

На правах рукописи

АНТУХ

Ирина Евгеньевна

**ВЛИЯНИЕ ГОНАДОТОКСИЧНОЙ ТЕРАПИИ НА
РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ И ТАКТИКА СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Назаренко Татьяна Алексеевна
Хохлова Светлана Викторовна

Официальные оппоненты:

Краснопольская Ксения Владиславовна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Гуторов Сергей Львович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Ведущая организация:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» Минобрнауки России

Защита состоится «21» марта 2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Antuh%20IE-disser.pdf?1636775307>

Автореферат разослан «__» ____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения РФ за 2020 г. [Каприн А.Д., 2020], число новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО), регистрируемых за год, только в России достигает 556 036. Столь высокая частота в большой степени обусловлена непрекращающимся развитием диагностических методов; одновременно происходит повышение эффективности лечебных и профилактических воздействий. Ввиду этого возрастает выживаемость пациентов [Siegel R.L., 2020] и улучшается их качество жизни.

Согласно некоторым статистическим данным [Siegel R.L., 2020], наибольшая часть онкологических заболеваний регистрируется в репродуктивном возрасте. Возраст наступления первой беременности растёт; в странах с высоким уровнем технического прогресса для женщин открываются новые возможности социально-личностного роста и наблюдается тенденция к откладыванию деторождения на поздний репродуктивный возраст.

Социальное исследование, проведённое Ruggeri M, Pagan E, Bagnardi V, et al. [Ruggeri M. et al. 2019] показывает, что около 64% женщин репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями озабочены возникшей на фоне предстоящего лечения угрозой бесплодия, и до 15% решают по этим причинам отказаться от назначенного лечения. Среди женщин, которым показано проведение гонадотоксичной терапии, 54% ещё не реализовали репродуктивную функцию. Распространённость онкологических заболеваний среди женщин, не имевших беременностей, свидетельствует о высокой актуальности вопроса сохранения их репродуктивной функции.

Развитие вспомогательных репродуктивных технологий повысило шанс пациентов с ЗНО в анамнезе на реализацию репродуктивной функции и дало возможность сохранить генетический материал в молодом возрасте, до проведения лечения. Сотрудничество специалистов в сфере онкологии и репродукции побудило формирование нового направления в медицине – онкофертильности. Если ранее фертильности пациентов придавалось малое значение, в настоящее время

информированность о влиянии лечения ЗНО на состояние половой системы и о долгосрочных последствиях возрастает, что позволяет пациентам делать осознанный выбор.

Степень разработанности темы исследования

Направление сохранения репродуктивной функции у пациентов с онкологическими заболеваниями активно развивается с 2018 года. Во многих странах сформулированы клинические рекомендации, касающиеся основных показаний и возможностей сохранения репродуктивной функции. В большинстве рекомендаций основным доказанно эффективным методом, рекомендуемым для применения, называется криоконсервация репродуктивного материала. Тем не менее, на настоящий момент отсутствуют единые алгоритмы принятия решений для применения того или иного метода в зависимости от индивидуальных характеристик пациентов. До сих пор нет консолидированного мнения об эффективности и необходимости применения медикаментозных методов защиты яичников ввиду неоднозначных данных, не разработано показаний к их применению.

Цель исследования

Разработать принципы сохранения репродуктивной функции онкологических больных на основании оценки влияния гонадотоксичной противоопухолевой терапии на овариальный резерв пациенток.

Задачи исследования

1. Изучить состояние овариального резерва и репродуктивной функции онкологических больных, перенесших противоопухолевую полихимиотерапию в сравнении с исходными данными пациенток до лечения.
2. Установить долю пациенток, восстановивших функцию яичников после проведения полихимиотерапии и определить клиничко-лабораторные параметры, прогнозирующие восстановление или потерю репродуктивной функции.
3. Изучить воздействие противоопухолевой химиотерапии на репродуктивную функцию и оценить овариальный резерв пролеченных пациенток в зависимости от их возраста и исходного овариального резерва.
4. Оценить состояние овариального резерва у пациенток репрезентативных

возрастных групп, прошедших химиотерапевтическое лечение с предварительной защитой яичников и без таковой.

5. Создать прогностическую временную модель снижения и потери репродуктивной функции у пациенток, прошедших химиотерапевтическое лечение.
6. Разработать методы сохранения репродуктивной функции онкологических больных в зависимости от исходного состояния овариального резерва и гонадотоксичности предстоящей терапии.

Научная новизна

Изучение состояние репродуктивной функции пациенток с гематологическими формами рака позволили определить процент женщин, у которых репродуктивная функция после завершения лечения восстанавливается. Определены прогностические критерии восстановления или потери репродуктивной функции после лечения онкологического заболевания. Ими явились: возраст пациентки, состояние овариального резерва до начала лечения, длительность и токсичность проводимой химиотерапии. Показано, что использование медикаментозной защиты яичников во время проведения химиотерапевтического лечения не способствует сохранению овариального резерва. Установлено снижение овариального резерва после лечения даже в случаях восстановления менструальной функции, прогностически определена скорость потери резерва яичников с течением времени. Выявлено, что при раке молочной железы (РМЖ) гонадотоксичность химиотерапии и длительность последующего гормонального лечения приводят к потере или снижению репродуктивной функции у более чем 70% женщин. Данные проведенного исследования обосновали тактику ведения онкологических больных, способствующую сохранению их репродуктивной функции.

Практическая значимость

Разработан и внедрён в клиническую практику алгоритм дифференцированного подхода к сохранению репродуктивной функции и репродуктивного материала для отсроченного деторождения у молодых пациенток с онкологическими заболеваниями до и после химиотерапевтического лечения.

Методология и методы исследования

Настоящая работа выполнена в научно-клиническом отделении вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена-старшего (заведующий - д.м.н., проф. Т.А. Назаренко) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Г.Т. Сухих), где в период с сентября 2019 по июнь 2022 гг. обследовано 409 женщин, обратившихся для оценки фертильности и/или проведения медикаментозной защиты функции яичников перед химиотерапевтическим лечением.

Положения, выносимые на защиту

1. Восстановление овуляторного менструального цикла после завершения полихимиотерапии происходит в среднем через 2,4 месяца у 79,68% женщин с лимфомами Ходжкина, и через 2,3 месяца у 75% женщин с неходжкинскими лимфомами, при этом 60,32% женщин, планирующих беременность, забеременели, 46,56% родили здоровых детей. Факторами, прогнозирующими восстановление менструальной и репродуктивной функции, явились: возраст женщин моложе 28,5 лет, высокие показатели овариального резерва (АМГ более 2,45 нг/мл), умеренная гонадотоксичность полихимиотерапии. Высокодозная полихимиотерапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток приводит к потере функции яичников у всех больных.

2. Применение медикаментозной защиты яичников во время проведения полихимиотерапии не продемонстрировало эффективности: менструальный цикл восстановился у 48 из 58 (82,76%) пациенток, применявших защиту яичников, и у 146 из 189 (77,25%) пациенток без таковой, соответственно, резкое снижение и потеря функции яичников произошли у 10 (17,24%) пациенток с защитой яичников и у 43 (22,75%) пациенток без защиты.

3. После проведенной полихимиотерапии овариальный резерв снижается даже при восстановлении менструальной и репродуктивной функции, временная динамика скорости снижения резерва позволяет прогнозировать резкое снижение и потерю репродуктивной функции в течение 2-7 лет, что делает необходимым производить предварительную криоконсервацию репродуктивного материала перед химиотерапией у женщин с изначально сниженными показателями овариального резерва, после окончания лечения в случаях, если пациентка откладывает

деторождение на поздний период.

4. Лечение рака молочной железы, включающее операцию, полихимиотерапию и длительное гормональное лечение приводит к потере или резкому снижению репродуктивной функции у 61,22% пациенток, что делает необходимой предварительную криоконсервацию ооцитов/эмбрионов перед началом лечения.

Личный вклад автора

Автор участвовала в выборе темы диссертационной работы, постановке цели, задач и литературном поиске; осуществляла сбор клинико-анамнестических данных, обследование и ведение пациенток до и после лечения. Самостоятельно производила статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных данных, а также принимала непосредственное участие в их публикации

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5 паспорта специальности «Акушерство и гинекология».

Апробация работы

Работа обсуждена на межклинической конференции сотрудников научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена-старшего (30.05.2022) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №12 от 28.11.2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная тактика внедрена и используется в практической работе научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена-старшего (заведующая - д.м.н., профессор Назаренко Т.А.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Сухих Г.Т.).

Материалы и результаты исследования включены в лекции и практические занятия для клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, руководство для врачей «Сохранение

репродуктивной функции онкологических больных» под редакцией Т.А. Назаренко, Г.Т. Сухих.

Результаты исследования изложены в 10 печатных работах, из которых 4 напечатаны в рецензируемых научных журналах, 2 - рекомендуемых ВАК, доложены на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах компьютерного текста, состоит из введения и 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 11 рисунками. Библиографический указатель включает 103 работы на русском и английском языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общее количество проконсультированных пациенток составило 409, получивших гонадотоксичное лечение – 381. В группу исследования вошли 247 пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями, включавшими лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ); 107 пациенток имели рак молочной железы (РМЖ); 55 – другие формы рака, среди которых наиболее значимую группу составили 28 пациенток, имеющих начальную форму рака эндометрия (АГЭ) и получивших органосохраняющее негонадотоксичное лечение. Эти пациентки составили группу сравнения с репрезентативной группой женщин, получивших химиотерапевтическое лечение. 27 пациенток имели другие формы рака, представленные единичными случаями, что не позволило включить их в группу исследования. Тем не менее, мы сочли возможным, предполагая универсальность разработанной модели, определяющей скорость потери репродуктивной функции после химиотерапевтического лечения, использовать разработанную модель и для пациенток с другими формами рака.

Критериями включения являлись: репродуктивный возраст до 42 лет, базальная концентрация ФСГ менее 12 мМЕ/мл, регулярный ритм менструаций от

21 до 35 дней, ИМТ от 18 до 29 включительно, диагностированное онкологическое заболевание, требующее проведения гонадотоксичной химиотерапии первой линии, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: аменорея на момент начала лечения, отдалённые метастазы рака (за исключением гемобластозов), приём препаратов, не позволяющих адекватно оценить состояние овариального резерва и гормональный статус во время лечения.

Пациентки с гемобластозами были разделены на две группы – I (n=194), восстановившие менструальный цикл после завершения лечения, II (n=53) – с диагностированной преждевременной недостаточностью яичников. В свою очередь, в каждой группе были выделены подгруппы больных Ia (n=48) и IIa (n=10) которым были назначены аГнРГ во время проведения ПХТ, Ib (n=146) и IIb (n=43) которым защита яичников не проводилась.

Защиту яичников осуществляли введением препарата аГнРГ – гозерелина ацетат в дозе 3,6 мг. Введение осуществлялось за 10-12 (в 3 случаях - не менее 7) дней до начала ХТ.

Из 107 больных РМЖ у 58 диагностирован гормон-рецепторнегативный подтип опухоли - им планировали проведение операции и ПХТ. Из них у 31 пациентки проведена защита яичников аГнРГ, у 27 таковой не было. У 49 пациенток при проведении иммуногистохимического исследования отмечалась выраженная экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в опухолевой ткани. Согласно клиническим рекомендациям по РМЖ, таким пациенткам была показана длительная гормонотерапия (ГТ), затрудняющая оценку степени сохранности репродуктивной функции. Через 3 года после начала лечения определяли концентрацию АМГ в плазме крови и проводили УЗ исследование органов малого таза с целью определения наличия фолликулов в яичниках.

Состояние овариального резерва оценивали через 2-3 месяца после окончания ПХТ, либо после спонтанного начала менструации.

Специальные методы исследования включали исследование сыворотки крови с определением уровней гормонов АМГ, ФСГ и эстрадиола до начала ПХТ и до введения препарата аГнРГ. При обращении пациентки в первую фазу менструального цикла исследование производили на 2-5 день менструального цикла. Учитывая независимость колебания АМГ от дня менструального цикла,

уровень АМГ определяли вне зависимости от дня цикла. Проводили УЗ исследование органов малого таза для определения числа антральных фолликулов.

Исследование концентрации гормонов проводили с использованием реагентов для определения ФСГ, эстрадиола и реагентов Elecsys АМН Plus для количественного определения АМГ производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Швейцария) методом электрохемилюминесценции.

Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет статистических программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США) и программу SPSS Statistics 28 (IBM, США) с пакетом модулей.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен анализ анамнестических, клинико-лабораторных и фенотипических показателей 247 пациенток с лимфомами (средний возраст 23,72 лет) и 107 больных раком молочной железы (ср. возр. 33,05 лет), которые составили основные группы исследования; все они находились в активном репродуктивном возрасте.

Оценка репродуктивной функции показала, что до диагностики заболевания 26,3% женщин с гемобластозами имели беременность, ребенок родился у 16,6%. Среди больных РМЖ беременности были у 43%, имели ребёнка 22,4%. Представленные данные демонстрируют обоснованность желания пациенток сохранить свою репродуктивную функцию.

Всем пациенткам проводили ПХТ; в группе с лимфомами – от 3 до 18 курсов лечения, при РМЖ от 3 до 16 курсов.

Наиболее часто использовали алкилирующие препараты, антрациклины и алкалоиды. С целью унификации данных о проведённой химиотерапии, мы позволили себе присвоить условные баллы каждому режиму химиотерапии для удобства расчёта. В соответствии с имеющимися научными данными каждому препарату присваивалось от 0 до 2 баллов (0 – недоказанная и низкая, 1 - умеренная и 2 - высокая гонадотоксичность), которые были суммированы в соответствии с режимом и числом курсов лечения. Ограничением может являться невозможность учёта индивидуальной дозы каждого пациента, тем не менее, режимы химиотерапии использовались стандартные.

Таблица 1. Основные препараты, применяемые в схемах лечения у пациенток, включенных в исследование

недоказанная гонадотоксичность (0 б.)	низкая ст. гонадотоксичности (0 б.)	умеренная ст. гонадотоксичности (1 б.)	высокая ст. гонадотоксичности (2 б.)
паклитаксел	доксорубицин	цитарабин	циклофосфамид
доцетаксел	даунорубицин	кармустин	ифосфамид
капецитабин	винкристин	ломустин	дакарбазин
герцептин	митомицин	винорелбин	хлорамбуцил
мабтера		винбластин	мелфалан
ритуксимаб		цисплатин	бусульфан
метотрексат		карбоплатин	прокарбазин
фторурацил		этопозид	
меркаптопурин		иматиниб	
виндезин			
блеомицин			
аспарагиназа			

Среднее число курсов ПХТ, полученных пациентками с гемобластозами, составило 6 ($5,84 \pm 1,91$; 3-18 курсов). Общая сумма условных баллов за курс лечения была средневысокой ($21,57 \pm 10,31$ балл) для пациенток как с ходжкинскими ($23,71 \pm 1,9$), так и с неходжкинскими лимфомами ($14,68 \pm 7,33$).

Высокодозная ПХТ с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТСККМ) были проведены у 33 пациенток с гемобластозами (13,36% или 8,66% от общего числа). При проведении высокогонадотоксичной ПХТ в сочетании с ТСККМ наблюдалась ятрогенная потеря функции яичников у всех больных (против 9,35% потери среди остальных пациенток с гемобластозами), что говорит о крайне тяжёлом воздействии ПХТ, используемой для кондиционирования перед проведением трансплантации и крайне неблагоприятном прогнозе у данной категории пациенток.

Таким образом, среди всех пациенток с лимфомами менструальный цикл после завершения лечения восстановился у 194 женщин (78,54%), ПНЯ диагностирована у 53 пациенток (21,46%).

При сравнительной оценке клинико-лабораторных параметров до ПХТ отмечается тенденция к более высоким стартовым уровням ФСГ и снижению количеству антральных фолликулов у пациенток, не достигших восстановления, и статистически достоверная разница в уровне АМГ и в возрасте. Отслежена статистически достоверная связь негативных исходов восстановления менструального цикла и наличия операций на яичниках в анамнезе. Число условных баллов гонадотоксичности ПХТ и количество её курсов не отличалось в группах и было умеренным.

Таблица 2. Сравнительная характеристика изначальных клинико-лабораторных параметров пациенток, восстановивших и не восстановивших менструальный цикл после лечения

	восстановившие м.ц. n = 194	не восстановившие м.ц. n = 53	P
Возраст, лет	23,39 ± 6,48	27,43 ± 6,52	0,001
Хар-ки овариального резерва до лечения			
АМГ, нг/мл	3,23 ± 2,58	1,34 ± 0,75	<0,001
ФСГ, мМЕ/мл	5,48 ± 2	5,87 ± 3,07	<u>0,059</u>
ЛГ, мМЕ/мл	5,24 ± 2,22	5,39 ± 0,71	0,933
E2, пг/мл	245,99 ± 382,04	230,84 ± 577,39	0,603
КАФ	10,03 ± 6,88	11,57 ± 6,66	<u>0,054</u>
пациентов с операциями на яичниках в анамнезе, %	2,06%	11,32%	0,00001
длительность восстановления менструаций, мес.			
длительность восстановления менструаций, мес.	2,34 ± 2,52	-	0,073

Количество курсов ХТ	5,87 ± 1,97	6,13 ± 1,59	0,502
число условных баллов за ПХТ	21,51 ± 10,14	24,64 ± 12,3	0,181

м.ц. – менструальный цикл, АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, Е2 – эстрадиол, КАФ – количество антральных фолликулов

При проведении корреляционного анализа зависимости восстановления функции яичников от приёма аГнРГ во время химиотерапии достоверной связи не установлено (χ^2 -квadrat Пирсона = 0,457 < 3,841 для d.f.=1, p=0,05).

Восстановление овуляторного менструального цикла после завершения ПХТ происходило в среднем через 2,4 месяца у 79,68% женщин с ЛХ и через 2,3 месяца у 75% женщин с НХЛ.

Таблица 3. Результаты восстановления менструального цикла пациенток, прошедших лечение в связи с гемобластозами

	восстановившие функцию яичников (n = 194; 78,54%)		не восстановившие функцию яичников (n = 53; 21,46%)			
			Станд. остаток		Станд. остаток	
получавшие аГнРГ	48	24,74%	-0,5	10	18,87%	1,6
не получавшие аГнРГ	146	75,26%	0,2	43	81,13%	-0,9
χ^2 -квadrat Пирсона	0,738 sig 0,391					
Поправка на непрерывность	0,457 sig 0,500					

аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона

Менструальный цикл восстановился у 48 из 58 (82,76%) пациенток, применявших защиту яичников, и у 146 из 189 (77,25%) пациенток без таковой. Положительного влияния аГнРГ на сохранение функции яичников не наблюдалось, процент восстановления статистически не отличался.

Частота восстановления менструальной функции среди пациенток с ЛХ составила 79,68%, потери функции яичников – 20,32%; среди больных с НХЛ – 75% и 25%, соответственно. 149 (60,32%) женщин, планирующих беременность,

забеременели и 46,56% (115) родили здоровых детей.

Чаще у пациенток подгруппы ПНЯ были использованы алкилирующие препараты, алкалоиды барвинка и антрациклины, частота использования ряда препаратов различалась в подгруппах сравнения. В подгруппе восстановивших менструальный цикл чаще применяли алкалоиды. В подгруппе ПНЯ – таксаны и препараты платины. Для алкалоидов ОРпня составило 0,48 (95%ДИ=0,26–0,87), для таксанов - 2,11 (95%ДИ=1,21–3,68), для препаратов платины - 2,19 (95%ДИ=1,19–4,03), для капецитабина - 3,82 (95% ДИ = 1,55 – 9,40). Такое отношение рисков для этих препаратов, не согласующееся на первый взгляд с данными об их низкой гонадотоксичности, может быть обусловлено тем, что сочетание таксанов с препаратами платины является наиболее часто встречающимся при лечении гормонозависимых ЗНО, и редко используется при гемобластозах, процент восстановления цикла при которых был выше. Капецитабин также используется преимущественно в лечении РМЖ. Таким образом, анализ гонадотоксичности отдельных препаратов с точки зрения риска ПНЯ не позволил получить надёжные данные при использовании данных препаратов в составе комбинаций.

Фактором, в значительной степени определяющим развитие ПНЯ, был возраст. Средний возраст пациенток в подгруппе ПНЯ составил $27,43 \pm 6,5$ лет, в подгруппе восстановивших менструальный цикл – $23,39 \pm 4,5$ лет ($p < 0,001$).

Пациентки подгруппы ПНЯ отличались достоверно более низким уровнем АМГ до проведения терапии (1,3 нг/мл в сравнении с 3,2, $p < 0,001$), тогда как уровни остальных гормонов были сопоставимы.

Используя данные о факторах, оказывающих наибольшее влияние на сохранение функции яичников, мы определили показатели, при которых вероятность не восстановить менструальную и репродуктивную функцию высока: возраст $> 28,5$ лет (чувствительность модели 71,2%, специфичность – 68,8%) и уровень АМГ $< 2,45$ нг/мл (чувств. - 63,0%, специф. – 81,3%).

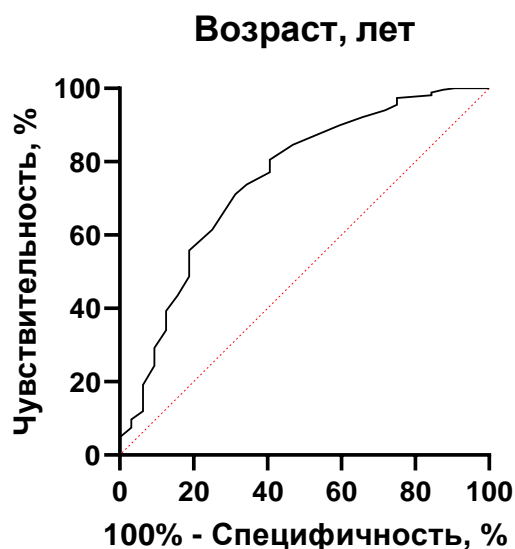


Рис. 1. ROC-кривая предикции ПНЯ по возрасту пациентки до проведения химиотерапии.

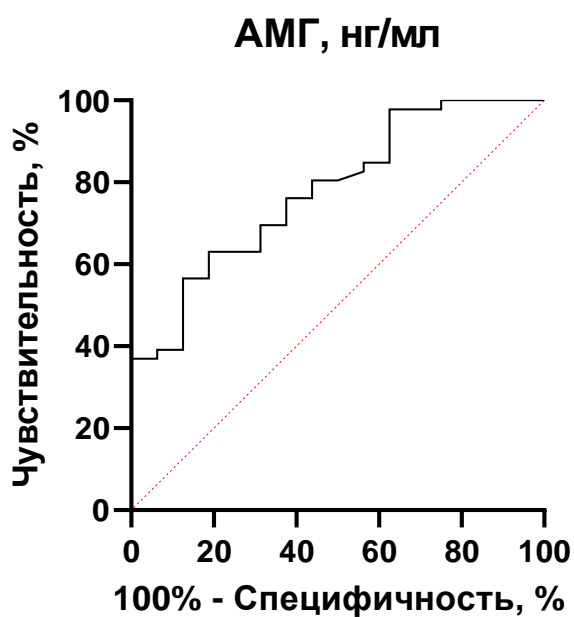


Рис. 2. ROC-кривая предикции ПНЯ по уровню АМГ (нг/мл) пациентки до проведения химиотерапии.

На основании возраста и уровня АМГ путём проведения линейной логистической регрессии была разработана модель предикции развития ПНЯ (табл. 4) с чувствительностью 65,2% и специфичностью 93,3% (порог отсечки менее -1,480 площадь под кривой 0,833, 95%ДИ = 0,720 – 0,946).

Таблица 4. Коэффициенты модели линейной регрессии предикции ПНЯ.

	B	Стд.ошибка	Вальд	Знч.	Exp(B)
Возраст, лет	0,137	0,065	4,453	,035	1,147
АМГ, нг/мл	-0,430	0,267	2,599	,017	,650
Константа	-4,508	2,414	3,487	,062	,011

На основе предиктивного алгоритма мы разделили пациенток со всеми нозологиями, кроме АГЭ, на две группы. В первую группу вошло 176 пациенток с высоким риском развития ПНЯ согласно представленной выше модели. Во вторую группу - 205 пациенток с низким риском развития ПНЯ. В первой группе частота ПНЯ составила 50%, во второй - 3,41%. Статистически значимых различий в частоте ПНЯ в зависимости от применения терапии, направленной на защиту овариального резерва, выявлено не было. Тем не менее, снижение овариального резерва после проведённой ПХТ зарегистрировано у всех пациенток.

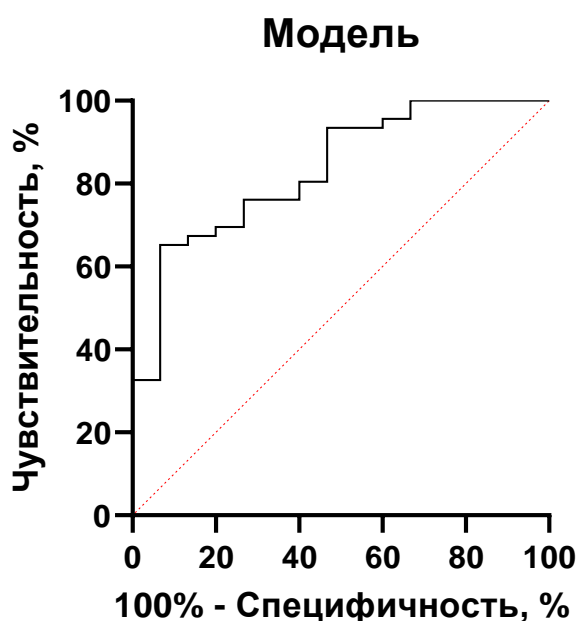


Рис. 3. ROC-кривая предикции ПНЯ по возрасту и уровню АМГ (нг/мл) пациентки до проведения химиотерапии.

В группе высоких стартовых показателей овариального резерва уровень ФСГ показал тенденцию к повышению. Уровень АМГ снизился на 43,48% по сравнению с исходным (3,45 и 1,95 нг/мл, соответственно), количество антральных фолликулов уменьшилось в два с половиной раза (12,47 и 4,24) соответственно. При анализе

данных в группе исходно средне-низких показателей овариального резерва и высокого риска ПНЯ наблюдались схожие изменения; уровень ФСГ статистически значимо повысился. У 50% пациенток, имевших изначально сниженные показатели овариального резерва, выявлена недостаточность функции яичников (ФСГ – $52,7 \pm 40,2$ мМЕ/л), что делало невозможным получение собственного ооцита.

Таблица 5. Эффект терапии, направленной на защиту овариального резерва, у пациенток с низким и высоким риском развития ПНЯ

Группа	Низкий/средний риск ПНЯ (n = 205)			Высокий риск ПНЯ (n = 176)		
	Группа аГнРГ (n = 49)	Группа без защиты (n = 156)	p	Группа аГнРГ (n = 74)	Группа без защиты (n = 102)	p
ПНЯ	2 (4,08%)	5 (3,21%)	0,773	43 (58,11%)	45(44,12%)	0,094
АМГ, нг/мл	2,08 (0,49 – 3,02)	3,50 (0,71 – 5,14)	0,391	0,02 (0,01 – 0,36)	0,25 (0,03 – 0,31)	0,273
ФСГ, мМЕ/мл	6,0 (4,4 – 9,2)	5,0 (2,3 – 6,5)	0,257	63,5 (24,6 – 101,4)	14,9 (7,9 – 66,4)	0,174
dАМГ, нг/мл	3,28 (2,06 – 4,32)	3,83 (1,95 – 4,04)	0,622	0,94 (0,13 – 1,57)	0,52 (0,36 – 1,17)	0,968
dФСГ, мМЕ/мл	1,7 (0,1 – 9,8)	2,1 (0,3 – 2,7)	0,999	52,0 (21,6 – 62,8)	4,6 (1,1 – 41,9)	0,165
КАФ	6,0 (4,5 – 11,5)	10,0 (5,5 – 14,0)	0,681	3 (0 – 4,5)	2,5 (0 – 7,25)	0,823

ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников, АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, КАФ – количество антральных фолликулов

По данным корреляционного анализа у более молодых пациенток с высокими показателями АМГ и нормальными показателями ФСГ после проведения ХТ отмечалось значительное снижение овариального резерва. Относительное изменение овариального резерва было приблизительно сопоставимо у пациенток различного возраста. Из этого можно заключить, что вне зависимости от возраста в результате ХТ происходит снижение овариального резерва в определенной степени относительно исходного овариального резерва пациенток. Это подтверждается сильной корреляционной связью между уровнем АМГ до химиотерапии и абсолютным

изменением уровня АМГ после терапии.

Для подтверждения повреждающего действия ПХТ на овариальный резерв была сформирована группа сравнения, которую составили 28 женщин с диагностированным начальным раком эндометрия, которым предстояло проведение органосохраняющего гормонального лечения. Мы исходили из предположения, что сравнение состояния овариального резерва репрезентативных групп пациенток, получавших и не получавших ПХТ, позволит объективнее оценить влияние химиотерапевтического лечения на функцию яичников. При сравнении с группой гемобластозов сопоставимого возраста и показателей изначального овариального резерва у женщин с АГЭ через 6-12 месяцев лечения параметры овариального резерва не изменились, в отличие от такового при лечении химиопрепаратами. Представленные данные доказывают негативное влияние ХТ на состояние овариального резерва даже у восстановивших менструальный цикл пациенток.

Таблица 6. Сравнительные характеристики больных атипической гиперплазией эндометрия и гемобластозами

Показатель	АГЭ	ГБ	p
возраст, лет	26,54 ± 7,05	23,69 ± 6,60	0,088
ФСГ, мМЕ/л	5,13 ± 4,97	6,25 ± 3,62	0,115
АМГ, нг/мл	3,23 ± 1,63	2,85 ± 2,22	0,831
КАФ	16 ± 2,5	14,41 ± 7,05	0,936

АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия, ГБ – гемобластоzy, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, АМГ – антимюллеров гормон, КАФ – количество антральных фолликулов

Клинико-лабораторные характеристики пациенток двух групп, окончивших лечение, и данные долгосрочного наблюдения позволяют прогнозировать временное состояние репродуктивной функции для пациенток с низким и высоким риском ПНЯ. Графики (рис. 4, 5) отображают отдалённые исходы в виде периода критического снижения овариального резерва для каждой подгруппы. Прогноз гипотетической вероятности критического снижения овариального резерва составил около 2,5-5 лет для группы пациенток с высоким риском ПНЯ и до 7-10 лет для группы с низким риском ПНЯ.

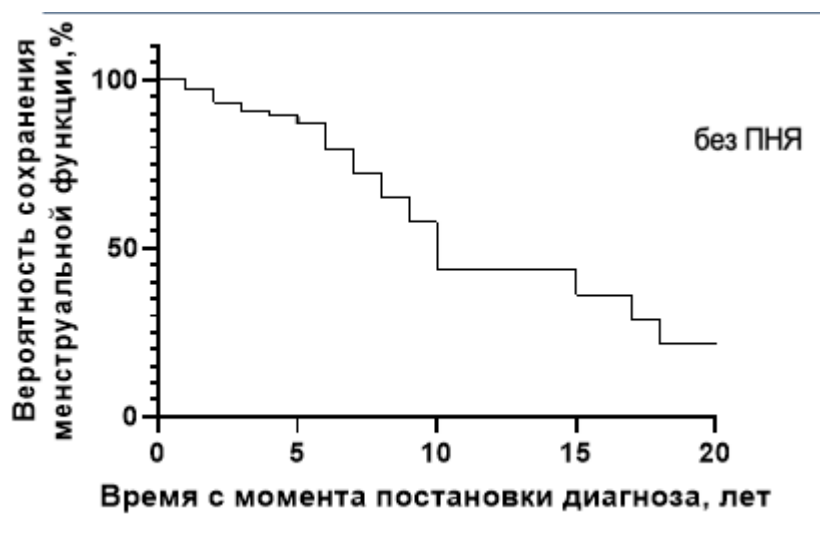


Рис. 4. Кривая гипотетической модели вероятности преждевременной менопаузы в группе низкого риска ПНЯ

Ускоренное снижение репродуктивной функции указывает на абсолютную необходимость предварительной криоконсервации репродуктивного материала перед химиотерапией у женщин, принадлежащих к группе риска, и после окончания лечения в случаях, если пациентка откладывает деторождение на поздний период.

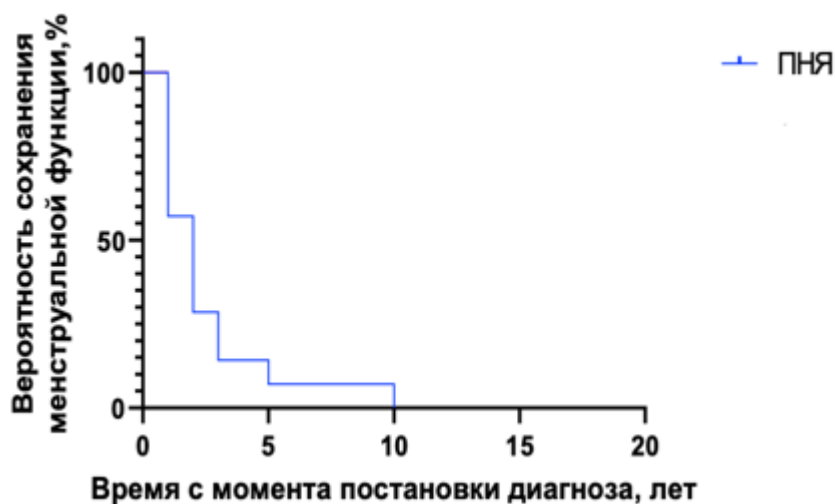


Рис. 5. Кривая гипотетической модели вероятности преждевременной менопаузы в группе высокого риска ПНЯ

На следующем этапе мы выделили для анализа 107 пациенток с диагностированным РМЖ, представленным I, II и III стадиями. Все пациентки на момент обращения - репродуктивного возраста и были заинтересованы в деторождении. Все они получали ПХТ, часть из них (53,27%) проводила защиту яичников с использованием аГнРГ. Согласно результатам иммуногистохимического

исследования, в когорте были представлены все классические подтипы РМЖ.

При анализе группы РМЖ – ввиду более старшего возраста процент восстановления менструальной функции среди больных РМЖ был ниже (69,16%), отмечено ухудшение всех показателей, характеризующих овариальный резерв. При сравнении доли восстановившихся в подгруппах высокого и низкого риска ПНЯ среди женщин молодого возраста с высоким овариальным резервом потеря функции яичников составила 22,73%, тогда как в группе и среднего и низкого резерва этот показатель был уже практически в 2 раза выше и составлял 42,86%.

Средняя гонадотоксичность проводимого лечения была сравнительно низкой ($9,64 \pm 6,12$ усл.б. для РМЖ против 14,68 для НХЛ и 23,65 для ЛХ). Тяжесть проводимой химиотерапии считается одним из ведущих факторов, определяющих риск потери репродуктивной функции. Однако, в нашем исследовании процент восстановления среди пациенток с гемобластомами был выше, чем среди пациенток с новообразованиями молочной железы, несмотря на классическое для лимфом применение более гонадотоксичных режимов химиотерапии. Кроме того, при исследовании наиболее крупных подгрупп не было получено различия по степени гонадотоксичности в режимах пациенток, восстановивших и не восстановивших менструальную и репродуктивную функции ($21,51 \pm 10,14$ и $24,64 \pm 12,3$ для гемобластозов и $5,87 \pm 1,97$ и $6,13 \pm 1,59$ для РМЖ). Единственным фактором, достоверно связанным с потерей репродуктивной функции в отношении вида проводимой ХТ, оказалась ТСККМ, применяемая у пациентов с гемобластомами. Это может быть связано с относительной единообразием лечения для каждого из заболеваний, т.к. ХТ назначалась в соответствии с клиническими рекомендациями.

Восстановление менструального цикла отслеживалось у тех пациентов, кому не была назначена гормонотерапия (58 человек). Скорость его восстановления была близка к 3 месяцам. Максимальные сроки среди всех пациентов от окончания лечения до начала менструации составили 8 (2 пациентки), 9 (1 пациентка) и 12 месяцев (1 пациентка) и наблюдались в единичных случаях. Отсутствие менструаций в течение более 6 месяцев снижает ожидания на возможное восстановление.

При сравнении клинико-лабораторных характеристик до и после лечения у пациенток, не получавших гормонотерапию, отмечается ухудшение всех показателей,

связанных с овариальным резервом. У 20,69% пациенток менструации не восстановились, доля сниженного резерва повысилась с 77,86% до 89,66%.

Учитывая высокую распространённость гормонотерапии, контрольная оценка клинико-лабораторных характеристик производилась у пациенток (n=49), заинтересованных в реализации репродуктивной функции по разрешению онколога через 3 года после начала лечения тамоксифеном. Среди этих пациенток снижение овариального резерва было ещё более выраженным - средний уровень АМГ составил $0,6 \pm 0,2$, КАФ= $2 \pm 1,21$. Лечение РМЖ, включающее длительное гормональное лечение, привело к потере репродуктивной функции у 34,69% пациенток сразу же после окончания лечения и резкому её снижению у 61,22% с потерей возможности иметь беременность с использованием собственного ооцита. Решающими факторами явились возраст, длительность лечения и его гонадотоксичность.

Таблица 7. Клинико-лабораторные характеристики больных РМЖ через 3 года после лечения тамоксифеном

Показатель	до лечения	после лечения	p
возраст, лет	$33,32 \pm 4,9$	$36,78 \pm 1,95$	0,048
ФСГ, мМЕ/мл	$9,27 \pm 2,15$	$50,3 \pm 53,5$	0,021
АМГ, нг/мл	$2,84 \pm 1,14$	$0,78 \pm 1,35$	0,048
КАФ	$16 \pm 4,51$	$0 \pm 1,21$	0,033

Таким образом, из всех пациенток группы РМЖ овариальный резерв был утрачен в 30,84% или критически снижен в 92,52%, что определяет прямые показания к предварительной криоконсервации ооцитов/эмбрионов перед началом лечения у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией.

На основании полученных данных нами был разработан алгоритм дифференцированного подхода к сохранению репродуктивной функции и репродуктивного материала для отсроченного деторождения у пациенток репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями, основанный на определении риска ПНЯ на основе возраста и уровней АМГ (рис. 6). Данный алгоритм будет полезен в работе с пациентками с гемобластозами и при раке молочной железы в тех случаях, когда не планируется длительное гормональное лечение.

Для более точного определения риска потери репродуктивной функции целесообразно использовать разработанную предиктивную модель. Использование данного алгоритма в работе подтвердило свою эффективность – у пациенток с повышенным риском ПНЯ частота восстановления менструального цикла составила 50% по сравнению с группой низкого риска, когда потеря функции яичников зафиксирована только в 3,41% случаев. Пациенткам с исходно средне-низким овариальным резервом необходима предварительная криоконсервация репродуктивного материала перед началом гонадотоксичного лечения, в особенности, если планируется длительная гормонотерапия или ТСККМ.



Рис. 6. Алгоритм сохранения репродуктивной функции при онкологических заболеваниях в репродуктивном возрасте.

Ввиду отсутствия доказанной эффективности применения аГнРГ после окончания лечения необходима контрольная оценка состояния овариального резерва у женщин, применявших защиту яичников. При снижении уровней АМГ и отсутствии репродуктивных планов целесообразно провести предварительную криоконсервацию ооцитов.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки с диагнозом лимфома Ходжкина и неходжкинскими лимфомами в 90% были в репродуктивном возрасте (от 13 до 39 лет), большинство из них (76,6%) имели высокие показатели овариального резерва (АМГ – $2,85 \pm 2,22$ нг/мл, КАФ – $13,9 \pm 7,4$). 8,9% женщин имели лимфомы I стадии, 45,3% - II стадии, 22,3% - III стадии и 23,5% - IV стадии с локализацией в средостении, над- и подключичных, подмышечных лимфоузлах, лимфоузлах средостения, селезёнке.

2. Пациентки прошли в среднем 6 курсов полихимиотерапии, преимущественно – препаратами умеренной и низкой токсичности, включающие антрациклины, алкалоиды розового барвинка и ингибиторы топоизомеразы, часто с добавлением высоконадотоксичных препаратов (циклофосфамид, дакарбазин, мелфалан, бусульфан). У 91% из них диагностирована стойкая ремиссия.

3. Восстановление овуляторного менструального цикла произошло в среднем через 2,4 месяца после завершения лечения у 78,54% больных с лимфомами, при этом у 60,32% из планирующих беременность, наступила беременность, у 46,56% закончившаяся рождением здорового ребенка.

4. Прогностическими факторами восстановления менструального цикла явились возраст пациенток моложе 28 лет и уровень АМГ выше 2,5 нг/мл, при этом назначение защиты яичников на период прохождения полихимиотерапии не способствовало сохранению овариального резерва, восстановление менструальной и репродуктивной функции произошло у 146 (77,25%) пациенток, не получавших медикаментозную защиту яичников и у 48 (82,76%) принимающих аГнРГ с целью защиты яичников.

5. Снижение овариального резерва после окончания полихимиотерапии произошло у всех пациенток. У женщин, имевших нормальные и высокие показатели овариального резерва и восстановившие менструальный цикл уровень АМГ снизился на 43,5% по сравнению с исходным (3,45 и 1,95 нг/мл, соответственно), количество антральных фолликулов уменьшилось в два с половиной раза (12,47 и 4,24) соответственно. У 50% пациенток, имевших изначально сниженные показатели овариального резерва зафиксирована недостаточность функции яичников (ФСГ – $52,7 \pm 40,2$ мМЕ/л), что делало

невозможным получение собственного ооцита.

6. Анализ прогностических факторов временного состояния функции яичников показал, что в течении 2-7 лет вероятность резкого снижения и потери функции яичников составляет более 35%, что делает необходимым проводить предварительную криоконсервацию репродуктивного материала до начала лечения у пациенток со сниженными показателями овариального резерва и после лечения, если женщина откладывает деторождение.

7. Все больные раком молочной железы нуждается в предварительной криоконсервации репродуктивного материала, т.к. более старший возраст ($33,0 \pm 4,9$ лет) и длительность лечения приводят к потере репродуктивной функции более чем у половины больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентки молодого возраста с диагностированными лимфомами и раком молочной железы, заинтересованные в сохранении репродуктивной функции, должны быть консультированы с целью оценки состояния овариального резерва и прогноза восстановления репродуктивной функции после завершения лечения.

2. Пациенткам с лимфомами и сниженным овариальным резервом, в случае планирования высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, показана предварительная криоконсервация ооцитов.

3. Медикаментозная защита яичников не способствует сохранению овариального резерва при проведении полихимиотерапии, но блокирует менструации, что может быть полезно для компенсации анемии и тромбоцитопении, наблюдаемых при химиотерапии.

4. После завершения химиотерапии необходима динамическая оценка состояния овариального резерва, в случае тенденции к снижению функции яичников у женщин, откладывающих беременность, целесообразно провести забор и криоконсервацию ооцитов.

5. Больным раком молочной железы показано проведение предварительной криоконсервации ооцитов/эмбрионов, т.к. длительность лечения приводит к резкому снижению и потере репродуктивных возможностей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Защита яичников перед гонадотоксичной терапией – проблема онкологии и репродуктивной медицины. / **Дмитриева И.Е.**, Назаренко Т.А., Хохлова С.В. // **Акушерство и гинекология.** №11, 2020 стр. 13-19. ISSN: 0300-9092
2. Тактика сохранения репродуктивного материала при раке шейки матки / **Дмитриева И.Е.**, Мартиросян Я.О., Джанашвили Л.Г, Дементьева В.О., Адамян Л.В., Назаренко Т.А. // **Медицинский совет.** 2021; (3): 28–32
3. Outcomes of random-start ovarian stimulation protocols as possible evidence of the theory of antral follicles continuous recruitment / Martirosyan Y., **Dmitrieva I.**, Nazarenko T., Biryukova A. //37th Virtual Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Human Reproduction, Volume 36, Issue Supplement_1, July 2021, deab126.021
4. Novel approaches for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in breast cancer patients / Nazarenko T., Martirosyan Y., **Dmitrieva I.**, Biryukova A., Parokonnaya A. //37th Virtual Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Human Reproduction, Volume 36, Issue Supplement_1, July 2021.
5. Восстановление репродуктивной функции у пациенток, прошедших лечение неходжкинских лимфом / **Дмитриева И.Е.**, Бурдули А.Г., Назаренко Т.А., Тумян Г.С., Полушкина Е.С. // Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXXI Ежегодной Международной конференции. Российской Ассоциации Репродукции Человека. (8—11 сентября 2021 г., Сочи), стр. 153-154
6. Восстановление репродуктивной функции у женщин после лечения неходжкинских лимфом. /**Дмитриева И.Е.**, Назаренко Т.А., Бурдули А.Г., Полушкина Е.С., Хохлова С.В. // **Акушерство и гинекология.** – 2021. –№11.– Стр.187-190.
7. Эндокринно-метаболические нарушения у пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия, обратившихся для достижения беременности методом ВРТ / Джанашвили Л.Г., **Дмитриева И.Е.**, Назаренко Т.А. // Сборник тезисов XXVII Всероссийского конгресса с международным участием и специализированной

выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». М., 2021 – 192 с.

8. Fertility in female patients treated for Hodgkin's lymphoma / **Dmitrieva I.**, Nazarenko T., Polushkina E., Khokhlova S., Shpirko E., Tumyan G., Martirosyan Y., Sukhih G. //38th Hybrid Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Human Reproduction, Volume 37, Issue Supplement_1, July 2022, deac107.614
9. Сохранение репродуктивной функции онкологических больных. Руководство для врачей /под. ред. Назаренко Т.А., Сухих Г.Т.. Ашрафян Л.А., Бирюкова А.М., Джанашвили Л.Г., **Дмитриева И.Е.**, Кириллова А.О., Мартиросян Я.О., Ошкина Е.В., Полушкина Е.С., Пронин С.М., Родионов В.В., Хохлова С.В., Хабас Г.Н., Шешко П.Л. // Москва : МЕДпресс-информ, 2022. - 160 с. : ил.
10. Репродуктивная функция больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA-стадии в анамнезе: когортное исследование. /Джанашвили Л.Г., Хачатрян Н.А., Назаренко Т.А., Бирюкова А.М., **Дмитриева И.Е.** //Гинекология– 2022.–том 24-№4.– С.277-282.