

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения РФ

На правах рукописи

**АНТУХ
Ирина Евгеньевна**

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научные руководители:
Доктор медицинских наук, профессор Назаренко Т.А.
Доктор медицинских наук, Хохлова С.В.**

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность исследования	4
Степень разработанности темы исследования.....	6
Цель исследования	6
Задачи исследования	6
Научная новизна.....	7
Практическая значимость	8
Положения, выносимые на защиту	8
Личный вклад автора	9
Соответствие диссертации паспорту научной специальности	10
Апробация результатов.....	10
Внедрение результатов исследования в практику.....	10
Структура и объем диссертации.....	11
Глава 1. Репродуктивная функция онкологических больных	12
1.1. Методы сохранения фертильности у онкологических больных	12
1.2. Химиотерапия: режимы лечения и степень гонадотоксичности полихимиотерапии	14
1.3. Потеря функции яичников после химиотерапевтического лечения	17
1.4. Медикаментозная защита яичников: методы защиты яичников и их эффективность	22
1.5. Транспозиция яичников - эффективность сохранения функции яичников ...	27
1.6. Заключение.....	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Материал исследования	32
Дизайн исследования	33
2.2. Группы пациенток.....	36
2.3. Конечные точки.....	38

2.4. Критерии включения в исследование	39
2.5. Методы исследования.....	39
2.6. Статистическая обработка данных	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	43
3.1. Клинико-anamнестические, лабораторные и фенотипические характеристики пациенток	43
3.2. Анализ онкологических характеристик пациенток с лимфомами	46
3.3. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациенток, восстановивших и не восстановивших менструальный цикл после завершения ПХТ	54
4.1. Факторы, влияющие на снижение овариального резерва.....	62
4.2. Сравнительный анализ исходного и финального состояния репродуктивной системы пациенток, восстановивших менструальный цикл	65
4.3. Анализ факторов, прогнозирующих снижение овариального резерва	68
4.4. Прогнозирование скорости потери овариального резерва у пациенток с низким и высоким риском развития ПНЯ	73
4.5. Состояние репродуктивной функции у больных раком молочной железы после завершения лечения.....	79
ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов	88
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2020 г. [98], число новых случаев злокачественных новообразований, регистрируемых за год, только в России достигает 556 036. Столь высокая частота в большой степени обусловлена непрекращающимся развитием диагностических методов; одновременно происходит и совершенствование методов лечения, и повышение эффективности лечебных, а также профилактических воздействий. Ввиду этого возрастает выживаемость пациентов [83] и улучшается их качество жизни.

Согласно некоторым статистическим данным [83], наибольшая часть онкологических заболеваний регистрируется в репродуктивном возрасте. Вместе с этим каждый год возраст первой беременности растёт; в странах с высоким уровнем технического прогресса для женщин открываются новые возможности социально-личностного роста, и всё больше наблюдается тенденция к откладыванию деторождения на поздний репродуктивный возраст.

Социальное исследование, проведённое Ruggeri M, Pagan E, Bagnardi V, et al. [28] среди женщин с онкологическими заболеваниями, показывает, что около 64% женщин репродуктивного возраста выражают озабоченность по поводу возникшей на фоне предстоящего лечения угрозы 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. Высокая распространённость онкологических заболеваний среди женщин, не имевших беременностей, свидетельствует о высокой актуальности вопроса сохранения репродуктивной функции у женщин с онкологическими заболеваниями.

Некоторые литературные источники указывают на отрицательное

влияние самого злокачественного новообразования (ЗНО) на фертильность помимо гонадотоксичного влияния основных методов лечения. Pal было проведено сравнение исходов программ ВРТ 5 женщин с ЗНО и 12 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, и установлено, что диагноз онкологического заболевания ассоциирован со снижением доли зрелых и оплодотворённых ооцитов [52]. Quintero и соавт. сравнили 50 женщин с ЗНО, у которых прогнозировался хороший ответ на стимуляцию яичников, с 50 женщинами того же возраста, которым было проведено ЭКО по поводу мужского фактора бесплодия. Количество ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК) и зрелых ооцитов, а также оплодотворение были сопоставимы между двумя группами. Однако были отмечены значительные различия в дозе и продолжительности стимуляции, что свидетельствует о возможном снижении функционального овариального резерва у женщин со злокачественными новообразованиями [62], что было подтверждено некоторыми другими исследователями [78] и мета-анализом исследований [61]. Такая разница была найдена не всеми исследователями, и некоторые опровергают различия в овариальном резерве и ответе на стимуляцию [92].

Развитие вспомогательных репродуктивных технологий не только повысило шанс пациентов с ЗНО в анамнезе на реализацию репродуктивной функции, но и дало возможность сохранить генетический материал ещё до проведения лечения и в молодом возрасте. Сотрудничество специалистов в сфере онкологии и репродукции побудило формирование нового направления в медицине – онкофертильности. Если ранее фертильности пациентов отдавалось далеко не первостепенное значение, в настоящее время информированность о влиянии лечения ЗНО на состояние половой системы и о долгосрочных последствиях возрастает, что позволяет пациентам делать осознанный выбор совместно с лечащим врачом.

Степень разработанности темы исследования

Тематика сохранения репродуктивной функции у пациентов с онкологическими заболеваниями активно развивается с 2018 года с появлением нового направления онкофертильности. Во многих странах уже 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 однозначного 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 клинико-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 состояния репродуктивной функции пациенток с гематологическими формами рака позволили определить процент женщин, у которых репродуктивная функция после завершения лечения восстанавливается. Были 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. Показано, что при раке молочной железы 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 пациенток репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями перед и после химиотерапевтического лечения.

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 необходимым 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 акушерства и гинекологии.

Апробация результатов

Работа обсуждена на межклинической конференции научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена 30 мая 2022 г. и заседании апробационной комиссии ФГБУ НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Протокол № 12 от 28 ноября 2022 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная тактика исследования внедрена и используется в практической работе научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена (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.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из оглавления, списка принятых сокращений, введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа представлена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 рисунками и 30 таблицами. Библиографический указатель включает 103 работы на русском и английском языках.

Глава 1. Репродуктивная функция онкологических больных

1.1. Методы сохранения фертильности у онкологических больных

Известно, что химиотерапия (ХТ) является одним из главных компонентов лечения онкологических больных. Также известно повреждающее воздействие ХТ на функцию яичников и дальнейшие репродуктивные возможности пациентов. Но также известны случаи восстановления репродуктивной функции у пациенток после завершения лечения. Проблема заключается в том, что до настоящего времени отсутствуют сколь либо объективные прогнозы восстановления/ потери репродуктивной функции в зависимости от ряда онкологических и репродуктивных характеристик пациенток.

Согласно современным рекомендациям [22; 29], единственным высоконадёжным методом сохранения репродуктивной функции для онкологических пациентов является криоконсервация ооцитов или спермы, а также эмбрионов. Витрификация эмбрионов показала себя как самый оптимальный метод для сохранения генетического материала [9, 11–13]. При наличии условий (времени) оптимально проведение стимуляции яичников гонадотропинами [22]. Цель предварительной криоконсервации репродуктивного материала - обеспечить отсроченное деторождение, и многие пациентки с нереализованной репродуктивной функцией прибегают именно к этому методу. Тем не менее, в некоторых случаях время перед лечением ограничено. Если мужчинам осуществить криоконсервацию репродуктивного материала возможно довольно легко и без дополнительной подготовки, то получение ооцитов требует до 2 недель на стимуляцию и пункцию яичников с регулярными осмотрами и ежедневным приёмом довольно дорогостоящих препаратов. Существуют экспериментальные

методы получения генетического материала, такие как IVМ (in vitro maturation) – получение незрелых ооцитов и дозревание их в специализированной среде. Эффективность IVМ не настолько высока, как при получении ооцитов в стандартном протоколе ЭКО [43; 93], однако, в экстренных ситуациях возможно применение данного метода при желании пациента.

Ещё один экспериментальный метод – это забор и криоконсервация ткани яичника с целью реимплантации после лечения [32]. Такой способ сохранения фертильности гораздо более затруднителен – необходимо хирургическое вмешательство; мнения о его применении неоднозначны ввиду значительной инвазивности. Для сохранения ткани яичника полоски коркового слоя отсекаются от яичника для криоконсервации, иногда для этого используется и целый яичник. Реимплантация производится в атрофированный яичник или в его анатомическую ямку. Также возможна гетеротопическая трансплантация, например под кожу предплечья или передней брюшной стенки, однако на настоящий момент за всю историю практики опубликовано только лишь два сообщения о беременности после гетеротопической трансплантации ткани яичника в переднюю брюшную стенку подкожно [17] и в стенку малого таза [1]. На данный момент отсутствует чёткая система показаний к криоконсервации ткани яичника, помимо тех ситуаций, когда невозможно получение зрелых ооцитов (препубертат с очень высоким риском потери функции яичников) или время для проведения стимуляции яичников отсутствует [21].

Следует помнить о том, что любому пациенту в зависимости от течения заболевания может быть назначена химиотерапия, которая только усилит потерю овариального резерва, и резекция яичников в такой ситуации может быть тем решающим фактором, приводящим к полному истощению яичников и аменорее после лечения. Возможно, криоконсервация ткани яичника более оправдана при производстве одновременно с планируемым хирургическим вмешательством по поводу основного заболевания, при пограничных опухолях яичников, а также при крайне высоком риске потери

фертильности и отсутствии времени на проведение стимуляции яичников.

Выбор метода сохранения фертильности зависит от возраста пациента, овариального резерва, срочности предстоящего лечения и наличия партнёра [13, 20].

1.2. Химиотерапия: режимы лечения и степень гонадотоксичности полихимиотерапии

В настоящее время противоопухолевая полихимиотерапия (ХТ) является одним из передовых и наиболее распространённых методов терапии онкологических заболеваний. Её проведение основано на неспецифическом воздействии цитостатиков на процесс митоза, которое особенно заметно в популяциях быстроделющихся клеток с активной репликацией ДНК. Помимо опухолевых клеток, к быстроделющимся и, соответственно, подверженным максимальному повреждению, относятся также клетки костного мозга, пищеварительного тракта, кожи и её придатков, а также половые клетки. После химиотерапевтического лечения приблизительно у 2/3 пациенток диагностируется преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) [37]. ХТ воздействует на яичники сразу несколькими путями: вызывает атрезию и апоптоз примордиальных фолликулов, повреждает корковый слой яичников а также сосуды, что вызывает нарушение кровообращения яичников [22, 23]. Помимо нарушения фертильности и появления менопаузальной симптоматики прекращение функции яичников значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и деменции [72].

На данный момент практически в любом режиме противоопухолевой терапии присутствуют агенты, в той или иной степени оказывающие негативное влияние на здоровые клетки репродуктивной системы. В отличие от лучевой терапии, влияние которой довольно точно рассчитано в зависимости от степени облучения, для оценки гонадотоксичного влияния химиотерапии ещё не разработано единой системы. Однако попытки систематизации производились различными авторами, к примеру, Brydøy M,

Fosså SD, Dahl O, Bjørø T. [36] было предложено разделение цитотоксичных препаратов в зависимости от степени риска возникновения нарушений репродуктивной системы на группы. В группу высокого риска входят цитостатические алкилирующие препараты (Циклофосфамид, Ифосфамид, Хлорамбуцил, Хлорметин, Бусульфан, Мелфалан) и Прокарбазин, в группу среднего риска – препараты платины (Цисплатин и Карбоплатин), Доксорубин. Сейчас уже существуют некоторые данные, которые позволяют приблизительно оценить риск потери функции яичников. Согласно результатам систематического обзора [41], максимальный риск возникновения ПНЯ возникает при лечении Циклофосфамидом, Мелфаланом, Бусульфаном и производными бис-В-хлорэтиламина. С 1987 года производились попытки унификации дозировки разных препаратов - Tucker разработано понятие дозы алкилирующего препарата (AAD, alkylating agent dose) [12; 49]. Для каждого алкилирующего агента суммировали общую дозу на квадратный метр для каждого пациента. Распределение дозы для каждого препарата было разделено на тертили. Пациенты, не получавшие определенный препарат, получили нулевой балл для этого конкретного агента. Если доза пациента попадала в первый тертиль, присваивался балл 1; если в пределах второго тертиля, присваивалось два балла; а если в пределах третьего тертиля, присваивалось три балла. Баллы для каждого отдельного пациента суммировались, и полученная сумма представляла собой AAD для этого пациента.

Для более точной оценки риска Green Nolan и Goodman на основе гематологической токсичности препаратов было применено понятие дозы, эквивалентной циклофосфамиду (CED, cyclophosphamide equivalent dose) как наиболее исследованному препарату с точки зрения влияния на механизмы клеточного апоптоза [90]. На основе CED и AAD построены модели множественной регрессии с коэффициентами частоты менопаузы для пациентов до 21 года в зависимости от дозы. Для детей разработаны системы стратификации риска бесплодия [86], включающие чёткие значения CED для алкилирующих препаратов, применение препаратов платины без конкретных

доз, ТСККМ и ЛТ со степенью облучения. Тем не менее, методы лечения постоянно совершенствуются, и гонадотоксичность большей части препаратов, к примеру таргетной иммунотерапии, остаётся неизученной, особенно в комбинации с гормонотерапией. Существуют свидетельства об отсутствии гонадотоксичного эффекта у таргетных препаратов [51; 91], другие же исследователи утверждают, что добавление ТТ к ХТ повышает её гонадотоксичность [31].

Помимо прямого гонадотоксичного воздействия, ХТ оказывает влияние и на строму яичников, и на их кровоснабжение, повреждая сосуды и вызывая появление в яичниках зон фиброза [15]. Гиалинизация, фиброз, сужение сосудов и локальная ишемия могут уничтожать целые участки с большим количеством примордиальных фолликулов.

Доказано, что режимы химиотерапии, использующие алкилирующие агенты, оказывают прямое гонадотоксичное влияние с дозозависимой степенью цитотоксичности. Острая гонадотоксичность проявляется в снижении количества фолликулов в яичниках, в то время как хронические эффекты гонадотоксичных препаратов подразумевают снижение качества ооцитов и структуры фолликула в целом, что введёт к ранней атрезии [95].

Droir Meigow и др. в своих исследованиях установили, что наибольшему отрицательное влияние химиотерапии подвержены поздние преантральные фолликулы, а тератогенный эффект сильнее всего проявляется сразу после окончания химиотерапии. У мышей тератогенное влияние на эмбрион не было заметно уже через 12 недель, что соответствовало срокам превращения примордиальных фолликулов в зрелые. Соответственно, для людей этот срок может составлять от 6 до 12 месяцев [87].

1.3. Потеря функции яичников после химиотерапевтического лечения

Степень потери во время ХТ пула примордиальных фолликулов является критически важной с точки зрения восстановления репродуктивной функции и возраста наступления менопаузы. Конечно же, овариальный резерв невозможно определить *in vivo*, однако существуют косвенные методы его оценки.

Большая часть данных о восстановлении функции яичников после химиотерапии получена от пациенток с различными видами рака молочной железы (РМЖ) [7; 68; 69; 71].

РМЖ – наиболее распространённая нозология среди женских злокачественных новообразований. Несмотря на общую локализацию, понятие рака молочной железы объединяет множество опухолей различных гистологических и молекулярных подтипов. Выделение основных четырёх молекулярных подтипов РМЖ позволило значительно улучшить эффективность лечения с помощью подбора лечения, оптимального для каждого подтипа. В настоящее время иммуногистохимическая классификация включает:

- Люминальный подтип А - эстроген-зависимые опухоли без избыточной экспрессии рецепторов к белку HER2;
- Люминальный подтип В - эстроген-зависимые опухоли с выраженной амплификацией HER2;
- HER2-позитивный подтип: эстроген-независимые опухоли, с выраженной амплификацией HER2;
- Тройной негативный подтип: гормоннезависимые опухоли без избытка экспрессии рецепторов HER2.

Большинству пациенток с РМЖ назначается химиотерапия. При лечении гормонозависимых опухолей огромное значение приобретает

гормонотерапия, позволяющая поддерживать длительный безрецидивный период. Более чем у половины пациенток для лечения используются селективные модуляторы рецепторов к эстрогену, ингибиторы ароматазы и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона. Например, приём тамоксифена показан около 51% пациенток с РМЖ [68]. Такое лечение может продолжаться до 5-10 лет и даже само по себе в отсутствие химиотерапии снижает шансы на беременность ввиду снижения овариального резерва с возрастом. Женщины с более распространёнными опухолями, прошедшие гонадотоксичное лечение, даже при сохранном овариальном резерве теряют тот краткий промежуток времени, в который шансы на реализацию репродуктивной функции ещё высоки.

Следует отметить, что в литературе есть наблюдения, подтверждающие более низкий овариальный резерв и меньшее количество ооцитов МП у пациенток с мутацией гена BRCA1 [47].

Для лечения таких типов РМЖ, при которых в ткани опухоли наблюдается высокая экспрессия гена белка эпидермального фактора роста HER2 (около 30% от всех случаев [89]), назначается таргетная терапия препаратами моноклональных антител к данному белку. Гонадотоксичность таких препаратов ещё не исследована.

В связи с разнообразием схем лечения РМЖ и широким возрастным диапазоном пациентов частота восстановления менструальной функции различается по данным различных исследований. В режимах большинства пациенток используется циклофосфамид. Наиболее распространёнными режимами лечения являются доксорубин + циклофосфамид + паклитаксел и доцетаксел + циклофосфамид [68]. В среднем только около 24% женщин, прошедших химиотерапию в связи с РМЖ, сохраняют регулярный менструальный цикл на протяжении последующих 5 лет [7]. Режимы химиотерапии с использованием таксанов отличаются более высокой частотой аменореи по сравнению с режимами с антрациклиновыми препаратами и режимом CMF (циклофосфамид, метотрексат и фторурацил).

По данным исследований, проведённых с участием пациентов с РМЖ, уровень АМГ ниже 0,7-1,9 нг/мл до лечения довольно достоверно указывает на крайне высокую вероятность потери репродуктивной функции и аменореи [68; 89]. Кроме того, есть исследования, называющие более высокую массу тела положительным предиктором для восстановления менструального цикла [68], похожим образом у женщин с более высокой массой тела в обычных условиях менопауза наступала позднее [24].

Гематологический рак.

Ранее терапия лимфомы Ходжкина подразумевала обязательное использование режимов химиотерапии с преобладанием алкилирующих агентов. В настоящее время для лечения чаще всего используется схема ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин), гонадотоксичность которой гораздо ниже по сравнению с предыдущими режимами лечения [79], при этом более 80% пациентов достигают ремиссии после терапии первой линии [45, 46]. При повышенном риске рецидивирования или на поздних стадиях заболевания одной из самых эффективных схем лечения является BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, прокарбазин и преднизолон); однако около 95% женщин старше 30 лет больше не восстанавливают менструальный цикл после лечения по эскалированной схеме BEACOPP [81].

В исследованиях говорится о высокой частоте восстановления репродуктивной функции у пациенток, перенесших ХТ по схеме ABVD, и о редком её восстановления после BEACOPP [18]. Более того, около 90% пациенток старше 30 лет сталкиваются не просто со снижением овариального резерва, но даже со стойкой аменореей после лечения по схеме BEACOPP [81] - риск преждевременной менопаузы у таких пациенток в 20 раз больше, чем в популяции.

Особенно высок риск ПНЯ после проведения ауто-ТСКК – в 50 раз выше, чем в популяции [79].

Для гематологических заболеваний характерно развитие в раннем

возрасте, иногда до наступления менархе. Многолетний мировой опыт отметил высокий процент сохранения репродуктивной функции у таких пациентов и наступление менархе у большинства из них [79]. Именно на основе данного наблюдения была придумана концепция применения агонистов ГнРГ в качестве медикаментозной защиты яичников. Тем не менее даже у очень молодых пациентов сохраняется риск преждевременной менопаузы. По данным некоторых исследований, биологический возраст яичников пациентов, перенёвших химиотерапию в детском возрасте, на 10 лет опережает хронологический [76]. Даже при регулярном менструальном цикле резерв яичников снижается [49, 50]. Возможно, что высокая устойчивость яичников у неполовозрелых пациенток может быть обусловлена не столько их неактивным состоянием, сколько очень высоким овариальным резервом в столь молодом возрасте. Ещё в 1985 году гистологические исследования яичниковой ткани пациентов после химиотерапии показали изменения вне зависимости от наступления пубертата [53].

Большинство специалистов считают, что восстановление/потеря зависят от возраста, состояния овариального резерва на момент заболевания, стадии заболевания, степени гонадотоксичности предстоящего лечения, репродуктивных планов пациентки после завершения лечения. Учёными отмечено, что у пациенток с лимфомой Ходжкина старше 35 лет уровень АМГ через год после ХТ восстанавливался не более чем на 37% от первоначальных значений [18]. Откладывание беременности снижает репродуктивные возможности. У пациенток, перенесших высокогонадотоксичные схемы лечения, в 70% случаев уровень АМГ становится ниже определяемой границы в течение 3 лет [18].

Несмотря на выделение влияющих факторов, ещё не созданы модели, использование которых позволило бы прогнозировать состояние репродуктивной системы после окончания лечения и выбрать оптимальную тактику для сохранения репродуктивной функции или репродуктивного материала. В попытках специалистов установить критерии, пригодные для

определения показаний к различным видам сохранения фертильности, одним из основных предикторов сохранения овариального резерва часто называется антимюллеров гормон (АМГ), вырабатываемый клетками гранулёзы фолликулов на преантральной и антральной стадиях развития. Среди прочих показателей, используемых для объективной оценки выраженности овариального резерва, АМГ является одним из самых точных. Уровень АМГ отличается постоянством вне зависимости от фазы менструального цикла [8], и поэтому может быть оценён в любой день, что особенно важно для пациентов с онкологическими заболеваниями, когда время, отведённое на вмешательство ограничено.

Сразу же после начала противоопухолевой ХТ наблюдается резкое падение уровня АМГ, после чего на протяжении всего лечения уровень АМГ остаётся таким же низким или вовсе неопределяемым [31]. После окончания химиотерапии уровень АМГ может повышаться до различных значений у разных пациенток.

Уже известно, что чем выше уровень АМГ у пациентки, тем больше у неё шанс на восстановление менструальной функции [53, 54]. Тем не менее, по данным некоторых крупных исследований [18] степень восстановления уровня АМГ после лечения лимфомы Ходжкина зависела не от его первоначального уровня, а от возраста пациентки. Есть публикации, данные которых указывают на эффективность использования АМГ как маркера для предикции ПНЯ только у пациенток старше 35 лет [13]. Хотя возраст широко используется в качестве предиктора риска ПНЯ, на самом деле он является суррогатным маркером прогрессирующего снижения количества фолликулов в яичниках, поэтому риск развития ПНЯ должен оцениваться комплексно с использованием нескольких показателей.

В основной массе исследований, касающихся фертильности онкологических пациентов, главным маркёром восстановления служит менструальный цикл – таким образом в одну и ту же группу включаются женщины, сохранившие возможность забеременеть, и менструирующие, но

бесплодные пациентки, потерявшие почти весь овариальный резерв, находящиеся на пороге менопаузы.

1.4. Медикаментозная защита яичников: методы защиты яичников и их эффективность

Одним из активно исследуемых способов защиты овариального резерва является блокирование функции яичников на время применения гонадотоксичного лечения. Специалистами издавна [88] было замечено, что при проведении противоопухолевой терапии до наступления полового созревания нарушения репродуктивной функции наблюдаются значительно реже по сравнению с более взрослыми больными. На основе этих данных возникла идея использования агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) с целью защиты яичников. Действительно, ранние исследования показали эффективность подавления функции яичников агонистами ГнРГ для сохранения овариального резерва у молодых пациенток даже при получении высоких доз противоопухолевых препаратов [44; 70].

Применение аГнРГ считается целесообразным у пациентов с предстоящей химиотерапией [40]. АГнРГ используются не только с целью защиты яичников от гонадотоксичного воздействия, но и в рамках противоопухолевого лечения (при гормонозависимом РМЖ) [99], и включены в стандарт лечения рака молочной железы в Российской Федерации как повышающие общую и безрецидивную выживаемость при применении совместно с химиотерапией.

Также уже долгие годы аГнРГ зачастую используются для снижения кровопотери и улучшения общего состояния на период проведения химиотерапии у пациенток, чье лечение осложняется тромбоцитопенией и панцитопенией [5; 10].

Несмотря на длительную (уже более 30 лет) историю использования аГнРГ при лечении онкологических пациентов, эффективность данной

категории препаратов относительно сохранения овариального резерва до настоящего времени остаётся под сомнением, а механизм возникновения подобного эффекта до конца неизвестен. ASRM рекомендует использование аГнРГ «офф-лейбл» с целью сохранения репродуктивной функции, но из-за неоднозначных данных об эффективности предостерегает от применения данного метода вместо других [29].

Среди возможных механизмов, которые могли бы обеспечивать обеспечивающих защиту овариального резерва, в литературе упоминается, во-первых, подавление гипоталамо-гипофизарной оси. Резкое снижение уровня гонадотропинов в плазме крови что вызывает обратимое подавление функции яичников (ятрогенная аменорея). Высказывается предположение, что клетки яичника, находящиеся в неактивном состоянии, (в том числе не подвергающиеся рекрутингу фолликулы) более устойчивы к воздействию алкилирующих агентов [88].

Во-вторых, во время приёма аГнРГ проникновение гонадотоксичных препаратов в ткань яичников ограничено благодаря уменьшению их перфузии. Концентрация эстрогенов в плазме крови является важным фактором, влияющим на кровоснабжение яичников. Так показано, что повышение уровня эстрогена коррелирует с усилением кровотока в яичниках [41]. Гипоэстрогения, наблюдаемая при назначении агонистов ГнРГ, сопряжена с относительным снижением яичниковой перфузии [46].

Одно из исследований [35] показало наличие защитного эффекта от применения агонистов ГнРГ вне зависимости от экспрессии в опухолевой ткани рецепторов к гормонам.

Эксперименты на клеточных линиях карциномы яичника показали, что активация рецепторов ГнРГ снижает апоптоз клеток *in vitro* [64, 65]. Кроме того, агонисты ГнРГ активируют в яичниках молекулы сфингозин-1-фосфата, обладающие противоапоптотическими свойствами. Некоторыми исследователями (Scaruffi P., Stigliani S., Cardinali B. Et al.) была отмечена повышенная устойчивость ооцитов к воздействию циклофосфида в среде с

добавлением аГнРГ, вызванная повышением антиапоптотической активности в клетках кумулюса [42].

Существуют также исследования, в которых эффективность агонистов ГнРГ в области защиты фолликулярного аппарата не была достоверно доказана [55; 82]. Конечными точками в упомянутых исследованиях являлись суррогатные показатели фертильности - доля восстановивших менструальный цикл или время от окончания лечения до начала менструации. По данным некоторых исследований, отрицающий защитный эффект аГнРГ, они тем не менее могут откладывать наступление ПНЯ [59].

В исследовании Blumenfeld Z, Dann E. [10], вне зависимости от того, применялись ли препараты для защиты яичников, у многих женщин симптомы, вызванные гипоэстрогенией, присутствовали в течение первого года после окончания лечения. Авторы отметили, что на оценку конечного результата применения защиты яичников может уходить до года.

Как у пациенток, перенесших лечение без защиты яичников, так и у получавших агонист ГнРГ, [10] частота развития ПНЯ и уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) были схожи. Тем не менее, среди полностью восстановивших функцию яичников женщин уровень АМГ после лечения был достоверно выше в группе с назначением агонистов ГнРГ, что не только свидетельствует о положительном воздействии агонистов ГнРГ на сохранность овариального резерва, но и о том, что, скорее всего, их применение должно быть основано на предполагаемой вероятности развития ПНЯ. Ещё в одном исследовании [54] в результате пятилетнего наблюдения было также показано, что аГнРГ способствует сохранению овариального резерва. В данной работе агонист ГнРГ вводился пациенткам в среднем за 2 дня до начала химиотерапии, и статистически значимых различий в частоте возникновения ПНЯ и частоте естественных беременностей найдено не было. Использование агониста ГнРГ в такой короткий срок до лечения означает, что противоопухолевая химиотерапия оказывала цитотоксическое

воздействие на яичники в момент их максимальной активации.

В исследовании Behringer K, Thielen I, Mueller H, et al. [27] была частота беременности в группе пациенток, получавших защиту препаратами аГнРГ, была выше. Это отличие было отмечено именно среди пациенток с низкогонадотоксичными режимами химиотерапии, в то время возраст и уровень ФСГ не влиял на сохранение фертильности и восстановление менструального цикла.

Парадоксально, но, несмотря на столь длительную историю использование аГнРГ в клинической практике, консенсус относительно эффективности защиты яичников с их помощью до сих пор не достигнут. Зачастую использование препаратов для защиты яичников происходит без учёта механизма их действия - момент введения аГнРГ предшествует лишь на 1-2 дня или вовсе совпадает с моментом начала химиотерапии. При введении аГнРГ в течение первых 10 дней имеет место активация яичников, т.е. стимуляция фолликулов, проявляющаяся в увеличении их размеров и количества, и лишь потом начинается фаза десенситизации. Возможно, назначение аГнРГ без учета механизма действия препарата является одной из причин столь противоречивых мнений по поводу его эффективности. К тому же, большинство публикаций оценивает только определенные факторы – возраст, уровень АМГ, гонадотоксичность предстоящей терапии, но практически нет исследований, оценивающих все вышеназванные факторы. Именно совокупность изначальных параметров способна более объективно прогнозировать токсическое действие химиотерапии и показать, в каких случаях назначение аГнРГ действительно предохраняет яичники от повреждения.

Комбинированные оральные контрацептивы.

Нельзя не коснуться еще одного метода, позиционируемого как защита яичников и довольно широко и традиционно используемого в клинической практике в Российской Федерации – назначения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на период лечения.

Концепция эффективности КОК для сохранения яичников строится на приостановке роста фолликулов и подавлении овуляции, т.е. на десенситизации яичников похожим на аГнРГ образом. Ранние исследования показали некоторую эффективность КОК – в биоптатах яичников пациентов, принимавших КОК во время ХТ, количество примордиальных и антральных фолликулов было выше [14]. Значительное преимущество применения КОК – отсутствие неблагоприятных вегетативных симптомов, связанных с гипоэстрогенией, которые возникают при применении аГнРГ. При этом публикаций, исследующих применение оральных контрацептивов для защиты яичников мало, а данные об их эффективности неоднозначны [11]. Влияние КОК распространяется в основном на острый токсический эффект от химиотерапии который ведёт к резкому сокращению резерва, в то время как такие долгосрочные эффекты, как снижение качества ооцитов и атрезия фолликулов не меняются [95], в то время как исследования аГнРГ показали их влияние на локальные механизмы апоптоза в яичниках. Большинство пациенток в крупных исследованиях продолжали приём КОК и после окончания лечения, что делало невозможной оценку восстановления менструальной функции, поэтому, несмотря на наличие данных об эффективности КОК в сохранении овариального резерва, их роль в успешном исходе остаётся неопределённой [81].

Хотя убедительных сведений об эффективности применения аГнРГ и КОК для защиты яичников нет, можно с уверенностью сказать, что такие методы не идеальны и не обеспечивают надежное сохранение овариального резерва для всех пациенток, без учета индивидуальных особенностей, характерных для репродуктивной системы каждой отдельной пациентки. В связи с этим продолжают поиски новых средств для обеспечения отсроченной реализации репродуктивной функции репродуктивных функций у данного контингента пациентов. продолжается поиск новых средств, способных обеспечить отсроченную реализацию у этого контингента больных.

В отношении сохранения фертильности рассматривались

антагонисты ГнРГ, значительным плюсом которых является отсутствие фазы активации, свойственной для агонистов ГнРГ. Свидетельства об эффективности данных препаратов также противоречивы и недостаточны [33]. При этом быстрый эффект оборачивается необходимостью постоянного введения препарата (как правило ежедневно, хотя существуют и пролонгированные формы с действием до 3 дней). Такая форма вряд ли удобна и экономически оправдана, учитываю также низкую растворимость антГнРГ и необходимость применения высоких доз [57]. Возможно, совместное применение аГнРГ и антГнРГ позволило бы сочетать положительные качества от каждой из категории препаратов – длительность действия аГнРГ и быстрое подавление активации яичников антГнРГ [2].

Определенные надежды возлагаются на новое средство - рекомбинантный АМГ, который показал эффективность в исследовании на мышцах [6; 67]. Пока препарат не зарегистрирован и его применение можно только теоретически рассматривать.

Рассматривается возможность применения Иматиниба – конкурентного ингибитора тирозинкиназы [23], сфингозин-1-фосфата (S1P) – ингибитора апоптотического пути, стимулируемого церамидом [85]; колониестимулирующего фактора роста гранулоцитов (G-CSF) [45], АМГ [39], иммуномодулятора AS101 [16] в качестве агентов, предотвращающих гонадотоксический эффект химиотерапевтического лечения. Некоторые данные о положительном эффекте были получены при исследовании кверцетина [73] и рапамицина [85, 86] как ингибиторов PI3K и m-TOR пути, предотвращающих ускоренную активацию и избыточный рост и апоптоз примордиальных фолликулов.

1.5. Транспозиция яичников - эффективность сохранения функции яичников

Еще одним направлением в области сохранения фертильности является транспозиция яичников, используемая при лучевой терапии. Цель

ТЯ (или овариопексии) – вывести яичники из полей облучения во избежание потери их функции.

В отличие от трансплантации яичников, как это происходит, например, после их криоконсервации, при транспозиции яичников сохраняется сосудистая ножка. Тем не менее, недостаточно правильно рассчитанное место транспозиции, ведущее к натяжению сосудов, и анатомические особенности пациента могут ухудшать кровоснабжение транспонированного яичника. Для эффективной защиты рекомендуется размещение яичников как минимум на 1,2 см выше плоскости подвздошных остей [63; 64]. На данный момент используется множество вариантов для транспозиции (основание круглой связки, уровень нижнего полюса почки, латеральные каналы), и общим остается один принцип – перенос яичника как можно более латерально и высоко от поля облучения. В результате нарушения кровоснабжения изредка могут наблюдаться такие осложнения, как ишемическое повреждение, хронические боли в яичниках [56].

Во время операции вместе с собственной связкой яичника пересекается часть кровоснабжающих его сосудов – концевые ветви маточной артерии, что может ухудшать питание яичника. Среди наиболее частых осложнений (до 23%, отмечаются у 95%) отмечают формирование фолликулярных кист, что также может быть обусловлено снижением кровообращения – особенно часто фолликулярные кисты наблюдаются при подкожной локализации транспонированных яичников – а также снижением овариального резерва и нарушением природного механизма рекрутинга фолликулов

Типичные кандидаты для ТЯ – пациенты с раком шейки матки и прямой кишки, когда в план лечения входит лучевая терапия, затрагивающая область локализации яичников. У пациентов с таким диагнозом обычно проводится ХТ фторурацилом и митомицином, обладающими низкой гонадотоксичностью.

Как правило, ТЯ производится с расчетом на самостоятельную

беременность в будущем. Однако, у довольно большой части пациенток, особенно при ТЯ в сочетании со снижением овариального резерва после ХТ, при реактивном сальпингите или после тубэктомии возникает необходимость в применении ВРТ. В таких случаях актуальным становится вопрос эффективности получения ооцитов из транспонированных яичников. Стимуляция и забор ооцитов ввиду необычного расположения яичников сопряжены со значительными трудностями – затруднительный контроль роста фолликулов, плохая визуализация между вздутыми петлями кишечника, необходимость проведения забора трансабдоминальным путём. Ввиду дополнительного отрицательного влияния на овариальный резерв проведение химиотерапии значительно снижает вероятность деторождения у пациенток с ТЯ, поэтому предпочтительнее не производить данную операцию в случаях, когда планируется ХТ с высокой степенью гонадотоксичности.

Многие исследователи отмечают низкий успех транспозиции яичников в сохранении репродуктивной функции – иногда даже до лучевой терапии после ТЯ наступает стойкая аменорея [79].

В первых исследованиях ТЯ отмечено, что операция не избавляет яичники от лучевого воздействия полностью, а лишь снижает его дозу, в результате чего она может составлять около 10-15% от общей [56]. В связи с лучевым воздействием снижается не только количество, но и качество ооцитов, что отрицательно влияет на частоту деторождения. Кроме того, хирургическое вмешательство и изменённая топология оказывают дополнительное влияние, в результате которого после окончания лечения у большинства пациенток овариальный резерв достигает только единичных фолликулов. Пониженный овариальный резерв и сложности при проведении забора ооцитов делают шансы на беременность таких пациенток довольно низкими даже при применении ВРТ. В данной когорте пациентов становится крайне актуальным вопрос предварительной криоконсервации репродуктивного материала, которая могла бы обеспечить гарантированное получение и сохранение клеток / эмбрионов (и шанс на достижение

беременности) при более лёгком их получении.

Для определения целесообразности ТЯ большинство авторов [63; 84] советуют производить оценку овариального резерва, тем не менее, единых показателей и алгоритма принятия решений не создано. Отмечаются такие показатели, как уровень ФСГ (при возможности на 2-4 день менструального цикла), АМГ и количество антральных фолликулов. Уровень ФСГ от 10 до 25 мМЕ/мл, уровень АМГ ниже 0,5 нг/мл и количество антральных фолликулов (КАФ) от 4 до 10 указывают на низкий овариальный резерв и низкий репродуктивный потенциал [48].

1.6. Заключение

Накопленный опыт с достаточной долей вероятности позволяет прогнозировать потерю репродуктивной функции при помощи учёта отдельных показателей, тем не менее, работ, позволивших бы разработать и применить систему, учитывающую совокупность наиболее важных факторов, ещё нет.

На данный момент наиболее достоверными показателями для предсказания восстановления репродуктивной функции считаются АМГ и КАФ. Тем не менее, уровень АМГ обладает очень высокой корреляцией с КАФ, так как основным источником секреции АМГ являются гранулёзные клетки маленьких антральных фолликулов. Несмотря на то, что неактивные фолликулы не производят АМГ, их количество определяет число активных антральных фолликулов.

Из-за прямого повреждения фолликулов во время химиотерапии у большинства пациенток наблюдается временная аменорея, которая у части из них прекращается после лечения. Несмотря на то, что восстановление менструального цикла не тождественно восстановлению фертильности, оно обычно указывает на присутствие овуляции и на состояние эндокринной функции яичников. Отрицательной стороной является необходимость

выжидательной тактики и тщательного регулярного наблюдения, а планирование репродуктивной реализации в такой ситуации имеет скорее ретроспективный характер, когда восстановление или диагноз ПНЯ устанавливаются уже окончательно по исходу лечения.

Прогнозирование потери репродуктивной функции будет способствовать персонифицированной тактике – в таком случае возможно оценить необходимость и целесообразность медикаментозной защиты яичников, предсказать вероятность самостоятельной беременности после лечения, не теряя времени; проводить предварительную криоконсервацию репродуктивного материала для пациенток с высоким риском потери репродуктивной функции, а также криоконсервацию ооцитов/эмбрионов после завершения лечения.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Научно-исследовательскую работу проводили на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Набор пациенток осуществлялся на базе научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий имени Ф. Паулсена; в отделении отбирались, а также направлялись при поддержке отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России пациентки с диагностированными онкологическими заболеваниями, требующими химиотерапевтического лечения. На базе научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий имени Ф. Паулсена проводилось обследование пациенток и беседа, разъясняющая возможные последствия лечения для репродуктивной системы. Междисциплинарным консилиумом Центра составлено добровольное информированное согласие на участие в исследовании с целью исследования эффективности медикаментозной защиты овариального резерва перед гонадотоксичной терапией. Решение о приёме препаратов для защиты яичников принималось пациентками самостоятельно, совместно с онкологами и акушерами-гинекологами в составе научного консилиума и с учётом времени, доступного перед началом лечения основного заболевания. Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова» МЗ РФ, протокол № 12 от 26 декабря 2019 г.

В ходе исследования осуществлялся сбор репродуктивного анамнеза, проведение УЗ исследования с подсчётом антральных фолликулов и гормонального исследования крови.

Дизайн исследования

Общее количество проконсультированных и пролеченных пациенток составило 409 (получивших гонадотоксичное лечение – 381). Из них 247 пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями, включавшими лимфому Ходжкина и неходжскинские лимфомы; 107 пациенток имели рак молочной железы; 55 – другие формы рака, среди которых наиболее значимую группу составили 28 пациенток, имеющих начальную форму рака эндометрия и получивших органосохраняющее негонадотоксичное лечение. Эти пациентки составили группу сравнения с репрезентативной группой женщин, получивших химиотерапевтическое лечение.

Таблица 1. Основной диагноз пациенток, включенных в исследование

	Всего с защитой яичников (n = 123)	Всего без защиты яичников (n = 258)
Лимфома Ходжкина	47 (38,21%)	140 (54,26%)
Рак молочной железы	57 (46,34%)	50 (19,38%)
Неходжскинские лимфомы	11 (8,94%)	49 (18,99%)
Рак шейки матки	1 (0,81%)	7 (2,71%)
Рак органов ЖКТ (желудка, кишечника)	1 (0,81%)	4 (1,55%)
Рак головного мозга	1 (0,81%)	3 (1,16%)
Рак лёгкого	1 (0,81%)	2 (0,78%)
Остеосаркома	3 (2,44%)	1 (0,39%)

Рак слюнной железы	1 (0,81%)	1 (0,39%)
Рак мочевого пузыря	-	1 (0,39%)
Начальные формы рака эндометрия (без ХТ, без защиты яичников)	28	

ХТ - химиотерапия

Среди пациенток с гемобластозами ($n = 247$) были отслежены исходы лечения и проведено разделение на группы - I ($n=194$), восстановившие менструальный цикл после завершения лечения, II ($n=53$) – с диагностированной преждевременной недостаточностью яичников. Критериями восстановления служили регулярный менструальный цикл, визуализация антральных фолликулов на УЗИ, подтверждённая овуляция по данным УЗИ или мочевого теста и данные гормонального исследования.

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.

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, и проведён сравнительный статистический анализ состояния репродуктивной функции.

На следующем этапе было проведено проспективное исследование среди пациенток с диагностированным раком молочной железы ($n = 107$). У данной когорты пациенток производилась предварительная оценка менструальной и репродуктивной функции до начала лечения. В соответствии с желанием пациентки и совместно с лечащими онкологами в составе междисциплинарного консилиума части пациенток назначался депо препарат аГнРГ для медикаментозной защиты яичников.

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. После завершения лечения производилась оценка репродуктивной функции. В случаях продолжения гормонотерапии производилась только оценка уровня АМГ.

У 49 пациенток при проведении иммуногистохимического исследования отмечалась выраженная экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в опухолевой ткани. Согласно клиническим рекомендациям по РМЖ [101], таким пациенткам была показана длительная гормонотерапия (ГТ) в виде антиэстрогенов (тамоксифен) или ингибиторов ароматазы, затрудняющая оценку степени сохранности репродуктивной функции. У данных пациенток оценка репродуктивной функции производилась до её начала, а также через 3 года после гормонотерапии. У этой когорты пациенток достоверно оценить эффективность защиты яичников аГнРГ не представлялось возможным.

У всех женщин с онкологическими заболеваниями было изучено состояние овариального резерва до и после проведения противоопухолевой химиотерапии. Собран подробный анамнез в поисках возможных факторов, оказывающих влияние на сохранение менструальной и репродуктивной функции женщин.

Учитывая отсутствие алгоритмов для применения медикаментозных методов защиты яичников, целью данного этапа исследования явилось выделение критериев, на основе которых возможно выделение проспективных групп исследования. Были исследованы количественные и качественные характеристики пациенток и их взаимосвязь с исходами (восстановление менструального цикла или аменорея, самостоятельная беременность, беременность с использованием ВРТ, беременность с ооцитом донора, уровни АМГ, ФСГ и эстрадиола). Были определены предикторы высокой вероятности восстановления репродуктивной функции.

На основе данных, полученных в результате обследования, были

выделены критерии определения повышенного риска потери функции яичников. Был проведён многофакторный анализ полученных данных и выделение факторов, способствующих потере овариального резерва в процессе лечения. Создана математическая модель прогнозирования потери овариального резерва на основе выявленных факторов.

С использованием полученной прогностической модели разработаны критерии отбора женщин с онкологическими заболеваниями для предварительной криоконсервации репродуктивного материала в соответствии с риском снижения овариального резерва.

2.2. Группы пациенток

В ходе исследования осуществлялся сбор репродуктивного анамнеза и семейного анамнеза злокачественных заболеваний, менструальной и репродуктивной функций родственниц первой линии. Уточнялись вид планируемого лечения и приблизительные сроки его проведения. Основным критерием для включения в исследование было наличие злокачественного новообразования, требующего проведения полихимиотерапии. Общее количество пациенток, отобранных для проведения исследования, составило 409 человек. Всем пациенткам было проведено полное клинико-лабораторное обследование, необходимое для верификации диагноза и проведения полихимиотерапии.

Подписавшим согласия на участие в исследовании пациенткам проводилось УЗ-исследование с подсчётом антральных фолликулов и гормональное исследование крови. Данные ультразвукового исследования, а также клинические и лабораторные характеристики позволили разделить пациенток на подгруппы с низким и высоким овариальным резервом. Несмотря на отсутствие по этическим причинам процесса рандомизации в исследовании, что можно считать одним из ограничивающих факторов, в

ходе работы не было выявлено статистически достоверной зависимости частоты принятия решения пациенткой о применении медикаментозной защиты яичников от выраженности её овариального резерва. Решение о распределении пациенток в ту или иную группу принималось самой пациенткой при участии междисциплинарного врачебного консилиума, при отсутствии противопоказаний и наличии достаточного времени до начала лечения для воздействия аГнРГ.

В состав группы без защиты (БЗ) ($n = 258$) вошли пациентки, отказавшиеся от введения аГнРГ, или же обратившиеся поздно, в день или за 1 день до начала химиотерапии. Стоит отметить, что довольно большая часть пациенток впоследствии начала приём КОК в непрерывном режиме (в основном это были пациентки с лимфомой Ходжкина) с целью снижения кровопотери и улучшения самочувствия во время лечения.

Группу защиты (З) ($n = 123$) составили пациентки, которым до начала лечения был введён депо препарат аГнРГ – гозерелина ацетат в дозе 3,6 мг. Введение осуществлялось за 10-12 (в 3 случаях - не менее 7) дней до первого введения химиопрепаратов. Данный временной промежуток обоснован фармакодинамикой препарата – на достижение полной десенсибилизации гипофиза уходит от 7 до 21 дней. В первую неделю после инъекции депо аГнРГ стимулирует высвобождение ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза, вследствие чего происходит стимуляция функции яичников и временное увеличение концентрации эстрадиола.

У части пациенток ($n = 64$) при проведении иммуногистохимического исследования отмечалась выраженная экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в опухолевой ткани. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ по раку молочной железы, таким пациенткам была показана длительная гормонотерапия, затрудняющая оценку степени сохранности репродуктивной функции. Оценка показателей у таких пациенток производилась через 3 года после начала лечения.

Оценка состояния овариального резерва проводилась через 2-3

месяца после окончания лечения, либо после спонтанного начала менструации.

2.3. Конечные точки

Первичная конечная точка:

- Возраст
- Овариальный резерв – уровень АМГ, эстрадиола и ФСГ, количество антральных фолликулов и соответствие полученных данных фазе менструального цикла
- Гонадотоксичность используемой схемы химиотерапии (высокая, средняя, низкая - в соответствии с оценкой степени гонадотоксичности классов препаратов по механизму действия)

- Количество проведённых курсов химиотерапии

Анализируемые исходы:

- Регулярный менструальный цикл после окончания лечения и приёма агнРГ без применения ЗГТ
- Период от окончания химиотерапии / отмены агониста ГнРГ до начала первого менструального цикла
- Овариальный резерв – уровень АМГ, эстрадиола и ФСГ, количество антральных фолликулов, соответствие полученных данных фазе менструального цикла
- Диагноз преждевременной недостаточности яичников / ятрогенной менопаузы
- Признаки овуляции (наличие жёлтого тела в яичниках по данным УЗИ, положительные мочевые тесты на овуляцию)

- Факт наступления беременности (самопроизвольной, наступившей при помощи ВРТ, с собственным нативным или криоконсервированным репродуктивным материалом или с использованием ооцитов донора).

2.4. Критерии включения в исследование

Критериями включения в исследование явились:

- 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

Критерии исключения:

- 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

2.5. Методы исследования

Первоначальное решение о возможности применения аГнРГ для защиты яичников принималось в рамках междисциплинарного консилиума

врачами онкологами и акушерами-гинекологами на основании данных исследований, перечисленных в приказе №203н Минздрава РФ «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», пункт 3.2 (критерии качества при новообразованиях), а также клинико-анамнестических данных, лабораторных показаниях ФСГ, АМГ и эстрадиола и данных УЗИ. При проведении стимуляции яичников для криоконсервации репродуктивного материала дополнительно осуществлялось обследование согласно требованиям приказа №803н Минздрава РФ «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Клинико-анамнестические и лабораторные характеристики пациенток

При сборе анамнеза уточнялись жалобы, приведшие пациентку ко врачу, и история заболевания, включающая время начала заболевания и обращения к врачу, проведённое обследование и его данные, а также семейный анамнез злокачественных заболеваний и менструальной и репродуктивной функции родственниц первой линии. Уточнялся вид планируемого лечения и его приблизительные сроки проведения.

Собирался гинекологический анамнез: возраст менархе, регулярность, длительность и характер менструаций, наличие в анамнезе беременностей и родов или бесплодия.

Для оценки состояния овариального резерва и диагностики сопутствующей патологии проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза – измерялись размеры яичников, определялась их структура, производился подсчёт фолликулов и определение их размера; оценивались структура и размеры матки и эндометрия, соответствие фазе менструального цикла.

Дополнительно для оценки овариального резерва проводилось гормональное исследование сыворотки крови с определением уровней АМГ, ФСГ и эстрадиола.

Специальные методы исследования

Гормональные методы исследования

Всем пациенткам производилось исследование уровней гормонов АМГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови до начала полихимиотерапии и до введения препарата аГнРГ. При обращении пациентки в первую фазу менструального цикла исследование производилось на 2-5 день менструального цикла. Учитывая независимость колебания АМГ от дня менструального цикла, уровень АМГ определялся также и для пациенток, обратившихся в лютеиновую фазу.

Исследование концентрации гормонов (выражена в системе СИ) в плазме было проведено с использованием реагентов для определения ФСГ, эстрадиола и реагентов Elecsys АМН Plus для количественного определения АМГ производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Швейцария) методом электрохемилюминесценции.

Постановка образцов осуществлялась на электрохемолуминесцентном анализаторе Cobas Е 411 для иммунохимического анализа производства Hitachi (Япония). Исследования были проведены в клинко-диагностической лаборатории под руководством заведующей лабораторией Татьяны Юрьевны Иванец.

Часть пациенток, обратившаяся во вторую фазу менструального цикла, согласно инструктажу врача-онколога, предоставляли результаты анализов АМГ, ФСГ и эстрадиола, произведённых заблаговременно по месту жительства на аналогичных тест-системах.

2.6. Статистическая обработка данных

Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет статистических программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Для определения нормальности распределения использовали обобщённый тест Д'Агостино-Пирсона. Параметрические данные представлены как среднее значение (стандартное отклонение), для их сравнения использовали t-test. Непараметрические данные представлены как медиана (интерквартильный размах), для их сравнения использовали критерий Манна-Уитни. Качественные данные представлены как абсолютное значение (n) и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-anamнестические, лабораторные и фенотипические характеристики пациенток

Для выполнения первой задачи был проведен анализ анамнестических, клинико-лабораторных и фенотипических показателей 409 пациенток, 123 из которых получали терапию, направленную на защиту овариального резерва, и вошли в группу защиты яичников, а 258 пациентки подобной терапии не получали и вошли в группу без защиты яичников. Ещё 28 пациенток не получали гонадотоксичную терапию и были включены в исследование в качестве группы сравнения.

Основные группы исследования составили больные лимфомами и раком молочной железы, как наиболее значительные по объёму.

Пациентки были сопоставимы по антропометрическим данным (таблица 2). Средний возраст пациенток составил $26,5 \pm 6,0$ лет среди пациенток с защитой яичников аГнРГ и $25,6 \pm 8,6$ лет в группе без защиты ($p = 0,158$). Рост пациенток составил $169,1 \pm 8,0$ см в группе защиты и $168,0 \pm 9,5$ см в группе без защиты ($p = 0,587$), вес – $64,1 \pm 5,1$ кг и $64,8 \pm 4,8$ кг, соответственно ($p = 0,384$). Индекс массы тела пациенток составил $22,2 \pm 2,4$ кг/м² в группе защиты и $21,8 \pm 4,2$ кг/м² в группе без защиты ($p = 0,245$). Из вредных привычек курение было выявлено у 14 пациенток.

Таблица 2. Антропометрические данные пациенток, включенных в исследование

	Защита яичников аГнРГ (n = 123)	Без защиты (n = 258)	p
Возраст, лет	26,5 ± 6,0	25,6 ± 8,6	0,158
Рост, см	169,1 ± 8,0	168,0 ± 9,5	0,587
Вес, кг	64,1 ± 5,1	64,8 ± 4,8	0,384
ИМТ, кг/м ²	22,2 ± 2,4	21,8 ± 4,2	0,245

аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, ИМТ – индекс массы тела

Акушерский анамнез пациенток представлен в таблице 3. Как видно из полученных данных, число беременностей, родов, выкидышей/неразвивающихся беременностей и абортов было сопоставимо для пациенток с защитой яичников и без неё ($p = 0,371$; $p = 0,628$; $p = 0,908$; $p = 0,837$, соответственно). Преимущественно обе группы были представлены не беременевшими (75,5% против 71,0%, соответственно, $p = 0,355$), нерожавшими (87,2% против 80,8%, соответственно, $p = 0,095$) пациентками. Выкидыши/неразвивающиеся беременности в анамнезе были только у 13 (6,9%) пациенток основной группы и у 15 (7,8%) пациенток контрольной группы ($p = 0,845$). Аборты в анамнезе были только у 17 (9,0%) пациенток основной группы и у 28 (14,5%) пациенток контрольной группы ($p = 0,113$). Представленные данные демонстрируют обоснованность желания пациенток сохранить свою репродуктивную функцию.

Таблица 3. Акушерский анамнез пациенток, включенных в исследование

	Группа защиты яичников аГнРГ (n = 123)	Группа без защиты яичников (n = 258)	p
Есть беременности в анамнезе	30 (19,92%)	75 (29,07%)	0,355
Одна	20 (16,26%)	37 (14,34%)	0,671
Две	6 (4,89%)	27 (10,47%)	0,052
Три и более	4 (3,25%)	15 (5,81%)	0,322
p	0,371		
Есть роды в анамнезе	16 (13,01%)	50 (19,38%)	0,095
Одна	12 (9,76%)	40 (15,5%)	0,127
Две	3 (2,44%)	8 (3,1%)	1,000
Три и более	-	1 (0,39%)	1,000
p	0,628		
Есть выкидыши/неразвивающиеся беременности в анамнезе	8 (6,5%)	20 (7,75%)	0,845
Одна	6 (4,88%)	17 (6,59%)	0,512
Две	2 (1,63%)	3 (1,16%)	0,682
Три и более	1 (0,81%)	-	0,493
p	0,908		
Есть аборт в анамнезе	11 (8,94%)	37 (14,34%)	0,113

Одна	8 (6,5%)	25 (9,69%)	0,357
Две	2 (1,63%)	8 (3,1%)	0,503
Три и более	1 (0,81%)	4 (1,55%)	0,623
p	0,834		

aГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона

Наибольшую долю из всех исследуемых злокачественных новообразований составили гемобластозы (ходжкинские и неходжкинские лимфомы) и рак молочной железы.

3.2. Анализ онкологических характеристик пациенток с лимфомами

Для преобладающей группы пациенток, представленной женщинами репродуктивного возраста с гемобластозами (247 пациенток, 60,39% от всего количества), был произведён анализ с разделением пациенток на группы в зависимости от исходов лечения. Всем пациентками с лимфомами Ходжкина и неходжкинскими лимфомами планировалось проведение полихимиотерапии. 53,04% пациенток получали лучевую терапию на область средостения и поражённых ЛУ.

При анализе стадий заболевания выявлено следующее распределение среди пациенток с гемобластозами: I стадия – 8,91% (13 пациенток с лимфомой Ходжкина и 9 – с неходжкинскими лимфомами), II стадия – 45,34% (97 пациенток с ЛХ и 15 с НХЛ), III стадия – 22,27% (46 и 9 пациенток, соответственно), IV стадия – 23,48% (31 и 27, соответственно) (рис. 1, 2).

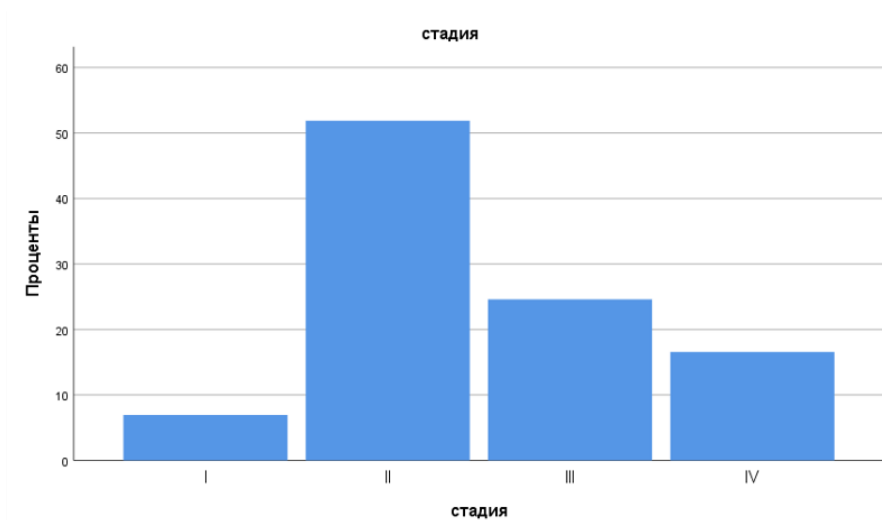


Рисунок 1. Распределение пациенток с лимфомой Ходжкина по стадии онкологического процесса

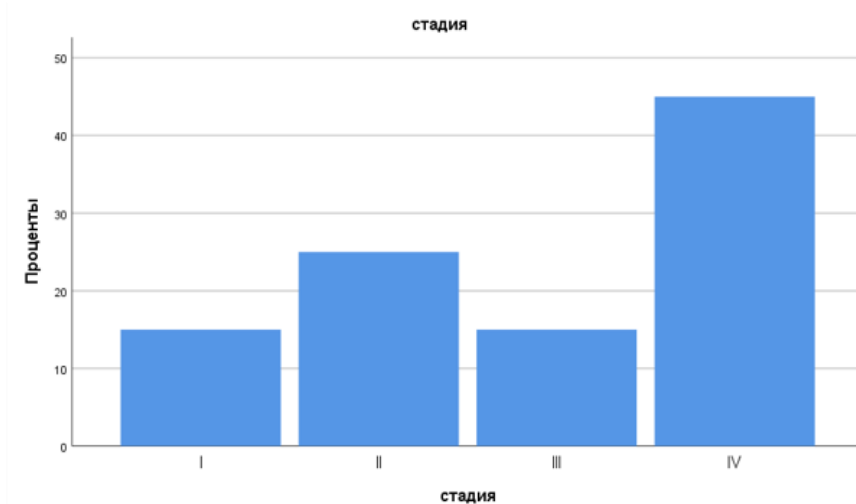


Рисунок 2. Распределение пациенток с неходжкинскими лимфомами по стадии онкологического процесса

Стадия процесса при онкологическом стадировании также была сопоставима в группах сравнения для всех заболеваний (таблица 4). Несмотря на то, что частота первой стадии заболевания была выше у пациенток группы без защиты яичников (10 (8,13%) пациенток в группе защиты против 49 (18,99%) пациенток в группе без защиты ($p = 0,009$)), а частота второй стадии заболевания была выше у пациенток группы с защитой яичников (64 (52,03%) пациентки в группе защиты против 109 (42,25%) пациенток в группе без защиты. ($p = 0,041$)), Тест Кокрана-

Армитажа для тренда не выявил значимых различий между группами ($p = 0,125$), что было связано с несколько более низкой частотой третьей стадии заболевания и несколько более высокой частотой четвертой стадии заболевания у пациенток группы защиты яичников по сравнению с пациентками группы без защиты.

Таблица 4. Анатомическое стадирование онкологического заболевания у пациенток, включенных в исследование

Стадия заболевания	группа защиты яичников аГнРГ (n = 123)	группа без защиты яичников (n = 258)	p
I	10 (8,13%)	49 (18,99%)	0,009
II	64 (52,03%)	109 (42,25%)	0,041
III	24 (19,51%)	67 (25,97%)	0,144
IV	25 (20,33%)	33 (12,79%)	0,142

аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона, p – уровень значимости

Как видно из таблицы 5, наиболее часто среди всех пациенток были использованы алкилирующие препараты, антрациклины и алкалоиды. При этом частота использования алкилирующих препаратов (циклофосфамид, дакарбазин, ифосфамид, кармустин) была на 9,7% выше у пациенток основной группы (75,5% против 65,8%, соответственно, $p = 0,043$), частота использования антрациклинов (доксорубицин) и ингибиторов топоизомеразы (этопозид) также была выше в основной группе пациенток (68,1% против 53,4%, $p = 0,003$; 35,6% против 25,4%, $p = 0,020$, соответственно). Частота применения остальных препаратов была сопоставима в группах сравнения.

Таблица 5. Основные группы препаратов, применяемых для химиотерапии у пациенток, включенных в исследование

Химиотерапия	Группа защиты яичников (n = 123)	Группа без защиты яичников (n = 258)	p
Алкилирующие препараты (циклофосфамид, дакарбазин, ифосфамид, кармустин)	93 (75,61%)	170 (65,89%)	0,043
Антрациклины (доксорубицин)	84 (68,29%)	138 (53,49%)	0,003
Алкалоиды (винкристин, винорелбин)	63 (51,22%)	118 (45,75%)	0,143
Ингибиторы топоизомеразы (этопозид)	44 (35,77%)	66 (25,58%)	0,020
антибиотики (блеомицин)	37 (30,08%)	69 (26,74%)	0,571
Таксаны (паклитаксел)	27 (21,95%)	51 (19,77%)	0,616
Антитела (мабтера, ритуксимаб)	21 (17,07%)	31 (12,02%)	0,190
Препараты платины (цисплатин, карбоплатин)	14 (11,38%)	37 (14,34%)	0,361
Антиметаболиты (метотрексат, цитарабин, фторурацил, меркаптопурин)	12 (9,76%)	24 (9,3%)	0,279
Капецитабин	3 (2,44%)	3 (1,16%)	1,000
Леналидомид	2 (1,63%)	4 (1,55%)	0,956
Герцептин	1 (0,81%)	4 (1,55%)	0,623
Аспарагиназа	1 (0,81%)	0	0,243

Учитывая довольно высокое разнообразие даже среди стандартных схем лечения и ввиду этого возникающую сложность интерпретации данных и снижение достоверности при анализе большого количества подгрупп, с целью удобства расчёта было принято решение присвоить условные «баллы» каждому режиму химиотерапии на основании уже существующих литературных научных данных о степени гонадотоксичности каждого препарата [25, 31, 32, 36, 93–99].

За каждый препарат с высокой гонадотоксичностью присваивалось 2 балла, с умеренной - 1 балл, препаратом с низкой и недоказанной гонадотоксичностью начислялось 0 баллов.

Таблица 6. Основные препараты, применяемые в схемах лечения у пациенток, включенных в исследование

недоказанная / недостаточно исследованная гонадотоксичность (0 баллов)	низкая степень гонадотоксичности (0 баллов)	умеренная степень гонадотоксичности (1 балл)	высокая степень гонадотоксичности (2 балла)
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			

За каждый препарат в используемом режиме химиотерапии начислялось соответствующее количество условных баллов. Таким образом, различным режимам было присвоено от 0 до 5 баллов, что позволило условно сгруппировать их по 3 категориям возрастающей гонадотоксичности для анализа: 0-1 – низкая, 2-3 – умеренная, 4-5 - высокая.

Таблица 7. Разделение режимов химиотерапии на группы по степени гонадотоксичности

	низкая степень гонадотоксичности (0-1 баллов)	умеренная степень гонадотоксичности (2-3 баллов)	высокая степень гонадотоксичности (4-5 баллов)
обозначения схем химиотерапии	монотерапия таксанами	VAC	BEACOPP-14
	DH	VACOP	BEACOPP-21, esc
	DC	MACOP	EACOPP-14
	AT	ACOP	EACODD
	TC	CHOP	BrECADD
	RB	CHOD	IGEV
	OEPA	CHOEP	VIGEP

	IVPP	ECHOP	BEAM
	TCHP	OPPA	ACOPP
	COP	COEP	COPP
	XELOX	EPOCH	CVPP
	LABO	DHAP	FMC FCM
	FLOT	ABDIC	
		AC	
		EC	
		PV	
		VS	
		AVD	
		ABVD	
		PCV	
		PC	
		CT	
		ESHAP	
		CAF. FAC	
		CNS	
		CVP	
	IEP		

Помимо этого, также производилась сравнительная оценка степени гонадотоксичности путём умножения условных баллов за каждый курс

химиотерапии на общее количество проведённых курсов. Среднее число курсов ПХТ, полученных пациентками с гемобластозами, составило 6 ($5,84 \pm 1,91$; от 3 до 18 курсов). Общая сумма баллов за пройденный 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 ($14,68 \pm 7,33$).

Таблица 8. Данные о проводимом химиотерапевтическом лечении для пациенток с гемобластозами

	лимфома Ходжкина (n = 187)	неходжкинские лимфомы (n = 60)	p
число курсов	$5,8 \pm 1,9$	$5,96 \pm 1,94$	0,953
токсичность ХТ в усл. баллах	$23,71 \pm 1,9$	$14,68 \pm 7,33$	0,234

ХТ - химиотерапия

Высокодозная ПХТ с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (ТСККМ) были проведены у 33 пациенток с гемобластозами, что составило 13,36% от их числа, или 8,66% от общего числа пациенток. В 100% случаев при проведении высоконадотоксичной ПХТ в сочетании с ТСККМ наблюдалась ятрогенная потеря функции яичников (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.

3.3. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациенток, восстановивших и не восстановивших менструальный цикл после завершения ПХТ

С целью выявления факторов, влияющих на вероятность сохранения функции яичников, мы провели оценку гормонального статуса пациенток, разделив их в зависимости от восстановления функции яичников после окончания лечения. За восстановление менструальной и репродуктивной функции были приняты регулярные самостоятельные менструации, результаты лабораторного обследования, соответствующие возрастной норме, визуализация фолликулярного аппарата в яичниках при УЗИ, а также визуализация признаков овуляции и/или подтверждённая овуляция по данным домашнего мочевого теста на ЛГ. Не восстановившими функцию яичников после лечения считались пациентки, в течении года не наблюдавшие менструаций, имевшие уровень ФСГ ≥ 30 мМЕ/л и яичники без выраженной фолликулярной структуры. Также в подгруппу утери функции яичников были включены 5 пациенток с 1-2 единичными спонтанными менструациями и отсутствием восстановления менструального цикла при визуализации до 1 фолликула при УЗИ.

Подгруппу ПНЯ составили 53 пациентки. Оставшиеся 194 пациенток вошли в подгруппу восстановивших менструальный цикл. Таким образом, частота развития ПНЯ среди пациенток с гемобластозами составила 21,46%.

Среди восстановивших и не восстановивших менструальный цикл пациенток был проведён корреляционный анализ зависимости восстановления от приёма аГнРГ во время химиотерапии. Из 53 пациенток ПНЯ диагностирована у 10 женщин (18,87%) из группы защиты яичников аГнРГ и у 43 (81,13%) из группы без защиты. Соответственно, из 194 восстановивших менструальный цикл пациенток, 48 (24,75%) пациенток принимали аГнРГ и 146 (75,26%) пациенток были из группы без защиты. Достоверной связи восстановления функции яичников с назначением

препаратов аГнРГ в группе пациенток с гемобластозами не установлено (хи-квадрат Пирсона = 0,457 < 3,841 для d.f.=1, p=0,05).

Таблица 9. 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 для защиты яичников во время ХТ	48	24,74%	-0,5	10	18,87%
не получавшие аГнРГ для защиты яичников во время ХТ	146	75,26%	0,2	43	81,13%
χ-квадрат Пирсона			0,738	sig 0,391	
Поправка на непрерывность			0,457	sig 0,500	

аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона, ХТ - химиотерапия

Была проведена оценка гормонального статуса пациенток с гемобластозами в группах с медикаментозной защитой яичников и без неё до и после проведения терапии (таблица 10). Уровни АМГ, ФСГ, ЛГ и Е2 до проведения химиотерапии были сопоставимы для пациенток с защитой яичников и без неё. В группе защиты аГнРГ после проведения химиотерапии

уровень АМГ снизился с 2,8 (1,5 – 5,9) до 0,65 нг/мл (0,19 – 1,20) ($p < 0,0001$). В группе без защиты – с 1,5 (0,7 – 3,6) до 0,37 нг/мл (0,12 – 0,90) ($p = 0,005$). Уровень ФСГ в группе защиты повысился с 5,8 МЕ/л (3,7 – 7,4) до 12,2 МЕ/л (5,7 – 55,7) ($p = 0,009$), в группе без защиты – с 5,8 МЕ/л (3,5 – 10,4) до 11,0 МЕ/л (6,2 – 22,8) ($p = 0,014$). Уровни ЛГ и Е2 были сопоставимы до и после химиотерапии в обеих группах.

Суммарное число антральных фолликулов в правом и левом яичниках до проведения химиотерапии составило 13,0 (7,5 – 19,5) в группе защиты и 8,5 (3,0 – 12,5) в группе без защиты ($p = 0,007$). Данный показатель снизился до 5,0 (2,0 – 8,0) в группе защиты ($p < 0,001$) и до 4,0 (2,0 – 7,0) в группе без защиты ($p = 0,049$).

Таблица 10. Гормональный статус и число антральных фолликулов пациенток, включенных в исследование, до и после проведения химиотерапии

	группа с защитой аГнРГ (n = 58)	группа без защиты яичников (n = 189)	p
До проведения химиотерапии			
АМГ, нг/мл	2,8 (1,5 – 5,9)	1,5 (0,7 – 3,6)	0,522
ФСГ, мМЕ/мл	5,8 (3,7 – 7,4)	5,8 (3,5 – 10,4)	0,388
ЛГ, мМЕ/мл	5,4 (3,0 – 9,3)	5,4 (4,6 – 6,6)	0,842
Е2, пг/мл	201,8 (113,0 – 347,1)	264,0 (157,7 – 443,0)	0,819
КАФ	13,0 (7,5 – 19,5)	8,5 (3,0 – 12,5)	0,007
После проведения химиотерапии			
АМГ, нг/мл	0,65 (0,19 – 1,20)	0,37 (0,12 – 0,90)	0,391

p	<0,001	0,005	
ФСГ, мМЕ/мл	12,2 (5,7 – 55,7)	11,0 (6,2 – 22,8)	0,396
p	0,009	0,014	
ЛГ, мМЕ/мл	7,3 (4,6 – 41,9)	5,4 (3,6 – 13,5)	0,099
p	0,083	0,283	
Е2, пг/мл	261,1 (52,0 – 437,3)	140,0 (59,0 – 441,0)	0,777
p	0,389	0,389	
КАФ	5,0 (2,0 – 8,0)	4,0 (2,0 – 7,0)	0,295
p	<0,001	0,049	

аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона, АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, Е2 – эстрадиол, КАФ – количество антральных фолликулов, p – уровень значимости

Среднее снижение уровня АМГ составило 2,5 нг/мл (1,2 – 3,5) в группе защиты и 1,4 нг/мл (0,5 – 3,2) в группе без защиты (p = 0,536). Относительно исходных значений уровень АМГ снизился в группе с защитой яичников на 76,79%, в группе без защиты – на 75,33% (p = 0,220). Среднее повышение уровня ФСГ составило 5,6 (0,2 – 52,7) в группе защиты и 2,7 (0,9 – 83,4) в группе без защиты (p = 0,504). Относительно исходных значений уровень ФСГ вырос в основной группе на 110,34%, в контрольной группе – на 89,66% (p = 0,534).

Особенности менструального цикла пациенток до проведенного лечения представлены в таблице 11. Примечательно, что у пациенток, не восстановивших менструальный цикл, его изначальная длина была статистически значимо короче, чем у восстановивших менструальный цикл пациенток (p = 0,031), однако клинически этот эффект был выражен незначительно.

Таблица 11. Особенности менструального цикла пациенток до начала лечения, в зависимости от развития преждевременной недостаточности яичников

	Не восстановившие менструальный цикл (n = 53)	Восстановившие менструальный цикл (n = 194)	p
Менархе, лет	13,0 (12,0 – 13,0)	13,0 (12,0 – 14,0)	0,159
Продолжительность цикла до терапии, дней	28,0 (26,5 – 29,0)	28,0 (28,0 – 30,0)	0,031
Продолжительность менструального кровотечения до терапии, дней	5,0 (4,0 – 5,0)	5,0 (5,0 – 5,5)	0,224

p – уровень значимости

Акушерский анамнез пациенток: три и более беременностей в анамнезе статистически значимо чаще встречались у пациенток подгруппы ПНЯ (11,32%), чем у восстановивших менструальный цикл пациенток (3,61%), $p = 0,038$. Связано это было в первую очередь с высокой частотой выкидышей/неразвивающихся беременностей в анамнезе у пациенток подгруппы ПНЯ. Частота двух выкидышей/неразвивающихся беременностей в анамнезе составила 7,55% и 0,52%, соответственно. При наличии в анамнезе двух и более выкидышей / неразвивающихся беременностей ОРпня составило 4,46 (95% ДИ = 1,91 – 10,44).

При сравнительной оценке клинико-лабораторных параметров отмечается тенденция к более высоким стартовым уровням ФСГ и

сниженному количеству антральных фолликулов у пациенток, не достигших восстановления, а также статистически достоверная разница в уровне АМГ и в возрасте. Кроме того, 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 12. Сравнительная характеристика изначальных клинико-лабораторных параметров пациенток, восстановивших и не восстановивших менструальный цикл после лечения

	восстановившие менструальный цикл n = 194	не восстановившие менструальный цикл n = 53	p
Возраст, лет	23,39 ± 6,48	27,43 ± 6,52	0,001
Характеристики 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
Е2, 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, месяцев	$2,34 \pm 2,52$	-	0,073
Количество курсов ХТ	$5,87 \pm 1,97$	$6,13 \pm 1,59$	0,502
число условных баллов за ПХТ	$21,51 \pm 10,14$	$24,64 \pm 12,3$	0,181

аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона, АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, Е2 – эстрадиол, КАФ – количество антральных фолликулов, (П)ХТ – (поли)химиотерапия, р – уровень значимости

При проведении многофакторного анализа обратила на себя внимание длительность восстановления менструаций - срок до первой самостоятельной менструации в подавляющем большинстве случаев составлял около 3 месяцев.

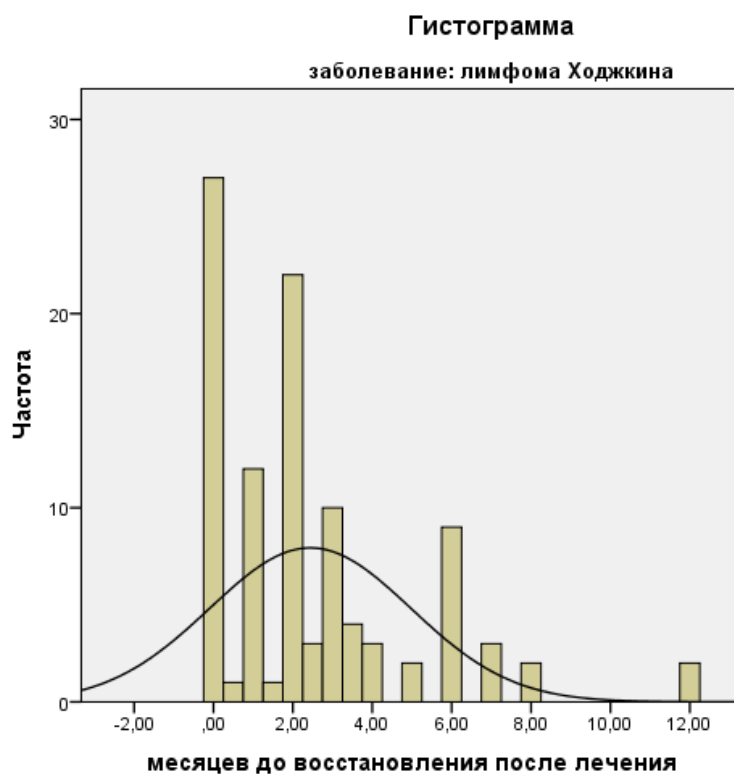


Рисунок 3. Скорость восстановления менструального цикла у пациенток с лимфомой Ходжкина. Отображена в виде количества месяцев после окончания ХТ до восстановления менструального цикла.

Восстановление овуляторного менструального цикла после завершения полихимиотерапии происходило в среднем через 2,4 месяца у 79,68% женщин с лимфомами Ходжкина, и через 2,3 месяца у 75% женщин с неходжкинскими лимфомами.

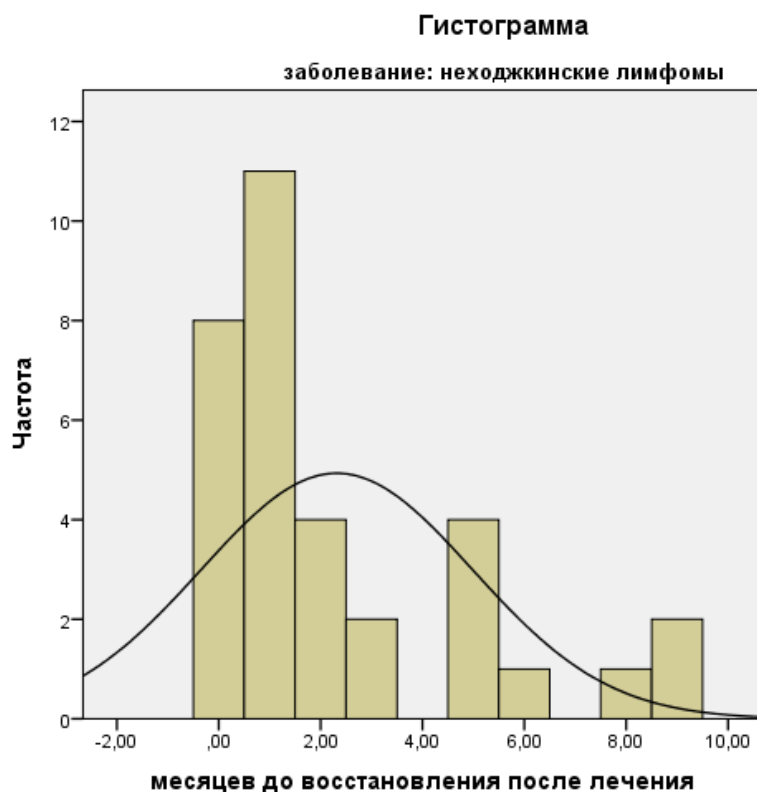


Рисунок 4. Скорость восстановления менструального цикла у пациенток с неходжкинскими лимфомами. Отображена в виде количества месяцев после окончания ХТ до восстановления менструального цикла.

Таким образом, частота восстановления менструальной функции среди пациенток с лимфомами Ходжкина составила 79,68%, потери функции яичников – 20,32%; среди больных с неходжкинскими лимфомами – 75% и 25%, соответственно. Восстановление менструального цикла происходит в среднем через 3 месяца после завершения химиотерапии при обоих типах гемобластозов. При этом не было зарегистрировано наличия зависимости восстановления / потери менструального цикла от использования аГнРГ для защиты яичников. 149 (60,32%) женщин, планирующих беременность, забеременели и 46,56% (115) родили здоровых детей.

4.1. Факторы, влияющие на снижение овариального резерва

Анализ данных на данном этапе исследования проводился в подгруппах пациенток с гемобластозами, восстановивших и не восстановивших функцию яичников.

Антропометрические данные пациенток в зависимости от развития преждевременной недостаточности яичников представлены в таблице 13. 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 пациенток – $23,39 \pm 4,5$ лет ($p < 0,001$).

Таблица 13. Антропометрические данные пациенток в зависимости от восстановления функции яичников

	Не восстановили менструальный цикл (n = 53)	Восстановили менструальный цикл (n = 194)	p
Возраст, лет	$27,43 \pm 6,52$	$23,39 \pm 6,48$	<0,001
Рост, см	$169,5 \pm 7,1$	$167,4 \pm 5,8$	0,867
Вес, кг	$64,8 \pm 5,0$	$64,3 \pm 4,1$	0,223
ИМТ, кг/м ²	$22,1 \pm 2,2$	$21,6 \pm 3,2$	0,485

ИМТ – индекс массы тела, p – уровень значимости

Как видно из таблицы 14, наиболее часто у пациенток подгруппы ПНЯ были использованы алкилирующие препараты, алкалоиды барвинка и антрациклины. При этом частота использования ряда препаратов различалась в подгруппах сравнения. В подгруппе восстановивших менструальный цикл более часто применяли алкалоиды (винкристин,

винорелбин). В подгруппе ПНЯ – таксаны (паклитаксел) и препараты платины (цисплатин, карбоплатин). Для алкалоидов ОРпня составило 0,48 (95% ДИ = 0,26 – 0,87). Для таксанов ОРпня составило 2,11 (95% ДИ = 1,21 – 3,68). Для препаратов платины ОРпня составило 2,19 (95% ДИ = 1,19 – 4,03). Для капецитабина ОРпня составило 3,82 (95% ДИ = 1,55 – 9,40).

Таблица 14. Основные группы препаратов, применяемых для химиотерапии у пациенток, в зависимости от развития преждевременной недостаточности яичников

Химиотерапия	Не восстановившие менструальную функцию (n = 53)	Восстановившие менструальную функцию (n = 194)	p
Алкилирующие препараты (циклофосфамид, дакарбазин, ифосфамид, кармустин)	38 (71,69%)	149 (76,8%)	0,601
Алкалоиды барвинка (винкрестин, винорелбин)	32 (60,37%)	141 (72,68%)	0,017
Антрациклины (доксорубицин)	38 (71,69%)	125 (64,43%)	0,629
Ингибиторы топоизомеразы (этопозид)	35 (66,04%)	85 (43,81%)	0,730
Антибиотики (блеомицин)	25 (47,17%)	83 (42,78%)	0,382
Антитела (мабтера, ритуксимаб)	10 (18,87%)	34 (17,53%)	0,366
Антиметаболиты (метотрексат, цитарабин, фторурацил,	3 (5,66%)	21 (10,82%)	0,785

меркаптопурин)			
Препараты платины (цисплатин, карбоплатин)	3 (5,66%)	7 (3,61%)	0,029
Леналидомид	0	6 (3,09%)	1,000
Таксаны (паклитаксел)	0	2 (1,03%)	0,017
Аспарагиназа	0	1 (0,52%)	1,000

p – уровень значимости

Таблица 15. Сравнительная характеристика изначальных клинико-лабораторных параметров пациенток, восстановивших и не восстановивших менструальный цикл после лечения

	восстановившие менструальный цикл n = 194	не восстановившие менструальный цикл n = 53	p
Возраст, лет	23,39 ± 6,48	27,43 ± 6,52	0,001
КАФ	13,93 ± 6,88	11,67 ± 6,66	<u>0,063</u>
Продолжительность менструального цикла, дней	28,0 (26,5 – 29,0)	28,0 (28,0 – 30,0)	0,031
АМГ, нг/мл	3,33 ± 2,58	1,94 ± 0,75	<u>0,053</u>
ФСГ, мМЕ/мл	5,58 ± 2	9,77 ± 9,07	0,045
пациентов с операциями на яичниках в анамнезе, %	2,06%	11,32%	0,00001

Количество курсов ХТ	$5,87 \pm 1,97$	$6,13 \pm 1,59$	0,502
число условных баллов за ПХТ	$21,51 \pm 10,14$	$24,64 \pm 12,3$	0,181
пациентов, прошедших ТСККМ	-	33 (62,26%)	-

КАФ – количество антральных фолликулов, АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, (П)ХТ – (поли)химиотерапия. ТСККМ – трансплантация стволовых клеток костного мозга, р – уровень значимости

С целью определения факторов, которые могут оказывать влияние на снижение овариального резерва, из проанализированных анамнестических, клинико-лабораторных и фенотипических показателей пациенток были отобраны не номинальные для проведения корреляционного анализа параметров с измерением уровней АМГ и ФСГ.

4.2. Сравнительный анализ исходного и финального состояния репродуктивной системы пациенток, восстановивших менструальный цикл

Результаты корреляционного анализа представлены в таблицах 16 и 17. Была оценена взаимосвязь клинико-анамнестических и лабораторных показателей как с абсолютным изменением уровней АМГ и ФСГ, так и с относительным изменением этих показателей относительно уровней до проведения терапии. Как видно из полученных данных, у пациенток более молодого возраста, с высокими показателями АМГ и нормальными (низкими) показателями ФСГ после проведения химиотерапии отмечалось значительное снижение овариального резерва. При этом относительное изменение овариального резерва было приблизительно сопоставимо у пациенток различного возраста. Исходя из этого, можно заключить, что вне зависимости от возраста в результате химиотерапии происходит снижение

овариального резерва в определенной степени относительно изначального овариального резерва пациенток. В случае молодых пациенток с высоким овариальным резервом происходит значительное снижение уровня АМГ и значительное повышение уровня ФСГ, однако итоговые значения могут оказаться ближе к нижней границе нормы. В то же время у пациенток старшего возраста, напротив, абсолютные изменения уровней АМГ и ФСГ могут быть невелики, но иметь значительные клинические последствия вследствие изначально скомпрометированного овариального резерва, физиологически низкого запаса яйцеклеток. Это предположение подтверждается сильной корреляционной связью между уровнем АМГ до химиотерапии и абсолютным изменением уровня АМГ после терапии. Возраст менархе не был связан с абсолютным или относительным изменением уровней АМГ и ФСГ. Примечательно, что абсолютное изменение ФСГ было ассоциировано с числом беременностей, родов, выкидышей / неразвивающихся беременностей в анамнезе, однако, по всей видимости, данная связь опосредована большим числом беременностей у пациенток старшей возрастной категории.

Таблица 16. Факторы, ассоциированные с абсолютным и относительным изменением уровней АМГ и ФСГ после химиотерапии по поводу основного заболевания (коэффициент корреляции)

r	dАМГа _{абс}	dФСГа _{абс}	dАМГо _{отн}	dФСГо _{отн}
Возраст, лет	-0,361	-0,381	0,132	0,064
Менархе, лет	0,180	-0,071	0,247	0,157
Число беременностей в анамнезе	-0,310	-0,386	-0,048	-0,045
Число родов в анамнезе	-0,272	-0,433	-0,001	-0,040
Число выкидышей /	-0,155	-0,448	-0,294	-0,224

неразвивающихся беременностей в анамнезе				
Число аборт в анамнезе	-0,215	0,063	0,122	0,139
АМГ до терапии, нг/мл	0,869	0,360	0,204	0,294
ФСГ до терапии, нг/мл	-0,285	-0,168	0,092	0,157
ЛГ до терапии	0,046	0,287	0,195	0,346
Е2 до терапии	-0,108	0,354	0,115	0,278

dAMГабс – абсолютное изменение уровня АМГ после проведения терапии; dФСГабс – абсолютное изменение уровня ФСГ после проведения терапии; dAMГотн – относительное изменение уровня АМГ после проведения терапии; dФСГотн – относительное изменение уровня ФСГ после проведения терапии

Таблица 17. Факторы, ассоциированные с абсолютным и относительным изменением уровней АМГ и ФСГ после химиотерапии по поводу основного заболевания (p-value)

p	dAMГабс	dФСГабс	dAMГотн	dФСГотн
Возраст, лет	0,026	0,050	0,428	0,750
Менархе, лет	0,342	0,755	0,187	0,486
Число беременностей в анамнезе	0,055	0,043	0,773	0,818
Число родов в анамнезе	0,094	0,022	0,996	0,841
Число выкидышей неразвивающихся беременностей в анамнезе	0,347	0,017	0,069	0,252
Число аборт в анамнезе	0,189	0,751	0,461	0,480
АМГ до терапии, нг/мл	0,001	0,060	0,213	0,129

ФСГ до терапии, мМЕ/мл	0,141	0,392	0,641	0,424
ЛГ до терапии, мМЕ/мл	0,921	0,639	0,675	0,569
Е2 до терапии, пг/мл	0,713	0,236	0,696	0,357

dAMГабс – абсолютное изменение уровня АМГ после проведения терапии; dФСГабс – абсолютное изменение уровня ФСГ после проведения терапии; dAMГотн – относительное изменение уровня АМГ после проведения терапии; dФСГотн – относительное изменение уровня ФСГ после проведения терапии.

4.3. Анализ факторов, прогнозирующих снижение овариального резерва

Как уже было упомянуто, средний возраст пациенток с исходом ПНЯ составил $27,43 \pm 6,52$ лет, в подгруппе восстановивших менструальный цикл пациенток – $23,39 \pm 6,48$ лет ($p < 0,001$). При проведении ROC-анализа зависимости от возраста на момент начала лечения (рисунок 5) площадь под кривой составила 0,750 (95% ДИ = 0,653 – 0,847), при пороговом возрасте отсечки 28,5 лет чувствительность модели составила 71,2%, специфичность – 68,8%. Рост, вес и индекс массы тела пациенток были сопоставимы.

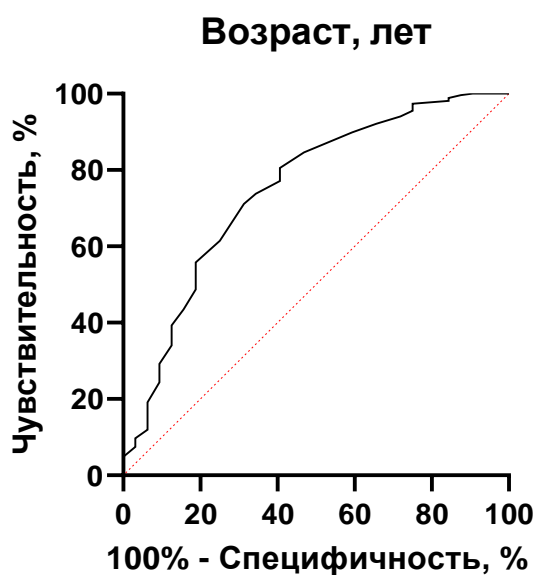


Рисунок 5. ROC-кривая предикции ПНЯ по возрасту пациентки до проведения химиотерапии.

Наконец, мы провели оценку гормонального статуса пациенток в обеих подгруппах до и после проведения терапии (таблица 28). Как видно из полученных данных, пациентки с ПНЯ до проведения терапии отличались более низким уровнем АМГ, чем пациентки, которым удалось восстановить менструальный цикл, тогда как уровни остальных гормонов были сопоставимы.

Таблица 18. Гормональный статус и число антральных фолликулов пациенток, в зависимости от развития преждевременной недостаточности яичников, до и после проведения химиотерапии

	Не восстановившие менструальную функцию (n = 53)	Восстановившие менструальную функцию (n = 194)	p
До проведения химиотерапии			
АМГ, нг/мл	1,32 (0,50 – 2,39)	3,23 (1,9 – 5,0)	<0,001
ФСГ, мМЕ/мл	5,87 (3,6 – 7,9)	5,48 (4,0 – 7,5)	0,059
ЛГ, мМЕ/мл	5,39 (3,7 – 6,8)	5,24 (3,2 – 6,6)	0,933
Е2, пг/мл	230,84 (165,3 – 424,1)	245,99 (113,0 – 347,1)	0,603
КАФ	10,03 (4,5 – 15,5)	11,57 (7,5 – 16,0)	0,054
После проведения химиотерапии			
АМГ, нг/мл	0,08 (0,01 – 0,19)	0,62 (0,25 – 1,22)	<0,001
P	<0,001	<0,001	

ФСГ, мМЕ/мл	68,3 (23,6 – 112,8)	8,02 (5,5 – 18,2)	<0,001
P	<0,001	0,005	
ЛГ, мМЕ/мл	47,02 (30,9 – 73,8)	5,21 (3,4 – 8,0)	<0,001
p	<0,001	0,625	
E2, пг/мл	20,84 (19,2 – 216,0)	231,82 (94,8 – 444,3)	<0,001
p	<0,001	0,999	
КАФ	0 (0 – 2,5)	6,01 (3,0 – 9,0)	<0,001
p	<0,001	<0,001	

АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, E2 – эстрадиол, КАФ – количество антральных фолликулов, p – уровень значимости

При проведении ROC-анализа (рисунок 6) площадь под кривой составила 0,779 (95% ДИ = 0,655 – 0,904), при пороговом возрасте отсечки 2,45 нг/мл чувствительность модели составила 63,0%, специфичность – 81,3%.

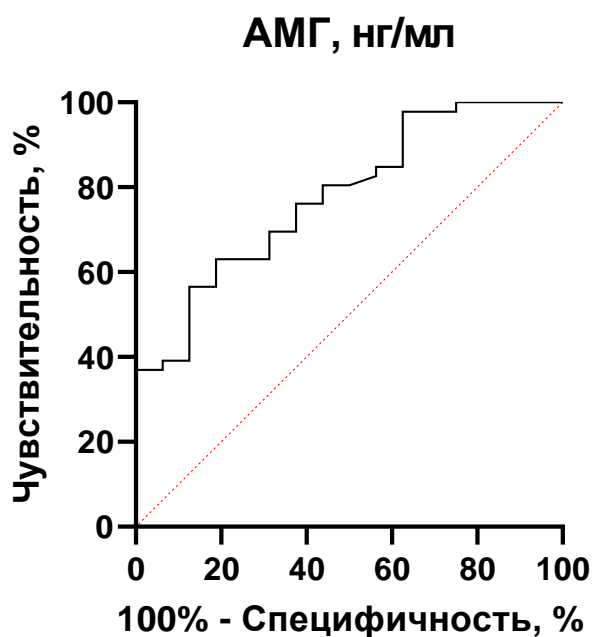


Рисунок 6. ROC-кривая предикции ПНЯ по уровню АМГ (нг/мл) пациентки до проведения химиотерапии.

Путем проведения линейной логистической регрессии была разработана модель предикции развития ПНЯ на основании возраста пациентки и уровня АМГ. Переменные в уравнении представлены в таблице 29). Площадь под кривой для данной модели составила 0,833 (95% ДИ = 0,720 – 0,946). При пороге отсечки значения модели менее -1,480 чувствительность модели составила 65,2%, специфичность составила 93,3%

Таблица 19. Коэффициенты модели линейной регрессии предикции ПНЯ.

	В	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

АМГ – антимюллеров гормон, В – коэффициент регрессии, стд.ошибка – среднеквадратичная стандартная ошибка В, Вальд – статистика Вальда, знч.- значимость коэффициента, exp(B) – оценка соотношений шансов

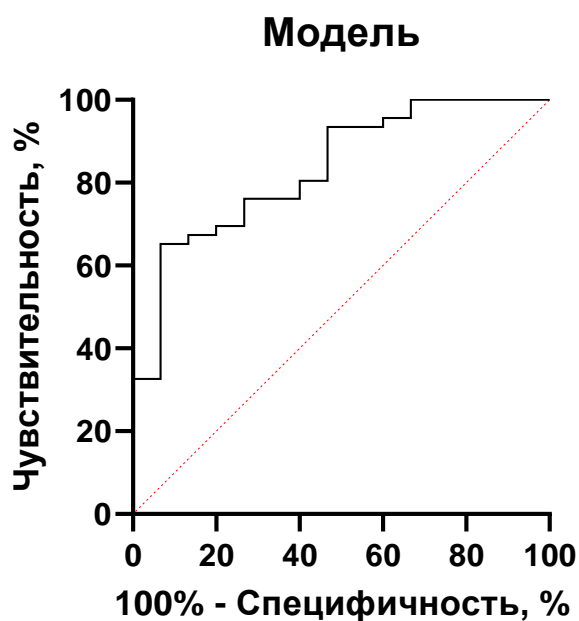


Рисунок 7. ROC-кривая предикции ПНЯ по возрасту и уровню АМГ (нг/мл) пациентки до проведения химиотерапии.

Как было ранее упомянуто, в когорте пациенток с гемобластозами зависимости восстановления от приёма аГнРГ прослежено не было. Отдельно нами был произведён сравнительный анализ характеристик для восстановивших менструальную функцию пациенток с ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами по факту наличия или отсутствия медикаментозной защиты яичников. Как для пациенток с лимфомами Ходжкина, так и для пациенток с неходжкинскими лимфомами не было обнаружено статистически значимых различий между группами с защитой и без неё по возрасту, АМГ и количеству антральных фолликулов. Результаты восстановления функции яичников также были схожими в обеих подгруппах.

Таблица 20. Сравнительная характеристика состояния овариального резерва пациенток с неходжкинскими лимфомами, восстановивших менструальный цикл, получавших и не получавших медикаментозную защиту яичников

	группа с защитой аГнРГ (n = 11)	группа без защиты (n = 49)	p
% восстановивших функцию яичников в группе	81,81% N = 9	73,47% N = 36	0,848
возраст, лет	25,83 ± 4,28	25,78 ± 6,5	0,092
АМГ, нг/мл	1,9 ± 0,45	1,36 ± 1,22	0,752
КАФ	13 ± 3,16	12 ± 1,41	0,458

аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона, АМГ – антимюллеров гормон, КАФ – количество антральных фолликулов, p – уровень значимости

Таблица 21. Сравнительная характеристика состояния овариального резерва пациенток с лимфомой Ходжкина, восстановивших менструальный цикл, получавших и не получавших медикаментозную защиту яичников

	группа с защитой аГнРГ (n=47)	группа без защиты (n=140)	p
% восстановивших функцию яичников в группе	82,98% N = 39	78,57% N = 110	0,194
возраст, лет	25,78 ± 4,65	20,8 ± 7,22	0,226
АМГ, нг/мл	3,36 ± 1,8	3,23 ± 3,69	0,369
КАФ	19,2 ± 9,19	10 ± 2,3	0,391

аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона, АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, p – уровень значимости

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%) пациентки с защитой яичников и у 43 (22,75%) пациенток без защиты. Положительного влияния аГнРГ на сохранение функции яичников не наблюдалось, процент восстановления статистически не отличался.

4.4 Прогнозирование скорости потери овариального резерва у пациенток с низким и высоким риском развития ПНЯ

На данном этапе работы мы разделили всех пациенток, принявших участие в исследовании, на две группы на основе ранее полученных данных с использованием предиктивного алгоритма. В первую группу вошло 176

пациенток с высоким риском развития ПНЯ согласно представленной выше модели. Во вторую группу вошли 205 пациенток с низким риском развития ПНЯ согласно представленной модели.

Таблица 22. Эффект терапии, направленной на защиту овариального резерва, у пациенток с низким и высоким риском развития ПНЯ

	Низкий/средний риск ПНЯ (n = 205)			Высокий риск ПНЯ (n = 176)		
Группа	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, аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона, АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, dАМГабс – абсолютное изменение уровня АМГ после проведения терапии; dФСГабс – абсолютное изменение уровня ФСГ после проведения терапии; p – уровень значимости

В первой группе частота ПНЯ составила $88/176 = 50\%$. Во второй группе частота ПНЯ составила $7/205 = 3,41\%$. В этих группах мы проанализировали частоту развития ПНЯ, гормональный профиль и число антральных фолликулов после проведения химиотерапии. Статистически

значимых различий в зависимости от применения терапии, направленной на защиту овариального резерва, выявлено не было.

Далее была выполнена сравнительная оценка состояния овариального резерва до начала и после завершения ПХТ для пациенток с высоким и низким риском развития ПНЯ согласно представленной выше модели (группы высокого овариального резерва и средне-низкого овариального резерва).

Таблица 23. Сравнительная оценка состояния овариального резерва после завершения ПХТ

	Низкий риск ПНЯ, высокий овариальный резерв (n = 205)		Высокий риск ПНЯ, средне-сниженный овариальный резерв (n = 176)		p
	до лечения средн.	после лечения средн.	до лечения средн.	после лечения средн.	
Группа связанных совокупностей					
возраст, лет	23	25	30	33	0,001
АМГ, нг/мл	3,45 (0,95 – 4,05)	1,95 (0,49 – 5,14)	0,9 (0,4 – 1,1)	0,07 (0,01 – 0,36)	0,027
ФСГ, мМЕ/мл	3,89 (2,2 – 7,9)	5,39 (2,3 – 9,2)	9,8 (8,6 - 12,5)	23,96 (7,9 – 101,4)	0,017
КАФ	12,47 (8,0 – 16,0)	4,24 (4,0 – 14,0)	4,3 (2 – 6)	2,8 (0 – 7,0)	0,056

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

Возраст увеличился незначительно по сравнению с моментом начала лечения. В группе высоких стартовых показателей уровень ФСГ показал тенденцию к повышению. Уровень АМГ снизился на 46,48% по сравнению с исходным (3,45 и 1,95 нг/мл, соответственно), и количество антральных фолликулов уменьшилось в два раза (12,5 и 4,2) 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, зафиксирована недостаточность функции яичников (ФСГ – $52,7 \pm 40,2$ МЕ/л), что делало невозможным получение собственного ооцита.

В качестве группы сравнения была сформирована группа из не включённых в основное исследование пациенток с атипической гиперплазией и начальными формами рака эндометрия. При данных формах заболевания не предполагается гонадотоксичное лечение, что позволило нам проиллюстрировать влияние химиотерапии на овариальный резерв.

Таблица 24. Клинико-лабораторные характеристики больных атипической гиперплазией эндометрия после лечения

Показатель	до лечения	после лечения	p
возраст, лет	$26,54 \pm 7,05$	$27,45 \pm 1,4$	0,048
ФСГ, МЕ/л	$5,13 \pm 4,97$	$6,37 \pm 2,15$	0,115
АМГ, нг/мл	$3,23 \pm 1,63$	$3,02 \pm 3,42$	<u>0,077</u>
КАФ	$12 \pm 2,5$	$10 \pm 4,0$	0,210

АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, КАФ – количество антральных фолликулов, p – уровень значимости

При сравнении с группой гемобластозов отмечается сопоставимость показателей изначального овариального резерва, нет достоверной разницы в возрасте и показателях овариального резерва между группами сравнения.

Таблица 25. 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, МЕ/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 – пациентки с атипической гиперплазией эндометрия, ГБ – пациентки с гемобластозами, АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, КАФ – количество антральных фолликулов, p – уровень значимости

На основании полученных выше данных при использовании метода построения лимитирующей кривой Каплана-Мейера были получены кривые, прогнозирующие резкое снижение овариального резерва, для каждой из подгрупп. 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.

Наглядное представление данных позволяет отметить резкое снижение овариального резерва, что может быть замаскировано наличием менструального цикла. Временная динамика скорости снижения резерва позволяет прогнозировать резкое снижение и потерю репродуктивной функции пациентками, состоящими в группе риска, уже в течение 2,5 лет, а для пациенток из группы высокого овариального резерва – в течение 7 лет. Ускоренное снижение репродуктивной функции указывает на абсолютную необходимость предварительной криоконсервации репродуктивного

материала перед химиотерапией у женщин, принадлежащих к группе риска. с изначально сниженными показателями овариального резерва, и после окончания лечения в случаях, если пациентка откладывает деторождение на поздний период.

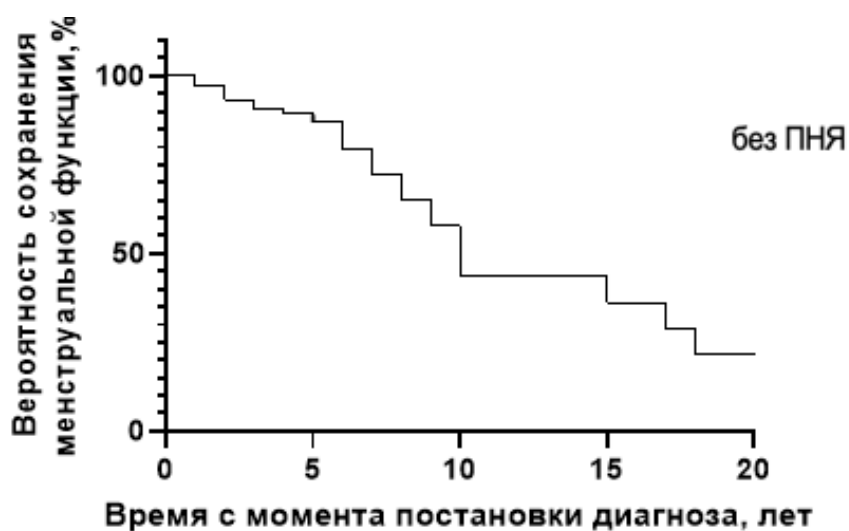


Рисунок 8. Кривая гипотетической модели вероятности преждевременной менопаузы в группе низкого риска ПНЯ

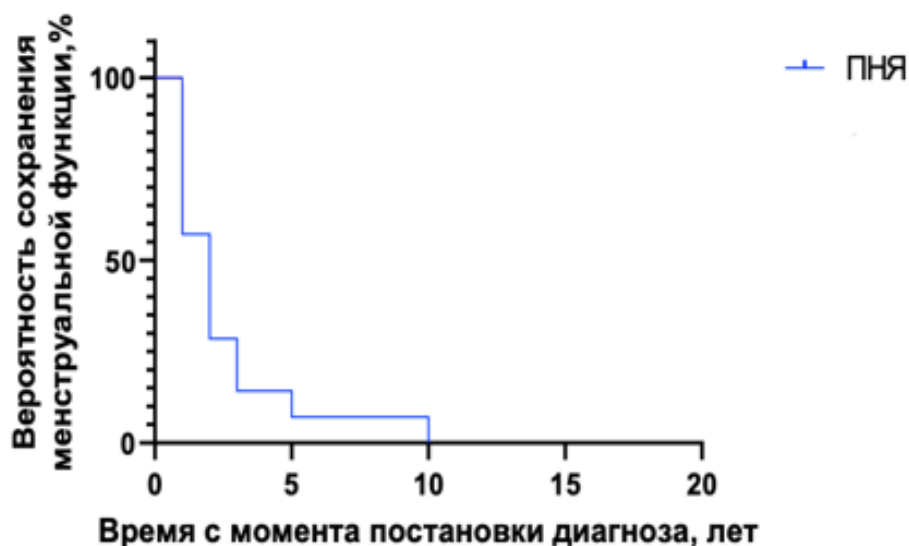


Рисунок 9. Кривая гипотетической модели вероятности преждевременной менопаузы в группе высокого риска ПНЯ

4.5 Состояние репродуктивной функции у больных раком молочной железы после завершения лечения

Помимо наличия упомянутых высоких рисков преждевременной недостаточности яичников и бесплодия вследствие гонадотоксичности получаемого лечения, необходимо помнить о том, что онкологические заболевания имеют длительный период лечения и зачастую на несколько лет являются противопоказанием к беременности, что может дополнительно снижать шансы на будущую беременность пациентки с собственным ооцитом. Мы сочли возможным включить в исследование больных раком молочной железы, которые явились второй по величине группой среди женщин, обратившихся по вопросу реализации репродуктивной функции после завершения лечения.

На данном этапе работы мы выделили для анализа 107 пациенток с диагностированным раком молочной железы, представленным I, II и III стадиями. Все пациентки на момент обращения были в репродуктивном возрасте и были заинтересованы в деторождении. Также все отобранные для участия в исследовании пациентки получали полихимиотерапию, часть из них (53,27% от всех пациенток с РМЖ, 53,45% от доли пациенток, не получавших ГТ) проводила защиту яичников с использованием аГнРГ. Подобное сравнение групп больных, по нашему мнению, могло способствовать уточнению гонадотоксичного влияния ХТ на функцию яичников, роли защиты яичников в процессе проведения лечения, значения возраста, исходного состояния овариального резерва и длительности терапии для последующих репродуктивных возможностей пациенток.

При анализе стадий заболевания выявлено следующее их распределение среди пациенток: I стадия – 8,5% (26 пациенток), II стадия – 44,6% (56 пациенток), III стадия – 23,1% (25 пациенток).

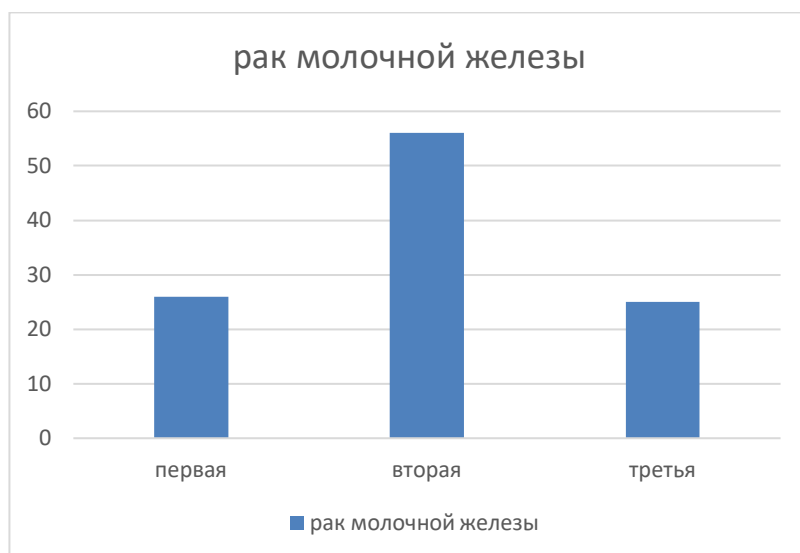


Рисунок 10. Распределение пациенток с раком молочной железы по стадии онкологического процесса

Лечение всем пациенткам назначалось онкологами в соответствии с молекулярно-биологическим подтипом опухоли. Согласно результатам иммуногистохимического исследования, в когорте были представлены все классические подтипы рака молочной железы.

Таблица 26. Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы, представленные среди пациенток

Название подтипа	Характерный рецепторный статус	Количество пациенток	Процентное соотношение
люминальный А	РЭ +, HER2 -, Ki-67 < 20%, ПП > 20 %	15	14,02%
люминальный В HER2-негативный	РЭ +, HER2 -, Ki-67 > 30% или ПП < 20%	18	16,82%
люминальный В	РЭ +, HER2 +	16	14,95%

HER2-позитивный			
HER2-позитивный	HER2 +, РЭ -, РП -	14	13,08%
тройной негативный	РЭ -, РП -, HER2 -	44	41,12%

РЭ – рецепторы к эстрогену, HER2 - human epidermal growth factor receptor 2, Ki-67, РП – рецепторы к прогестерону

В исследовании участвовали только те пациентки, которым было показано химиотерапевтическое лечение. На первом этапе чаще всего производилось оперативное лечение, затем адъювантная полихимиотерапия, в некоторых случаях – сначала неoadъювантная ПХТ. В соответствии с результатами гистологического и иммуногистохимического исследований, производимого после операции, некоторой части пациенток было показано проведение длительной гормонотерапии; у 44,90% начало гормонотерапии пришлось на начало ХТ, в связи с чем у данных пациенток результаты лечения оценивались отдельно, только путём оценки АМГ, финальная оценка результата производилась через 3 года наблюдения по согласованию с лечащим врачом онкологом.

С целью выявления закономерностей произведён анализ характеристик, подобный описанному выше для гемобластозов, с разделением на подгруппы в зависимости от исхода лечения.

Таблица 27. Клинико-лабораторные характеристики больных раком молочной железы (за исключением группы с гормонотерапией)

Показатель	восстановившие менструальный цикл n = 42	не восстановившие менструальный цикл n = 16	p
возраст, лет	32,82 ± 4,8	37 ± 5,89	0,218

Показатели, характеризующие овариальный резерв			
АМГ до лечения, нг/мл	4,4 ± 3,69	0,55 ± 1,41	0,071
ФСГ до лечения, мМЕ/мл	5,97 ± 2,84	10,97 ± 2,60	0,010
КАФ до лечения	15,75 ± 7,87	4,7 ± 11,58	0,065
операции на яичниках	11,90%	6,25%	0,882
% от группы со средн. / низк. овариальным резервом	57,14%	42,86%	
% от группы с выс. / норм. овариальным резервом	77,27%	15,38%	
длительность восстановления менструаций, мес.	3,82 ± 4,05	не восст. в теч. 12 мес. наблюдения. Иногда единичные менструации: 3,5 ± 0,7, затем аменорея	
число условных баллов за ПХТ	9,08 ± 5,44	9,64 ± 6,12	0,601

АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, КАФ – количество антральных фолликулов, ПХТ – полихимиотерапия, р – уровень значимости

Возраст был одинаковым в обеих подгруппах. При анализе показателей овариального резерва отмечается статистически значимая разница между восстановившимися и не восстановившимися функцию яичников по уровню ФСГ, а также прослеживается тенденция к более высокому АМГ и количеству антральных фолликулов до лечения, возможно не достигшие статистической значимости ввиду небольшой выборки.

При сравнении доли восстановившихся в выделенных по алгоритму подгруппах высокого и низкого риска ПНЯ, заметна разница – среди женщин молодого возраста с высоким овариальным резервом процент критического снижения овариального резерва функции яичников составил 22,73%, тогда как в группе и среднего и низкого резерва этот показатель был уже практически в 2 раза выше и составлял 42,86%.

Скорость восстановления менструаций также не отличалась от ранее установленной и была приближена к 3 месяцам. Восстановление менструального цикла отслеживалось у тех пациентов, кому не была назначена гормонотерапия (49 пациенток – группа, получавшая как ХТ, так и длительную гормонотерапию, 58 человек – только ХТ). Средняя гонадотоксичность проводимого лечения была сравнительно низкой (9 баллов по сравнению с 20 для гемобластозов).

Было произведено сравнение клинико-лабораторных характеристик до и после лечения у пациенток, не получавших гормонотерапию. При сравнении отмечается ухудшение всех показателей, связанных с овариальным резервом. При этом у 20,69% пациенток менструации не восстановились, доля сниженного резерва повысилась с 78 до 90%.

Таблица 28. Клинико-лабораторные характеристики больных раком молочной железы до и после лечения

Показатель	до лечения	после лечения	р
возраст, лет	32,82 ± 4,8	34 ± 5,89	0,081
АМГ, нг/мл	4,4 ± 3,69	1,55 ± 1,41	0,035
ФСГ, МЕ/л	5,97 ± 2,84	10,97 ± 2,60	0,010
КАФ	15,75 ± 7,87	9,7 ± 11,58	0,036
% средне-низкого овариального резерва	77,86%	89,66%	
% ПНЯ	0%	10,34%	

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

Нами был произведён сравнительный анализ характеристик для восстановивших менструальную функцию пациенток по факту наличия или отсутствия медикаментозной защиты яичников. Статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Таблица 29. Сравнительная характеристика состояния овариального резерва пациенток с раком молочной железы, получавших и не получавших медикаментозную защиту яичников

	группа с защитой аГнРГ (n =31)	группа без защиты (n =27)	р
% восстановивших функцию яичников	70,97% N = 22	74,07% N = 20	0,976

аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, р – уровень значимости

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. Медиана длительности у пациентов исследуемой группы с гормонозависимыми опухолями составила 3,5 года с интерквартильным размахом от 1 до 5 лет.

Количество антральных фолликулов и АМГ значительно снизились, при УЗ-исследовании у большинства пациенток не определялся фолликулярный аппарат или визуализировались единичные мелкие фолликулы. При анализе данных можно отметить статистически значимое увеличение возраста, что говорит о превалирующей высокой длительности лечения. Эффективность защиты яичников в данном случае не было возможно оценить достоверно ввиду высокой длительности гормонотерапии, а также включения аГнРГ в схемы ГТ лечения у многих пациенток.

Таблица 30. Клинико-лабораторные характеристики больных раком молочной железы 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

АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, КАФ – количество антральных фолликулов, p – уровень значимости

На примере основной группы рака молочной железы, не подвергавшейся гормонотерапии, заметно критическое снижение овариального резерва у группы пациенток среднего и старшего возраста. Лечение же рака молочной железы, включающее не только полихимиотерапию и операцию, но и длительное гормональное лечение, привело к потере репродуктивной функции у 34,69% пациенток сразу же после окончания лечения и резкому её снижению у 61,22% остальных пациенток, что определяет прямые показания у таких пациентов 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 АМГ. Данный алгоритм будет полезен в работе с пациентками с гемобластомами и при раке молочной железы в тех случаях, когда не планируется длительное гормональное лечение.

Пациенткам с исходно средне-низким овариальным резервом необходима предварительная криоконсервация репродуктивного материала перед началом гонадотоксичного лечения, в особенности, если планируется длительная гормонотерапия или ТСККМ. Молодые пациентки с высоким овариальным резервом при настойчивом желании или при наличии показаний со стороны лечения новообразования могут использовать препараты аГнРГ также с целью предотвращения менструальных кровотечений. Ввиду отсутствия доказанной эффективности аГнРГ, даже при их применении необходима контрольная оценка состояния овариального резерва после окончания лечения. При снижении уровней АМГ и отсутствии репродуктивных планов целесообразно провести предварительную криоконсервацию ооцитов.



Рисунок 11. Алгоритм сохранения репродуктивной функции при онкологических заболеваниях в репродуктивном возрасте.

ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов

Учитывая активное развитие направления онкофертильности и рост заинтересованности пациентов в достижении беременности после лечения, актуальность вопроса сохранения репродуктивной функции растёт. Если раньше вопрос повреждения яичников практически не ставился онкологами при планировании лечения, то в настоящее время даже в клинических рекомендациях по лечению онкологических заболеваний чаще всего присутствуют указания на необходимость обсуждения вероятности необратимой стерильности со всеми больными детородного возраста перед началом терапии. Довольно значительное количество молодых пациентов, обращающихся в клиники ЭКО, имеют сложности с достижением беременности после лечения онкологического заболевания. Более того, некоторые пациентки сталкиваются с нарушением менструального цикла или отсутствием его восстановления уже в ближайшие сроки после окончания лечения. В связи с этим вопросы сохранения репродуктивной функции онкологических больных, включающие предварительную криоконсервацию репродуктивного материала, защиту яичников, реализацию репродуктивной функции после завершения лечения, не теряют своей актуальности.

В проведённое исследование вошли данные 381 пациентки репродуктивного возраста (до 42 лет), каждой из которой был назначен тот или иной режим полихимиотерапии в качестве основного метода лечения. Все пациентки соответствовали критериям включения, имели сохранённый овариальный резерв и хотели в будущем реализовать репродуктивную функцию.

Известно, что химиотерапия, являющаяся основным методом успешного лечения большинства злокачественных новообразований, может представлять значительную угрозу для репродуктивной функции пациентов [18-21].

Анализ собственного материала исследования по нозологическим формам онкологического процесса подтвердил имеющиеся в литературе

данные о том, что наиболее многочисленной группой больных по обращаемости в отношении вопросов сохранения фертильности являются молодые пациентки, больные раком молочной железы и гемобластомами. В настоящем исследовании больные гемобластомами, а именно лимфомы Ходжкина и неходжкинские лимфомы составили 60,4% от общего числа обратившихся (247 из 409 женщин). Среди больных раком молочной железы были отобраны 107 пациенток молодого возраста, которые завершили лечение и ставили вопрос о возможности реализации репродуктивной функции. Другие формы рака были представлены раком шейки матки, желудка и кишечника, головного мозга, лёгких, остеосаркомой, раком слюнной железы и мочевого пузыря. Однако это были немногочисленные обращения, не позволяющие сделать достоверные выводы. Таким образом основными группами исследования явились больные гемобластомами (247 женщин) и раком молочной железы – 107 пациенток.

В процессе исследования мы попытались решить вопросы гонадотоксичного влияния ХТ на функцию яичников, определить долю восстановления/потери репродуктивной функции после завершения лечения, определить факторы, определяющие восстановление или потерю функции яичников, оценить роль медикаментозной защиты яичников в сохранении овариального резерва, что, по нашему мнению, позволило бы сформировать персонифицированную тактику ведения пациенток, заболевших раком и желающих в будущем родить ребенка. Среди пациенток, не вошедших в исследование, 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 группа пациенток получивших ПХТ и без химиотерапевтического лечения, позволит более объективно оценить влияние ПХТ на функцию яичников.

Пациентки с гемобластомами были в возрасте от 13 до 42 лет, средний возраст составил $23,69 \pm 6,60$ лет. Больные раком молочной железы были несколько старше, их возраст составил $32,82 \pm 4,8$ лет. Группу сравнения, пациентки с начальными формами рака эндометрия составили женщины в молодом возрасте ($26,54 \pm 7,05$), как и пациентки с гематобластомами.

Учитывая отличия в тактике лечения при различных ЗНО, с целью получения более достоверных данных внутри когорты были выделены различные подгруппы в соответствии с нозологическими формами рака. Наибольшее количество пациенток отмечалось в подгруппах с гемобластомами (лимфома Ходжкина, $n = 187$ и неходжкинские лимфомы, $n = 60$) и рака молочной железы ($n = 107$), что, в целом, отражает наиболее часто встречающиеся нозологии среди ЗНО в репродуктивном возрасте. Рак молочной железы не был самой многочисленной группой ввиду высокого процента исключения пациенток из исследования при назначении длительной гормонотерапии как основного метода лечения, гемобластомы же типично отличаются развитием в раннем возрасте.

Тщательный анализ анамнестических данных пациенток, оценка состояния их соматического здоровья не позволил выявить каких-либо значимых факторов, способных привести к развитию онкологического заболевания.

Особое внимание было уделено наличию в анамнезе резекций яичников по поводу доброкачественных новообразований, т.к. именно этот факт значительно снижает овариальный резерв. По нашим данным резекция яичников произведена у 0,4% женщин с гемобластомами и у 10,3 % больных раком молочной железы. Оценка репродуктивной функции показала, что до диагностики заболевания 26,3% женщин с гемобластомами имели беременность, ребенок родился у 16,6%. Среди больных раком молочной железы беременности были у 43%, ребенок у 22,4%. Представленные данные демонстрируют обоснованность желания пациенток сохранить свою

репродуктивную функцию.

Гонадотоксичность предстоящей ХТ в отношении функции яичников не вызывает сомнения и подтверждена многочисленными исследованиями [18, 21, 31-33], однако определить степень гонадотоксичности терапии, включающей ряд препаратов с разными механизмами действия довольно затруднительно. Самым распространённым способом оценки влияния химиотерапевтических препаратов на яичники является деление их на группы по приблизительной степени риска возникновения нарушений репродуктивной системы. Такая система была предложена Brydøy M, Fosså SD, Dahl O, Bjørø T. И в разных вариациях используется до сих пор. Для значительной части препаратов рассчитаны дозы алкилирующего препарата, эквивалентной циклофосфамиду, позволяющие стандартизованно выразить суммарное воздействие на организм [24-26], однако такую систему оценки доступны не для каждого вида химиотерапевтического агента. В нашем исследовании мы использовали общепринятый способ градации на степени риска.

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 крайне низкая, 1 - умеренная и 2 - высокая гонадотоксичность), которые были суммированы в соответствии с режимом и полученным количеством курсов лечения. Ограничением может являться невозможность учёта индивидуальной дозы каждого пациента, тем не менее, режимы химиотерапии использовались стандартные.

Тяжесть проводимой химиотерапии считается одним из ведущих факторов, определяющих риск потери репродуктивной функции. Однако, в нашем исследовании процент восстановления среди пациенток с гемобластозами был выше, чем среди пациенток с новообразованиями молочной железы, несмотря на классическое в соответствии с

современными стандартами для лимфом применение в лечении высокогонадотоксичных режимов химиотерапии – по нашей условной оценке гонадотоксичность среднего режима высокодозной полихимиотерапии при лечении лимфом в 2-2,5 раза превосходит таковую при лечении рака молочной железы ($9,64 \pm 6,12$ условных баллов для РМЖ против 14,68 для НХЛ и 23,65 для ЛХ). 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 молочной железы, соответственно). Это может быть связано также с относительной единообразностью лечения для каждого из заболеваний, т.к. химиотерапия назначалась в соответствии с клиническими рекомендациями. Единственным фактором, достоверно связанным с потерей репродуктивной функции в отношении вида проводимой химиотерапии, оказалась трансплантация стволовых клеток костного мозга, применяемая у пациентов с гемобластомами (среди наблюдаемой когорты из 33 женщин доля потери репродуктивной функции после ТСКК составила 100%). Режимы миелоаблативного кондиционирования, используемые для максимальной редукции опухоли, обладают повышенной токсичностью, отражающейся и в повышении заболеваемости и смертности, и в подавляющем большинстве случаев закономерно приводит к истощению овариального резерва.

При анализе частоты использования отдельных препаратов были отмечены различия между подгруппами пациентов, сохранивших и не сохранивших функцию яичников. В подгруппе без ПНЯ более часто применяли алкалоиды барвинка (винкристин, винорелбин). В подгруппе ПНЯ – таксаны (паклитаксел, ОРпня = 2,11, 95% ДИ = 1,21 – 3,68) и препараты платины (цисплатин, карбоплатин; ОРпня 2,19, 95% ДИ = 1,19 – 4,03). Для капецитабина ОРпня составило 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 используются при гемобластозах, процент восстановления 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.

Представленные данные, не отрицая в целом гонадотоксичность ПХТ на функцию яичников, не позволили достоверно определить тот или иной режим терапии как более или менее токсичный. По всей видимости, это может быть связано с умеренной гонадотоксичностью проводимого лечения, что подтверждается фактами потери репродуктивной функции при использовании режимов миелоаблативного кондиционирования для максимальной редукции опухоли перед ТСККМ. Подобные исследования проводились другими специалистами [100–102], но полученные данные значительно разнятся по частоте беременностей среди таких пациентов. Большинство авторов даёт рекомендации о необходимости криоконсервации репродуктивного материала для всех, даже очень молодых пациентов с планирующейся ТСККМ.

Следовательно, не только характер и длительность проводимой ПХТ, но и другие факторы исходного состояния репродуктивной системы пациенток могут быть решающими в прогнозировании восстановления или потери репродуктивной функции.

Среди этих факторов особое внимание заслуживает возможность «защитить» яичники от неблагоприятного воздействия химиопрепаратов. Использование для этих целей аГнРГ имеет длительную клиническую историю, но ясности в этом вопросе нет до настоящего времени – проведённые клинические исследования, и даже крупные систематические обзоры сообщают как об эффективности [53, 54, 67], так и об отсутствии клинического эффекта аГнРГ в сохранении овариального

резерва [58, 63, 64].

Мы попытались оценить эффективность назначения аГнРГ для защиты яичников на примере собственных данных. В настоящем исследовании 58 женщин с лимфомами получили защиту яичников, а 189 защита не проводилась. При этом восстановление менструального цикла произошло у 48 пациенток с защитой яичников и у 146 без таковой. Достоверной разницы не получено.

В целом, данные указывают на исключительную важность для сохранения овариального резерва его изначального состояния, а также возраста пациентки, влияющего не только количество, но и на качество клеток, способных к оплодотворению и реализации будущей беременности. Средний возраст пациенток в подгруппе ПНЯ составил $31,9 \pm 7,6$ лет, в подгруппе пациенток без ПНЯ – $25,0 \pm 7,1$ лет ($p < 0,001$). Также пациентки подгруппы ПНЯ отличались более низким уровнем АМГ до проведения терапии (1,3 и 3,2, соответственно, $p < 0,001$), тогда как уровни остальных гормонов были сопоставимы.

Используя данные о факторах, оказывающие наибольшее влияние на сохранение функции яичников, мы определили возраст и уровень АМГ, при которых вероятность не восстановить менструальную и репродуктивную функцию высока: 28,5 лет (чувствительность модели 71,2%, специфичность – 68,8%) и 2,45 нг/мл (чувствительность - 63,0%, специфичность – 81,3%). Соответственно, возраст моложе 28 лет и уровень АМГ выше 2.5нг/мл являются прогностическими факторами высокой вероятности восстановления менструального цикла и репродуктивной функции.

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

Согласно полученным данным, восстановление менструальной функции происходило преимущественно в первые 3 месяца после окончания лечения. Появление менструального кровотечения в более длительные сроки происходило реже и свидетельствовало о значительном падении уровня АМГ по сравнению с первоначальными показателями. Максимальные сроки от окончания лечения до начала менструации составили 8 (2 пациентки), 9 (1 пациентка) и 12 месяцев (1 пациентка) и наблюдались в единичных случаях. Соответственно, отсутствие менструаций в течение более 6 месяцев снижает ожидания на возможное восстановление.

Когда возникает вопрос о тактике лечения, зачастую криоконсервации яйцеклеток и эмбрионов как методу сохранения репродуктивной функции отдают предпочтение только в тех случаях, когда пациентка была озабочена вопросом достижения беременности к моменту выявления заболевания. Однако именно криоконсервация является тем методом, который позволяет гарантированно реализовать репродуктивную функцию в будущем.

Проведённое исследование позволило выделить ряд факторов, которые с высокой вероятностью даже при воздействии не в совокупности значительно повышают риск потери репродуктивной функции и, вследствие этого могут являться показаниями к предварительной криоконсервации репродуктивного материала:

- возраст пациентки старше 28,5 лет на момент начала лечения;
- уровень АМГ менее 2,45 нг/мл;
- планируемое проведение трансплантации кроветворных клеток стволового мозга.

Для более точного определения риска потери репродуктивной функции целесообразно использовать предиктивную модель, коэффициенты для использования в уравнении логистической регрессии отображены в таблице 19 в тексте диссертации. Использование данного алгоритма в работе

подтвердило свою эффективность – у пациенток с повышенным риском ПНЯ частота потери менструального цикла составила 50% по сравнению с группой низкого риска, когда потеря функции яичников зафиксирована только в 3,41% случаев. Кроме того, уровень ФСГ среди пациентов группы высокого риска статистически значимо повысился; у 50% пациенток зафиксирована недостаточность функции яичников (ФСГ – $52,7 \pm 40,2$ МЕ/л), что делало практически невозможным получение собственного ооцита.

Важной задачей исследования явилось определение сроков резкого снижения и потери овариального резерва с течением времени. Следует сказать, что из тех женщин, которые ставили вопрос о беременности после завершения лечения, 46,6% забеременели и родили. В силу молодого возраста пациенток с гемобластомами и социальных факторов, многие из них не ставили задачу беременеть. В литературе есть единичные исследования, в которых указано, что репродуктивный период пациенток, перенесших ХТ более короткий по сравнению с их сверстницами [58].

Мы попытались оценить состояние овариального резерва до и после химиотерапевтического лечения у пациенток, которые восстановили менструальный цикл. Было показано снижение основных параметров овариального резерва. Так, по сравнению с исходными данными средний уровень АМГ понизился на 76,79% в группе защиты яичников и на 75,33% в группе без защиты, повысился уровень ФСГ в группе защиты на 110,34%, в группе без защиты – на 89,66%; снизилось количество антральных фолликулов с 13,0 (7,5 – 19,5) в группе защиты и 8,5 (3,0 – 12,5) в группе без защиты 5,0 (2,0 – 8,0) и до 4,0 соответственно. Полученные данные свидетельствуют о повреждающем влиянии ХТ на овариальный резерв пациенток. Более того, мы сравнили состояние овариального резерва у женщин, получавших ХТ с больными начальными формами рака матки, которые имели аналогичное состояние овариального резерва до начала терапии и не получали гонадотоксичную терапию. У этих женщин 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.

Клинико-лабораторные характеристики пациенток двух групп, окончивших лечение, и данные долгосрочного наблюдения позволяют нам прогнозировать исходы для пациенток с низким и высоким риском ПНЯ. Построенные на основе метода Каплана-Мейера кривые отображают отдалённые исходы в виде периода критического снижения овариального резерва: 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.

Столь значительное сокращение репродуктивного периода у онкологических пациенток указывает на необходимость создания преемственности для ведения пациенток, перенесших лечение ЗНО, учитывая повышенный риск развития преждевременной недостаточности яичников и ограниченное время на реализацию репродуктивной функции. Если по каким-либо причинам криоконсервация репродуктивного материала не производилась перед началом лечения у пациентки с высоким риском потери репродуктивной функции, желающей в будущем иметь беременность, в таких случаях следует рассмотреть вопрос о криоконсервации репродуктивного материала уже после лечения. Данная рекомендация может касаться также и пациенток из группы низкого риска, так как сам факт проведения гонадотоксичной химиотерапии указывает на высокую вероятность развития преждевременной недостаточности яичников. Пациентки, успешно восстановившие регулярный менструальный цикл, могут не догадываться о значительном сокращении репродуктивного периода после лечения, которое вкупе с сокращением времени на планирование беременности в современных условиях откладывания реализации репродуктивной функции может ухудшать отдалённые репродуктивные исходы. В нашем исследовании это отразилось в повышении доли неразвивающихся беременностей и выкидышей среди пациенток из группы высокого риска ПНЯ – при

сопоставимом количестве родов частота неразвивающихся беременностей была более чем в 10 раз выше (0,6% и 6,7%). В таких условиях мы сталкивались с пациентками, восстановившими менструальную функцию после лечения, однако не планировавших беременность и потерявших эту возможность со временем или после лечения рецидива.

Отдельную группу составили больные раком молочной железы – 107 пациенток. Следует сказать, что эти пациентки были более старшего возраста, чем женщины с гемобластомами. Соответственно, в данной группе было большее число пациенток с исходно сниженным овариальным резервом. Также особенностью явился тот факт, что лишь 58 женщин имели гормоннегативный рак молочной железы и не получали длительную гормональную терапию.

При анализе группы рака молочной железы – ввиду более старшего возраста процент восстановления менструальной функции среди больных РМЖ был ниже (69,16%), и отмечено ухудшение всех показателей, характеризующих овариальный резерв. Так же, как и в группе с гемобластомами, защита яичников аГнРГ не подтвердила своей эффективности.

Большинство молодых больных раком молочной железы имели гормонозависимые формы заболевания, что потребовало проведения всего комплекса лечения – операция, химиотерапия, гормональная терапия - в течении 5-ти лет.

Среди пациенток, принимавших гормонотерапию в рамках лечения РМЖ, снижение овариального резерва было ещё более выраженным - средний уровень АМГ составил $0,6 \pm 0,2$, КАФ = $2 \pm 1,21$. Из больных РМЖ, прошедших весь курс противоопухолевого лечения, 34,69% не восстановили менструальный цикл, 61,22% потеряли возможность иметь беременность с использованием собственного ооцита из-за критического снижения овариального резерва. Решающими факторами в этом случае явились возраст больных, который увеличился на

5 лет, длительность лечения и гонадотоксичность проводимой терапии. Все это обуславливает необходимость предварительной криоконсервации репродуктивного материала у всех молодых женщин, заболевших раком молочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало потребность молодых женщин, заболевших раком, в отсроченной реализации репродуктивной функции. Анализ нозологических форм злокачественных новообразований подтвердил известные сведения о том, что пациентки с гемобластозами и раком молочной железы составляют наиболее многочисленные группы больных, обращающихся с вопросами сохранения и реализации репродуктивной функции. Показано, что у молодых женщин с гемобластозами в 78,5% случаев восстанавливается менструальный цикл и репродуктивная функция после завершения лечения. При этом схема ПХТ и количество проведенных курсов лечения, при условии умеренной гонадотоксичности проводимого лечения, не оказали объективного влияния на потерю или восстановления менструального цикла и репродуктивной функции пациенток. В то же время не выявлено протективное действие защиты яичников аГнРГ на состояние овариального резерва, несмотря на длительное применение этих методов в широкой клинической практике. Определены прогностические критерии восстановления или потери репродуктивной функции после лечения онкологического заболевания. На основании влияния различных факторов на сохранность овариального резерва был проведен анализ с выделением групп риска его снижения, составлен прогноз гипотетической вероятности критического снижения овариального резерва. Разработан алгоритм дифференцированного подхода к сохранению репродуктивной функции и репродуктивного материала для отсроченного деторождения у пациенток репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями перед и после химиотерапевтического

лечения на основе возраста и результатов гормонального исследования.

Полученные данные позволили сформулировать показания для криоконсервации репродуктивного материала перед началом лечения: возраст пациентки старше 28,5 лет на момент начала лечения; уровень АМГ менее 2,45 нг/мл; планируемое проведение трансплантации кроветворных клеток стволового мозга; планируемая длительная гормонотерапия. Показано, что у женщин, больных раком молочной железы целесообразно проводить предварительную криоконсервацию репродуктивного материала во всех случаях, т.к. длительность предстоящего лечения приводит к снижению/потери репродуктивной функции у подавляющего большинства пациенток.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки с диагнозом лимфома Ходжкина и неходжкинскими лимфомами в 90% были в возрасте от 13 до 39 лет, имели высокие показатели овариального резерва (АМГ – $2,85 \pm 2,22$ нг/мл, КАФ – $13,9 \pm 7,4$), у 23,4% женщин зафиксированы сниженные показатели овариального резерва до начала лечения. 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 60,3% из планирующих беременность, наступила беременность, у 46,6% 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 – $52,7 \pm 40,2$ МЕ/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 СОКРАЩЕНИЙ

АБ – антибиотики

а-ГнРГ – агонисты гонадотропин релизинг-гормона;

а-ГнРГ – антагонисты гонадотропин-релизинг гормона

АМГ – антимюллеров гормон;

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии;

ГнРГ – гонадотропин-релизинг гормон;

ДИ – доверительный интервал;

Е2 – эстрадиол;

ЗНО – злокачественные новообразования

ИМТ – индекс массы тела;

КАФ – количество антральных фолликулов

КТ – компьютерная томография;

ЛХ – лимфома Ходжкина;

ЛГ – лютеинизирующий гормон;

МРТ – магниторезонансная томография;

НХЛ – неходжкинские лимфомы;

ОКК – ооцит-кумулюсный комплекс;

ОР – относительный риск;

ОРпня – относительный риск развития преждевременной недостаточности яичников;

ОШ – отношение шансов;

ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников

РМЖ – рак молочной железы;

СПКЯ – синдром поликистозных яичников;

ТСККМ – трансплантация стволовых клеток костного мозга;

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;

ХТ – химиотерапия;

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists

(Американский колледж акушеров и гинекологов);

HER-2 – human epidermal growth factor receptor 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A case report and follow-up of the first live birth after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue in Eastern Europe. / T. Tammiste, K. Kask, P. Padrik [et al.] // *BMC women's health*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 65.
2. A Combination of a GnRH Antagonist and Agonist for Fertility Preservation in an Adolescent Female Murine Model. / J. F. Knudtson, M. Tellez Santos, C. M. Failor [et al.] // *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. – 2017. – Vol. 24. – № 9. – P. 1280-1283.
3. A systematic review and meta-analysis of the gonadotoxic effects of cyclophosphamide and benefits of gonadotropin releasing hormone agonists (GnRHa) in women of child-bearing age with autoimmune rheumatic disease / S.-N. Luong, A. Isaacs, Z. Liu [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 16. – № 3. – P. 321-333.
4. Achievement of complete in vitro spermatogenesis in testicular tissues from prepubertal mice exposed to mono- or polychemotherapy / M. Delessard, L. Stalin, A. Rives-Feraille [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 7407.
5. Advances in Fertility Preservation for Young Women With Cancer / K. L. Smith, C. Gracia, A. Sokalska, H. Moore // *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. – 2018. – № 38. – P. 27-37.
6. AMH prevents primordial ovarian follicle loss and fertility alteration in cyclophosphamide-treated mice. / C. Sonigo, I. Beau, M. Grynberg, N. Binart // *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. – 2019. – Vol. 33. – № 1. – P. 1278-1287.
7. Anderson R. A. Pretreatment serum anti-müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. / R. A. Anderson, D. A. Cameron // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2011. – Vol. 96. – № 5. – P. 1336-43.
8. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications / S. L. Broer, F. J. M. Broekmans, J. S. E. Laven, B. C. J. M. Fauser // *Human Reproduction Update*. – 2014. – Vol. 20. – № 5. – P. 688-701.
9. Anticancer treatment and fertility: Effect of therapeutic modalities on

reproductive system and functions. / M. Vassilakopoulou, E. Boostandoost, G. Papaxoinis [et al.] // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 2016. – Vol. 97. – P. 328-34.

10. Blumenfeld Z. GnRH Agonist for the Prevention of Chemotherapy-Induced Ovarian Failure in Lymphoma / Z. Blumenfeld, E. Dann // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31. – № 29. – P. 3721-3721.

11. Blumenfeld Z. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy / Z. Blumenfeld, M. Von Wolff // *Human Reproduction Update*. – 2008. – Vol. 14. – № 6. – P. 543-552.

12. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. / M. A. Tucker, G. J. D'Angio, J. D. Boice [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 1987. – Vol. 317. – № 10. – P. 588-93.

13. Can Anti-Müllerian Hormone Be a Reliable Biomarker for Assessing Ovarian Function in Women Postchemotherapy? / X. Li, S. Liu, L. Ma [et al.] // *Cancer management and research*. – 2020. – Vol. 12. – P. 8171-8181.

14. Chapman R. M. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. / R. M. Chapman, S. B. Sutcliffe // *Blood*. – 1981. – Vol. 58. – № 4. – P. 849-51.

15. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. / D. Meirrow, J. Dor, B. Kaufman [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2007. – Vol. 22. – № 6. – P. 1626-33.

16. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout "; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility / L. Kalich-Philosoph, H. Roness, A. Carmely [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2013. – Vol. 5. – № 185.

17. Delivery of twins following heterotopic grafting of frozen-thawed ovarian tissue. / C. J. Stern, D. Gook, L. G. Hale [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2014. – Vol. 29. – № 8. – P. 1828.

18. Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): a secondary analysis of a randomised phase 3 trial. / R. A. Anderson, R. Remedios, A. A. Kirkwood [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – № 10. – P. 1328-1337.

19. Diminished ovarian reserve in female childhood cancer survivors with regular menstrual cycles and basal FSH <10 IU/l / E. C. Larsen, J. Müller, C. Rechner [et al.] // *Human Reproduction*. – 2003. – Vol. 18. – № 2. – P. 417-422.
20. Direct protection by a gonadotropin-releasing hormone analog from doxorubicin-induced granulosa cell damage / A. Imai, M. Sugiyama, T. Furui [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2007. – Vol. 63. – № 2. – P. 102-106.
21. Donnez J. Indications for cryopreservation of ovarian tissue. / J. Donnez, S. Bassil // *Human reproduction update*. – Vol. 4. – № 3. – P. 248-59.
22. ESHRE guideline: female fertility preservation. / ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, R. A. Anderson, F. Amant [et al.] // *Human reproduction open*. – 2020. – Vol. 2020. – № 4. – P. hoaa052.
23. ESO–ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4) / S. Paluch-Shimon, F. Cardoso, A. H. Partridge [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2020. – Vol. 31. – № 6. – P. 674-696.
24. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. / E. B. Gold, S. L. Crawford, N. E. Avis [et al.] // *American journal of epidemiology*. – 2013. – Vol. 178. – № 1. – P. 70-83.
25. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence / A. Borgmann-Staudt, R. Rendtorff, S. Reinmuth [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2012. – Vol. 47. – № 2. – P. 271-276.
26. Fertility after intact ovary transplantation / X. Wang, H. Chen, H. Yin [et al.] // *Nature*. – 2002. – Vol. 415. – № 6870. – P. 385-385.
27. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial / K. Behringer, I. Thielen, H. Mueller [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23. – № 7. – P. 1818-1825.
28. Fertility concerns, preservation strategies and quality of life in young women with breast cancer: Baseline results from an ongoing prospective cohort study in selected European Centers / M. Ruggeri, E. Pagan, V. Bagnardi [et al.] // *Breast*. – 2019. – Vol. 47. – P. 85-92.
29. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. / K. Oktay, B. E. Harvey, A. H. Partridge [et al.] // *Journal of*

clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36. – № 19. – P. 1994-2001.

30. File B. The effect of hematopoietic stem cell transplantation on fertility and strategies for improvement / B. File, M. Gergis, U. Gergis // Bone Marrow Transplantation. – 2022. – Vol. 57. – № 11. – P. 1649-1656.

31. Fréour T. Anti-müllerian hormone levels and evolution in women of reproductive age with breast cancer treated with chemotherapy. / T. Fréour, P. Barrière, D. Masson // European journal of cancer (Oxford, England : 1990). – 2017. – Vol. 74. – P. 1-8.

32. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: a systematic review and individual patient data meta-analysis. / H. Khattak, R. Malhas, L. Craciunas [et al.] // Human reproduction update. – 2022. – Vol. 28. – № 3. – P. 400-416.

33. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation in vitro / G. Bildik, N. Akin, F. Senbabaoglu [et al.] // Human Reproduction. – 2015. – P. dev257.

34. GnRH Analogues as a Co-Treatment to Therapy in Women of Reproductive Age with Cancer and Fertility Preservation. / G. Valsamakis, K. Valtetsiotis, E. Charmandari [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 4.

35. GnRHa for ovarian protection and the association between AMH and ovarian function during adjuvant chemotherapy for breast cancer / Y. Zhong, Y. Lin, X. Cheng [et al.] // Journal of Cancer. – 2019. – Vol. 10. – № 18. – P. 4278-4285.

36. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors / M. Brydøy, S. D. Fosså, O. Dahl, T. Bjørro // Acta Oncologica. – 2007. – Vol. 46. – № 4. – P. 480-489.

37. Gonadal toxicity following cancer therapy in adults: significance, diagnosis, prevention and treatment / E. D. Kreuser, W. D. Hetzel, D. O. Billia, E. Thiel // Cancer Treatment Reviews. – 1990. – Vol. 17. – № 2-3. – P. 169-175.

38. Gonadotoxic effects of busulfan in two strains of mice / K. Gutierrez, W. G. Glanzner, R. O. Chemeris [et al.] // Reproductive Toxicology. – 2016. – Vol. 59. – P. 31-39.

39. Gonadotrophin-releasing hormone agonists for fertility preservation: Unraveling the enigma? / N. Hasky, S. Uri-Belapolsky, K. Goldberg [et al.] // *Human Reproduction*. – 2015. – Vol. 30. – № 5. – P. 1089-1101.
40. 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. / M. Lambertini, H. C. F. Moore, R. C. F. Leonard [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 19. – P. 1981-1990.
41. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: A systematic review and meta-analysis / M. A. Bedaiwy, A. M. Abou-Setta, N. Desai [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 95. – № 3. – P. 906-914.e4.
42. Gonadotropin releasing hormone agonists have an anti-apoptotic effect on cumulus cells / P. Scaruffi, S. Stigliani, B. Cardinali [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 23.
43. Gong X. The Improvement and Clinical Application of Human Oocyte In Vitro Maturation (IVM). / X. Gong, H. Li, Y. Zhao // *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. – 2022. – Vol. 29. – № 8. – P. 2127-2135.
44. Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: A phase II pilot study / F. Recchia, G. Sica, S. De Filippis [et al.] // *Anti-Cancer Drugs*. – 2002. – Vol. 13. – № 4. – P. 417-424.
45. Granulocyte-colony stimulating factor decreases the extent of ovarian damage caused by cisplatin in an experimental rat model / A. Akdemir, B. Zeybek, L. Akman [et al.] // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2014. – Vol. 25. – № 4. – P. 328-333.
46. Hyperstimulation and a gonadotropin-releasing hormone agonist modulate ovarian vascular permeability by altering expression of the tight junction protein claudin-5 / Y. Kitajima, T. Endo, K. Nagasawa [et al.] // *Endocrinology*. – 2006. – Vol. 147. – № 2. – P. 694-699.
47. Impact of BRCA1 and BRCA2 mutations on ovarian reserve and fertility preservation outcomes in young women with breast cancer. / E. Porcu, G. M. Cillo, L. Cipriani [et al.] // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2020. – Vol. 37.

– № 3. – P. 709-715.

48. Kuohung W. Evaluation of female infertility / W. Kuohung, M. D. Hornstein. – 2022.

49. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. / M. A. Tucker, A. T. Meadows, J. D. Boice [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 1987. – Vol. 78. – № 3. – P. 459-64.

50. Leung P. C. K. Multi-factorial role of GnRH-I and GnRH-II in the human ovary / P. C. K. Leung, C. K. Cheng, X. M. Zhu // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2003. – Vol. 202. – № 1-2. – P. 145-153.

51. Long-Term Follow-Up of Chemotherapy-Induced Ovarian Failure in Young Breast Cancer Patients: The Role of Vascular Toxicity. / I. Ben-Aharon, T. Granot, I. Meizner [et al.] // The oncologist. – 2015. – Vol. 20. – № 9. – P. 985-91.

52. Malignancy may adversely influence the quality and behaviour of oocytes. / L. Pal, L. Leykin, J. L. Schifren [et al.] // Human reproduction (Oxford, England). – 1998. – Vol. 13. – № 7. – P. 1837-40.

53. Nicosia S. V. Gonadal effects of cancer therapy in girls. / S. V Nicosia, M. Matus-Ridley, A. T. Meadows // Cancer. – 1985. – Vol. 55. – № 10. – P. 2364-72.

54. 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 / I. Demeestere, P. Brice, F. A. Peccatori [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 22. – P. 2568-2574.

55. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group / K. Behringer, L. Wildt, H. Mueller [et al.] // Annals of Oncology. – 2010. – Vol. 21. – № 10. – P. 2052-2060.

56. Oophoropexy and the management of Hodgkin's disease. A reevaluation of the risks and benefits. / D. A. Gabriel, S. A. Bernard, J. Lambert, R. D. Croom // Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960). – 1986. – Vol. 121. – № 9. – P. 1083-5.

57. Ortmann O. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. / O. Ortmann, J. M. Weiss, K. Diedrich // Reproductive

biomedicine online. – 2002. – Vol. 5 Suppl 1. – P. 1-7.

58. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection / N. Spears, F. Lopes, A. Stefansdottir [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2019. – Vol. 25. – № 6. – P. 673-693.

59. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). / L. Giuseppe, G. Attilio, D. N. Edoardo [et al.] // *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. – 2007. – Vol. 12. – № 2. – P. 141-7.

60. Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood. / C. Thomas-Teinturier, R. S. Allodji, E. Svetlova [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2015. – Vol. 30. – № 6. – P. 1437-46.

61. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. / S. Friedler, O. Koc, Y. Gidoni [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2012. – Vol. 97. – № 1. – P. 125-33.

62. Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer. / R. B. Quintero, A. Helmer, J. Q. Huang, L. M. Westphal // *Fertility and sterility*. – 2010. – Vol. 93. – № 3. – P. 865-8.

63. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. / P. Morice, L. Juncker, A. Rey [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2000. – Vol. 74. – № 4. – P. 743-8.

64. Ovarian transposition in patients with cervical cancer prior to pelvic radiotherapy: a systematic review. / B. Buonomo, F. Multinu, J. Casarin [et al.] // *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. – 2021. – Vol. 31. – № 3. – P. 360-370.

65. Ozcan M. C. Oocyte and embryo cryopreservation before gonadotoxic treatments: Principles of safe ovarian stimulation, a systematic review. / M. C. Ozcan, V. Snegovskikh, G. D. Adamson // *Women's health (London, England)*. – Vol. 18. – P. 17455065221074886.

66. Paradoxical risk of reduced fertility after exposure of prepubertal mice to vincristine or cyclophosphamide at low gonadotoxic doses in humans / M. Delessard, J. Saulnier, L. Dumont [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 17859.

67. Pharmacological administration of recombinant human AMH rescues ovarian

reserve and preserves fertility in a mouse model of chemotherapy, without interfering with anti-tumoural effects / H. Roness, I. Spector, Y. Leichtmann-Bardoogo [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2019. – Vol. 36. – № 9. – P. 1793-1803.

68. Prechemotherapy antimullerian hormone, age, and body size predict timing of return of ovarian function in young breast cancer patients. / H.-C. I. Su, C. Haunschild, K. Chung [et al.] // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120. – № 23. – P. 3691-8.

69. Predicting Ovarian Activity in Women Affected by Early Breast Cancer: A Meta-Analysis-Based Nomogram. / A. Barnabei, L. Strigari, P. Marchetti [et al.] // *The oncologist*. – 2015. – Vol. 20. – № 10. – P. 1111-8.

70. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy / Z. Blumenfeld, I. Avivi, S. Linn [et al.] // *Human Reproduction*. – 1996. – Vol. 11. – № 8. – P. 1620-1626.

71. Prospective evaluation of serum anti-Müllerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer. / A. Dezellus, P. Barriere, M. Campone [et al.] // *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. – 2017. – Vol. 79. – P. 72-80.

72. Quality of Life, Fertility Concerns, and Behavioral Health Outcomes in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review / J. Howard-Anderson, P. A. Ganz, J. E. Bower, A. L. Stanton // *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. – 2012. – Vol. 104. – № 5. – P. 386-405.

73. Quercetin prevents primordial follicle loss via suppression of PI3K/Akt/Foxo3a pathway activation in cyclophosphamide-treated mice. / J. Li, H. Long, Y. Cong [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 63.

74. Rapamycin preserves the primordial follicle pool during cisplatin treatment in vitro and in vivo. / Y. Xie, S. Li, L. Zhou [et al.] // *Molecular reproduction and development*. – 2020. – Vol. 87. – № 4. – P. 442-453.

75. Rapamycin Prevents cyclophosphamide-induced Over-activation of Primordial Follicle pool through PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in vivo. / L. Zhou, Y. Xie, S. Li [et al.] // *Journal of ovarian research*. – 2017. – Vol. 10. – № 1. – P. 56.

76. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. / E. C. Larsen, J. Müller, K. Schmiegelow [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2003. – Vol. 88. – № 11. – P. 5307-14.
77. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, mult / C. Mauz-Körholz, J. Landman-Parker, W. Balwierz [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 125-137.
78. Responses to fertility treatment among patients with cancer: a retrospective cohort study. / A. V Dolinko, L. V Farland, S. A. Missmer [et al.] // *Fertility research and practice*. – 2018. – Vol. 4. – P. 3.
79. Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's lymphoma. / A. J. Swerdlow, R. Cooke, A. Bates [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2014. – Vol. 106. – № 9.
80. Risk of Premature Menopause After Treatment for Hodgkin's Lymphoma / A. J. Swerdlow, R. Cooke, A. Bates [et al.] // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2014. – Vol. 106. – № 9.
81. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group / K. Behringer, K. Breuer, T. Reineke [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 30. – P. 7555-7564.
82. Sequential versus simultaneous use of chemotherapy and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) among estrogen receptor (ER)-positive premenopausal breast cancer patients: Effects on ovarian function, disease-free survival, and overall survival / Y. Zhang, Y. Ji, J. Li [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2018. – Vol. 168. – № 3. – P. 679-686.
83. Siegel R. L. Cancer statistics, 2020 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2020. – Vol. 70. – № 1. – P. 7-30.
84. Sonmezer M. Fertility preservation in female patients. / M. Sonmezer, K. Oktay // *Human reproduction update*. – Vol. 10. – № 3. – P. 251-66.

85. Sphingosine-1-phosphate prevents chemotherapy-induced human primordial follicle death / F. Li, V. Turan, S. Lierman [et al.] // *Human Reproduction*. – 2014. – Vol. 29. – № 1. – P. 107-113.
86. Standardizing Risk Assessment for Treatment-Related Gonadal Insufficiency and Infertility in Childhood Adolescent and Young Adult Cancer: The Pediatric Initiative Network Risk Stratification System. / L. R. Meacham, K. Burns, K. E. Orwig, J. Levine // *Journal of adolescent and young adult oncology*. – 2020. – Vol. 9. – № 6. – P. 662-666.
87. Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. / D. Meirow, H. Lewis, D. Nugent, M. Epstein // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 1999. – Vol. 14. – № 7. – P. 1903-7.
88. Sutcliffe S. B. Cytotoxic Chemotherapy and Gonadal Function in Patients With Hodgkin's Disease: Facts and Thoughts / S. B. Sutcliffe // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. – 1979. – Vol. 242. – № 17. – P. 1898-1899.
89. Tan M. Molecular mechanisms of erbB2-mediated breast cancer chemoresistance. / M. Tan, D. Yu // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2007. – Vol. 608. – P. 119-29.
90. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. / D. M. Green, V. G. Nolan, P. J. Goodman [et al.] // *Pediatric blood & cancer*. – 2014. – Vol. 61. – № 1. – P. 53-67.
91. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. / M. E. Abusief, S. A. Missmer, E. S. Ginsburg [et al.] // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116. – № 4. – P. 791-8.
92. The impact of malignancy on response to ovarian stimulation for fertility preservation: a meta-analysis. / V. Turan, M. M. Quinn, N. Dayioglu [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2018. – Vol. 110. – № 7. – P. 1347-1355.
93. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments. / H. Creux, P. Monnier, W.-Y. Son, W. Buckett // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2018. – Vol. 35. – № 4. – P. 583-592.

94. Treatment-related fertility impairment in long-term female childhood, adolescent and young adult cancer survivors: investigating dose-effect relationships in a European case-control study (PanCareLIFE) / M. H. van den Berg, M. van Dijk, J. Byrne [et al.] // Human Reproduction. – 2021. – Vol. 36. – № 6. – P. 1561-1573.
95. Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. / G. Familiari, A. Caggiati, S. A. Nottola [et al.] // Human reproduction (Oxford, England). – 1993. – Vol. 8. – № 12. – P. 2080-7.
96. Williams D. Does ifosfamide affect gonadal function? / D. Williams, P. . Crofton, G. Levitt // Pediatric Blood & Cancer. – 2008. – Vol. 50. – № 2. – P. 347-351.
97. Волочаева М. В. Влияние противоопухолевого лечения на репродуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников / М. В. Волочаева, Р. Г. Шмаков, Е. А. Демина // Клиническая онкогематология. – 2014. – изд. Т.7. – № № 2. – P. 114-121.
98. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва, 2021. – 252 р.
99. Клинические рекомендации. Рак молочной железы // Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». – 2021. – P. 127.
100. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Vol. 22 / Е. А. Демина, Г. С. Тумян, Т. Н. Моисеева [и др.]. – 2020. – 6-33 р.
101. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Рак молочной железы. Клинические рекомендации / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов» // М. здравоохранения Р. Федерации. – 2021.
102. Сухих Г. Т. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: монография / Г. Т. Сухих; ред Г. Т. Сухих, М. И. Давыдов, В. Г.

Савченко. – Москва : Боргес, 2012. – 308 р.

103. Шарипова Н. Ю. Возможности сохранения репродуктивной функции у женщин, больных раком молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Ю. Шарипова. – Москва, 2013. – 28 р.