

Влияние противоопухолевой терапии на репродуктивную систему, возможности сохранения женской фертильности

Н. Д. Карселадзе¹, Н. В. Орлова², Л. И. Ильенко², О. А. Тиганова^{2,3}, С. Ж. Данелян⁴, З. К. Хугаева⁵

¹ Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁵ ООО «Клиника „Национальное агентство клинической фармакологии и фармации (НАКФФ)“», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Влияние злокачественных новообразований и методов их лечения на репродуктивную функцию женщин является одной из значимых проблем онкогинекологии. Механизмы потери фолликулов яичников, вызванной химиотерапией, имеют свои особенности в зависимости от характеристик цитотоксического агента и действуют по-разному на различные популяции клеток яичника. Рассмотрено токсическое действие на фертильность основных групп противоопухолевых препаратов. Нарушение репродуктивной функции имеет негативные последствия для физического и психического здоровья женщины. Применение методов, снижающих воздействие цитотоксических агентов на яичник, позволяет предотвратить преждевременную недостаточность яичников, приводящую к бесплодию. В статье рассмотрены современные методы сохранения фертильности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Все онкологические больные репродуктивного возраста должны получать полное консультирование по вопросам онкофертильности как можно раньше, в процессе планирования лечения, независимо от типа и стадии заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные новообразования, химиотерапия, гонадотоксичность, фертильность, вспомогательные репродуктивные технологии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of antitumor therapy on the reproductive system, the possibility of preserving female fertility

N. D. Karseladze¹, N. V. Orlova², L. I. Ilyenko², O. A. Tiganova^{2,3}, S. Z. Danelyan⁴, Z. K. Khugaeva⁵

¹ Moscow Aviation Hub Airport Medical Center, Moscow region, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Dept, Moscow, Russia

⁴ Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Moscow Health Dept, Moscow, Russia

⁵ National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy (NAKFF). Medical Clinic, Moscow, Russia

SUMMARY

The influence of malignant neoplasms and their treatment methods on the reproductive function of women is one of the significant problems of oncogynecology. The mechanisms of ovarian follicle loss caused by chemotherapy have their own characteristics depending on the characteristics of the cytotoxic agent and act differently on different populations of ovarian cells. The toxic effect on fertility of the main groups of antitumor drugs is considered. Reproductive dysfunction has negative consequences for a woman's physical and mental health. The use of methods that reduce the effect of cytotoxic agents on the ovary helps to prevent premature ovarian insufficiency, leading to infertility. The article discusses modern methods of fertility preservation using assisted reproductive technologies. All cancer patients of reproductive age should receive full oncofertility counseling as early as possible, during the treatment planning process, regardless of the type and stage of the disease.

KEYWORDS: malignant neoplasms, chemotherapy, gonadotoxicity, fertility, assisted reproductive technologies.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Улучшение выживаемости при большинстве злокачественных новообразований (ЗНО) ставит перед здравоохранением проблему отдаленных осложнений противоопухолевого лечения. Наиболее распространенным ЗНО у взрослых женщин является рак молочной железы, поражающий каждую девятую женщину,

причем 25% этих женщин на момент постановки диагноза находятся в пременопаузе [1]. Влияние ЗНО и методов их лечения на репродуктивную функцию женщин является одной из значимых проблем онкогинекологии. Сохранение фертильности и возможность беременности – важный вопрос для молодых женщин.

Вероятность беременности у женщин после диагностики и лечения ЗНО снижается на 38%. Хирургический метод лечения ЗНО является наиболее радикальным и у многих больных приводит к 100% выздоровлению, однако удаление репродуктивных органов, как правило, приводит к невозможности беременности в будущем. При хорошо дифференцированных опухолях низкой степени злокачественности на ранних стадиях возможно проведение хирургических вмешательств, сохраняющих фертильность [2].

Лучевая терапия обладает прямым повреждающим действием на репродуктивные органы женщины, сопровождается дозозависимым повреждением гонад за счет разрушения примордиальных фолликулов. Лучевая терапия матки вызывает фиброз тканей, ограничение емкости матки, ограничение кровотока и нарушение роста матки во время беременности. Одним из методов, применяемых для уменьшения негативного воздействия радиации на репродуктивные органы, являются экранирование и транспозиция яичников за пределы поля облучения [3].

Преждевременная недостаточность яичников и бесплодие являются основными побочными эффектами химиотерапии (ХТ) у молодых пациенток с ЗНО. Решение вопросов фертильности у пациенток с ЗНО включает разработку и применение эффективных методов для защиты яичников от повреждений, вызванных ХТ, а также современные возможности беременности после гонадотоксического лечения [4]. Исследования показывают, что ХТ может влиять на различные клеточные компоненты яичника, вызывая быстрое истощение фолликулярного резерва яичника за счет пренатальной потери оогониев; потери и активации примордиальных фолликулов; фолликулярной атрезии; повреждения стромальных тканей и сосудистой сети во внешнем слое коры яичников; воспаления. Подавляющее большинство фолликулов на определенном этапе фазы роста становятся атретическими, а высокая скорость пролиферации

гранулезных клеток в растущих фолликулах делает их чувствительной мишенью для многих химиотерапевтических агентов. Ооциты имеют определяющее значение в раннем формировании организма. Важным условием является сохранение целостности хромосом и ДНК в ооцитах на протяжении всего репродуктивного возраста женщины. Количество ооцитов ограничено, и они чрезвычайно чувствительны к состоянию здоровья женщины, ее образу жизни, вредным привычкам, особенностям питания. Неблагоприятное воздействие ХТ может проявляться в повреждении ДНК [5]. Внутри фолликула яичника как ооциты, так и гранулезные клетки уязвимы к повреждениям, вызванным ХТ. Каждый класс противоопухолевых препаратов может иметь различный механизм действия на раковые клетки, конечным результатом которого является остановка цикла деления клеток (табл. 1) [6].

Среди ЗНО, сопровождающихся снижением репродуктивной функции при ХТ, наиболее широко распространены рак шейки матки и рак молочной железы. Лечение ЗНО у женщин включает введение широкого спектра классов препаратов: алкилирующие (бусульфан и др.); алкилирующие комплексы платины (цисплатин), антрациклины (доксорубин); таксаны (доцетаксел и др.); ингибиторы топоизомеразы (этопозид); алкалоиды барвинка (винкристин) и др. Три наиболее часто используемых препарата для лечения ЗНО у женщин – циклофосфамид, цисплатин и доксорубин. Наиболее выраженным повреждающим действием на яичники обладают алкилирующие препараты. Их применение сопровождается преждевременной недостаточностью яичников, гибелью и/или ускоренной активацией примордиальных фолликулов и усилением атрезии растущих фолликулов. Они также вызывают увеличение повреждения кровеносных сосудов и стромального отсека, усиливают воспаление. С самым высоким риском гонадотоксичности сопряжено применение алкилирующего агента циклофосфамида, который обычно назначается

Таблица 1
Классы ХТ, их действие и риск бесплодия (Bedeschi G., 2016)

Класс агента	Примеры	Механизм действия	Риск бесплодия
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид Мехлоретамин Хлорамбуцил Бусульфан Мелфалан	Активные метаболиты образуют поперечные связи с ДНК, что приводит к ингибированию синтеза и функции ДНК. Двухцепочечные разрывы ДНК и результирующая Р63-опосредованная апоптотическая смерть в примордиальных фолликулах человека	Высокий риск
Соединения на основе платины	Цисплатин Карбоплатин	Ковалентно связываются с ДНК, образуя внутри- и межцепочечные поперечные связи ДНК, что приводит к разрыву ДНК во время репликации. Это ингибирует транскрипцию, синтез и функцию ДНК. Специфическая токсичность не была выявлена в отношении примордиальных фолликулов человека	Средний риск
Антиметаболиты	Метотрексат 5-фторурацил Цитарабин	Ингибирование синтеза ДНК, РНК, тимидилата и пуринов. Отсутствуют повреждения ДНК в фолликулах человека, следовательно, не являются гонадотоксичными.	Низкий риск
Алкалоиды барвинка	Винкристин Винбластин	Ингибирование полимеризации тубулина и нарушение сборки микротрубочек во время митоза. Это останавливает митоз во время метафазы и приводит к гибели клеток. Отсутствие повреждений ДНК в фолликулах человека, следовательно, не является гонадотоксичными	Низкий риск
Антрациклиновые антибиотики	Даунорубин Блеомицин Адриамицин (доксорубин)	Подавление синтеза и функции ДНК, что мешает транскрипции ДНК. Ингибируют топоизомеразу II, что приводит к разрывам ДНК. Они также образуют токсичные бескислородные радикалы, которые вызывают разрывы цепей ДНК, тем самым подавляя синтез и функцию ДНК. Доксорубин индуцирует двухцепочечные разрывы ДНК, опосредованную Р63, апоптотическую гибель в примордиальных фолликулах человека	Низкий риск (кроме адриамицина: средний риск)

в рамках (нео)адьювантной химиотерапии рака молочной железы. Наиболее распространенная схема химиотерапии, используемая для лечения эпителиального рака яичников, включает комбинацию препарата платины (карбоплатина) и таксана (паклитаксела). Схемы химиотерапии с блеомицином, этопозидом, цисплатином часто используются для лечения неэпителиального рака яичников [7].

Изучение гонадотоксичности различных химиопрепаратов проводилось в многочисленных исследованиях. Chow E. J. et al. включили в исследование 10 938 выживших в течение 5 лет пациенток с диагностированным ЗНО до 21 года, группу контроля составили 3 949 братьев и сестер. Были проанализированы дозы 14 алкилирующих и аналогичных препаратов. Случаи наступившей беременности регистрировали в течение 10 лет. У выживших женщин только бусульфан (любая категория доз) и дозы ломустина, равные или превышающие 411 мг/м², были значительно связаны с отсутствием беременности. Циклофосфамид был связан с риском отсутствия беременности только при самых высоких дозах. Вероятность рождения живого здорового ребенка была аналогична результатам при наступлении беременности [8].

Yuksel A. et al. в своем исследовании оценили цитотоксичность трех классов химиотерапевтических противоопухолевых препаратов (циклофосфамид, цисплатин и гемцитабин), механизмы действия и гонадотоксический потенциал которых различны. Цисплатин является членом семейства соединений на основе платины. Цисплатин как алкилирующий агент вызывал цитотоксические эффекты, аналогичные циклофосфамиду. Напротив, антимиетаболитный противораковый препарат гемцитабин избирательно воздействовал на преантральные/антральные фолликулы. Примордиальные фолликулы были сохранены [9]. Механизмы воздействия цисплатина на репродуктивную функцию изучались *in vivo*. Введение цисплатина в яичники новорожденных мышей вызывало накопление Abl и TAr63-α в ооците, что приводило к его гибели [10].

Антрациклиновый антибиотик доксорубин представляет собой широко используемый химиотерапевтический агент. В зависимости от возраста женщины на момент воздействия доксорубина риск аменореи после лечения составляет от 7 до 80 %. Исследование на мышах с введением в яичник доксорубина сопровождалось снижением овуляции и уменьшением размера яичников, что, вероятно, было вызвано острым повреждением яичников. Через неделю после лечения наблюдалось резкое снижение частоты овуляций с последующим частичным восстановлением через месяц. Применение доксорубина сопровождается уменьшением объема крови в яичниках и сужением мелких сосудов, что было продемонстрировано как в экспериментах на мышах, так и в исследованиях с участием женщин [11].

Антимиетаболитные противораковые препараты, такие как метотрексат, гемцитабин и 5-фторурацил, специфичны для S-фазы клеточного цикла (синтез ДНК) и обычно вызывают более мягкую токсичность для яичников, чем циклофосфамид и цисплатин. Результаты клинических

исследований демонстрируют более низкие показатели аменореи у женщин, получающих схемы на основе антимиетаболитов, по сравнению с теми, кто лечился по протоколам, содержащим алкилирующий препарат или соединение платины [9].

Таксаны являются противоопухолевыми препаратами широкого спектра действия. Применяются при лечении ЗНО молочной железы, яичников, легких, мочевого пузыря и других типов солидных опухолей. Среди таксанов выделяют три группы: паклитаксел; синтетические производные паклитаксела (доцетаксел и кабацитаксел); паклитаксел, связанный с альбумином в наночастицах. Применение таксанов, как в монотерапии, так и в комбинированной ХТ, сопровождается выраженной токсичностью для яичников. В исследованиях на мышах лечение высокой дозой паклитаксела (7,5 мг/кг) приводило к истощению первичного фолликулярного резерва [12].

Современные подходы к лечению ЗНО, как правило, строятся на применении комбинации лекарственных препаратов. Jasirwan S. F. et al. оценивали токсическое действие комбинированной ХТ на репродуктивную функцию по уровню антимюллера гормона через 3 месяца лечения. Многофакторный анализ показал, что возраст и общая кумулятивная доза ХТ были основными факторами, способствующими снижению у 83,3 % пациенток уровня антимюллера гормона и развитию аменореи. Не только комбинированная ХТ, но и химиолучевая терапия наряду с повышением эффективности обладает увеличением токсического действия на репродуктивную систему [13].

Токсическое действие ХТ на репродуктивную функцию может проявиться во время лечения или сразу после него, а может развиться в отдаленном периоде. Непосредственный токсический эффект связан с гибелью растущей популяции фолликулов, возникающей под действием ХТ, что приводит к временной аменорее. Если после прекращения ХТ в пуле покоя остается достаточное количество примордиальных фолликулов, то популяция растущих фолликулов будет пополняться и менструации возобновятся. Развитие недостаточности яичников в позднем периоде после ХТ обусловлено, как правило, потерей пула примордиальных фолликулов, что приводит к преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузе [14].

В апреле 2015 года в г. Генуя (Италия) состоялся семинар на тему «Рак и сохранение фертильности». На основе представленных на семинаре данных, а также опыта приглашенных докладчиков были подготовлены десять рекомендаций по рискам противоопухолевого лечения и методам сохранения репродуктивной функции. Риски бесплодия, связанные с использованием основных противоопухолевых методов лечения, сформулированные в «Рекомендациях Американского общества клинической онкологии по сохранению фертильности у онкологических больных», сохранили свою актуальность (табл. 2) [15, 16].

В связи с широким применением эффективных противоопухолевых препаратов перед врачами-онкологами, химиотерапевтами, гинекологами, репродуктологами

Таблица 2
Риски бесплодия у женщин, получающих химиотерапию и лучевую терапию (American Society of Clinical Oncology, American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients, 2006)

Степень риска	Лечение рака
Высокий риск (> 80%)	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с циклофосфамидом/облучением всего тела или циклофосфамидом/бусульфаном
	Внешнее лучевое облучение поля, включающего яичники
Средний риск	CMF, CEF, CAF × 6 циклов у женщин 40 лет и старше (адьювантная терапия рака молочной железы с комбинацией циклофосфамида, метотрексата, фторурацила, доксорубицина, эпирубицина)
	BEACOPP, CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин 30–39 лет (адьювантная терапия рака молочной железы с комбинацией циклофосфамида, метотрексата, фторурацила, доксорубицина, эпирубицина)
Низкий риск (<20%)	AC × 4 у женщин в возрасте 40 лет и старше (адьювантная терапия рака молочной железы доксорубицином/циклофосфамидом)
	ABVD (доксорубин/блеомицин/винбластин/доскарбазин)
	CHOP × 4–6 циклов (циклофосфамид/доксорубин/винкристин/преднизолон)
	ЦВП (циклофосфамид/винкристин/преднизолон)
	Терапия ОМЛ (антрациклин/цитарабин)
	ОЛЛ-терапия (мультиагентная)
Очень низкий риск или его отсутствие	CMF, CEF, CAF × 6 циклов у женщин младше 30 лет (адьювантная терапия рака молочной железы с комбинацией циклофосфамида, метотрексата, фторурацила, доксорубицина, эпирубицина)
	AC × 4 у женщин моложе 40 лет (адьювантная терапия рака молочной железы доксорубицином/циклофосфамидом)
Неизвестный риск (примеры)	ABVD в женских <32 лет Винкристин
	Метотрексат
	Фторурацил
	Таксаны
	Оксалиплатин
	Иринотекан
	Моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб)
	Ингибиторы тирозинкиназы (эрлотиниб, иматиниб)

встает задача сохранения фертильности. Одна из самых авторитетных в мире организаций, занимающихся проблемами репродукции, – Европейское общество специалистов по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) в 2020 году подготовило «Руководство по сохранению женской фертильности», содержащее 78 рекомендаций, основное внимание которых направлено на женщин постпубертатного возраста с диагнозом ЗНО, проходящих гонадотоксичное лечение. Важной рекомендацией является предоставление максимально полной информации женщинам, которым планируется

проведение противоопухолевой терапии, потенциально приводящей к бесплодию. Клиницисты должны предоставлять информацию относительно влияния ЗНО на репродуктивную функцию, влияния ЗНО на фертильность, вариантах сохранения фертильности. С женщиной должны быть обсуждены вопросы, связанные с криоконсервацией: возможности лечения бесплодия; возможности беременности после гонадотоксического лечения, варианты деторождения. Подросткам следует предоставлять информацию и консультации с учетом возраста. Женщины могут находиться в состоянии выраженного стресса, поэтому им может потребоваться помощь в принятии решения, в т. ч. психологическая [17]. Женщинам с явной преждевременной недостаточностью яичников планирование сохранения фертильности не рекомендуется. Для оценки индивидуального риска гонадотоксичности следует учитывать характеристики предлагаемого лечения, состояние пациента и характер ЗНО. Для прогнозирования высокого и низкого ответа на стимуляцию яичников рекомендуется использовать подсчет антральных фолликулов или антимюллеров гормон вместо других тестов овариального резерва. Оценка функции яичников до лечения, в частности по уровням антимюллерова гормона, у женщин в пременопаузе с диагнозом рак молочной железы или гематологических злокачественных опухолей рекомендуется для прогнозирования восстановления функции яичников после лечения. При оценке риска преждевременной недостаточности яичников после лечения следует принимать во внимание возраст женщины, предполагаемый тип и дозу гонадотоксического лечения, а также уровни антимюллерова гормона до начала лечения. Тестирование овариального резерва перед лечением можно проводить у женщин с другими ЗНО, поскольку тестирование может иметь высокую актуальность при ЗНО молочной железы и онкогематологических заболеваниях [18].

Фертильность сохраняют с помощью нескольких процедур, включая криоконсервацию ооцитов, эмбрионов или ткани яичников, а также потенциально медицинских и хирургических методов защиты. Защита яичников от последствий лечения является идеальным подходом. Варианты защиты включают агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (в основном исследованы у женщин с раком молочной железы) и транспозицию яичников у женщин, которым назначена лучевая терапия органов малого таза. Временная супрессия яичников агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона во время ХТ является эффективным, безопасным, доступным методом снижения вероятности преждевременной недостаточности яичников, вызванной противоопухолевой терапией, и потенциально улучшающим будущую фертильность у пациенток в пременопаузе с ранним раком молочной железы [19].

Криоконсервация эмбрионов является еще более широкодоступной и давно устоявшейся частью вспомогательной репродукции. Вариант криоконсервации ткани яичников может являться самостоятельным предпочтением пациентки, либо его выбирают в случае

недостаточности времени для стимуляции яичников. Также можно рассмотреть возможность созревания ооцитов *in vitro*, а в некоторых случаях может существовать возможность комбинирования различных подходов. Женщины, рассматривающие возможность криоконсервации ооцитов, должны быть полностью информированы как о преимуществах этого метода, так и о рисках, затратах, возможных долгосрочных последствиях, в т. ч. со стороны физического и психического здоровья, вероятности рождения ребенка. Следует доводить до сведения женщин, что показатели успеха после криоконсервации эмбрионов на момент постановки диагноза ЗНО могут быть ниже, чем у женщин без ЗНО [20, 21].

Masciangelo R. et al. отметили, что реимплантация криоконсервированной ткани яичников больных лейкемией небезопасна. В то же время результаты исследований криоконсервированной ткани яичников при других формах рака, таких как лимфома Ходжкина, являются достаточно успешными [22]. Перед использованием сохраненного материала следует тщательно оценить его пригодность для беременности с учетом проведенного лечения, возраста пациентки и сроков после лечения. Перед попыткой забеременеть рекомендуется сделать перерыв не менее одного года после завершения ХТ, чтобы снизить риск осложнений беременности. По данным исследований, женщины, зачавшие в срок менее одного года после начала ХТ по поводу любого ЗНО, имели более высокий риск преждевременных родов, чем женщины без ЗНО [23]. Для расширения спектра вариантов сохранения фертильности постоянно разрабатываются инновационные технологии, такие как трансплантация всего яичника после криоконсервации; процедуры по оптимизации использования пересаженной ткани коры яичника, активация яйцеклеток *in vitro*; уменьшения ишемии путем стимулирования реваскуляризации; методы устранения остаточных злокачественных клеток; способы трансплантации фолликулов, выделенных из ткани коры яичника, в качестве биопротезов яичников; способы трансплантации изолированных клеток в оставшийся облученный или подвергшийся гонадотоксичности яичник. Другое направление исследований сосредоточено на технологиях, не предполагающих трансплантацию, таких как созревание *in vitro* ооцитов из культивированной ткани коры яичника; созревание *in vitro* ооцитов из примордиальных фолликулов, выделенных из ткани коры яичника; использование созревших *in vitro* ооцитов из клеток, выделенных из яичника. Кроме того, проводятся исследования по использованию созревших *in vitro* ооцитов из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (гаметогенез *in vitro*) или из мезенхимальных стромальных клеток [17].

Фертильность при токсичности химиотерапии для яичников может сохранить временное подавление яичников, достигаемое путем введения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона. Препараты назначают за 7–10 дней до начала системного гонадотоксического лечения и продолжают до окончания последнего цикла ХТ.

Назначение агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в качестве метода предотвращения гонадотоксического эффекта ХТ включено в рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2018 года. Метод рекомендован для назначения пациенткам в пременопаузе для снижения вероятности развития недостаточности яичников. Введение агониста гонадотропин-рилизинг-гормона препятствует ускоренному рекрутированию фолликулов, вызванному ХТ, путем десенсибилизации рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона в гипофизе, предотвращает повышение уровня фолликулостимулирующего гормона, несмотря на низкие концентрации эстрогена и ингибина. Фолликулы, находящиеся в фазе покоя, менее уязвимы к гонадотоксичности, вызванной ХТ. Гонады также содержат рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона. Активация рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона яичников может уменьшить апоптоз [5].

Lambertini M. et al. на основе проведенного метаанализа 12 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 1231 пациента с раком молочной железы, пришли к выводу, что временное подавление яичников с помощью введения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона у молодых пациенток с раком молочной железы связано со снижением риска преждевременной недостаточности яичников, вызванной ХТ, что увеличивает частоту наступления беременности и снижает риск негативных последствий [24]. В то же время другое исследование, проведенное Demeestere I. et al. и включившее 129 пациенток с лимфомой, не подтвердило эффект агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона у молодых пациенток с лимфомой. За более чем пятилетний период наблюдения беременность наступила у 53 % женщин в группе с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона, что незначительно отличалось от частоты беременностей в контрольной группе, которая составила 43 % ($p=0,467$) [25].

Рекомендации 2018 года «Сохранение фертильности у онкологических больных: обновление клинических рекомендаций ASCO» констатируют, что существуют противоречивые данные об эффективности применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и других средств подавления яичников для сохранения фертильности. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона не следует применять вместо проверенных методов сохранения фертильности. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона могут быть предложены в случаях, когда проверенные методы сохранения фертильности невозможны [26].

Неоднозначность эффекта применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для сохранения репродуктивной функции приводит к поиску альтернативных методов защиты. Применение инкапсуляции средств доставки лекарств увеличивает терапевтический индекс цитотоксических препаратов за счет продления периода их полураспада в сыворотке и увеличения накопления в опухоли, а также сопровождается снижением системной токсичности. Сравнение эффективности и безопасности применения As_2O_3 , инкапсулированного в липосомальные

везикулы, со свободным As_2O_3 *in vitro* и *in vivo*, с использованием клеток ЗНО молочной железы и мышшиной модели, продемонстрировало противоопухолевую эффективность наночастиц триоксида мышьяка (As_2O_3), связанную со снижением плазменного клиренса и повышенным накоплением мышьяка в опухоли. Яичники мышшей, обработанные наночастицами As_2O_3 , показали значительно меньшее поглощение мышьяка, имели более высокие показатели выживаемости и роста фолликулов по сравнению с яичниками мышшей, обработанных свободным As_2O_3 . Исследователи сделали вывод, что инкапсулирование цитотоксических агентов в наночастицы приводит к снижению токсичности, включая фертоксичность [27].

В настоящее время активно проводятся исследования новых протекторных средств, таких как иматиниб, сфингозин-1-фосфатаза, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гормон тамоксифен и др., для защиты яйцеклеток от гонадотоксического лечения, которые *in vitro* и *in vivo* демонстрируют определенный перспективный потенциал [28].

Проведенная оценка организации консультирования женщин с ЗНО по вопросам сохранения фертильности показала недостаточную осведомленность врачей о существующих репродуктивных технологиях и низкий охват пациенток консультированием перед планируемым лечением. Опрос детских онкологов, проведенный Köhler T. S. et al., показал: 74 % осведомлены о криоконсервации тканей яичников, 36 % знакомы с экстренным ЭКО, 55 % знают об ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection). 85 % врачей сообщили, что и пациенты, и их родители спрашивают о потенциальных угрозах фертильности, связанных с лечением рака; 99 % считали, что всем пациентам пубертатного возраста следует рассказать о потенциальном влиянии медикаментозной и лучевой терапии на репродуктивное здоровье до начала лечения; 73 % респондентов согласились с тем, что все женщины пубертатного возраста должны быть направлены к специалисту по сохранению фертильности перед началом лечения рака. В то же время только 23 % респондентов на практике направляли пациентов на консультацию до проведения ХТ [29]. В содействии научному обмену между странами по вопросам сохранения фертильности у онкологических больных принимают участие ряд международных организаций и сетей: Международная сеть по раку, бесплодию и беременности, реестр «Рак во время беременности», Европейское общество гинекологической онкологии по сохранению фертильности, сеть FertiPROTEKT, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии, Американское общество репродуктивной медицины, Американское общество клинической онкологии, Американский консорциум по онкофертильности, Правительственное агентство по вспомогательной репродукции человека Канады, Бразильский консорциум по вопросам онкофертильности и др. Аналогичные общества и сети по сохранению фертильности у онкологических больных функционируют в Корее, Китае, Японии, Австралии. Работа международных организаций включает создание

реестров, генерирует научные исследования, разрабатывает национальные рекомендации, способствует распространению знаний об онкофертильности среди медицинских работников и пациентов [30]

В Российской Федерации использование вспомогательных репродуктивных технологий регламентируется Приказом Минздрава России от 31.07.2020 N 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». В приказе подтверждено право онкологических больных на сохранение фертильности перед ХТ или лучевой терапией, рекомендовано хранение половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов по желанию пациента, в том числе в случае «отложенного материнства», а также создание банка биологического материала [31]. В клинических рекомендациях, посвященных вспомогательным репродуктивным технологиям, выявление или наличие в анамнезе онкологической патологии является показанием для консультации у репродуктолога, который должен дать заключение о возможности проведения вспомогательных репродуктивных технологий [32]. Применение современных репродуктивных технологий отражено в протоколах лечения женского бесплодия [33].

Заключение

Механизмы потери фолликулов яичников, вызванной химиотерапией, имеют свои особенности в зависимости от характеристик цитотоксического агента и действуют по-разному на различные популяции клеток яичника. Нарушение репродуктивной функции имеет негативные последствия для физического и психического здоровья женщины. Необходимо применение методов, снижающих воздействие цитотоксических агентов на яичник, что позволит предотвратить множество эндокринных эффектов преждевременной недостаточности яичников, помимо бесплодия. Женщины перед проведением противоопухолевого лечения должны быть проинформированы о негативных последствиях для репродуктивной функции, а также о методах сохранения фертильности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Список литературы / References

1. Stearns V, Schneider B, Henry NL, Hayes DF, Flockhart DA. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nat. Rev. Cancer*. 2006; 6: 886–893.
2. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer. Manag. Res.* 2014 Mar 4; 6: 105–17. DOI: 10.2147/CMAR.S32380
3. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum. Reprod. Update*. 2001 Nov-Dec; 7 (6): 535–43. DOI: 10.1093/humupd/7.6.535.
4. Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace WH. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jul; 3 (7): 556–67. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00039-X
5. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, Klinger FG. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum. Reprod. Update*. 2019 Nov 5; 25 (6): 673–693. DOI: 10.1093/humupd/dmz027
6. Bedoschi G, Navarra PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol*. 2016 Oct; 12 (20): 2333–44. DOI: 10.2217/fo-2016-0176
7. Caretto M, Simoncini T. The need to reduce gonadotoxicity! fertility reserve after chemotherapy for gynaecological cancer. *Gynecol. Endocrinol*. 2021 Jun; 37 (6): 481–482. DOI: 10.1080/09513590.2021.1929153

8. Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, Oeffinger KC, Sklar CA, Donaldson SS et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2016 May; 17 (5): 567–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00086-3
9. Yuksel A, Bildik G, Senbabaoglu F, Akin N, Arvas M, Unal F. et al. The magnitude of gonadotoxicity of chemotherapy drugs on ovarian follicles and granulosa cells varies depending upon the category of the drugs and the type of granulosa cells. *Hum Reprod.* 2015 Dec; 30 (12): 2926–35. DOI: 10.1093/humrep/dev256
10. Gonfloni S, Di Tella L, Caldarola S, Cannata SM, Klinger FG, Di Bartolomeo C, Mattei M et al. Inhibition of the c-Abl-TAp63 pathway protects mouse oocytes from chemotherapy-induced death. *Nat Med.* 2009 Oct; 15 (10): 1179–85. DOI: 10.1038/nm.2033
11. Ben-Aharon I, Bar-Joseph H, Tzarfaty G, Kuchinsky L, Rizel S, Stemmer SM, Shaigi R. Doxorubicin-induced ovarian toxicity. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010 Mar 4; 8: 20. DOI: 10.1186/1477-7827-8-20
12. Wu C, Wu T, Chen D, Wei S, Tang W, Xue L et al. The effects and mechanism of taxanes on chemotherapy-associated ovarian damage: A review of current evidence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Nov 24; 13: 1025018. DOI: 10.3389/fendo.2022.1025018
13. Jasriwan S.F. Gonadotoxic Effect of Combined Chemotherapy on Anti-Müllerian Hormone (AMH) Level in Non-Gynecological Cancer Patients in Reproductive Age. *Indones J. Obstet and Gynecol.* 2010 July 34; 3: 119–124. DOI: <https://inajog.com/index.php/journal/article/view/253>
14. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum. Reprod. Update.* 2012 Sep-Oct; 18 (5): 525–35. DOI: 10.1093/humupd/dms022
15. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016 Jan 4; 14: 1. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7
16. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerly K, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006 Jun 20; 24 (18): 2917–31. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5888
17. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum. Reprod. Open.* 2020 Nov 14; 2020 (4): hoaa052. DOI: 10.1093/hropen/hoaa052
18. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pre-treatment anti-Müllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil. Steril.* 2013 Feb; 99 (2): 477–83. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.039
19. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Laibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J. Clin. Oncol.* 2018 Jul 1; 36 (19): 1981–1990. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.0858
20. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum. Reprod.* 2018 Dec 1; 33 (12): 2222–2231. DOI: 10.1093/humrep/dey321
21. Rodríguez-Wallberg KA, Waterstone M, Anastácio A. Ice age: Cryopreservation in assisted reproduction – An update. *Reprod. Biol.* 2019 Jun; 19 (2): 119–126. DOI: 10.1016/j.repbio.2019.04.002
22. Masciangelo R, Bosisio C, Donnez J, Amorim CA, Dolmans MM. Safety of ovarian tissue transplantation in patients with borderline ovarian tumors. *Hum. Reprod.* 2018 Feb 1; 33 (2): 212–219. DOI: 10.1093/humrep/dex352
23. Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, Howards PP. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer.* 2018 Nov 15; 124 (22): 4401–4407. DOI: 10.1002/cncr.31732. Epub 2018 Nov 7
24. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA Jr, Ugolini D, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol.* 2015 Dec; 26 (12): 2408–19. DOI: 10.1093/annonc/mdv374
25. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J. Clin. Oncol.* 2016 Aug 1; 34 (22): 2568–74. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.8864
26. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2018 Jul 1; 36 (19): 1994–2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29620997
27. Ahn RW, Barrett SL, Raja MR, Jozefik JK, Spaho L, Chen H et al. Nano-encapsulation of arsenic trioxide enhances efficacy against murine lymphoma model while minimizing its impact on ovarian reserve in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e58491. DOI: 10.1371/journal.pone.0058491
28. Roness H, Kashi O, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage. *Fertil. Steril.* 2016 Jan; 105 (1): 20–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.043
29. Köhler TS, Kondapalli LA, Shah A, Chan S, Woodruff TK, Brannigan RE. Results from the survey for preservation of adolescent reproduction (SPARE) study: gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer. *J. Assis. Reprod. Genet.* 2011 Mar; 28 (3): 269–77. DOI: 10.1007/s10815-010-9504-6
30. Melan K, Amant F, Veronique-Baudin J, Joachim C, Janky E. Fertility preservation healthcare circuit and networks in cancer patients worldwide: what are the issues? *BMC Cancer.* 2018 Feb 17; 18 (1): 192. DOI: 10.1186/s12885-018-4046-x
31. Порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий, протоколов и ограничений к их применению. Приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. N 803н. Часть 3, пункт 31–34.
The procedure for the use of assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions to their use. Appendix No. 1 to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 31, 2020 No. 803n. Part 3, paragraph 31–34. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/174676088>
32. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 15 февраля 2019 г. N 15–4/И/2–1217 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация». Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 15, 2019 No. 15–4/И/2–1217 On the direction of clinical recommendations (treatment protocol) «Assisted reproductive technologies and artificial insemination» <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72113052>
33. Письмо Минздрава РФ от 05.03.2019 N 15–4/И/2–1913 – О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)». Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 05.03.2019 No. 15–4/И/2–1913 – On the direction of clinical recommendations (treatment protocol) «Female infertility (modern approaches to diagnosis and treatment)» https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_322996

Статья поступила / Received 20.03.24
Получена после рецензирования / Revised 25.03.24
Принята в печать / Accepted 28.03.24

Сведения об авторах

Карселадзе Наталья Джимшерова, к.м.н., врач-терапевт¹.

E-mail: karseladze@yandex.ru ORCID: 0000-0001-8124-109X

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета². E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Ильенко Лидия Ивановна, д.м.н., проф., декан педиатрического факультета, зав. кафедрой госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета². E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8375-4569

Тиганова Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета¹, врач детский онколог-гематолог^{2, 3}. E-mail: svudy@yandex.ru. SPIN-код: 8929–9020. ORCID: 0000-0002-7833-935X

Данелян Соня Жоровна, к.м.н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи⁴. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8594-6406

Хугаева Залина Константиновна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, онколог⁵. E-mail: zalina-khugaeva@mail.ru

¹ Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁵ ООО «Клиника „Национальное агентство клинической фармакологии и фармации (НАКФФ)“», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Наталья Васильевна. E-mail: vrach315@yandex.ru

Для цитирования: Карселадзе Н.Д., Орлова Н.В., Ильенко Л.И., Тиганова О.А., Данелян С.Ж., Хугаева З.К. Влияние противоопухолевой терапии на репродуктивную систему, возможности сохранения женской фертильности. *Медицинский алфавит.* 2024; (8): 41–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-8-41-47>

About authors

Karseladze Natalia D., PhD Med, general practitioner¹. E-mail: karseladze@yandex.ru.

ORCID: 0000-0001-8124-109X

Orlova Natalia V., DM Sci (habil.), professor at Dept of faculty therapy².

E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Ilyenko Lydia I., DM Sci (habil.), professor, Dean of the Faculty of Pediatrics, head of the Dept of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatric².

E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8375-4569

Tiganova Olga A., PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Pediatrics of Faculty of Pediatrics¹, pediatric oncologist-hematologist^{2, 3}. E-mail: svudy@yandex.ru. SPIN code: 8929–9020. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7833-935X>

Danelyan Sonya Zh., PhD Med, deputy chief physician for Obstetric and Gynecological Care⁴. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8594-6406

Khugaeva Zalina K., PhD Med, obstetrician-gynecologist, oncologist⁵. E-mail: zalina-khugaeva@mail.ru

¹ Moscow Aviation Hub Airport Medical Center, Moscow region, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Dept, Moscow, Russia

⁴ Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Komunarka» of the Moscow Health Dept, Moscow, Russia

⁵ National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy (NAKFF), Medical Clinic, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Natalia V. E-mail: vrach315@yandex.ru

For citation: Karseladze N.D., Orlova N.V., Ilyenko L.I., Tiganova O.A., Danelyan S.Z., Khugaeva Z.K. The effect of antitumor therapy on the reproductive system, the possibility of preserving female fertility. *Medical alphabet.* 2024; (8): 41–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-8-41-47>

