

# Сохранение фертильности у пациентов с онкологической патологией

**С**овременные технологии позволяют женщинам даже после перенесенного онкологического заболевания стать матерью здоровых детей.



Современные возможности предупреждения бесплодия у пациентов с онкологической патологией в беседе с корреспондентом «Медицинской газеты «Здоров'я України» осветила заместитель директора Национального института рака Министерства здравоохранения Украины, руководитель отдела консервативных методов лечения, доктор медицинских наук Ирина

Анатольевна Крячок.

– **Насколько реально сохранение репродуктивной функции у онкологических больных?**

– Успехи, достигнутые в лечении злокачественных новообразований, а также молодой возраст значительной части таких больных и хороший прогноз в отношении продолжительности их жизни заставили онкологов и врачей других специальностей обратить внимание на проблему сохранения фертильности. Не секрет, что курбельность некоторых онкологических заболеваний сегодня достигает 90%, и после излечения пациент должен сохранить нормальное качество жизни, в том числе он имеет право претендовать на реализацию репродуктивной функции. Ведь около 10% всех случаев рака приходится на возраст до 40 лет, а при некоторых заболеваниях, таких как лимфома Ходжкина, большинство пациентов – люди молодого возраста. Кроме того, современные медицинские технологии позволяют заметно расширить границы репродуктивного периода.

– **Каковы возможные причины возникновения бесплодия у онкологических больных?**

– И у женщин, и у мужчин, заболевших онкологической патологией, репродуктивная функция страдает как вследствие самого заболевания, так и в результате проводимой терапии. Факторами риска развития бесплодия при проведении противоопухолевого лечения являются возраст пациента, степень цитотоксичности и дозировка применяемых химиопрепаратов, а также необходимость проведения лучевой терапии на область малого таза. Так, у женщин моложе 25 лет, получивших в качестве первичного лечения стандартную полихимиотерапию (ПХТ) с включением алкилирующих препаратов, аменорея возникает в 28% случаев, у женщин старше 25 лет – в 86%, а у пациенток старше 40 лет – почти в 100% случаев. Подобные закономерности отмечены и при использовании лучевой терапии: облучение пахово-подвздошных областей в дозе более 40-50 Гр вызывает стойкую аменорею у 40% женщин в возрасте до 20 лет и у 90-95% пациенток старше 35 лет. Преждевременная яичниковая недостаточность длится от нескольких месяцев до 3 лет у молодых женщин либо становится постоянной у большинства пациенток старше 35 лет. При сочетанном использовании лучевой терапии и химиотерапии, особенно комбинаций с алкилирующими агентами, у мужчин в 100% случаев развивается азооспермия, у женщин – аменорея; последняя у пациенток моложе и старше 25 лет имеет место соответственно в 30 и 80% случаев.

– **В чем заключаются современные методы сохранения репродуктивной функции?**

– В настоящее время существуют различные методы защиты яичников во время проведения химиотерапии. Они включают хирургические, фармакологические подходы, а также современные репродуктивные технологии. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. К фармакологическим методам относят снижение секреции гонадотропинов и цикличности функции яичников при помощи оральных контрацептивов (ОК) или аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Аналоги ГнРГ не вызывают серьезных побочных

эффектов и могут даже уменьшать вызванные химиотерапией осложнения, такие как серьезная менометроррагия, поэтому их применение при проведении химиотерапии имеет клинически положительное воздействие. Уменьшение развития синдрома преждевременного истощения яичников вследствие проведения химиотерапии отмечено также при применении ОК.

Однако данные методы не эффективны при облучении и высокодозной ПХТ, в том числе перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В этих случаях приходят на помощь современные репродуктивные технологии – криоконсервирование ооцитов, эмбрионов или ткани яичника. Так, криоконсервирование зрелых либо незрелых ооцитов широко используется при лечении бесплодия, однако указанная процедура имеет ограниченную эффективность из-за малого числа ооцитов, пригодных для сохранения и последующей трансплантации. Наиболее эффективным методом считается криоконсервирование оплодотворенной яйцеклетки (эмбриона) после оплодотворения *in vitro*, осуществляемое до начала химиотерапии. Но этот подход, уместный для замужних женщин, практически не пригоден для юных и одиноких пациенток и неприменим для детей. Помимо этого, для проведения данной процедуры необходима гормональная стимуляция яичников, что небезопасно при гормонозависимых опухолях; а отсроченное начало химиотерапии, являющееся условием реализации указанной методики, при ряде заболеваний противопоказано. В таком случае альтернативой может выступать криоконсервирование ткани яичников – метод, который в настоящее время активно исследуется.

Многообразие репродуктивных технологий позволяет подобрать оптимальный способ сохранения способности к деторождению как одной из важнейших составляющих высокого качества жизни. В современной онкологии сохранение высокого качества жизни пациента, в том числе и фертильности, является столь же важной задачей, как и собственно излечение.



При современном уровне развития медицины даже рак органов репродуктивной системы не является препятствием для сохранения способности к деторождению. Об этом рассказала главный онкогинеколог МЗ Украины, руководитель отделения онкогинекологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Людмила Ивановна Воробьева.

– **При какой онкогинекологической патологии применимы хирургические методики, позволяющие сохранить фертильность?**

– Сохранение фертильности при онкологических заболеваниях напрямую связано с внедрением в практику органосохраняющих хирургических вмешательств, предполагающих радикальное иссечение опухоли при сохранении органа или его части, а также с использованием современных репродуктивных технологий. Подобный подход к лечению дает возможность сохранить репродуктивную функцию, улучшить психоэмоциональное состояние и качество жизни пациенток, снижает продолжительность послеоперационной реабилитации и риск осложнений.

Органосохраняющие вмешательства проводятся при различных онкогинекологических заболеваниях, в том числе при таких распространенных, как рак шейки матки (РШМ), рак тела матки (РТМ) и рак яичников (РЯ). Но важнейшую роль играет стадия опухолевого процесса. Например, при ранней стадии РШМ (рак *in situ*) осуществляется иссечение только пораженной ткани шейки матки (диатермоконизация). При инвазивном РШМ (стадия IA2 или IB) применяется метод радикальной абдоминальной трахелектомии – проведение операции Вертгейма с удалением только шейки матки и формированием маточно-вагинального анастомоза, который позволяет, не уменьшая радикализма операции, полностью сохранить репродуктивную функцию.

Даже при распространенном РШМ, когда необходимо проведение предоперационной химио- и лучевой терапии, остается возможность сохранения фертильности путем применения репродуктивных технологий. Особенности данного заболевания исключают возможность гормональной стимуляции с целью получения яйцеклеток. Поэтому используется альтернативная методика: перед началом лечения лапаротомически осуществляется забор части ткани яичника и его последующее криоконсервирование. Параллельно сами яичники перемещают из зоны предполагаемого облучения и фиксируют к брюшной стенке с тем, чтобы они смогли сохранить свою функцию. По завершении лечения в определенных ситуациях проводится ауто трансплантация криоконсервированной ранее ткани яичника; последняя, как правило, хорошо приживается и начинает продуцировать гормоны.

У больных РТМ проблема сохранения фертильности возникает не так часто, поскольку данное заболевание встречается преимущественно у женщин пожилого возраста. В тех случаях, когда РТМ диагностируется у молодых женщин, определяющими для проведения органосохраняющего лечения являются особенности локализации опухоли в полости матки и глубина инвазии. При микроинвазивном раке осуществляется абляция пораженного эндометрия, и при наличии показаний проводится гормональная терапия. По завершении лечения и восстановления менструального цикла пациентка может успешно забеременеть, но не ранее чем через 2 года.

При начальных стадиях РЯ также возможно сохранение репродуктивной функции. Так, при односторонней локализации процесса и определенной гистологической форме опухоли, отсутствии признаков диссеминации сохраняются придатки на противоположной стороне и матка; в этом же случае может быть целесообразным проведение криоконсервирования тканей, полученных из здорового органа в ситуации, когда необходимо проводить химиотерапию больной.

Следует отметить, что в ряде случаев криоконсервирование ткани яичника остается единственным методом сохранения фертильности у детей с онкогинекологической патологией.



Проблему сохранения фертильности у детей затронул главный детский онколог МЗ Украины, заведующий отделением детской онкологии Национального института рака МЗ Украины, кандидат медицинских наук Григорий Иванович Климук.

– **Каковы возможности и перспективы сохранения репродуктивных функций у детей с онкологической патологией?**

– Сегодня в Украине выживаемость среди детей с онкологической патологией в возрасте до 18 лет составляет около 56%, причем для некоторых форм заболевания данный показатель достигает 100%. В результате лечения 15% выживших пациентов имеют очень высокий риск развития бесплодия (до 95% случаев). Это дети, которым проводились локальное облучение репродуктивных органов, высокодозовая химиотерапия перед трансплантацией костного мозга или стволовых клеток, химиотерапия с использованием алкилирующих агентов, лечение по поводу саркомы Юинга, метастатической саркомы мягких тканей и др.

Вопрос о том, как сохранить фертильность таким пациентам, является очень актуальным и сложным. Связано это с тем, что технологии, стандартно применяемые для сохранения фертильности у взрослых, детям до 15 лет в силу особенностей развития их организма, этических, а иногда и религиозных соображений практически недоступны. У мальчиков пубертатного возраста перед началом лечения можно криоконсервировать сперму, полученную путем мастурбации (также может быть использована вибро- или электростимуляция); либо, если это невозможно, используется метод аспирации сперматозоидов из яичка или его придатка. В препубертатном

возрасте можно использовать криоконсервирование тестикулярной ткани. Для девочек пубертатного возраста доступными методами сохранения фертильности являются хирургическое перемещение яичников из зоны облучения, гормональное подавление функции яичников на период применения гонадотоксических препаратов, криоконсервирование яйцеклеток (требует гиперстимуляции яичников, отсрочки начала проведения лечения на 10-14 дней), криоконсервирование овариальной ткани (не требует длительной отсрочки в проведении лечения). Единственным доступным методом сохранения фертильности для девочек препубертатного возраста является криоконсервирование овариальной ткани. Несмотря на то что еще отсутствуют данные о рождении детей у пациентов, которым в детском возрасте были сохранены репродуктивные ткани или клетки, сохранение последних детям с высоким и средним риском потери фертильности в результате лечения онкологического заболевания проводится во всех развитых странах.

В практике детского онколога перед тем, как осуществить выбор способа сохранения фертильности, необходимо оценить степень риска ее потери. Консультирование семьи должно осуществляться после коллегиального принятия решения детскими онкологами совместно с детскими эндокринологами и специалистами в области репродуктивной медицины.



Перспективам криоконсервирования уделит внимание заместитель директора Криобанка репродуктивных тканей и клеток человека Института клеточной терапии Владимир Анатольевич Шаблюй.

— Трансплантация здоровой ткани яичника, подвергавшейся криоконсервированию, позволяет преодолеть гормональную недостаточность и помогает восстано-

новить репродуктивную функцию у пациенток, излечившихся от онкологического заболевания. Забор ткани яичника проводится лапароскопически в условиях клиники, где пациентка проходит лечение. Получение ткани яичника может быть отдельным хирургическим вмешательством или проводиться в комплексе с операцией по поводу основного заболевания. Ткань помещается в специальную среду и в течение нескольких часов доставляется в лабораторию Института клеточной терапии, где подвергается препарированию с разделением на стрипы (полоски размером 3×1×10 мм). Обязательно проводится гистологическое и иммуногистологическое исследование на наличие метастазов опухоли, а также инфекционного поражения (анализ на стерильность, ПЦР).

Криоконсервированию подвергается не весь яичник, а только его кортикальный слой, в котором созревают яйцеклетки. Ткань яичника может храниться в криобанке от 1 до 25 лет и использоваться по мере необходимости. Процессы криоконсервирования, хранения и размораживания образца осуществляются таким образом, что позволяют сохранить жизнеспособность ткани яичника при последующей трансплантации. Размороженная и пересаженная в организм женщины ткань способна синтезировать женские половые гормоны и продуцировать яйцеклетки. Исследования показывают, что более 73% фолликулов после криоконсервирования сохраняют нормальное строение и жизнеспособность.

Размораживание фрагментов ткани производится непосредственно перед трансплантацией, которая проводится лапароскопически в сайт сохранившегося яичника или брюшную стенку (ортопическая трансплантация) либо в специально сформированный карман под кожей руки или нижней части живота пациентки (гетеротопическая трансплантация). В первом случае после приживления трансплантата может наступить физиологическая беременность, во втором — созревающие яйцеклетки извлекаются для проведения ЭКО. На сегодняшний день в мире после ауто трансплантации криоконсервированной ткани яичника рождено 12 детей и ожидается рождение еще 7.

Помимо вышеописанной методики, Криобанк репродуктивных тканей и клеток человека Института клеточной терапии проводит криоконсервирование и обеспечивает длительное хранение овариальной ткани, яйцеклеток, эмбрионов, тестикулярной ткани и спермы с целью их дальнейшего использования для восстановления фертильности.

Подготовила Катерина Котенко

## НОВОСТИ

### Заместительная гормональная терапия снижает риск развития заболеваний периферических артерий у женщин в постменопаузе

Результаты большого клинического исследования показали, что среди женщин в постменопаузе, которые используют заместительную гормональную терапию (ЗГТ), риск развития заболеваний периферических артерий (ЗПА) снижен даже при наличии у них факторов риска атеросклероза. Исследователи отмечают, что пациентки, получающие ЗГТ, более вероятно, изначально курят (42,8 против 40,6% тех, кто не получает ЗГТ), имеют артериальную гипертензию (47,9 против 45,1%) и гиперхолестеринемия (55 против 51,5%;  $p < 0,001$  во всех случаях). Несмотря на увеличение распространенности этих факторов риска атеросклероза, женщины, которые получали ЗГТ, значительно менее подвержены риску развития ЗПА (3,3 против 4,1%;  $p < 0,001$ ).

Исследователи проанализировали данные 847 982 женщин в постменопаузе, 51,1% из которых сообщили о ЗГТ. Отношение систолического артериального давления, измеренного на плече, к его уровню, измеренному на лодыжке, — лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) — служило диагностическим признаком гемодинамически значимого стеноза артерий нижних конечностей при значении последнего  $\leq 0,9$ .

Пациентки, применявшие ЗГТ, были немного старше, чем не получавшие такую терапию (в среднем 64,7 против 64,3 лет соответственно) и значительно с большей вероятностью относились к европеоидной расе (93,6 против 83,3%;  $p < 0,001$ ), однако вероятность наличия у них СД была ниже (8,6 против 10,1%;  $p < 0,001$ ). Многовариантный анализ подтвердил, что ЗГТ была независимо связана с уменьшением риска ЗПА (ОР 0,8; 95% доверительный интервал 0,78 до 0,82). Ни один из факторов риска — курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и СД — не оказывал существенного влияния на величину снижения риска развития ЗПА у женщин, принимающих ЗГТ. В то же время частота перенесенных ранее ИМ или процедур реваскуляризации в обеих группах пациенток (как принимавших, так и не принимавших ЗГТ) была равной (3,1 против 3,1%). Эти данные позволяют предположить, что ЗГТ не оказывает такого же благоприятного эффекта на риск заболеваний коронарных артерий.

Таким образом, у женщин в постменопаузе, принимающих ЗГТ, вероятность развития ЗПА на 20% ниже. Тем не менее авторы исследования предупреждают, что пациенткам не следует использовать препараты ЗГТ исключительно в целях профилактики заболеваний периферических сосудов. На сегодняшний день известно, что прием препаратов ЗГТ может повысить риск развития некоторых видов злокачественных новообразований, тромбозов, а также связан с другими сердечно-сосудистыми рисками.

Rockman C. et al.  
JAM 2011; Abstract SS17.

### Связь между применением блокаторов рецепторов ангиотензина II и увеличением риска раковых заболеваний не доказана

2 июня FDA объявило результаты официального анализа данных безопасности, показавшего, что применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в целях снижения артериального давления не связано с повышением риска рака.

Исследование было начато в июле прошлого года. К такому решению FDA пришло после получения результатов метаанализа 9 рандомизированных контролируемых испытаний с участием в общей сложности более 94 тыс. пациентов. В ходе данного исследования было найдено 8% увеличение относительного риска рака у больных, принимавших БРА, по сравнению с пациентами в группах плацебо или препаратов сравнения. Участники принимали один из четырех БРА — лозартан, кандесартан, телмисартан или валсартан.

По мнению FDA, данный метаанализ имел несколько ограничений, что стало причиной проведения более крупного сравнения результатов 31 исследования с участием около 156 тыс. больных. Обнаружили, что уровень случаев рака на 100 пациенто-лет составляет 1,82 в группе БРА и 1,84 в группе сравнения (ОР 0,99; 95% ДИ 0,92-1,06). Также не было получено доказательств связи между использованием БРА и риском смерти вследствие рака, его специфических форм, в том числе молочной железы, легких и простаты.

Таким образом, основываясь на глобальном обзоре всех имеющихся на сегодняшний день данных безопасности, FDA заключило, что лечение БРА не увеличивает риск рака.

www.fda.gov

**diathera**  
Измерение ВГД через веко



#### ОПЫТ • ДОВЕРИЕ • НАДЕЖНОСТЬ

- Более 30 клинических испытаний в РФ и странах СНГ
- Около 40 научных публикаций
- Более 10 наград на международных и отечественных выставках
- Экспортный вариант прибора:
  - успешные клинические испытания более чем в 15 странах мира (США, Финляндия, Испания, Германия, Индия и др.)
  - международные сертификаты CE 0535 (Евросоюз), FDA (США) и др.

Безопасное и быстрое измерение ВГД?  
Транспальпебральная тонометрия!

Оптимальный прибор для скрининга?  
Индикатор ИГД-02 diathera!

#### Уникальной методике 15 лет!



#### Альтернативы нет!

Официальный представитель в Украине  
«МЕДТЕХНАБ»  
г. Киев тел.: (044) 492-94-30, 494-41-10



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
РЯЗАНСКИЙ  
ПРИБОРНЫЙ ЗАВОД

390000, Россия,  
г. Рязань, ул. Семинарская, 32  
тел.: (4912) 29-84-53 (многоканальный)  
факс: (4912) 29-85-16  
e-mail: info@grpz.ru

WWW.GRPZ.RU