

Репродуктивная функция у лиц, излеченных от онкологических заболеваний

Т.Ф. Гавриленко^{✉1}, Т.Т. Валиев^{1,2}, С.Б. Поликарпова², В.Е. Пономарев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Современные программы терапии онкологических заболеваний позволяют вылечить все большее число пациентов, в связи с чем качество их последующей жизни представляет собой важную задачу клинической онкологии. Способность реализовать репродуктивный потенциал является одним из главных критериев качества жизни. Тем не менее химиолучевая терапия, используемая в лечении злокачественных опухолей, способна вызвать временное или стойкое бесплодие. В настоящее время существуют способы защиты репродуктивной системы от химиолучевого лечения (прием препаратов этинилэстрадиола, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона) или заготовка семенной жидкости/ооцитов, методы криоконсервации ткани яичника. Однако низкая информированность врачей о современных репродуктивных технологиях при лечении лиц от онкологических заболеваний ведет к тому, что данные методы применяются недостаточно активно. В статье представлены основные химиопрепараты, используемые в лечении злокачественных опухолей, способные вызвать нарушение репродуктивной функции; обозначены их патологические эффекты на ооциты и сперматозоиды; определены методы защиты репродуктивной функции у лиц, получающих химиолучевое лечение и завершивших противоопухолевую терапию.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, репродуктивная функция

Для цитирования: Гавриленко Т.Ф., Валиев Т.Т., Поликарпова С.Б., Пономарев В.Е. Репродуктивная функция у лиц, излеченных от онкологических заболеваний. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 533–538. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.200843

REVIEW

Reproductive function in persons who have been cured of cancer

Tatiana F. Gavrilenko^{✉1}, Timur T. Valiev^{1,2}, Svetlana B. Polikarpova², Valerii E. Ponomarev²

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Modern cancer therapy programs allow an increasing number of patients to be cured, and therefore the quality of their subsequent life is an important task of clinical oncology. The ability to realize reproductive potential is one of the main criteria for the quality of life. Nevertheless, chemoradiation therapy used in the treatment of malignant tumors can cause temporary or permanent infertility. Currently, there are options to protect the reproductive system from chemoradiation treatment (administration of ethinylestradiol drugs, gonadotropin-releasing hormone agonists) or harvesting seminal fluid/oocytes, and cryopreservation of ovarian tissue. However, the low awareness of doctors about modern reproductive technologies in the treatment of persons cured from cancer leads to the fact that these methods are not used actively enough. The article presents the main chemotherapy drugs used in the treatment of malignant tumors that can cause an impairment of reproductive function; describes their pathological effects on oocytes and spermatozoa; provides methods of protecting the reproductive function in persons who take chemoradiation therapy or have completed antitumor therapy.

Key words: chemoradiation therapy, reproductive function

For citation: Gavrilenko TF, Valiev TT, Polikarpova SB, Ponomarev VE. Reproductive function in persons who have been cured of cancer. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 533–538. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.200843

Успехи современной онкологии позволяют получить высокие показатели многолетней общей выживаемости у подавляющего числа больных. При ряде нозологи-

ческих форм выживаемость и выздоровление превышают 90% даже при поздних (III–IV) стадиях злокачественных опухолей [1, 2]. В связи с полученными результатами

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гавриленко Татьяна Федоровна** – врач – детский онколог приемного отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: t-gavr@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7130-7830

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Поликарпова Светлана Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: polikarpova_s_b@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3621-7394

Пonomарев Валерий Евгеньевич – канд. мед. наук, каф. онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ponomarev_v_e@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-0153-3311

✉ **Tatiana F. Gavrilenko** – pediatric oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: t-gavr@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7130-7830

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Svetlana B. Polikarpova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: polikarpova_s_b@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3621-7394

Valerii E. Ponomarev – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ponomarev_v_e@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-0153-3311

терапии современный вектор развития онкологии направлен в сторону снижения отдаленных побочных эффектов проведенного химиолучевого лечения (ХЛ) и повышения качества жизни выздоровевших пациентов (ВП). Проблема многофакторной полноценной реабилитации излеченных лиц включает социальное, психологическое и медицинское направления.

Медицинская реабилитация направлена на предотвращение или максимально раннее выявление отдаленных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, иммунной и опорно-двигательной систем организма. Особое место среди задач медико-социальной реабилитации занимает восстановление репродуктивной функции ВП. Эта проблема становится еще более важной в условиях естественной убыли населения России. Пик данной проблемы достигнут в 2001 г., а последствия ощутимы и в наши дни. Так, суммарный коэффициент рождаемости в России низкий и составляет около 1,25, отмечается уменьшение доли повторных деторождений. В связи с этим предотвращение бесплодия и повышение репродуктивного потенциала ВП являются важными задачами не только онкологии, но и гинекологии, андрологии и общественного здоровья [3].

Главная функция репродуктивной системы – продолжение биологического вида. Регуляция деятельности репродуктивной системы находится под контролем гипоталамуса/гипофиза, от которых зависит работа периферических желез внутренней секреции. Половые железы у мальчиков и девочек до начала полового созревания растут пропорционально росту организма с учетом возраста, но функционально вырабатывают ничтожно малые количества половых гормонов (эстрадиола и тестостерона). При приближении пубертата усиливаются ночные выбросы гипофизом фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов, под влиянием которых происходят морфофункциональные изменения в гонадах, а у мальчиков – и в надпочечниках. Эти гормоны влияют как на сами половые железы, так и на вторичные половые признаки. За период пубертатных изменений уровень тестостерона повышается у мальчиков в 50–100 раз, а у девочек – всего в 3–5 раз. Уровень основного гормона яичников (эстрадиола) у девочек повышается в 5–20 раз. Поскольку развитие половых желез происходит под влиянием гормонов гипофиза, а самого гипофиза – под действием релизинг-гормонов, выделяемых гипоталамусом, любое повреждение этой системы (в том числе под действием ХЛ) отражается на темпах и выраженности полового развития.

Нарушение морфофункционального развития репродуктивной системы происходит под действием нейроинфекционных агентов, тяжелых травматических повреждений и оперативных вмешательств, психофизических перегрузок в период полового созревания, а также ХЛ злокачественных опухолей. Понимание нейроэндокринных механизмов регуляции работы репродуктивной системы позволяет использовать в клинической практике гормональные препараты с целью защиты репродуктивной системы онкологических больных от повреждающего действия ХЛ.

Врачей-онкологов и репродуктологов давно интересует вопрос: как противоопухолевое лечение злокачественных новообразований (ЗНО) влияет на репродуктивное здоровье? Изучено половое развитие 35 девочек через 49 мес после окончания химиотерапевтического лечения по поводу лейкоза. У 28 (80%) девочек отмечено нормальное половое развитие, у 4 (11%) – дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, у 3 (9%) – дисфункция яичников [4]. Во время химиотерапии (ХТ) злокачественных герминогенных опухолей яичников с включением цисплатина у 71,2% пациенток отмечалась аменорея. Последующее восстановление менструальной функции через 6 мес после завершения ХТ произошло у

90,4% больных, через 7–12 мес – у 9,6%. Ранняя менопауза наступила в 1,7% случаев. Беременность в сроки 1–3 года после завершения ХТ наступила у 33,3% женщин, 4–6 лет – у 38,9%, 7–10 лет – в 22,2%. Тем не менее следует учитывать мужской фактор и социальные причины, которые могли объяснить наступление беременности в сроки 1–3 года после завершения ХТ лишь у 1/3 пациенток [5].

Установлено, что наиболее выраженное повреждающее действие на ткань яичников оказывают препараты из группы алкилирующих агентов (циклофосфамид, тиофосфамид, мустарген, лейкеран, прокарбазин, дакарбазин, цисплатин) и химиопрепараты растительного происхождения (этопозид) [6]. Алкилирующие препараты изменяют матричные свойства ДНК и действуют в первую очередь на клетки с высоким репликативным потенциалом, тогда как клетки в фазе покоя остаются интактными. Данный механизм действия алкилирующих агентов объясняет отсутствие повреждения яичников девочек в препубертатном возрасте.

При физиологическом течении менструального цикла в яичниках находится несколько активизированных примордиальных фолликулов, в которых ооциты вышли из фазы покоя, и в них происходит репликация ДНК. Под действием алкилирующих агентов и/или лучевой терапии (ЛТ) все клетки активизировавшихся примордиальных фолликулов будут необратимо повреждены с последующим развитием аменореи.

ЛТ, проводимая на лимфатические узлы ниже диафрагмы (особенно в сочетании с алкилирующими агентами), приводит к более раннему наступлению менопаузы, у таких пациенток, чем у здоровых женщин. Возраст пациентки и суммарная курсовая доза используемых алкилирующих препаратов являются факторами риска преждевременной яичниковой недостаточности. Так, суммарная курсовая доза циклофосфамида 20–50 г способна вызвать аменорею у молодых женщин в возрасте до 20 лет, в 4–5 раз меньшей дозы (6–8 г) достаточно для пациенток 25–35 лет, а у женщин старше 45 лет аменорея наступает при дозе циклофосфамида 5 г [7].

У лиц мужского пола во время ХТ гибнут пролиферирующие сперматогонии, и как результат происходит угнетение сперматогенеза. Герминогенный эпителий у детей препубертатного возраста менее чувствителен к действию цитостатиков, тогда как быстро делящиеся клетки в период полового созревания становятся наиболее уязвимыми. Следовательно, подавление гормонов гипофиза способно уменьшить скорость спермато- и оогенеза и тем самым защитить половые железы от повреждения. У лиц женского пола с целью овариопротекции применяют низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы – КОК (этинилэстрадиол/дезогестрел), агонисты гонадотропин-релизинг-гормона – ГнРГ (гозерелин, бусерелин, трипторелин). В зарубежной и отечественной литературе опубликованы данные о том, что агонисты ГнРГ предпочтительнее КОК. По данным И.В. Пыловой и соавт., в группе пациенток с лимфомой Ходжкина (ЛХ) преждевременная яичниковая недостаточность наступила у 17,2% женщин, получавших КОК, и ни у одной – из получавших агонисты ГнРГ [8]. Выбор гормонального препарата и контроль эффекта проводимой терапии осуществляются совместно с гинекологом. Гормональные препараты назначают до начала ХЛ, применяют их в течение всего периода противоопухолевого лечения и по завершении ХЛ переходят на обычный цикловый прием КОК до восстановления нормального менструального цикла (обычно в течение 4–6 мес).

Проведено исследование состояния репродуктивной функции у пациенток с ЛХ после окончания лечения. При анализе гормонального статуса в зависимости от схемы ХТ установлено, что при лечении по схеме ВЕАСОРР, включавшей блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон, нарушения

гормонального профиля отмечались чаще и были более выраженными, чем при лечении по схеме ABVD (блеомицин, винбластин, дакарбазин, доксорубицин). При терапии по схеме BEACOPP происходило более существенное снижение продукции яичниковых гормонов (эстрадиола и ингибина В).

При исследовании менструальной функции пациенток, завершивших ХЛ по поводу ЛХ, было показано, что менструальный цикл сохранился у всех женщин, которым не проводилась ЛТ на пахово-подвздошные лимфатические узлы, в то время как при облучении пахово-подвздошных лимфатических коллекторов даже в суммарной очаговой дозе менее 30 Гр у всех (100%) пациенток отмечалась аменорея [8]. В результате лучевого повреждения происходят морфологические изменения в ткани яичника в виде снижения количества ооцитов, а также функциональные повреждения (снижение продукции эстрогенов, прогестерона), поскольку для циклической выработки гормонов необходим нормальный овогенез. Длительность бесплодия зависит от дозы лучевого воздействия: однократные дозы в 1–2 Гр на оба яичника вызывают временное бесплодие на 1–3 года, а 4 Гр – стойкое бесплодие.

Дети, рожденные от матерей, находившихся в полной ремиссии ЛХ, по показателям физического развития, частоте врожденной и приобретенной патологии новорожденных не отличались от общей популяции [8]. Еще одно исследование включало 30 пациенток, заболевших ЛХ в возрасте до 15 лет и успешно пролеченных. В 60% случаев проводилась овариопексия перед ЛТ. Роды произошли в срок, превышавший 6 лет после констатации полной ремиссии. Беременность и роды протекали без патологии, рожденные дети были здоровыми. Рецидивов ЛХ на фоне беременности и после родов не было [9–11].

В рамках изучения отдаленных эффектов терапии проведен анализ репродуктивной функции у 12 пациентов, успешно пролеченных в детстве по поводу ЛХ (4 мужчин и 8 женщин) и находившихся в полной ремиссии более 5 лет. У женщин не отмечалось нарушений менструальной функции перед наступлением беременности. Потомство составило 19 здоровых детей [12].

Другие мировые исследования по изучению течения родов и физического развития детей, рожденных от матерей, перенесших ХЛ по поводу злокачественных опухолей, представляют не столь оптимистичные данные. Так, в международном многоцентровом исследовании Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) приняли участие 1264 молодые женщины в возрасте старше 21 года, перенесшие лечение по поводу онкологических заболеваний, таких как лейкоз, лимфомы, остеосаркома, саркома мягких тканей, опухоль центральной нервной системы, нефробластома, нейробластома. У всех пациенток, включенных в исследование, прошло не менее 5 лет после установления диагноза злокачественной опухоли. У 1264 женщин родился 2201 ребенок. Контрольную группу составили 1175 детей от 601 женщины-сиблинга. Рождение детей в исследуемой группе произошло с 1972 по 2002 г., в контрольной группе – с 1968 по 2002 г. Установлено, что чаще дети рождались недоношенными (срок беременности менее 37 нед) и с малой массой тела (менее 2,5 кг) в исследуемой группе (21,1%) в отличие от группы сравнения (12,6%). Если лечение включало ЛТ на область таза (доза более 5 Гр), то недоношенными рождались 50% детей, с массой тела менее 2,5 кг – 36,2% [13].

Датский Институт эпидемиологии рака проанализировал течение беременности у 1479 женщин, в детстве получивших лечение по поводу онкологического заболевания. В результате показано, что риск выкидыша оказался более высоким, особенно в группе пациенток, которым проводилась ЛТ на область таза [14]. К такому же выводу пришли ученые из Великобритании (Центр репродуктивной биологии, департамент репродуктивного здоровья). ЛТ,

проведенная на область таза, повреждает мышечную ткань и сосудистую систему матки, тормозит ее рост у девочек и создает риск неблагоприятного течения беременности. Кроме того, ЛТ способна индуцировать гипоталамо-гипофизарно-яичниковую недостаточность [15].

По данным исследователей из Канады, у женщин, в детстве излеченных от ЗНО и находившихся в ремиссии не менее 5 лет, течение беременности заканчивалось спонтанным абортom не чаще, чем в общей популяции. Также не выявлено риска врожденных пороков развития у новорожденных. Но в группе пациенток, лечение которых включало ЛТ на брюшную полость, увеличивался риск перинатальной смерти и рождения ребенка с массой тела менее 2,5 кг [16].

Группа по изучению опухоли Вильмса (National Wilms Tumor Study Group) исследовала течение беременности и родов у 594 женщин, в детстве пролеченных по поводу опухоли Вильмса. Живыми родились 465 (78%) детей, мертворожденными – 6 (1%), случилось 80 (13,5%) выкидышей. В 43 (7,5%) случаях выполнены аборты по медицинским показаниям. Установлено, что проведение ЛТ на брюшную полость увеличивает риск рождения недоношенного ребенка, с небольшой массой тела при рождении (менее 2,5 кг) и повышает риск рождения детей с врожденными пороками развития [17].

Национальный институт здоровья (National Institute of Health) и группа по изучению детского рака (Children's Cancer Group) в Вашингтоне провели опрос 593 женщин (средний возраст – 22 года), в детстве излеченных от острого лимфобластного лейкоза, и 409 сиблингов (средний возраст – 25 лет). В исследуемой группе у 93 (15,7%) женщин родились 140 детей, из них с врожденными пороками развития – 5 (3,6%), в контрольной группе у 122 (29,8%) женщин родились 228 детей, из них с врожденными пороками развития – 8 (3,5%), что указывает на отсутствие риска рождения детей с врожденными пороками развития у лиц, в детстве перенесших онкологическое заболевание [18].

Скандинавское общество детской онкологии и гематологии (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology) провело анализ состояния здоровья 5847 детей, родители которых в детстве проходили лечение по поводу злокачественных опухолей. У 44 (0,7%) детей диагностировано онкологическое заболевание. Наиболее частой (17 случаев) была ретинобластома. В 27 случаях диагностированы: опухоли центральной нервной системы – 6, рабдомиосаркома – 4, неходжкинская лимфома – 3, лейкоз – 3, нейробластома – 3, нефробластома (опухоль Вильмса) – 2, меланома – 2, иные опухоли – 4. Среди потомства отсутствовали случаи ЛХ, остеосаркомы, злокачественных опухолей печени. Не отмечено ни одного случая наследственной нейробластомы или опухоли Вильмса (случаи билатеральной опухоли Вильмса у родителей отсутствовали). Среди 17 детей с ретинобластомой в 16 случаях один из родителей в детстве получил лечение по поводу ретинобластомы, у 1 – отец лечился по поводу астроцитомы. Таким образом, установлен риск наследственного рака (ретинобластомы) и не отмечено достоверного увеличения риска наследственного рака среди потомства [19].

В США изучена распространенность наследственных заболеваний среди потомства лиц, в детстве перенесших лечение по поводу онкологического заболевания с включением ЛТ. Показано, что частота наследственных заболеваний не превышала таковую в популяции детей, рожденных от родителей без отягощенного онкологического анамнеза [20].

В настоящее время обсуждаются следующие методы сохранения фертильности у молодых девушек и женщин:

- торможение овуляции при помощи низкодозированных КОК на основе этинилэстрадиола (предпочтительнее по сравнению с использованием агонистов ГнРГ);
- снижение секреции гонадотропинов гипофиза за счет агонистов ГнРГ;
- криоконсервация ооцитов и ткани яичника;
- криоконсервация эмбрионов.

Сочетанное химиолучевое воздействие повышает риск стойкой олиго- и азооспермии, когда повреждаются клетки Лейдига и сперматогенные клетки. В препубертатном возрасте эти клетки находятся в состоянии покоя, поэтому менее чувствительны к цитотоксическому действию ХЛ. В пубертатном периоде химиопрепараты могут вызвать необратимые изменения сперматогенного эпителия. Так, химиолучевая терапия медуллобластомы способствовала снижению уровня тестостерона у 17,8% мужчин, более чем у 50% больных отмечалась азооспермия [24]. Одним из способов защиты клеток сперматогенного эпителия от воздействия химиотерапевтических средств и облучения стало введение стероидов и/или аналогов ГнРГ для торможения функции яичек, но клинические эффекты данного подхода не оправдали себя. Тем не менее полученные результаты положили начало серии работ по защите сперматогенеза от химиолучевого воздействия путем применения препаратов тестостерона и ФСГ во время ХТ и сразу после нее, поскольку гибель клеток-предшественниц сперматозоидов происходит и во время проведения ХЛ.

Семенные канальцы и клетки Лейдига по-разному чувствительны к радиационным повреждениям. Клетки сперматогенеза (сперматогонии, клетки Сертоли) очень чувствительны к облучению, в то время как клетки Лейдига относительно устойчивы. При дозах облучения более 0,8 Гр может произойти облитерация зародышевого эпителия, за исключением одиночных стволовых клеток и клеток Сертоли. Для полного восстановления исходных свойств сперматозоидов после облучения иногда требуется до 5 лет.

Полихимиотерапия может нарушить функцию клеток Лейдига, вызывая тестикулярную недостаточность (снижение тестостерона и повышение лютеинизирующего гормона). Об ослаблении спермообразующей функции свидетельствует повышение уровня ФСГ, но по мере восстановления сперматогенеза уровень ФСГ возвращается к норме. При более стойких повреждениях сперматогенеза концентрация ФСГ повышена практически постоянно.

В настоящее время оптимальным для мужчин, получающих лечение по поводу ЗНО, признается сохранение фертильности в течение всего периода лечения онкологического заболевания и по его завершении. Современные подходы для реализации репродуктивной функции у мужчин включают:

- криоконсервацию семенной жидкости;
- криоконсервацию ткани яичка;
- интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (особенно когда инициальное качество спермы неудовлетворительное и есть риск дальнейшего ухудшения ее свойств после ХЛ);
- защиту гонад путем надежного экранирования яичек при ЛТ на область таза;
- гормональное подавление сперматогенеза (считается, что «приостановленный» сперматогенез менее уязвим для повреждающего эффекта ХЛ, а сперматогонии при этом более защищены, поскольку находятся вне стадии деления).

В случаях развития азооспермии после проведенного противоопухолевого лечения для ВРТ сперматозоиды можно получить микрохирургической биопсией яичка методом микро-TESE (testicular sperm extraction). Исследования методом микро-TESE 79 пациентов с азооспермией после ХЛ выявило у 18 (22,8%) подвижные, морфологически нормальные сперматозоиды, у 4 (5,1%) – морфологически измененные, непригодные для криоконсервации сперматозоиды и у 57 (72,1%) сперматозоиды не были обнаружены [25]. Еще одним фактом, подтверждающим возможность практического использования метода микро-TESE, стало сообщение в 2000 г. о рождении здорового ребенка от отца с азооспермией после лечения по поводу саркомы. Методом микро-TESE был взят фрагмент ткани здорового-

го яичка, сперматозоиды которого были использованы в программе ВРТ для интрацитоплазматической инъекции сперматозоида.

Таким образом, большинство детей, подростков, молодых взрослых и лиц репродуктивного возраста, излеченных от злокачественных онкологических заболеваний, пополняют взрослую популяцию и их репродуктивное здоровье и здоровье их потомства являются предметом пристального внимания врачей. Для больных со злокачественными опухолями проводятся методы сохранения репродуктивной функции до начала терапии, во время ХЛ и после завершения противоопухолевого лечения. В настоящее время развиваются методы заготовки половых клеток перед началом ХЛ, проведение гормональной терапии, направленной на супрессию гормонпродуцирующей функции на фоне ХЛ, и применение современных репродуктивных технологий после завершения ХЛ и достижения стойкой многолетней ремиссии. Перед началом противоопухолевого лечения при заготовке половых клеток необходимо полностью исключить возможность контаминации биологического материала опухолевыми клетками. Во время проведения ХЛ следует использовать гормональные методы подавления функции половых желез, поскольку в этом состоянии они менее подвержены повреждающему действию противоопухолевых методов лечения. С целью реализации репродуктивного потенциала излеченных от ЗНО лиц необходима совместная работа онкологов, репродуктологов, эмбриологов, гинекологов и хирургов.

В связи с высокой медико-социальной значимостью проблемы сохранения репродуктивной функции лиц, излеченных от злокачественных опухолей, в 2006 г. создано новое медицинское направление на стыке онкологии и репродуктологии – онкофертильность. В соответствии с приказом Минздрава РФ от 30.08.12 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», необходимо активно информировать пациентов и врачей о возможностях сохранения репродуктивного потенциала и разрабатывать новые методы репродуктивной реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

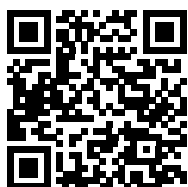
Литература/References

1. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):35-41 [Valiev TT. Limfoma Berkitta u detei: 30 let terapii. *Pediatriia. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020;99(4):35-41 (in Russian)].
2. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):149-53 [Beliava ES, Susuleva NA, Valiev TT. Znachenie intensivnoi khimioterapii dlia lecheniia detei s rasprostranennymi stadiami limfomy Khodzhhkina. *RMZh. Mat' i ditiia*. 2020;3(2):149-53 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154
3. Медицинская, психологическая и социальная адаптация детей, излеченных от онкологических заболеваний. Под ред. М.Д. Алиева. М.: Практическая медицина, 2012 [Medical, psychological and social adaptation of children cured of cancer. Edited by MD Aliev. Moscow: Prakticheskaia meditsina, 2012 (in Russian)].
4. Siris ES, Leventhal BG, Vaitukaitis JL. Effects of childhood leukemia and chemotherapy on puberty and reproductive function in girls. *N Engl J Med*. 1976;294(21):1143-6. DOI:10.1056/NEJM197605202942102
5. Чекини Д.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., и др. Репродуктивная функция пациенток со злокачественными герминогенными опухолями яичников. *Злокачественные опухоли*. 2017;7(2):47-53 [Chekini DA, Triakin AA, Fedianin Mlu, et al. Reproktivnaia funktsiia patsientok so zlokachestvennymi germinogennymi opukholiami iaichnikov. *Zlokachestvennye opukholi*. 2017;7(2):47-53 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2017-2-47-53
6. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2258-72. DOI:10.1200/JCO.1993.11.11.2258

7. Пылова И.В., Демина Е.А., Перилова Е.Е., и др. Репродуктивная функция женщин, больных лимфомой Ходжкина. *Современная Онкология*. 2007;9(4):35-9 [Pylova IV, Demina EA, Perilova EE, et al. Reproductive function of women with Hodgkin's lymphoma. *Journal of Modern Oncology*. 2007;9(4):35-9 (in Russian)].
8. Пылова И.В., Демина Е.А., Шмаков Р.Г., Перилова Е.Е. Репродуктивная функция у пациенток с лимфомой Ходжкина и возможности ее сохранения. *Онкогематология*. 2006;1-2:113-20 [Pylova IV, Demina EA, Shmakov RG, Perilova EE. Reproductivnaia funktsiia u patsientok s limfomoi Khodzhhkina i vozmozhnosti ee sokhraneniia. *Onkogematologiya*. 2006;1-2:113-20 (in Russian)].
9. Donnez J, Dolmans M, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1503-13. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.03.030
10. Быстрова О.В., Лапина Е.Н., Калугина А.С., и др. Случай восстановления репродуктивной функции с использованием метода криоконсервации и аутотрансплантации ткани яичника у пациентки с лимфомой Ходжкина. *Вопросы онкологии*. 2016;62(1):150-3 [Bystrova OV, Lapina EN, Kalugina AS, et al. Case of restoration of reproductive function using the method of cryopreservation and autotransplantation of ovarian tissue in a Hodgkin's lymphoma patient. *Voprosy onkologii*. 2016;62(1):150-3 (in Russian)].
11. Демина Е.А., Сусулева Н.А., Каверзнева М.М., и др. Течение лимфогранулематоза после родов у женщин в стадии полной ремиссии. *Вестник ОНЦ РАМН России*. 1995;1:39-42 [Demina EA, Susuleva NA, Kaverzneva MM, et al. Techenie limfogranulematoza posle rodov u zhenshchin v stadii polnoi remissii. *Vestnik ONTs RAMN Rossii*. 1995;1:39-42 (in Russian)].
12. Поляков В.Е., Алексеевских Ю.Г., Даабул' С.А. Лимфогранулематоз у детей. М.: МИРТ, 1993 [Poliakov VE, Alekseevskikh IuG, Daabul' SA. Lymphogranulomatosis in children. Moscow: MIRT, 1993 (in Russian)].
13. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(20):1453-61. DOI:10.1093/jnci/djj394
14. Winther JF, Boice Jr JD, Svendsen AL, et al. Spontaneous abortion in a Danish population-based cohort of childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4340-6. DOI:10.1200/JCO.2007.15.2884
15. Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus – review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb)*. 2002;5(2):61-6. DOI:10.1080/1464727022000198942
16. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology*. 2000;11(2):161-6. DOI:10.1097/00001648-200003000-00013
17. Green DM, Peabody EM, Nan B, et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2506-13. DOI:10.1200/JCO.2002.07.159
18. Kenney LB, Nicholson HS, Brasseux C, et al. Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. A Childrens Cancer Group/National Institutes of Health Report. *Cancer*. 1996;78(1):169-76. DOI:10.1002/(SICI)1097-0142(19960701)78:1<169::AID-CNCR23>3.0.CO;2-X
19. Sankila R, Olsen JH, Anderson H, et al. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N Engl J Med*. 1998;338(19):1339-44. DOI:10.1056/NEJM199805073381902
20. Boice Jr JD, Tawn EJ, Winther JF, et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys*. 2003;85(1):65-80. DOI:10.1097/00004032-200307000-00013
21. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И. Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых мужчин: актуальность проблемы и пути решения (обзор литературы). *Онкогематология*. 2011;2:12-8 [Vinokurov AA, Varfolomeeva SR, Tarusin DI. Gonadal toxicity of Hodgkin lymphoma treatment in adolescents and young males: issue relevance and ways of solve (literature review). *Onkogematologiya*. 2011;2:12-8 (in Russian)].
22. Jacobsen KD, Ous S, Waehre H, et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer*. 1999;80(1-2):249-55. DOI:10.1038/sj.bjc.6690347
23. Резниченко А.Г. Влияние химио- и радиотерапии на сперматогенез у онкологических больных. *Проблемы репродукции*. 2007;13(4):70-5 [Reznichenko AG. Vliianie khimio- i radioterapii na spermatogenez u onkologicheskikh bol'nykh. *Problemy reproduksii*. 2007;13(4):70-5 (in Russian)].
24. Бобков Д.Н., Губернаторова Е.Е., Павлова М.Г., и др. Нарушения репродуктивной функции у мужчин после терапии медуллобластомы. В кн.: Репродуктивное здоровье женщин и мужчин. Сборник тезисов II Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин». М., 2017; с. 9-10 [Bobkov DN, Gubernatorova EE, Pavlova MG, et al. Narusheniia reproductivnoi funktsii u muzhchin posle terapii medulloblastomy. V kn.: Reproductivnoe zdorov'e zhenshchin i muzhchin. Sbornik tezisov II Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Reproductivnoe zdorov'e zhenshchin i muzhchin". Moscow, 2017; p. 9-10 (in Russian)].
25. Овчинников Р.И., Ижбаев С.Х., Гамидов С.И., Попова А.Ю. Результаты 10-летнего опыта микро-ТЕСЕ у больных с азооспермией после онкологической химиолучевой терапии. Сборник тезисов XXX Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». 8-12 сентября 2020 г. М., 2020; с. 119-20 [Ovchinnikov RI, Izhbaev SKh, Gamidov SI, Popova Alu. Rezul'taty 10-letnego opyta mikro-TESE u bol'nykh s azoospermiei posle onkologicheskoi khimioluchevoi terapii. Sbornik tezisov XXX Ezhegodnoi Mezhdunarodnoi konferentsii RARCh "Reproductivnyye tekhnologii segodnia i zavtra". 8-12 sentiabria 2020 g. Moscow, 2020; p. 119-20 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCUTOR.RU