

На правах рукописи

МАРТИРОСЯН

Яна Ованнесовна

**СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО МАТЕРИАЛА
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ОТБОР ПАЦИЕНТОВ И ТАКТИКА
ВЕДЕНИЯ**

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Назаренко Татьяна Алексеевна

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Ашрафян Лев Андреевич

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Калугина Алла Станиславовна – доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии, профессор.

Ведущая организация: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Защита диссертации состоится «21» сентября 2021 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Martirosyn%20Y.O.%20disser_2.pdf?590818930

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Специалисты ведущих стран мира считают обеспечение качества жизни онкологических больных приоритетным направлением медицинской науки и практики, что связано как с ростом количества пациентов с онкологическими заболеваниями, особенно среди детей и лиц молодого возраста, так и несомненными достижениями онкологии, позволяющими диагностировать процесс на ранних стадиях и эффективно его лечить.

В Российской Федерации в 2019 г. выявлено 348 894 случаев злокачественных новообразований у пациенток женского пола. Прирост данного показателя в 2019 г. по сравнению с 2018 г. составил 2,5% [Каприн А.Д. и др., 2020 г.]. Рак молочной железы (21,2%) является ведущей онкологической патологией у женского населения. Заболеваемость среди молодых пациенток в возрасте до 40 лет составляет 5,8% от общей популяции больных раком молочной железы. Немаловажный вклад в структуру онкологической заболеваемости женщин вносят также злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (38,8%) [Каприн А.Д. и др., 2020 г.].

Известно, что лечение многих онкологических заболеваний предполагает использование химиолучевой терапии, что позволяет спасти жизнь заболевшему. Однако, в большинстве случаев, лечение приводит к потере репродуктивной функции вследствие возникновения ятрогенной преждевременной недостаточности яичников [Kalich-Philosoph, L. et al., 2013].

Потеря репродуктивной функции молодыми женщинами, которые еще не успели родить ребенка, послужила основанием для формирования нового междисциплинарного направления в медицине – сохранение репродуктивной функции онкологических больных, которое в англоязычной литературе получило название онкофертильность [Woodruff, Z.L. et al., 2010].

В клинической практике отсутствуют надежные алгоритмы принятия решений, касающихся использования различных методов ВРТ у онкологических больных. Не разработаны персонифицированные протоколы контролируемой

овариальной стимуляции с учетом онкологического статуса больной и ограниченного времени лечения, часто не принимают во внимание состояние овариального резерва пациентки и возможность получения качественных ооцитов. По мере накопления опыта и знаний будет решаться основной вопрос этого направления – безопасность для пациентов и востребованность сохранения репродуктивного материала для отсроченного деторождения. Масштабность задач, требующих решения, обуславливает необходимость активизации исследований в этом направлении и накопления клинического опыта.

Степень разработанности темы исследования

В большинстве стран сформированы клинические рекомендации, отражающие основные вопросы сохранения репродуктивной функции онкологических больных. Представлены нозологические формы заболеваний, определены онкологические показания и характеристики репродуктивной системы приемлемые для программ предварительного забора и криоконсервации репродуктивного материала, обозначены способы получения и сохранения репродуктивного материала [Anderson, R.A. et al., 2020 Oktay, K. et al., 2018, von Wolff et al., 2017].

Вместе с тем, многие тактические и практические вопросы этой дисциплины далеки от окончательного решения.

Проблема особенно актуальна для нашей страны, в которой до настоящего времени нет рекомендаций, регламентирующих тактику сохранения репродуктивного материала у онкологических больных.

Цель исследования

Разработать и обосновать тактику сохранения репродуктивного материала у онкологических больных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Задачи исследования

1. Изучить структуру онкологических заболеваний у пациенток, направленных для сохранения репродуктивного материала и определить методы ВРТ для отдельных групп больных.
2. Оценить показания для проведения стимуляции яичников в программах ВРТ и исходы контролируемой овариальной стимуляции у пациенток с различными онкологическими нозологиями.
3. Разработать протоколы стимуляции, независимые от фазы менструального цикла, основываясь на показателях овариального резерва, параметрах фолликуло – оогенеза, стероидогенеза и определить наиболее благоприятный день менструального цикла для начала стимуляции яичников.
4. Оценить эффективность протоколов стимуляции с применением ингибиторов ароматазы для пациенток с эстрогензависимыми опухолями.
5. Дать патогенетическое обоснование стимуляции яичников в любой день менструального цикла на основании исследования параметров фолликуло – стероидогенеза.
6. Рекомендовать для клинического использования разработанную тактику лечения онкологических пациенток, направленную на сохранение репродуктивного материала для отсроченного деторождения.

Научная новизна

Разработана тактика ведения больных с онкологическими заболеваниями, нуждающихся в сохранении репродуктивного материала для отсроченного деторождения, путем совокупного анализа онкологических и репродуктивных характеристик пациенток. Проанализирована эффективность и безопасность модифицированных протоколов контролируемой овариальной стимуляции, независимых от фазы и дня менструального цикла.

Проанализированы особенности исходов овариальной стимуляции у пациенток с различными нозологиями онкологических заболеваний. Выявлены

особенности стероидогенеза и оогенеза в индуцированных циклах с использованием ингибиторов ароматазы. Предложено патогенетическое обоснование возможности проведения овариальной стимуляции с любого дня менструального цикла.

Практическая значимость

Разработаны и предложены для клинической практики алгоритмы ведения пациенток с онкологическими заболеваниями, желающих сохранить репродуктивный материал перед гонадотоксичной терапией основного заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. Рак молочной железы, гематологические и гинекологические нозологии рака занимают ведущие места среди пациенток, обращающихся для сохранения репродуктивного материала перед гонадотоксичной терапией. Наличие онкологического заболевания и его нозология при начальных формах рака не оказывают негативного влияния на количество и качество ооцитов, что обеспечивает получение и сохранение зрелых ооцитов при начальных формах рака, нормальных или высоких показателях овариального резерва.
2. Стимуляцию яичников можно проводить с любого дня цикла в режимах random-start протоколов. При начале стимуляции в раннюю лютеиновую фазу не целесообразно назначать антГнРГ, используя защитное действие эндогенного прогестерона для предотвращения паразитарных пиков ЛГ.
3. Ингибиторы ароматазы, при включении их в протокол стимуляции больным раком молочной железы, снижают количество зрелых ооцитов, что обуславливает целесообразность использования этих препаратов у пациенток с высокими параметрами овариального резерва, при получении большого числа ооцитов, прогнозируемой гиперстимуляции яичников.
4. Анализ показателей фолликуло-стероидогенеза при стимуляции яичников в любой день менструального цикла позволил предложить

патогенетическую концепцию фолликулогенеза и овуляции, рассматривающую менструальный цикл как интеровуляторный, где ключевая роль принадлежит овуляции, а рекрутинг нового пула фолликулов осуществляется не однократно, а два-три раза в течение цикла: в раннюю фолликулярную фазу, которая определяется в день падения уровней половых стероидов (за 2 дня до кровяных выделений), в первый день после овуляции и в период ранней секреторной фазы. Эти точки следует считать благоприятным периодом для проведения овариальной стимуляции.

Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе тематики научного исследования, разработке цели, задач и дизайна исследования, в систематизации литературных данных по теме диссертации, изучении клинико-anamnestических данных, результатов обследования и лечения пациенток, включенных в исследование. Автор самостоятельно осуществлял обследование пациенток и проводил все этапы программ ЭКО. Автором собран материал для исследования, проведен анализ полученного материала, статистическая обработка данных исследования и публикация основных результатов исследования. Сформулированы выводы и рекомендации для практического применения.

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.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из которых 7 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Апробация работы

Работа обсуждена на межклинической конференции 14.10.2020 и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (18.12.2020 г, протокол № 35).

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 137 страницах и состоит из оглавления, введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация содержит 26 таблиц и 10 рисунков. Библиографический указатель включает 185 литературных источников, из которых 14 работ отечественных авторов и 171 зарубежных работ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В период с марта 2019 года по сентябрь 2020 года по направлению онкологов для решения вопроса о возможности предварительной криоконсервации репродуктивного материала обратились 296 пациенток. На рис. № 1 представлена блок-схема распределения пациенток, направленных для решения вопроса о возможности и методах сохранения репродуктивного материала.



Рис. 1. Блок-схема исследовательской работы

В основную группу исследования были включены 140 пациенток, подписавших добровольное согласие. Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

Работа состояла из следующих этапов:

На 1-м этапе были изучены клинико-лабораторные характеристики пациенток, направленных онкологами для проведения программ ВРТ с целью забора и сохранения репродуктивного материала для отсроченного деторождения. Всего было проконсультировано 296 пациентов. Определены наиболее часто встречающиеся противопоказания для проведения контролируемой овариальной стимуляции и трансвагинальной пункции фолликулов. Сформированы критерии отбора пациентов. Проанализированы исходы контролируемой овариальной стимуляции в зависимости от нозологии онкологического заболевания. На 1-ом этапе исследования, при оценке результатов стимуляции яичников у женщин, имеющих онкологические заболевания, было проведено сравнение полученных данных с группой

контроля, которую составили 40 пациенток сопоставимых по возрасту и состоянию овариального резерва, имеющих трубно-перитонеальный фактор бесплодия.

На 2-м этапе проведены программы ЭКО с целью получения и криоконсервации репродуктивного материала и изучены особенности модифицированных протоколов стимуляции функции яичников у онкологических больных. Исходы контролируемой овариальной стимуляции (параметры оогенеза, стероидогенеза и эмбриогенеза) анализировали в зависимости от фазы менструального цикла, на момент начала индукции роста фолликулов.

На 3-м этапе проанализированы исходы контролируемой овариальной стимуляции с применением ингибиторов ароматазы у больных раком молочной железы.

На 4-м этапе, опираясь на данные, полученные в ходе проведения исследования, была предложена гипотеза фолликуло-стероидогенеза, объясняющая возможность стимуляции яичников в любой день менструального цикла.

На заключительном этапе работы был сформирован алгоритм ведения пациенток с онкологическими заболеваниями, нуждающихся в сохранении репродуктивного материала для отсроченного деторождения.

Пациенткам, обратившимся в раннюю фолликулярную фазу, проводили контролируемую стимуляцию яичников по стандартному протоколу с антГнРГ со 2-3 д.м.ц. Женщинам, больным раком молочной железы с высокой экспрессией рецепторов к эстрогенам в клетках опухоли, в схему стимуляции включали ингибиторы ароматазы (Летрозол) в дозе 2,5 мг, согласно международным клиническим рекомендациям.

Пациенткам, обратившимся в лютеиновую фазу цикла, проводили стимуляцию яичников по random-start протоколу гонадотропинами (рФСГ или ЧМГ), без дополнительного назначения антГнРГ. Специальные программы с включением ингибиторов ароматазы в этой группе были проведены женщинам,

имеющим рак молочной железы с высокой экспрессией рецепторов к эстрогенам.

При обращении в позднюю фолликулярную фазу цикла и наличии доминантного фолликула диаметром более 12 мм, проводили стимуляцию яичников по модифицированному random-start протоколу с предварительной десенситизацией ГГЯ системы путем трехдневного введения анТГнРГ.

Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований Центра.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ «SPSS Statistics 17.0», «Statistica for Windows» v.7.0. Статистически значимыми считали отличия при $p \leq 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

После обследования 296 больных отобраны 140 пациенток, которым было возможно проведение программ ВРТ с целью забора и криоконсервации репродуктивного материала. Ключевыми моментами определения показаний для стимуляции яичников в программах ВРТ явились онкологические данные, высокий риск потери репродуктивной функции, состояние овариального резерва, дающее возможность получить ооциты, молодой возраст женщины и ее осознанное желание сохранить свой биологический материал для отсроченного деторождения. В исследование были включены женщины в возрасте от 18 до 42 лет. Средний возраст женщин, включенных в исследование, составил $34,2 \pm 5,1$ лет.

Согласно анализу их репродуктивной функции, 71% из них были бездетны, при этом 57% состояли в стойких партнерских отношениях. Подавляющему большинству пациенткам планировалось проведение химиотерапии, как первого этапа лечения, при этом риск потери или резкого снижения репродуктивной функции прогностически составлял не менее 70%.

57-ми пациенткам предложены другие методы, а именно забор яичника или его части при хирургическом лечении с последующим выделением незрелых

ооцитов и проведением программ IVM. Показаниями явились рак яичника, а также другие онкологические процессы органов малого таза, предполагающие радикальное оперативное вмешательство и невозможность проведения трансвагинальной пункции фолликулов. Кроме того, лечение не проводили пациенткам позднего репродуктивного возраста с крайне низкими показателями овариального резерва. Выполнение этой части работы позволило сформулировать показания для проведения стимуляции яичников в программах ЭКО с целью получения и сохранения репродуктивного материала. Ими явились: молодой возраст пациенток с любой локализацией онкологического процесса начальной стадии, кроме рака яичников, нормальные показатели овариального резерва, дающие возможность получить достаточное количество зрелых ооцитов.

Определение нозологической формы рака у исследуемой когорты больных (n=140), позволило выделить группы пациенток в зависимости от локализации онкологического процесса. В I группу включены больные раком молочной железы (n=44), во II группы с диагностированным раком шейки матки (n=30), в III группу пациентки с гематологическим раком (n=37), в IV были объединены пациентки с другими онкологическими нозологиями (n=29: рак матки n=13, рак прямой кишки n=11, рак носоглотки n=4).

Наиболее частой онкологической нозологией, встречающейся у пациенток, был рак молочной железы, а именно его люминальный B, HER2-негативный подтип (19/44 пациенток), что полностью подтверждает данные других специалистов, определяющих рак молочной железы как наиболее часто встречающуюся патологию в программах онкофертильности [Kasum, M. 2018, Marklund, A. 2020, 118].

Распределение пациенток по локализации онкологического процесса представлено на рис. № 2

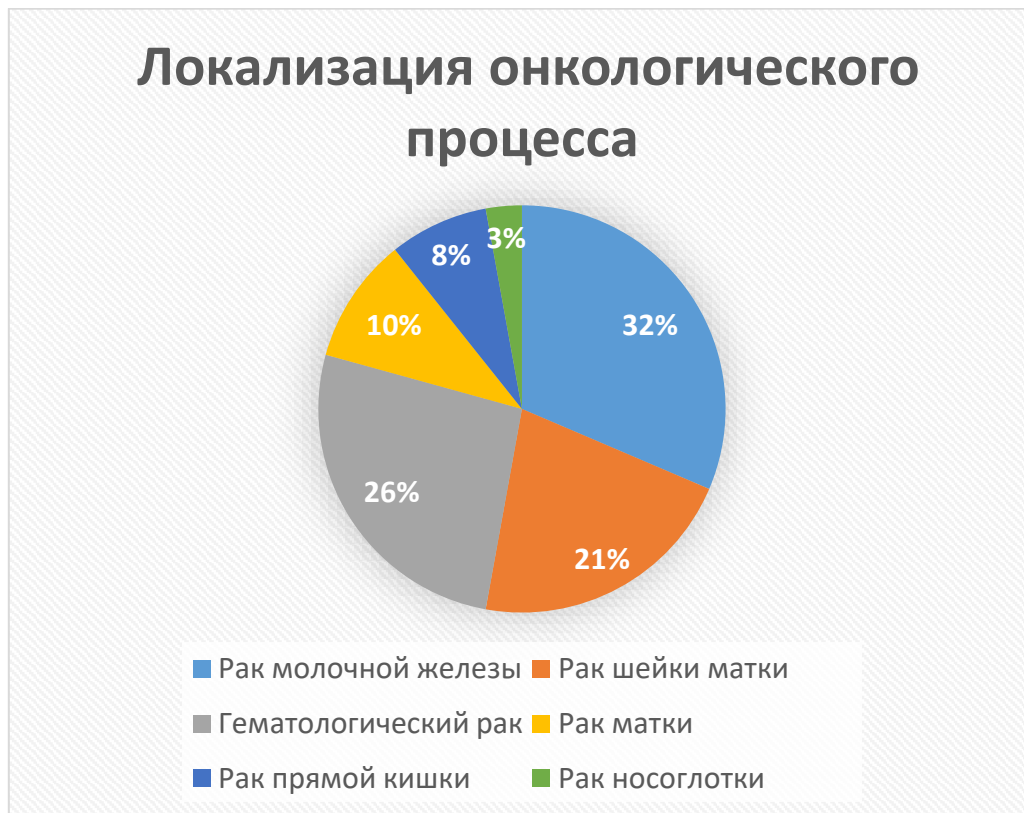


Рис. 2. Локализация онкологического процесса у пациенток, включенных в исследование

Все пациентки соответствовали критериям включения, имели нормальные или высокие показатели овариального резерва, обеспечивающие получение достаточного количества ооцитов.

Вопрос о возможном влиянии онкологического заболевания на репродуктивную систему, особенно если речь идет о раке молочной железы и гематологическом раке, поднимается в литературе [Lawrenz, B. et al., 2012, Shapira, M. et al., 2015, Lekovich, J. et al., 2016]. Однако, каких-либо доказательных данных не приведено в изучаемых источниках.

Мы попытались оценить число и качество полученных ооцитов у больных с различными нозологическими формами рака в сравнении со здоровыми женщинами аналогичного возраста и сопоставимых показателях овариального резерва, проходящих программу ЭКО по поводу трубно-перитонеального бесплодия.

Статистически значимая разница в количестве полученных зрелых ооцитов наблюдалась в группе больных раком молочной железы по сравнению с остальными группами исследования и контрольной группой – (374 (68,6%) и 205 (77,4%), 304 (76,4%), 194 (71,0%), 240 (75%) соответственно, $p=0,005$), что может быть объяснено назначением ингибиторов ароматазы при стимуляции яичников у больных с гормонально-позитивным раком молочной железы.

Полученные данные показали, что в группе пациенток с гематологическим раком статистически значимо чаще встречались ооциты с цитоплазматическими вакуолями (в 3-й группе в 23 (7,6%) клетках, в 1-й группе у 5 (1,3%), во 2-й группе у 1 (0,5%) клетки и в 4-й группе в 4 (1,5%) клетках, в 1-й (0,31%) у пациенток 5-й группы, $p<0,001$).

Однако, эти данные нельзя считать доказательными вследствие небольшой выборки и того факта, что больные гематологическим раком имели худшие показатели общего здоровья и получали терапию, назначенную гематологом. Был сделан вывод, что нозологическая форма рака не влияет на количество и качество полученных яйцеклеток, которые определяются в первую очередь возрастом и состоянием овариального резерва пациенток. Тем не менее нужно иметь в виду, что лечению подвергались женщины с начальными формами рака, когда состояние их общего здоровья не страдало.

Основной задачей настоящего исследования явилось разработка протоколов стимуляции с любого дня менструального цикла – Random-start протоколов, и оценка их эффективности.

Необходимость модификации протоколов стимуляции у онкологических больных объясняется ургентностью ситуации, когда онкологи направляют больную, не учитывая день ее менструального цикла и определяя срок лечения 12-14 днями до начала химиотерапии. Вынужденность ситуации привела к формированию нового направления в репродуктивной медицине и породила интерес к осмыслению и пересмотру сложившихся представлений о эндокринной регуляции фолликулогенеза и овуляции.

В последние годы публикуется много работ, оценивающих результаты стимуляции яичников в Random-start режимах [Cakmak H. et al., 2013, Llácer, J. et al., 2020, Muteshi, C. et al., 2018, Ozkaya, E. et al., 2012]. Если обобщить данные имеющихся исследований, то вывод о возможности и эффективности стимуляции яичников в лютеиновую фазу цикла не вызывает сомнения, что является крайне важным для онкологических больных. Вместе с тем, многие вопросы решены не до конца: одинаково ли количество и качество ооцитов, полученных при начале стимуляции в разные дни цикла, как проводить стимуляцию в лютеиновую фазу цикла при наличии функционирующего желтого цикла и другие. Практически нет исследований относительно характера стероидогенеза при стимуляции в лютеиновую фазу цикла, при функционирующем желтом теле. Все это порождает неопределенность практических подходов.

Решению этих вопросов посвящен ключевой раздел настоящего исследования. Были отобраны группы больных, репрезентативные по возрасту и состоянию овариального резерва. 68 пациенткам проведена стимуляция в фолликулярную фазу цикла, 72-м в лютеиновую фазу, при констатации желтого тела в яичниках. Было выявлено статистически значимое отличие в суммарной дозе затраченных гонадотропинов (2025 (1706-2288) МЕ в фолликулярную фазу цикла и 2400 (2013-2725) МЕ – в лютеиновую, $p=0,047$). При этом длительность стимуляции не зависела от фазы цикла.

Полученные нами данные не вполне совпадают с мнением некоторых специалистов, в частности M. van Wolff, который является авторитетом в этой области и считает, что стимуляция в лютеиновую фазу требует более длительного введения гонадотропинов [von Wolff, M. et al., 2009]. Наши данные указывают, что как при стимуляции в фолликулярную фазу цикла, так и в лютеиновую, определяющим фактором является состояние овариального резерва. По числу и качеству полученных ооцитов также не было выявлено различий при стимуляции в разные фазы цикла (520 (72,8%) и 557 (72,6%) зрелых ооцитов, соответственно, $p=0,521$). Таким образом, результаты проведенного

исследования подтвердили возможность и эффективность стимуляции яичников в лютеиновую фазу цикла, что крайне важно для снятия ограничений при лечении онкологических больных.

Уровень ФСГ на момент начала стимуляции яичников в лютеиновую фазу цикла был ниже, по сравнению с фолликулярной фазой (9,1 (5,7 – 14,2) в ФФ и 7,3 (4,8 – 11,4) в ЛФ, $p=0,018$), что объясняется механизмов обратной отрицательной связи и более высокими уровнями половых стероидов, секретлируемых желтым телом. По всей видимости, этот факт способствует «естественной» синхронизации роста фолликулов.

Закономерно при начале стимуляции в ЛФ регистрировались высокие уровни половых стероидов (E_2 : 186 (155 – 284) пмоль/л против 332 (222 – 570) пмоль/л, $p < 0,001$; Р: 1,2 (0,6 – 1,6) нмоль/л против 14,0 (2,7 – 36,3) нмоль/л, соответственно, $p < 0,001$).

Интересно отметить отсутствие паразитарных пиков ЛГ при стимуляции без добавления антагонистов в лютеиновую фазу цикла, что обеспечивается протективным действием высокого уровня эндогенного прогестерона. При этом к моменту введения триггера овуляции зафиксированы сопоставимые значения прогестерона в обеих группах (3,1 (1,3 – 5,7) нмоль/л против 3,7 (2,0 – 6,1) нмоль/л, $p=0,323$, соответственно). Вместе с тем, явления снижения функциональной активности желтого тела, зарегистрированы с 6-7 дня лютеиновой фазы, что манифестировалось начинающимся снижением уровня прогестерона (1,5 (1,2 – 2,4) нмоль/л против 7,8 (2,2 – 21,3) нмоль/л, соответственно, $p < 0,001$). Этот факт, по нашему мнению, имеет практическое значение в решении вопроса назначения антГнРГ при стимуляции в лютеиновую фазу. Если стимуляция начинается в раннюю секреторную фазу, при активном желтом теле, то можно обойтись без назначения антГнРГ, если начало стимуляции приходится на позднюю секреторную фазу, в период начинающегося лютеолиза, то антГнРГ надо вводить в протокол стимуляции, особенно при сниженном резерве яичников.

Нерешенным вопросом является необходимость добавления антиэстрогенов в протоколы стимуляции у больных раком молочной железы. В большинстве клинических рекомендаций антиэстрогены рекомендуют назначать при этих ситуациях [Azim, A.A. 2008, Chesa Vizcá'ino, 2011]. Мы, как и большинство исследователей, использовали ингибиторы ароматазы (летрозол) как протективное средство в протоколах стимуляции при раке молочной железы.

Основными вопросами, обсуждаемыми в литературе, являются следующие. Действительно ли назначение летрозола снижает преовуляторные уровни эстрадиола вплоть до физиологических значений и не снижается ли количество зрелых ооцитов при использовании такого протокола? В настоящем исследовании были проанализированы протоколы стимуляции у пациенток с различными параметрами овариального резерва. Сравнив преовуляторные уровни эстрадиола и число полученных ооцитов в двух группах пациенток с высоким овариальным резервом с добавлением летрозола и без такового, было показано, что летрозол снижает преовуляторные уровни эстрадиола, но не до физиологических значений у пациенток с высокими параметрами овариального резерва (E_2 : 7824 (5815 – 8551) пмоль/л против 10608 (6171 – 15497) пмоль/л, $p = 0,045$). При этом, при назначении летрозола было получено достоверно меньшее количество зрелых ооцитов. В случае нормального и сниженного овариального резерва статистически значимого снижения преовуляторных значений эстрадиола не зафиксировано, в то же время зрелых ооцитов получено меньше, при нормальном овариальном резерве (103 (59,2%) и 65 (81,3%), $p < 0,0001$ соответственно), что может играть критическую роль для пациенток, особенно при сниженных показателях овариального резерва. По нашему мнению, назначение ингибиторов ароматазы является оправданным у пациенток с высокими параметрами овариального резерва и ожидаемым чрезмерным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию, когда прогнозируется получение более 15 ооцитов. В других ситуациях польза назначения ингибиторов ароматазы не очевидна, в тоже время можно не выполнить

основную задачу – криоконсервацию достаточного количества ооцитов для обеспечения отсроченного деторождения.

Положительные клинические результаты, демонстрирующие возможность стимуляции яичников в любой день менструального цикла и получения достаточного количества зрелых ооцитов, заставляют задуматься о физиологии фолликулогенеза в течении менструального цикла и, возможно, пересмотреть фундаментальные позиции этого процесса, сформулированные в середине прошлого столетия. По классическим представлениям, стимуляция яичников в любой день менструального цикла невозможна. Физиология фолликулогенеза сформулирована так: формирование когорты фолликулов в середине ЛФ предыдущего цикла, вступление этой когорты в гонадотропинзависимую фазу в начале следующего цикла (начало цикла – первый день менструации), формирование доминантного фолликула и атрезия остальных в середине фолликулярной фазы, овуляция доминантного фолликула, формирование желтого тела и апоптоз других фолликулов, формирование нового пула в середине лютеиновой фазы, что предполагает рекрутирование лишь одного пула фолликулов, овуляцию одного и гибель остальных [Hackeloer, В.Ж. 1979].

В настоящем исследовании мы попытались обосновать возможность стимуляции яичников в любой день менструального цикла в противовес классической клинической тактики стимуляции с начала фолликулярной фазы, базирующейся на формировании одного пула фолликулов, способных подвергаться стимуляции гонадотропинами.

Были сформированы группы больных, которым стимуляция проводилась начиная с 1-5 дня менструального цикла, с 6 по 10, с 11 по 15, с 16 по 22 и с 23 по 28 дни. Меньшее число зрелых ооцитов (64 (61,5%) по сравнению с 492 (72,9%) и 314 (77,5%), $p=0,001$) было получено во 2-й группе, у пациенток, которым овариальная стимуляция проводилась с 6-10 день менструального цикла, по сравнению с пациентками, которым введение гонадотропинов начинали с 1 по 5 день менструального цикла и с 16 по 22 дни цикла.

При анализе полученных данных и сопоставлении их с динамикой фолликулогенеза по данным УЗ-мониторинга, было выявлено, что меньшее число зрелых ооцитов было получено, когда стимуляцию начинали при наличии доминантного фолликула, когда еще не произошла овуляция. Эти периоды совпадали с более высокими концентрациями эстрадиола и, соответственно, более низкими уровнями ФСГ. Результаты эмбриологического этапа программ представлены в таблице № 1.

Таблица 1. Анализ параметров оо- и эмбриогенеза у пациенток, стимуляция которым проводилась вне зависимости от дня менструального цикла

Показатель и	1-5 (n=65)	6-10 (n=7)	11-15 (n=9)	16-22 (n=44)	23-28 (n=15)	p-value
Среднее число ОКК на 1 пациентку	7 (3,5 – 15,5)	22 (2 – 24)	8 (7 – 11)	9,5 (5,5 – 12,5)	11 (9 – 21) ¹	0,030
Всего ОКК	675	104	79	405	109	
МII	492 (72,9%) ²	64 (61,5%)	55 (69,6%)	314 (77,5%) ²	152 (69,7%)	0,001
MI	78 (11,5%)	8 (7,7%)	14 (17,7%)	36 (8,9%)	16 (7,3%)	0,072
GV	76 (11,3%)	21 (20,2%)	7 (8,9%)	37 (9,1%) ²	32 (14,7%)	0,028
Deg	29 (4,3%) ²	11 (10,6%)	3 (3,8%)	18 (4,5%) ²	9 (4,1%) ²	0,029

¹– p<0,05 при сравнении с группой 1.

²– p<0,05 при сравнении с группой 2

Представленные результаты позволяют сделать вывод о том, что формирование пула фолликулов, более чувствительных к гонадотропной стимуляции, происходит при снижении уровня эстрадиола и, соответственно, повышении значений ФСГ. При 28-30-дневном менструальном цикле эти периоды соответствуют 1-5-му дню, 16-22-му дням цикла и 23-28-му дням цикла.

Интересным явилось наблюдение удачной стимуляции, начатой на 25-26-27 день, в конце секреторной фазы, накануне менструации. Но именно в этот период отмечено падение E₂ до самых низких значений и повышение уровня

ФСГ. Указанные сведения позволили предположить, что начало цикла или ранняя фолликулярная фаза – это момент падения уровня эстрадиола, а кровяные выделения (менструация), что принято считать началом нового цикла, запаздывают от дня падения эстрадиола приблизительно на 48 час.

Вместе с тем, представленные позиции разработаны в основном, для пациенток молодого возраста, имеющих хорошие показатели овариального резерва, которые составили основную группу исследования. В случаях низких показателей овариального резерва, коротких циклов и ранней овуляции вопросы благоприятных точек для проведения стимуляции должны решаться индивидуально

Проведенное исследование доказало востребованность нового направления в медицине – сохранение репродуктивного материала для отсроченного деторождения у молодых женщин, заболевших раком и реальные возможности для реализации этого направления. Была определена структура онкологических нозологий, сформулирована тактика отбора больных для различных методов ВРТ, разработаны методы стимуляции яичников с любого дня менструального цикла, изучены особенности фолликуло-стероидо-оогенеза при стимуляции в разные фазы цикла, дано патогенетическое обоснование использования Random-start протоколов стимуляции, базирующая на концепции многократных пулов фолликулов, рекрутируемых в течении менструального цикла и чувствительных к воздействию гонадотропинов.

ВЫВОДЫ

1. Анализ онкологических, клинико-anamнестических, лабораторных данных обследования пациенток с начальными формами рака подтвердил социальную и медицинскую целесообразность проведения программ ВРТ с целью забора и предварительной криоконсервации репродуктивного материала: средний возраст женщин составил $34,2 \pm 5,1$ лет, 71,4% не имели детей, у 85 % регистрировались высокие и нормальные показатели овариального резерва, пациентки имели хороший прогноз выживаемости и излечения, а также высокий

риск потери или резкого снижения овариального резерва, все женщины желали сохранить репродуктивный материал для отсроченного деторождения.

2. В структуре обращения по поводу предварительного забора и криоконсервации репродуктивного материала преобладает рак молочной железы, а именно его люминальный В HER2-негативный подтип. Анализ состояния репродуктивной системы и исходов контролируемой овариальной стимуляции показал отсутствие зависимости результатов стимуляции яичников от наличия онкологического заболевания и его нозологической формы.

3. Проведение ургентного ЭКО, предполагающего начало стимуляции яичников с момента обращения больных, вне зависимости от дня менструального цикла, показало сопоставимую эффективность по основным показателям индуцированного цикла, длительности стимуляции и суммарной дозе затраченных гонадотропинов, количеству полученных зрелых ооцитов (520 (72,8%) и 557 (72,6%), $p=0,521$ соответственно), что позволяет считать разработанные методики стимуляции яичников с любого дня менструального цикла эффективными для сохранения репродуктивного материала онкологических больных.

4. Показатели половых стероидов достоверно различались при начале стимуляции в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла (E2 – 186 (155-284) пмоль/л и 332 (222 – 570) пмоль/л $p<0,001$ соответственно, прогестерон 1,2 (0,6-1,6) нмоль/л и 14,0 (2,7-36,3) нмоль/л $p<0,001$ соответственно), однако с 6-7 дня лютеиновой фазы зарегистрированы процессы лютеолиза и снижения функциональной активности желтого тела. К преовуляторному периоду уровни гормонов не различались (E2 – 7800 (4139 – 12943) пмоль/л и 5544 (3047 – 8126) пмоль/л $p=0,05$ соответственно, прогестерон 3,1 (1,3-5,7) нмоль/л и 3,7 (2,0-6,1) нмоль/л $p=0,323$ соответственно). Выявленные особенности позволяют проводить стимуляцию в лютеиновую фазу под протективным действием экзогенного прогестерона, без дополнительного назначения антГнРГ.

5. Использование ингибиторов ароматазы у больных раком молочной железы приводит к уменьшению количества получаемых зрелых ооцитов при снижении

преовуляторного уровня эстрадиола на 20% в зависимости от числа полученных ооцитов. В этой связи целесообразно включать в протокол стимуляции ингибиторы ароматазы у женщин с высоким овариальным резервом, при прогнозируемом получении не менее 15 ооцитов. В случае сниженных показателей овариального резерва использование ингибиторов ароматазы может привести к неполучению зрелых ооцитов.

6. Результаты проведенного исследования, оценивающие показатели фолликуло-стероидогенеза при проведении стимуляции яичников в различные дни менструального цикла позволили, выделить периоды для успешной стимуляции – ранняя фолликулярная фаза цикла, постовуляторный период, ранняя фаза секреции

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Решение о возможности сохранения репродуктивного материала принимают совместно онкологи и гинекологи-репродуктологи, исходя из онкологических показаний – стадии процесса, прогноза выживаемости, степени риска потери репродуктивной функции; а также репродуктивных характеристик, подтверждающих нормальные или высокие показатели овариального резерва, обеспечивающие получение и сохранение зрелых ооцитов.

2. Показаниями для стимуляции яичников являются: молодой возраст пациенток с любой локализацией рака начальной стадии, за исключением рака яичников, рецидивирующих пограничных опухолей яичников, других формы рака, требующих немедленного хирургического лечения или проведения химиолучевой терапии.

3. Учитывая крайне ограниченный временной промежуток перед началом гонадотоксичной терапии, длительность лечения, направленного на сохранение репродуктивного материала не должна составлять более 14 дней. Тактика ведения пациенток представлена ниже.

4. При стимуляции яичников в лютеиновую фазу менструального цикла и наличии функционально активного желтого тела, не требуется дополнительного

назначения антагониста ГнРГ, ввиду протективного действия высокого уровня эндогенного прогестерона

5. Назначение ингибиторов ароматазы в дозе 2.5 мг в сутки целесообразно у пациенток с высоким овариальным резервом, при прогнозируемом получении не менее 15 ооцитов, учитывая его негативное влияние на количество зрелых ооцитов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Криоконсервация репродуктивного материала у онкологических больных/ Назаренко Т.А., Бурдули А.Г., **Мартиросян Я.О.**, Джанашвили Л.Г.// **Акушерство и гинекология.**– 2019. –№9.– Стр.40-49.
- 2) Реализация репродуктивной функции у пациенток с начальными формами рака тела матки/ Джанашвили Л.Г., **Мартиросян Я.О.**, Назаренко Т.А., Балахонцева О.С., Ашрафян Л.А., Пронин С.М., Калинина Е.А. // Научно-образовательный форум «Мать и Дитя» 2019
- 3) Сохранение репродуктивной функции онкологических больных. Реалии сегодняшнего дня/ Назаренко Т.А., Калинина Е.А., Корнеева И.Е., **Мартиросян Я.О.**// Медицинский оппонент – 2019 – №3(7). – С.40-44.
- 4) Реализация репродуктивной функции у больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия I стадии/ Джанашвили Л.Г., Назаренко Т.А., Балахонцева О.С., **Мартиросян Я.О.**, Пронин С.М., Калинина Е.А., Бирюков А.М. // **Акушерство и гинекология**–2020.– -№4.– С.45-51.
- 5) Опыт стимуляции яичников в режиме random-start протоколов для сохранения репродуктивного материала онкологических больных/ Назаренко Т.А., **Мартиросян Я.О.**, Бирюкова А.М., Джанашвили Л.Г., Иванец Т.Ю., Сухова Ю.В.// **Акушерство и гинекология**–2020.– –№4.– С.52-58.
- 6) Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема/ Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А. Джанашвили Л.Г., **Мартиросян Я.О.**// **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена** – 2020. –№9.– – Стр. 60-65

- 7) Fertility outcomes in women with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer grade // The 6th World Congress of the International Society for Fertility Preservation (ISFP) New York, NY, November 14–16, 2019- L.G. Dzhanchashvili, **Ya.O. Martirosyan**, T.A. Nazarenko, O.S. Balachontseva, L.A. Ashrafyan, S.M. Pronin, E.A. Kalinina
- 8) Experience in random-start ovarian stimulation in cancer patients // ESHRE 2020 Virtual (5-8 July 2020). **Ya.O. Martirosyan**, T.A. Nazarenko, O.S. L.G. Dzhanchashvili, A.M. Birukova
- 9) Характеристика и тактика ведения онкологических больных, нуждающихся в сохранении репродуктивного материала/ Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А., Бирюкова А.М., Кириллова А.О., **Мартиросян Я.О.**, Джанашвили Л.Г., Буняева Е.С.// **Акушерство и гинекология.** – 2020. -№11.- Стр. 93-99
- 10) Использование ингибиторов ароматазы для быстрого купирования симптомов гиперстимуляции яичников, возникших при проведении программы экстракорпорального оплодотворения/ **Мартиросян Я.О.**, Назаренко Т.А., Корнеева И.Е., Бирюкова А.М.// **Акушерство и гинекология.** – 2020. -№11.-Стр. 232-236
- 11) Тактика сохранения репродуктивного материала при раке шейки матки/ Дмитриева И.Е., **Мартиросян Я.О.**, Джанашвили Л.Г., Дементьева В.О., Адамян Л.В., Назаренко Т.А.// **Медицинский совет.** 2021.- №3.-Стр. 28-32

Приложение 1

Тактика ведения онкологических больных, нуждающихся в сохранении репродуктивного материала



