

# СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

**К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, О.С. Балахонцева**

*Московский областной НИИ акушерства и гинекологии*

*Обсуждаются существующие подходы к сохранению репродуктивного потенциала у женщин с онкологическими заболеваниями, включающие органосохраняющие операции и способы ослабления гонадотоксичных эффектов противоопухолевой терапии, а также методы вспомогательной репродукции, сочетаемые с криоконсервационными технологиями.*

**Ключевые слова:** женская фертильность, онкология, противоопухолевая терапия, ВРТ, криоконсервация генетического материала.

## PRESERVATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH ONCOLOGICAL DISEASES (CLINICAL LECTURE)

**K.V. Krasnopol'skaya, T.A. Nazarenko, O.S. Balakhontseva**

*Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology*

*The article discusses existing approaches to the preservation of reproductive potential in women with oncological diseases, including organ-preserving operations and methods of reducing and minimizing of gonadotoxic effects of anti-tumor therapy as well as assisted reproductive technologies combined with cryoconservation technologies.*

**Key words:** female fertility, oncology, anti-tumor therapy, ART (Assisted Reproductive Technologies), cryoconservation of genetic material.

Согласно последним данным эпидемиологических исследований [1], на сегодняшний день в мире 24,6 млн населения страдает онкологическими заболеваниями, ежегодно диагностируется более 12 млн новых случаев рака и около 7 млн человек умирают от этой патологии. По прогнозу ВОЗ, к 2020 году число онкологических больных может возрасти на 50%. Приходится также констатировать, что около 15% только что диагностированных случаев рака приходится на пациентов моложе 55 лет, как мужчин, так и женщин, причем среди этих больных примерно 1/3 составляют лица моложе 20 лет [2].

Возможности современной клинической онкологии обеспечивают существенное увеличение выживаемости больных с неоплазиями практически всех типов и локализаций, что отражает показатель пятилетней выживаемости, который у пациенток 15–54 лет приближается к 75% [3, 4]. Увеличение числа женщин репродуктивного возраста, имеющих или перенесших онкологические заболевания, делает актуальным развитие технологий, обеспечивающих сохранение фертильности у таких пациенток [5, 6]. Характеризуя методы, позволяющие сохранять репродуктивную функцию у онкологических больных, целесообразно представлять их в виде трех отдельных групп с учетом особенностей их

выполнения и задач, решаемых в конкретных клинических ситуациях:

- 1) органосохраняющие операции при опухолях половых органов;
- 2) методические приемы, используемые для ослабления гонадотоксичного эффекта радио- и химиотерапии в процессе их проведения;
- 3) вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) и методы криоконсервации генетического материала, применяемые для сохранения репродуктивного потенциала.

### **Органосохраняющие операции при опухолях половых органов**

Наличие неоплазий шейки, тела матки и яичников в подавляющем большинстве случаев требует их удаления. Очевидно, что выполнение таких обширных операций нивелирует естественную фертильность. По этой причине при хирургическом лечении опухолей репродуктивной системы продолжает оставаться актуальным вопрос разработки и активного внедрения в практику органосохраняющих оперативных вмешательств. Данный вид лечения должен обеспечивать онкологическую эффективность и при этом сохранять функциональность органов репродуктивной системы, что в последующем

позволит реализовать генеративную функцию или, по крайней мере, обеспечит условия для успешного применения методов ВРТ [7, 8].

При карциноме *in situ* или микроинвазивном раке шейки матки (РШМ) считается вполне оправданным хирургическое лечение в объеме расширенной конизации или ножевой ампутации шейки матки, так как риск лимфогенного метастазирования на этих стадиях минимален и составляет 0–4% [9]. После подобных операций препятствий к наступлению самостоятельной беременности нет, за исключением тех случаев, когда развивается стеноз цервикального канала [10].

Выполнение экстирпации матки при микроинвазивном РШМ целесообразно лишь в том случае, если пациентка не заинтересована в сохранении репродуктивной функции или перспективы в успешном деторождении крайне малы. Однако этот вопрос онкологам и репродуктологам необходимо решать совместно.

Ранее классическое лечение РШМ подразумевало удаление придатков, однако принимая во внимание тот факт, что метастатическое поражение яичников при плоскоклеточной форме опухоли составляет менее 3%, а также учитывая тяжелые последствия посткастрационного синдрома у молодых пациенток, в настоящее время разработаны такие варианты функционально-щадящего лечения как транспозиция яичников [11].

Высокие показатели выживаемости больных инвазивным РШМ IA2-IB2 стадий (93–95%), перенесших только хирургическое лечение, создали предпосылки для разработки расширенных операций по удалению шейки матки и в то же время направленных на сохранение репродуктивной функции [12]. Радикальная трахелэктомия — операция, включающая удаление подвздошно-обтураторных лимфатических узлов, парацервикальной и параметральной клетчатки, шейки матки, с последующим формированием маточно-влагалищного анастомоза. Данная операция позволяет сохранить как овариальную, так и репродуктивную функции [14, 15].

*Пограничные опухоли яичников* (опухоли низкой степени злокачественности) в группе женщин репродуктивного возраста встречаются чаще, чем инвазивные карциномы. Учитывая более благоприятное течение IA стадии пограничной опухоли яичников, ряд авторов рекомендует органосохраняющее лечение у пациенток молодого возраста, включающее аднексэктомию, резекцию контрлатерального яичника и большого сальника, мультифокальную биопсию брюшины. Обеспечивает безопасность такой тактики последующее регулярное динамическое наблюдение у онколога [8].

В ряде случаев при *инвазивном раке яичников* IA стадии допускается удаление только пораженного придатка, что объясняется достаточно редким поражением контрлатеральной гонады [8, 16]. Сохранение второго яичника при IC стадии допустимо только у молодых пациенток с новообразованиями неэпителиального характера (стромальные и герминогенные опухоли), поскольку вероятность двустороннего поражения составляет не более 2%,

а также в связи с тем, что пациентки с таким гистологическим вариантом опухоли имеют более благоприятный прогноз [8].

Однако следует признать, что выявление неоплазий яичников на ранних стадиях крайне затруднительно из-за отсутствия патогномоничного симптомокомплекса и четких диагностических критериев. В результате на практике чаще приходится наблюдать пациенток с более поздними стадиями рака яичников, при которых невозможно органосохраняющее лечение.

Сегодня уже доказаны положительные результаты гормонотерапии в качестве самостоятельного метода лечения у больных молодого возраста с атипической гиперплазией и начальными формами высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия [8].

При саркоме матки консервативное лечение и сохранение матки небезопасно и поэтому должно быть исключено из клинической практики. Однако следует принять во внимание, что при лейомиосаркомах матки частота метастатического поражения яичников крайне мала (0,3%), что позволяет сохранять придатки при данной форме неоплазии [20].

Таким образом, у молодого контингента больных с опухолями внутренних половых органов сохранение матки возможно при ранних стадиях РШМ (за счет выполнения альтернативных операций: конизации или трахелэктомии) и яичников, а также при высокодифференцированной аденокарциноме матки без признаков инвазии. При односторонних пограничных и неэпителиальных опухолях яичников можно сохранить непораженный яичник.

Все пациентки, перенесшие органосохраняющие операции по поводу неоплазий внутренних половых органов, должны проходить регулярные обследования специалиста-онколога.

### Ослабление гонадотоксичного эффекта противоопухолевой терапии

Успехи современной онкологии, обеспечившие существенное увеличение выживаемости, во многом связаны с широким применением химиотерапии и радиотерапии. И хотя эти методы позволяют сохранять жизнь пациенток, именно их применение очень часто сокращает или даже полностью нивелирует репродуктивный потенциал из-за выраженного токсичного действия на фолликулярный аппарат яичников. Поскольку многие пациентки, подвергающиеся комплексному противоопухолевому лечению, хотели бы иметь детей в будущем, это обосновывает целесообразность использования методов, позволяющих ослаблять гонадотоксические эффекты ионизирующей радиации и цитостатических препаратов. На сегодняшний день набор таких методов ограничен и включает только транспозицию яичника перед облучением малого таза и подавление функции яичников в период химиотерапии.

*Транспозиция яичников* перед облучением малого таза по поводу злокачественных новообразований,

не связанных с опухолями придатков матки, снижает дозу лучевой терапии, получаемую тканями женских гонад до того уровня, который не вызывает стерилизации [21, 22]. Однако этот метод лишь ослабляет, но не исключает полностью радиотоксический эффект на яичники, который все равно в той или иной мере сокращает фолликулярный аппарат и тем самым ускоряет приближение менопаузы. Провоцированию синдрома преждевременного истощения яичников способствуют и нарушения их кровоснабжения, которые могут быть вызваны хирургическими ошибками при выполнении овариопексии.

*Подавление функции яичников* путем блокады гипофизарной продукции ФСГ в период химиотерапии цитостатиками, по мнению ряда специалистов, способно оказывать защитное влияние на фолликулярный аппарат и снижать риск развития преждевременной менопаузы. Блокада аденогипофиза может быть достигнута при назначении низкодозированных оральных контрацептивов в непрерывном режиме или агонистов ГнРГ [23–27]. Теоретически для этой же цели могут быть применены и антагонисты ГнРГ, хотя в литературе мы еще не встречали сообщений об использовании этих препаратов у онкологических больных именно в качестве протекторов функции яичников от повреждающего эффекта цитостатиков.

Фармакологическая блокада функций яичников не обеспечивает их защиты от гонадотоксичного действия применяемой радиотерапии и по этой причине не используется в клинической практике. Далеко не все специалисты разделяют точку зрения о том, что препараты, подавляющие функцию яичников, действительно полезны в качестве протекторов функциональной ткани женских гонад в период терапии цитостатиками [28]. Экспертная группа на XI Международной конференции по терапии ранних форм рака молочной железы в Сан-Галлене (2009) пришла к заключению, что положение о целесообразности методов сохранения фертильности путем противодействия гонадотоксичному эффекту цитостатиков с помощью препаратов, вызывающих десенситизацию аденогипофиза, нуждается в проверке с более строгим соблюдением принципов доказательной медицины [29].

### **Методы ВРТ и криоконсервационные технологии в поддержании репродуктивного потенциала у онкологических больных**

Сохранение генетического материала у женщин с онкологическими заболеваниями предусматривает криоконсервацию эмбрионов, зрелых и незрелых ооцитов, а также яичниковой ткани. Забор этого материала производят до начала химио- и лучевой терапии, а используют его для индукции беременности на любых сроках (ограничений на этот счет не существует) после завершения потенциально гонадотоксичной противоопухолевой терапии. Каждый из перечисленных методов сохранения фертильности с применением криоконсервационных технологий имеет свои преимущества

и недостатки, учитывая которые можно обоснованно подобрать наилучший из них для той или иной клинической ситуации.

### ***Криоконсервация эмбрионов и зрелых ооцитов, подходы к контролируемой стимуляции яичников***

Криоконсервация эмбрионов, полученных в стимулируемом цикле, и их последующий (после размораживания) перенос пациентке в естественном цикле широко применяются во всех центрах ВРТ. Эффективность этой процедуры по показателю частоты наступления беременности на перенос эмбрионов, по последним отчетным данным Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) [30], достигает 26,6%. Обычно криоконсервацию эмбрионов используют при опасности развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) или ситуациях, при которых по тем или иным причинам (например, кровотечение или недостаточность секреторной трансформации эндометрия) не представляется возможным осуществить перенос эмбрионов в текущем лечебном цикле. В случаях стимуляции яичников при повторных циклах ЭКО получаемые свежие эмбрионы могут быть перенесены совместно с ранее замороженными эмбрионами, что бывает оправданным в случаях «бедного» ответа яичников, вследствие чего не удается получить достаточного для переноса количества свежих эмбрионов [31].

Именно криоконсервация эмбрионов наиболее широко используется и для сохранения фертильности у онкологических больных. Очевидно, что это объясняется хорошей отработанностью данной методики, используемой в клинической практике гораздо дольше, чем криоконсервация ооцитов и яичниковой ткани.

Получение в стимулируемых циклах зрелых ооцитов и их криоконсервация вместо замораживания эмбрионов практикуется в центрах ВРТ в основном в тех случаях, когда у пациентки нет партнера и, соответственно, нет возможности сразу же инсеминировать выделенные зрелые яйцеклетки. Некоторые женщины настаивают на криоконсервации именно ооцитов, а не эмбрионов из-за вероятности возможного развода супружеской пары, что может создать в будущем юридические, моральные и правовые проблемы при определении принадлежности сохраняемого эмбриона. Именно эти обстоятельства определяют выбор методики криоконсервации зрелых ооцитов вместо эмбрионов и у онкологических больных.

Криоконсервирование зрелых ооцитов при использовании современных методов витрификации позволяет обеспечивать их выживаемость на уровне 90%. При этом способность витрифицированных ооцитов к оплодотворению, а также имплантационный потенциал получаемых из них эмбрионов оказываются фактически такими же, как при использовании нативных (свежеполученных) ооцитов. Эти данные получены японскими специалистами, в то время как результаты европейских ученых

гораздо менее оптимистичны. В связи с этим вопрос криоконсервации ооцитов требует более детального изучения, с одной стороны, и отдаленных результатов, с другой стороны [32–35].

В приложении к программам, рассчитанным на криоконсервацию эмбрионов и зрелых ооцитов, предметом дискуссии остается вопрос: каким должен быть идеальный протокол стимуляции яичников? Такой протокол должен, с одной стороны, обеспечивать получение достаточно большого количества ооцитов и эмбрионов, а с другой, минимизировать гормональную нагрузку, определяемую как дозой применяемых для стимуляции гонадотропинов, так и уровнем ответного подъема эстрадиола, сопровождающего суперовуляцию.

Теоретически на роль «идеального» протокола для контролируемой стимуляции у онкологических больных, вероятно, может претендовать короткий протокол с р-ФСГ (применяемыми со второго-третьего дня цикла) и антагонистами ГнРГ, назначаемыми или с начала использования гонадотропинов, или с момента достижения лидирующим фолликулом 14 мм, причем в качестве триггера овуляции полезно использовать агонист ГнРГ вместо препаратов человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) [36]. Последнее аргументируется тем, что лютеолитический эффект агониста ГнРГ способствует менее выраженному подъему женских половых стероидов в лютеиновой фазе, что полезно как для профилактики СГЯ, так и для ослабления гормональной стимуляции персистирующих опухолевых клеток.

Предлагается также использовать агонисты ГнРГ в виде депо-формы со второго дня цикла для стимуляции по аналогии с «flage up» в коротком протоколе с дейли-формой агониста ГнРГ, гонадотропинами и триггером овуляции чХГ [37]. Применяемая в таком режиме депо-форма агониста ГнРГ способствует не только предупреждению паразитарных пиков ЛГ, но и за счет лютеолитического действия приводит к менее выраженному возрастанию уровня половых стероидов после введения разрешающей дозы чХГ.

Некоторые авторы предлагают протокол, в котором гонадотропины назначают совместно с ингибиторами ароматазы (ИА) [38]. Расчет при этом делается на то, что ингибитор ароматазы, блокирующий конверсию андрогенов в эстрогены, будет сдерживать подъем эстрогенов, ассоциируемый с суперовуляцией под влиянием ФСГ. По нашему мнению, с точки зрения патофизиологии данный протокол вряд ли можно считать обоснованным. В этой связи можно напомнить следующие хорошо известные факты: хотя ингибиторы ароматазы действительно вызывают снижение образования эстрогенов, однако в случаях функционирующих яичников этот их эффект многократно перекрывается прямо противоположным действием высоких концентраций ФСГ, стимулирующих ароматазную активность гранулезных клеток растущих фолликулов и вызывающих подъем эстрадиола.

По этой причине в онкологической практике ИА назначают для лечения эстрогенчувствительных опухо-

лей, либо после наступления возрастной менопаузы, либо у пациенток репродуктивного возраста при условии предварительной кастрации (хирургической, лучевой или гормональной) [3, 29]. Применение же ИА при функционирующих яичниках, да еще при их стимуляции экзогенными гонадотропинами мы расцениваем как совершенно бесполезную процедуру, не способную противодействовать предовуляторному подъему E2, сопровождающему суперовуляцию. Эту очевидную истину подтверждают наблюдения некоторых исследователей, в ходе которых было установлено, что при одновременном использовании в стимулируемых циклах р-ФСГ и ИА регистрируемый предовуляторный уровень E2 оказывается ничуть не меньше, чем при применении других схем с гонадотропинами [37].

С целью предотвращения типичного для суперовуляции предовуляторного подъема эстрадиола можно вообще отказываться от назначения индукторов овуляции и получать ооциты в нестимулированном цикле [37]. Однако при этом следует принять во внимание, что получение единственного ооцита и (при условии его успешного оплодотворения) единственного эмбриона резко снижает шанс иметь собственного ребенка в будущем. Это объясняется тем, что сегодня в принципе невозможно дать гарантий недопущения гибели единственного сохраняемого эмбриона из-за крио-травмы при его замораживании/оттаивании. Кроме того, не следует забывать и о том, что перенос единственного эмбриона всегда снижает вероятность успешной имплантации даже в программах со свежими эмбрионами. По этой причине на практике используют перенос не менее двух-трех эмбрионов, причем отбираемых как лучшие из имеющихся [38]. Очевидно, что получение большого количества эмбрионов с целью их селекции для последующего переноса возможно лишь при использовании в программе ЭКО индукторов овуляции, обеспечивающих мультифолликулярный ответ. С учетом всего этого вряд ли приходится рассчитывать на сколько-нибудь широкое использование у онкологических больных программы ЭКО в естественных циклах.

Приходится констатировать, что проблема выбора идеального протокола для стимуляции яичников у онкологических больных пока еще не решена по причине отсутствия масштабных рандомизированных исследований, позволяющих делать статистически обоснованные выводы: все встречающиеся на эту тему сообщения и следующие из них выводы опираются на незначительное число наблюдений и, строго говоря, не отвечают требованиям доказательной медицины. Считаем, что идеального протокола среди схем с использованием гонадотропинов вообще не существует, поскольку все они примерно одинаковы по критерию расходуемой курсовой дозы ФСГ и по наблюдаемому предовуляторному подъему уровня E2. Использование же так называемой «мягкой» стимуляции, ставящей целью сокращение курсовой дозы ФСГ, не гарантирует существенного снижения предовуляторного уровня E2, который все равно

остаётся более высоким, чем в предовуляторной фазе естественных циклов. Кроме того, при «мягкой» стимуляции увеличивается риск бедного ответа, минимизирующего число получаемых и сохраняемых эмбрионов [39]. Вполне очевидно, что для онкобольных бедный ответ имеет особенно драматические последствия из-за невозможности повторных стимуляций.

Отдельно рассмотрим вопрос о самой допустимости стимуляции яичников у онкологических больных. Согласно приказу Минздрава РФ № 67 [40], злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе, являются противопоказанием к ЭКО, что означает фактический запрет на использование индукторов овуляции у этого контингента женщин. Пожалуй, такое юридическое ограничение формально существует лишь в России, поскольку в зарубежной литературе можно найти множество сообщений специалистов из самых разных стран о стимуляции яичников в рамках программ получения и сохранения эмбрионов или зрелых ооцитов у онкологических больных с различными видами неоплазий.

Очевидно, что для активизации в нашей стране работ по сохранению фертильности у онкологических больных путем криоконсервации генетического материала давно пришла пора отказаться от ряда явно устаревших положений упомянутого выше приказа и наконец-то официально «дать зелёный свет» использованию индукторов овуляции у пациенток со злокачественными опухолями.

По преобладающему мнению зарубежных специалистов, временные гормональные сдвиги, сопровождающие применение стимуляторов овуляции, а также необходимость 2–2,5 недельной задержки начала химио- или радиотерапии, не оказывают статистически значимого негативного влияния на результаты противоопухолевой терапии. Можно не сомневаться, что на итоговые результаты лечения злокачественной опухоли в гораздо большей мере влияют биологические характеристики самой опухоли и особенности противоопухолевой терапии (качество хирургического лечения, виды и режимы применения цитостатиков, дозы облучения) и состояние иммунитета, но отнюдь не временные изменения в гомеостазе, вызванные индукторами овуляции при получении генетического материала для сохранения фертильности.

### **Криоконсервация незрелых ооцитов**

Суть этого метода состоит в том, что пациентке в нестимулированном цикле на его восьмой день вводят 5–10 тыс. МЕ чХГ и через 36 часов аспирируют все визуализируемые фолликулы [41–43]. Забор незрелых ооцитов может быть осуществлен и при «непродолжительной» стимуляции, предусматривающей использование гонадотропинов со второго-третьего дня цикла до достижения лидирующим фолликулом 10–12 мм (а не «стандартных» 18 мм) в диаметре [44, 45].

Выделенные незрелые ооциты культивируют в специальных средах 24–48 часов до подтверждения их зрелости по наличию первого полярного тельца (метафа-

за II) — методика IVM (*in vitro maturation*). После этого ооциты замораживают путем витрификации и в таком виде сохраняют сколь угодно долго. В дальнейшем выполняют их размораживание, инсеминацию (как правило, путем ICSI) и получаемые эмбрионы через двое суток переносят в полость матки при условии подтвержденной (по данным УЗИ) подготовленности ее эндометрия к имплантации.

Вероятность наступления беременности при использовании ооцитов, дозревающих путем IVM, оказывается в полтора-два раза ниже, чем в программах со зрелыми ооцитами, полученными при контролируемой стимуляции яичников, проводимой до момента достижения лидирующим фолликулом  $d=18$  мм [46, 47]. Тем не менее, программа получения незрелых ооцитов с их дозреванием *in vitro* может быть рекомендована в тех случаях, когда у пациентки с онкозаболеванием желательнее сократить время использования индукторов овуляции или даже вообще отказаться от их назначения. Это может быть оправдано у женщин с повышенным риском СГЯ или с выраженными отклонениями в гемостазе. К достоинствам программы с применением IVM можно отнести и сокращение периода до начала противоопухолевой терапии в сравнении с программами, предусматривающими традиционную по продолжительности (в среднем 10–14 суток) стимуляцию яичников и получение зрелых ооцитов.

### **Криоконсервация ткани яичников**

Сохранить репродуктивный потенциал можно не только за счет выделения и сохранения отдельных яйцеклеток и получаемых из них эмбрионов, но и путем криоконсервации самой функциональной (кортикальной) ткани яичника, технология которой также включает методы медленного замораживания и витрификации [48–53]. После завершения противоопухолевой терапии предварительно полученную кортикальную ткань яичника размораживают и выполняют ее аутотрансплантацию. При этом область пересадки может быть выбран либо сам сохраненный нефункционирующий яичник (ортогипотическая аутотрансплантация), либо перитонеальное пространство или подкожные участки на переднем плече и на передней брюшной стенке (гетеротопическая аутотрансплантация). Некоторые специалисты считают целесообразным выполнять одновременно орто- и разные варианты гетеротопической аутотрансплантации ткани яичников, что позволяет получать большее число растущих фолликулов [48, 54].

К достоинствам криоконсервации ткани яичников как метода сохранения репродуктивного потенциала следует отнести то, что для ее выполнения не требуется стимуляции овуляции, которая отодвигает время начала противоопухолевой терапии. Здесь, однако, следует повторить, что далеко не все специалисты полагают опасным откладывать на 2–2,5 недели начало противоопухолевой терапии и по этой причине считают вполне допустимым комбинировать лапароскопическую операцию забора яичниковой ткани со стимуляцией яичников,

которую можно проводить уже через 1–3 суток после хирургического вмешательства на яичниках [55]. Очевидно, что использование сразу двух методов сохранения репродуктивной функции (криоконсервации ткани яичников и криоконсервации зрелых ооцитов или эмбрионов) существенно увеличивает шансы на преодоление бесплодия в будущем.

Заслуживает внимания, что после ортотопической аутотрансплантации можно восстановить овуляторную функцию яичников (обычно это происходит через четыре месяца после пересадки) и даже наступление спонтанной беременности [56–58]. Продолжительность функционирования ортотопических аутоототрансплантатов может варьировать от двух до более пяти лет. Их отмечаемая функциональная активность во многом зависит от объема пересаженной кортикальной яичниковой ткани и ее «качества», определяемого исходным состоянием овариального резерва. Здесь нужно напомнить, что наиболее негативное влияние на овариальный резерв оказывает возрастной фактор [39]. По этой причине у пациенток предменопаузального возраста криоконсервация яичника как метод сохранения репродуктивного потенциала теряет всякий смысл.

Стимуляции овуляции после успешно проведенных орто- и/или гетеротопических трансплантаций позволяют получать зрелые ооциты, которые могут быть использованы для индуцированной беременности путем ЭКО в текущем контролируемом цикле, а также (при их криоконсервации) и в более отдаленной перспективе.

Наличие злокачественных клеток в выделенной ткани яичника является абсолютным противопоказанием к ее обратной пересадке. Однако в таких случаях вполне возможно успешно выполнить забор незрелых ооцитов из резецированной кортикальной ткани яичников и обеспечить их дозревание с помощью методики IVM [59]. Содержащиеся в тканях яичника злокачественные клетки фактически никак не влияют на способность выделяемых ооцитов к их дозреванию и последующему оплодотворению, обеспечиваемому *in vitro*. Полученные из пораженных раком яичников ооциты могут быть криоконсервированы и в последующем использованы для индуцированной беременности.

Криоконсервация ткани яичника может быть применена не только у страдающих онкологическими заболеваниями женщин репродуктивного возраста, но и у девочек [52, 60]. Дополнительное использование IVM делает возможным дозревание ооцитов, полученных от совсем юных (препубертатных) онкологических пациенток, а методы криоконсервации позволяют сохранить фертильный потенциал таких яйцеклеток. Все это создает необходимые условия для будущей беременности, индуцируемой путем ЭКО, которую будет вынашивать либо сама повзрослевшая пациентка, либо суррогатная мать.

### Заключение

Успехи современной онкологии, обеспечившие существенное увеличение выживаемости пациенток

с различными видами неоплазий, усовершенствованные методические приемы лечения и новые технологии сохранения эмбрионов, ооцитов и ткани яичников делают вполне возможным реализацию репродуктивной функции у женщин, прошедших лечение по поводу раковых заболеваний. Тем не менее в области сохранения фертильности у онкобольных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, применяемых в комбинации с методами криоконсервации генетического материала, пока еще существует много нерешенных вопросов, которые можно разделить на технические и чисто организационные.

К техническим (научным) проблемам прежде всего следует отнести наблюдаемое сегодня отсутствие каких-либо общепринятых стандартов, четко регламентирующих все детали методик, обеспечивающих длительное сохранение ооцитов, эмбрионов и функциональной ткани яичников (состав используемых сред, набор необходимого оборудования, оптимальные режимы замораживания/оттаивания и т.п.). Также остается неясным, каким должен быть идеальный (по критериям эффективности и безопасности) протокол, который необходимо утверждать для стимуляции яичников у онкологических больных и может ли он существовать в принципе. Предметом дискуссии все еще остаются и технические (хирургические) приемы при аутотрансплантации яичниковой ткани, ставящие целью ее гарантированное приживание и последующее максимально длительное функционирование.

Из нерешенных организационных проблем самая главная — отсутствие нормативных документов и стандартов, определяющих взаимодействие между специалистами онкологами и репродуктологами при решении задач, связанных с сохранением фертильности у онкологических пациенток. Не вызывает сомнений и необходимость устранить такой анахронизм, как Приказ № 67 МЗ РФ от 2003 года, который запрещает использовать индукторы овуляции у онкологических больных. Пока упомянутый приказ формально остается в силе, любые исследования в области онкофертильности, предусматривающие применение стимуляторов овуляции, в нашей стране незаконны.

Очень многим женщинам с онкозаболеваниями все еще недоступна полная информация о современных возможностях сохранения фертильности. Очевидно, что обязанность в предоставлении подобной информации прежде всего лежит на специалистах-онкологах, наблюдающих таких больных. На них же должна лежать и ответственность за поиск и поддержание рабочих контактов с центрами ВРТ, способными обеспечивать сохранение фертильности у онкологических больных.

Не вызывает сомнений, что успешные решения перечисленных научно-технических и, в особенности, организационных задач будут способствовать более эффективной реализации возможности сохранить репродуктивный потенциал у многочисленного контингента молодых (и даже совсем юных) пациенток с онкологическими заболеваниями.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Патология физиология: Учебник: в 2 т. /Под ред. В.В. Новицкого, У.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Т. 1. С. 781.
2. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005.
3. Онкология / Под ред. Д. Касчиато: Пер с англ. М.: Практика, 2008.
4. Опухоли женской репродуктивной системы: Учебное пособие / Под ред. С.С. Чистякова. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011.
5. *Jersus J., Woodruff T.* Preservation of fertility in patients with cancer. // *N Engl J Med.* 2009. 360. Pp. 902–911.
6. *Lee S., Schover L., Partridge A. et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. // *J Clin Oncol.* 2006. М. 24. Pp. 2917–2931.
7. *Носов В.Б., Адамян Л.В.* Репродуктивные аспекты онкологических заболеваний: Обзор литературы // *Проблемы репродукции.* 2009. Т. 15. № 3. С. 9–14.
8. *Новикова Е.Г., Ронина Е.А., Чулкова О.В.* Концепция органосохраняющего лечения в онкогинекологии // *Практическая онкология.* 2009. Т. 9. № 2. С. 86–92.
9. *Takeshima N., Yanoh K., Tabata T. et al.* Assessment of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics staging for early invasive squamous carcinoma of the cervix // *Gynecol Oncol.* 1999. V. 74. Pp. 165–169.
10. *Landoni F., Zanagnolo V., Lovato-Diaz L. et al.* Cooperative Task Force. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): A multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). // *Int J Gynecol Cancer.* 2007. V. 17. №3. Pp. 623–628.
11. *Shimada M., Kigava J., Nishinura R. et al.* Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix // *Gynecol Oncol.* 2006. V. 101. № 2. Pp. 234–237.
12. *Антипов В.А., Новикова Е.Г.* Современные хирургические подходы в органосберегающем лечении рака шейки матки // *Проблемы репродукции.* 2008. Спец. вып. С. 383–384.
13. *Dargent D., Martin X., Sacchettoni A. et al.* Laparoscopic vaginal radical trachelectomy // *Cancer.* 2000. V. 88. Pp. 1877–1882.
14. *Kay T.F., Renninson J.N., Shepherd J.H., Taylor M.J.* Successful pregnancy following radical trachelectomy and in vitro fertilization with ovum donation. // *BJOG.* 2006. V. 113. № 8. Pp. 965–966.
15. *Rodriguez M., Guimares O., Rose P.G.* Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer // *Am J Obstet Gynecol.* 2001. V. 185. № 2. Pp. 370–374.
16. *Cadron I., Leunen K., Van Corp T. et al.* Management of borderline ovarian neoplasms: review // *J Clin Oncol.* 2007. 25. 20. Pp. 2928–2937.
17. *Yinon Y., Beiner M.E., Gotlieb W.H. et al.* Clinical outcome of cystectomy compared with unilateral salpingo-oophorectomy as fertility-sparing treatment of borderline ovarian tumors // *Fertil Steril.* 2007. V. 88. № 2. Pp. 479–484.
18. *Стрельцова О.Н., Федянин М., Трякин А.А. и др.* Злокачественные герминогенные опухоли яичников: опыт лечения в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН // *Проблемы репродукции.* 2009. Спец. вып. С. 329–330.
19. *Муслимова С.Ю., Гумеров А.А., Махонин В.Б. и др.* Опыт комплексного органосохраняющего лечения злокачественных герминогенных опухолей яичников у девочек // *Проблемы репродукции.* 2009. Спец. вып. С. 325–326.
20. *Leitao M.M., Sonoda Y., Brennan M.F. et al.* Incidence of lymph node and ovarian metastasis in leiomyosarcoma of uterus // *Gynecol Oncol.* 2003. V. 91. № 3. Pp. 209–212.
21. *Hadar H., Loven D. et al.* An evaluation of lateral and medial transposition of the ovaries out of radiation fields // *Cancer.* 1994. V.74. Pp. 774–779.
22. *Meirow D., Nugent D.* The effect of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // *Hum Reprod Update.* 2001. V. 7. № 6. Pp. 535–543.
23. *Blumenfeld Z., von Wolff M.* GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy // *Hum Reprod Update.* 2008. V. 14. № 6. Pp. 543–552.
24. *Roche H., Kerbrat P. et al.* Complete hormonal blockade versus epirubicinbased chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: A 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomized trial // *Ann Oncol.* 2006. V.17. № 8. Pp. 1221–1227.
25. *Arrigada R., Le M.G. et al.* Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy // *Ann Oncol.* 2005. V. 16. № 3. Pp. 389–396.
26. *Baum M., Hackshaw A. et al.* Adjuvant goserelin in pre-menopausal patient with early breast cancer: Results from the ZIPP study // *Eur J Cancer.* 2006. V. 42. № 7. Pp. 895–904.
27. *Recchia F., Saggio G., Amiconi G. et al.* Gonadotropin-releasing hormone analogous added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma // *Cancer.* 2006. V. 106. № 3. Pp. 514–523.
28. *Oktay K., Zonmezer M., Oktem O. et al.* Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury // *Oncologist.* 2008. V. 12. Pp. 1055–1066.
29. *Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Манихас А.Г.* Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
30. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2009 год // *Проблемы репродукции.* 2012. Т. 18. № 1. С. 8–10.
31. *Анишина М.Б.* ЭКО в естественных циклах: Клиническая лекция // *Проблемы репродукции.* 2008. Т. 14. № 3. С. 48–52.

32. *Kuwayama M., Vajta G., Kato O. et al.* Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes // *Reproductive BioMedicine Online*. 2005. V. 11. Pp. 300–308.
33. *Antinori M., Licfta E., Dani G. et al.* Three years of clinical implication in human oocytes vitrification: high survival rate and healthy deliveries // *Hum Reprod*. 2008. V. 23. Suppl 1. Abstract Book. O-081. P. 34.
34. *Gobo A., Domingo J., Crespo J. et al.* Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preservation fertility in cancer patients // *Clin Transpl Oncol*. 2008. V. 10. Pp. 268–273.
35. *Gobo A., Kuwayama M., Perez S. et al.* Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified with Criotop method. // *Fertil Steril*. 2008. V. 89. Pp. 1657–1664.
36. *Адамян Л.В., Белобородов С.М.* Возможности сохранения репродуктивной функции у онкологических больных // *Проблемы репродукции*. 2003. Т. 9. № 6. С. 29–41.
37. *Назаренко Т.А., Ревивили Н.А., Камалетдинов Н.С. и др.* Получение и сохранение генетического материала у больных раком молочной железы (первый опыт) // *Проблемы репродукции*. 2010. Т. 16. № 6. С. 69–74.
38. *Azim A., Costantini-Ferrando M., Kutluk O.* Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study // *Clin Oncol*. 2008. V. 26. № 16. Pp. 2630–2635.
39. *Назаренко Т.А., Краснопольская К.В.* «Бедный ответ»: Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
40. О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия: Приказ Минздрава РФ № 67 от 26.02.2003 г.
41. *Cha K., Chung H., Lee D.* Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by in vitro maturation and in vitro fertilization-embryo transfer // *Fertil Steril*. 2005. V. 83. № 5. Pp. 1461–1465.
42. *Chian R.C., Buckett W.M., Tulandi T. et al.* Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovarian syndrome // *Hum Reprod*. 2000. V. 15. Pp. 165–170.
43. *Von Otte S., Thill M., Schopper B. et al.* Fertility preservation in breast cancer: oocyte freezing after IVM & ovarian cortex cryopreservation versus oocyte freezing after modified stimulation // *Hum Reprod*. 2008. V. 23. Suppl 1. Abstract Book. P-370. Pp. 149–150.
44. *Wynn P., Picton H.M., Krapez J.A. et al.* Pretreatment with follicle stimulating hormone promotes the number of human oocytes reaching metaphase II by in vitro maturation // *Hum Reprod*. 1998. V. 13. Pp. 3132–3138.
45. *Imada J., Ida M., Sugihara K.* LH surge induced by GnRH agonist achieves similar clinical outcome to HCG in in-vitro maturation, in vitro fertilization and embryo transfer (IVM-IVF) // *Hum Reprod*. 2009. V. 24. Suppl.1: Abstract Book. P. 288. Pp. 116–117.
46. *Chian R.C., Buckett W.M., Tan S.L.* In-vitro maturation of human oocytes // *Reprod BioMed Online*. 2004. V. 18. Pp. 148–166.
47. *Здановский В.М.* Метод «in vitro maturation of oocytes» — новое направление в лечении бесплодия при СПКЯ: В кн.: Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению» / Под ред. Т.А. Назаренко. М.: МЕДпресс-информ, 2005. С. 157–163.
48. *Быстрова О.В., Калугина Ф.С., Цыбатова Е.В.* Способы восстановления фертильности у онкобольных // *Практическая онкология*. 2009. Т.10. № 4. С. 245–253.
49. *Баркалина Н.В., Ревивили Н.А., Назаренко Т.А.* Криоконсервация ткани яичников: Метод сохранения генетического материала для отсроченной реализации репродуктивной функции // *Проблемы репродукции*. 2010. Т. 16. № 2. С. 30–33.
50. *Bedaiwy M.A., El-Nashar S.A., El-Saman A.M. et al.* Reproductive outcome after transplantation of ovarian tissue: a systemic review // *Hum Reprod*. 2008. V. 23. № 12. Pp. 2709–2717.
51. *Tao T., Del Vakke A.* Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application // *J Ass Reprod Genet*. 2008. v. 25. № 7. Pp. 287–296.
52. *Donnez J., Dolmans M.M.* Criopreservation of ovarian tissue: an overview // *Minerva Med*. 2009. V. 100. № 5. Pp. 401–413.
53. *Huang I., Mo Y., Wang W. et al.* Criopreservation of human ovarian tissue by solid-surface vitrification // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008. V. 139. № 2. Pp. 193–198.
54. *Demeestere I., Simon P., Emilliani et al.* Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation // *Hum Reprod Update*. 2009. V. 15. №6. Pp. 649–665.
55. *Von Wolff M., Zeeb C., Lawrenz B. et al.* Criopreservation of ovarian tissue and cryopreservation of oocytes can be efficiently combined and performed within 2 weeks before chemotherapy // *Hum Reprod*. 2009. V. 24. Suppl 1. Abstract Book. P. 392. P. 157.
56. *Yding Andersen C.* Fertility preservation in girls and women facing gonadotoxic treatment // *Hum Reprod*. 2010. V. 25. Suppl 1. Abstract Book. O-131. P. 52.
57. *Silber S., Zhang J., Kuwayama M. et al.* Ovary transplantation results: fresh vs frozen // *Hum Reprod*. 2010. V. 25. Suppl 1. Abstract Book. P. 398. P. 269.
58. *Sanchez-Serrano M., Novella-Maestre E., Teruel J. et al.* One step ovarian tissue grafting after ovarian tissue cryopreservation // *Hum Reprod*. 2010. V. 25. Suppl 1. Abstract Book. P.410. Pp. 273–274.
59. *McLaughlin M., Fineron P., Anderson R.A. et al.* In vitro follicle growth in thawed sarcoma-contaminated human ovarian cortex // *Hum Reprod*. 2010. V. 25. Suppl 1. Abstract Book. P-382. P. 264.
60. *Demeestere I., Simon P., Emilliani et al.* Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease // *Oncologist*. 2007. V. 12. № 12. Pp. 1437–1442.