятность преждевременного истощения яичников у женщин 20 лет и старше при облучении дозой в 15 Грей практически 100% [32].

Во время лапароскопической операции яичник обычно перемещается кранио-латерально и фиксируется специальными клипсами для максимального удаления от зоны облучения [11]. В связи с тем, что данная процедура не исключает вероятность снижения овариальной функции, рекомендуется одновременно провести забор и криоконсервацию яичниковой ткани. Согласно опубликованным данным, успешность подобных операций достигает 85% у пациенток с регулярным менструальным циклом моложе 40 лет [9].

Среди недостатков методики описан неспецифический абдоминальный пост-операционный дискомфорт, являющийся результатом в большинстве случаев перитонеальной адгезии или воспаления. В группе 51 пациента после перемещения яичников в 9 случаях было необходимо дополнительное хирургическое вмешательство для уменьшения боли [4].

Многообразие репродуктивных технологий в настоящее время позволяет подобрать оптимальный способ сохранения способности к деторождению как одной из важнейших составляющих высокого качества жизни. В современной онкологии сохранение высокого качества жизни пациента, в том числе и фертильности, является такой же важной задачей, как и собственно излечение. Врачи должны быть подготовлены к обсуждению с онкологическими больными вопросов репродукции с разъяснением возможных последствий лечения и альтернативах сохранения фертильности вне зависимости от возраста и семейного положения пациентов в момент начала терапии.

Список литературы

1. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения РБ в 2011 году. – Уфа: Министерство здравоохранения РБ, Медицинский информационно-аналитический центр, 2012. – 152 с.
2. AbdelHafez F., Desai N., Abou-Setta A., Falcone T., Goldfarb J. Slow freezing, vitrification and ultrarapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis // *Reprod Biomed Online*. - 2010. – Vol. 20(2). – P. 209-222.
3. Al-Inany H., Abou-Setta A., Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review // *Reprod Biomed Online*., 2007. – Vol. 14. – P. 640-649.
4. Anderson B., LaPolla J., Turner D., Chapman G., Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer // *Gynecol Oncol*. - 1993. – Vol. 49. – P.206-214.
5. Andersen C., Rosendahl M., Byskov A., Loft A., Ottosen C., Dueholm M., Schmidt K., Andersen A., Ernst E. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/ thawed ovarian tissue // *Hum Reprod*. - 2008. – Vol. 23. – P. 2266-2272.
6. Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E (2008) GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data // *Hum Reprod Update*. - 2010. - Vol. 14. – P. 553-561.

7. Bedaiwy M., Abou-Setta A., Desai N., Hurd W., Starks D., El-Nashar S., Al-Inany H., Falcone T. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis // *Fertil Steril.* - 2010. - Vol. 95. - P. 906-914.
8. Ben-Aharon I., Gafer-Gvili A., Leibovici L., Stemmer S. Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Res Treat.* - 2010. - Vol. 122. - P. 803-811.
9. Bisharah M., Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure // *Am J Obstet Gynecol.* - 2003. - Vol. 188. - P. 367-370.
10. Bittinger S., Nazaretian S., Gook D., Parmar C., Harrup R., Stern C. Detection of Hodgkin lymphoma within ovary tissue // *Fertil Steril.* - 2010. - Vol. 95(2). - P. 3-6.
11. Bloemers M., Portelance L., Legler C., Renaud M., Tan S. Preservation of ovarian function by ovarian transposition prior to concurrent chemotherapy and pelvic radiation for cervical cancer. A case report and review of the literature // *Eur J Gynaecol Oncol.* - 2010. - Vol. 31. - P. 194-197.
12. Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy // *Hum Reprod Update.* - 2008. - Vol. 4. - P. 543-552.
13. Clowse M., Behera M., Anders C., Copland S., Coffman C., Leppert P., Bastian L. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis // *J Womens Health (Larchmt).* - 2009. - Vol. 18(3). - P. 311-319.
14. Cobo A., Kuwayama M., Perez S., Ruiz A., Pellicer A., Remohi J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method // *Fertil Steril.* - 2008. - Vol. 89. - P. 1657-1664.
15. Cobo A., Meseguer M., Remohi J., Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial // *Hum Reprod.* - 2010. - Vol. 25. - P. 2239-2246.
16. Cobo A., Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Fertil Steril.* - 2011. - Vol. 96(2). - P. 277-285.
17. Critchley H., Wallace H. Impact of cancer treatment on uterine function // *J Natl Cancer Inst Monogr.* - 2005. - Vol. 34. - P. 64-68.
18. Donnez J., Dolmans M., Demylle D., Jadoul P., Pirard C., Squifflet J., Martinez-Madrid B., van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // *Lancet.* - 2004. - Vol. 364(9443). - P. 1405-1410.
19. Donnez J., Martinez-Madrid B., Jadoul P., Van Langendonck A., Demylle D., Dolmans M. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update.* - 2006. - Vol. 12(5). - P. 519-535.
20. Hovatta O. Methods for cryopreservation of human ovarian tissue // *Reprod Biomed Online.* - 2005. - Vol. 10(6). - P. 729-734.
21. Isachenko V., Isachenko E., Weiss J., Todorov P., Kreienberg R. Cryobanking of human ovarian tissue for anti-cancer treatment: comparison of vitrification and conventional freezing // *Cryo Lett.* - 2009. - Vol. 30. - P. 449-454.
22. Larsen E., Müller J., Schmiegelow K., Rechnitzer C., Andersen A. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2003. - Vol. 88(11). - P. 5307-5314.
23. Lee S., Schover L., Partridge A., Patrizio P., Wallace W., Hagerty K., Beck L., Brennan L., Oktay K. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients // *J Clin Oncol.* - 2006. - Vol. 20. - №24(18). - P. 2917-2931.
24. Lo Presti A., Ruvolo G., Gancitano R., Cittadini E. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2004. - Vol. 5(113). - P. 33-40.
25. Meirou D., Biederman H., Anderson R., Wallace W. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction // *Clin Obstet Gyn.* - 2010. - Vol. 53(4). - P. 727-739.
26. Schmidt K., Rosendahl M., Ernst E., Loft A., Andersen A., Dueholm M., Ottosen C., Andersen C. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience // *Fertil Steril.* - 2011. - Vol. 5(2). - P. 695-701.
27. Shalet S. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function of patients // *Cancer Treat Rev.* - 1980. - Vol. 7(3). - P. 141-152.
28. von Wolff M., Donnez J., Hovatta O., Keros V., Maltaris T., Montag M., Salle B., Sonmezer M., Andersen C. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy—a technique in its infancy but already successful in fertility preservation // *Eur J Cancer.* - 2009. - Vol. 45. - P. 1547-1553.
29. von Wolff M., Kammerer U., Kollmann Z., Santi A., Dietl J., Frambach T. () Combination of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists with GnRH antagonists before chemotherapy reduce but do not completely prevent a follicle-stimulating hormone flare-up // *Fertil Steril.* - 2010. - Vol. 95(1). - P. 452-454.
30. Wallace W., Thomson A., Kelsey T. The radio-sensitivity of the human oocyte // *Hum Reprod.* - 2003. - Vol. 18. - P. 117-121.
31. Wallace W., Thomson A., Saran F., Kelsey T. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2005. - Vol. 62(3). - P. 738-744.
32. Wo J., Viswanathan A. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2009. - Vol. 73(5). - P. 1304-1312.
33. Zeilmak G., Alberda A., van Gent I. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos // *Fertil Steril.* - 1984. - Vol. 42. - P. 293-296.