

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого” Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии иммунологии с курсом ПО

Зав.кафедрой: ДМН, Профессор, Демко И.В.
Руководитель ординатуры: КМН, доцент. Мосина В.А.

Реферат

Тема: Методы защиты и сохранения репродуктивной функции при химиотерапии

Выполнила: ординатор 1 года
Пасова А.А

Красноярск 2022

План

План	2
1. Общие сведения о химиотерапии	3
1.1. Определение химиотерапии	3
1.2. Историческая справка	3
1.3. Отличие химиотерапии от других методов лечения	4
1.4. Виды химиотерапии	4
2. Репродуктивное здоровье	5
2.1. Общая статистика в России	5
2.2. Физиология репродуктивной системы	5
2.3. Изменения в связи с химиотерапией	6
3. Современные возможности сохранения фертильности женщин	7
3.1. Общие положения	7
3.2. Половые стероидные гормоны	8
3.3. Аналоги ГРГ	9
3.4. Криоконсервация эмбрионов	10
3.5. Криоконсервация ооцитов	10
3.6. Криоконсервация ткани яичников	11
3.7. Ингибиторы апоптоза	13
4. Современные возможности сохранения репродуктивной функции у мужчин	13
4.1. Криоконсервация спермы	13
4.2. Выбор цитостатических схем лечения у мужчин для сохранения репродуктивной функции	14
4.3. Забор ткани яичек для сохранения репродуктивной функции мужчин	14
5. Вывод	15
6. Список литературы	16

1. Общие сведения о химиотерапии

1.1. Определение химиотерапии

Химиотерапия - метод лекарственного лечения рака с помощью клеточных ядов (цитостатических препаратов). То, что клеточные яды могут замедлять развитие опухолей, стало известно в середине прошлого века.

Химиотерапия — особый метод лечения онкологических заболеваний. При химиотерапии в организм больного вводятся противоопухолевые лекарственные препараты, которые обладают способностью прекращать развитие опухолевых клеток или вызывать их необратимое поражение и гибель.

При планировании оптимального химиотерапевтического режима, который необходимо применить именно в каждом конкретном случае, врач учитывает целый ряд факторов.

Наиболее важными из них являются локализация опухоли, ее тип и распространенность, а также общее состояние Вашего здоровья. Химиотерапия рака не проводится по одной и той же схеме у всех больных, а те или иные противоопухолевые лекарственные препараты и их дозировка в каждом конкретном случае подбираются строго индивидуально. Упрощенно: схема химиотерапии при раке молочной железы может быть совсем иной, чем при раке шейки матки.

Цель химиотерапии — подавление обмена веществ, роста и уничтожение раковых клеток.

1.2. Историческая справка

В 1919 году ученые обнаружили, что отравляющее вещество иприт угнетает созревание кровяных клеток. В 1942 году на основе иприта синтезировали эмбихин, который в 1946 году впервые применили в лечении рака. Уже в 1947 году его стали применять в НИИ онкологии (ныне НМИЦ онкологии им Н.Н.Петрова). Препарат вводился пациентам с лимфомой Ходжкина и позволял добиться выраженного улучшения. В то же время он и отравлял здоровые клетки.

В 1940- х годах был синтезирован метотрексат. Ученые исследовали его влияние при остром лимфобластном лейкозе у детей. И именно эти исследования стали первым шагом в химиотерапии опухолевых заболеваний. Метотрексат и по сей день используется при ряде опухолевых заболеваний, в основном - заболеваний крови.

Химиотерапия принципиально отличается от хирургического лечения и лучевой терапии. Она позволяет воздействовать одновременно на все опухолевые клетки в организме. Поэтому химиотерапию (и другие варианты лекарственной противоопухолевой терапии) называют системной терапией.

1.3. Отличие химиотерапии от других видов лечения

- химиотерапия действует неизбирательно. Она нарушает общие механизмы функционирования и в нормальных, и в опухолевых клетках. Но на злокачественные клетки она влияет сильнее из-за высокой скорости их роста.
- таргетная терапия “выключает” отдельный молекулярный процесс в опухоли, который и заставляет конкретную опухоль расти и давать метастазы. Таргетная терапия в меньшей степени затрагивает процессы функционирования в нормальных клетках
- иммунотерапия заставляет иммунную систему бить по опухоли. Химиотерапия напрямую уничтожает опухолевые клетки, не привлекая для этого иммунную систему.

1.4. Виды химиотерапии

По целям химиотерапии ее разделяют на:

- предоперационную (неoadъювантную);
- послеоперационную (адъювантную);
- поддерживающую (паллиативную), в том числе, симптоматическую.

По группам химиотерапевтических препаратов выделяют:

- алкилирующие агенты (доксорубицин, темозоломид, циклофосфамид, ифосфамид) и препараты платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин). Они грубо повреждают генетический аппарат (ДНК) опухолевых клеток, что приводит к их гибели.
- “блокаторы” микротрубочек (паклитаксел, доцетаксел, эрибулин, винорельбин). Они “ломают” веревки, которые разделяют опухолевую клетку на две при ее попытке поделиться и удвоиться.
- антиметаболиты (метотрексат, фторурацил, гемцитабин). Эти вещества “обманывают” опухолевую клетку, выдавая себя за полезные для нее вещества. На самом деле нарушают ключевые процессы обмена веществ в опухоли.
- “выключатели” топоизомеразы (топотекан, иринотекан, этопозид). Превращают ДНК опухолевых клеток в клубок грязи, incapable к нормальному функционированию.

2.Репродуктивное здоровье

2.1. Общая статистика в России

В настоящее время одной из главных характеристик демографического развития России является депопуляция, т.е. естественная убыль населения. Превышение уровня смертности над рождаемостью впервые было отмечено в 1992 г., а пика – увеличения показателей в 2 раза – достигло в 2001 г. В итоге за последние 10 лет население страны сократилось на 3.5 млн. человек.

В России сложилась ситуация, характеризующаяся резким снижением суммарного коэффициента рождаемости с 2.0 до 1.25, уменьшением доли повторных рождений с 51 до 31%. Депопуляция приобрела уровень национальной проблемы. На этом фоне низкая рождаемость в России стала одним из главных факторов сокращения численности населения. Поэтому в настоящее время репродуктивное здоровье становится важной проблемой общего здоровья населения.

2.2. Физиология репродуктивной системы

Основной функцией репродуктивной системы является воспроизводство, продолжение биологического вида. Ведущее место в регуляции функции репродуктивной системы принадлежит гипоталамо-гипофизарной системе, которая определяет состояние и функционирование всей эндокринной системы.

Знание основ нейроэндокринологии позволяет широко применять гормональные и нейротропные препараты при лечении нарушений функции репродуктивной системы центрального генеза, а также осуществлять профилактические меры с целью защиты репродуктивной системы от воздействия химиолучевого лечения

В яичнике женщины репродуктивного возраста фолликулы находятся на разных стадиях зрелости: примордиальные фолликулы, первичные преантральные фолликулы, вторичные преантральные фолликулы, антральные фолликулы и преовуляторный фолликул.

Рост фолликула от покоящегося примордиального до преовуляторного носит последовательный и непрерывный характер и занимает около 85 суток.

Установлено, что число растущих фолликулов зависит от возраста женщины. Так, в 24-25 лет число растущих фолликулов, покидающих примордиальный пул, составляет около 37 в день, в 34-35 лет – 11, а к 44-45 годам – только 2.

В регуляции функции репродуктивной системы основная роль принадлежит секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) гипоталамусом и регуляции синтеза и выделению гонадотропинов по механизмам отрицательной и положительной обратной связи.

К наиболее важным факторам, приводящим к нарушению репродуктивной системы, относятся нейроинфекции, тяжелые травмы и оперативные вмешательства, физические и психические перегрузки в период созревания репродуктивной системы (в пубертатном периоде), а также химиолучевое лечение злокачественных заболеваний.

2.3.Изменения в связи с химиотерапией

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ЯИЧНИКОВ

Наиболее чувствительны и подвержены цитотоксическому действию делящиеся клетки, находящиеся в митотическом цикле. Это повреждающее действие необратимо в яичниках, где число ооцитов ограничено и определено еще внутриутробно, к тому же эти клетки не могут регенерировать.

Исследования на животных показали, что и алкилирующие препараты, и радиотерапия разрушают примордиальные фолликулы яичника и степень их разрушения находится в прямой зависимости от дозы разрушающего фактора. Разрушение большого числа фолликулов немедленно приводит к нарушению функции яичника, к преждевременному истощению яичников или ранней менопаузе. Предполагается, что под воздействием химиотерапии фолликулы, вступившие в фазу роста или находящиеся в ранней фазе стимуляции гипофизом, подвергаются атрезии.

Цитотоксичность алкилирующих агентов связана с образованием внутри- и межмолекулярных поперечных сшивок ДНК–ДНК, которые изменяют матричные свойства ДНК в процессах репликации и транскрипции с последующим блоком митозов, несбалансированным ростом и гибелью клеток.

Таким образом, алкилирующие химиопрепараты повреждают в первую очередь клетки с активной репликацией ДНК, но не действуют на клетки, находящиеся в G0-фазе – фазе покоя. В результате атрезии фолликулов снижается секреция эстрадиола и ингибина В, что в свою очередь ведет к повышению концентрации вследствие отрицательной обратной связи. Повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) вызывает повышенное образование фолликулов и дальнейшую их гибель под воздействием химиопрепаратов.

В то время как механизм овариотоксического воздействия до сих пор не известен, показано, что риск преждевременного истощения яичников четко зависит от числа примордиальных фолликулов в яичнике и возраста женщины. Более того, сохранение менструальной функции после химиотерапии еще не означает, что яичники не повреждены. Частичная потеря резерва примордиальных фолликулов может привести к ранней менопаузе как к результату отсроченной реакции на лечение.

Таким образом, после противоопухолевого лечения необходима тщательная оценка гормональных и биофизических параметров яичника даже у женщин с нормальной менструальной функцией.

Степень повреждения яичников при проведении полихимиотерапии (ПХТ) зависит от многих факторов: возраст женщины, протокол лечения (вид программы ПХТ, доза химиопрепаратов и лучевой терапии при облучении пахово-подвздошных областей), а также вид злокачественного заболевания.

В зависимости от механизма действия химиопрепараты делятся на 5 классов. Различные классы химиопрепаратов, а также их суммарная доза по-разному влияют на функцию яичников.

В зависимости от вида онкологического заболевания используются различные программы ПХТ, которые по-разному влияют на функцию яичников. Так, после проведения ПХТ по поводу острого миелобластного лейкоза нарушенифункции яичников наблюдается всего в 15% случаев, неходжкинской лимфомы – в 32%, лимфомы Ходжкина – в 45% и рака молочной железы – в 50% случаев

В связи с повреждающим действием химиотерапии и лучевого лечения на репродуктивную систему возникает преждевременная яичниковая недостаточность: дисфункция, аменорея, а также синдром гиперторможения яичников. Торможение гормональной функции яичников применяют и с терапевтической целью, используя аналоги ГРГ (золадекс, гозерилин, бусерилин). В клинической картине преждевременной яичниковой недостаточности преобладают вегетативно-сосудистые нарушения (73%) – приливы, потливость, тахикардия, аритмия, боли в сердце, гипертонические кризы, а также обменно-эндокринные (15%) – ожирение, гиперлипидемия, гипергликемия и психоэмоциональные нарушения (12%) – раздражительность, плаксивость, плохой сон, ослабление концентрации внимания, агрессивно-депрессивные состояния.

Изменения гормонального гомеостаза вследствие преждевременной яичниковой недостаточности обуславливают выраженные метаболические нарушения: изменение липидного профиля крови приводит к атеросклерозу и сердечно-сосудистым заболеваниям. Активация прокоагулянтного звена гемостаза способствует развитию тромбоэмболических осложнений и нарушению микроциркуляции. Наиболее поздним проявлением метаболических нарушений является остеопороз. Обменно-эндокринные нарушения вследствие дефицита эстрогена (урогенитальные атрофические процессы, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз и остеопороз) свидетельствуют о важной биологической роли яичников в любом возрасте женщины

3.Современные возможности сохранения фертильности женщин

3.1. Общие положения

По мере того как продолжают увеличиваться показатели выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями крови, защита от ятрогенного бесплодия, вызванного химиотерапией, приобретает свою актуальность .

Фолликулы уничтожаются цитотоксическими препаратами, наступает преждевременная яичниковая недостаточность. Когда число первичных фолликулов сокращается до минимума, наблюдается необратимое повреждение яичников. Преждевременное нарушение функции яичников является распространенным последствием химиотерапии и лучевой терапии. Несмотря на то что повреждения, индуцированные цитотоксическими препаратами, являются обратимыми во многих тканях организма, состоящих из быстро делящихся клеток (таких как костный мозг и желудочно-кишечный тракт), в яичниках эти повреждения часто становятся необратимыми, так как пул зародышевых (герменативных) клеток ограничен с момента внутриутробной жизни.

В настоящее время обсуждаются различные терапевтические методы защиты яичников во время проведения химиотерапии. Они включают в себя фармакологические методы, такие как снижение секреции гонадотропинов и, соответственно, цикличности функции яичников при помощи антагонистов или оральных контрацептивов, агонистов ГРГ, а также криоконсервацию ооцитов, эмбрионов или ткани яичника.

3.2. Половые стероидные гормоны

При проведении химиотерапии для защиты яичников назначаются в непрерывном режиме в течение всего периода проведения химиотерапии гормональные препараты, подавляющие овуляцию (КОК – низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы) – регулон, новинет, марвелон и др.

В 1981 г. R.M. Chapman и S.B. Sutcliffe показали, что использование комбинаций 50 мг этинилэстрадиола и 2.5 мг норэтистеронефцетата или 250-500 мг левонордестрела позволяет сохранить функцию яичников во время химиотерапии MVPP. Помимо этого, при биопсии яичников до и после химиотерапии выявили, что число первичных фолликулов не снижается, если принимать гормональные препараты во время проведения химиотерапии. Хотя в это исследование было включено всего несколько женщин, оно до настоящего времени остается единственной клинической работой, в которой гистологическое изучение ткани яичников было выполнено до и после химиотерапии.

Механизм действия КОК реализуется через блокаду эстрогеновых и прогестероновых рецепторов клеток органов-мишеней репродуктивной системы.

Следствием этого являются:

- торможение овуляции за счет снижения синтеза и выброса лютеинизирующего и фолликулстимулирующего гормонов, что тормозит рост и созревание доминантного фолликула в яичнике;
- так называемая железистая регрессия – подавление процесса пролиферации и формирования секреторного эндометрия.

В эндометрии происходят децидуоподобные изменения, переходящие в атрофические, при которых невозможна имплантация; изменение структуры цервикальной слизи –

повышается ее вязкость, что затрудняет прохождение сперматозоидов в матку; торможение сократительной активности маточных труб.

Побочные эффекты КОК – тошнота, болезненное нагрубание молочных желез, межменструальные кровянистые выделения (обычно прекращаются на втором месяце приема КОК), утомляемость, увеличение массы тела, повышение аппетита, снижение либидо – проходят после отмены препарата. На фоне приема КОК возможны зуд, жжение, бели, которые эффективно купируются вагинальным введением тержинана .

Абсолютными противопоказаниями для КОК являются тромбофлебит, тромбоэмболия, сосудистые заболевания мозга в анамнезе, нарушение функции печени, маточные кровотечения неустановленного генеза . Относительные противопоказания: мигрени, диабет, желтуха во время предыдущих беременностей, желчнокаменная болезнь, холецистит с частыми обострениями, гипертоническая болезнь (развившаяся в возрасте до 35 лет), эпилепсия, миома матки размерами более 6-7 нед. беременности, язвенный колит.

3.3.Аналоги ГРГ

Blumenfeld представил данные об эффективной защите яичников аналогами ГРГ во время химиотерапии у молодых женщин . ГРГ синтезируется и выделяется гипоталамусом в пульсовом режиме (1 раз в 90 мин). Он поступает в гипофиз, индуцируя синтез гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующих гормонов). Гонадотропины, в свою очередь, стимулируют секрецию половых стероидов в гонадах (эстрогенов и прогестерона).

В процессе регуляции участвует гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система.

Непрерывное воздействие аналогов ГРГ на рецепторный аппарат гипофиза приводит к связыванию большей части рецепторов и, соответственно, к пиковому выбросу гонадотропинов.

При дальнейшей стимуляции к 7-14-му дню применения аналогов ГРГ происходит исчезновение рецепторов ГРГ, которые не успевают ресинтезироваться, что приводит к длительной блокаде синтеза гонадотропинов в гипофизе и, соответственно, половых стероидов. Эта блокада является обратимой и после отмены аналогов ГРГ полностью восстанавливается чувствительность аденогипофиза к гипоталамической стимуляции. Подобно ГРГ, синтетические аналоги в I фазе своего действия стимулируют синтез гонадотропинов в гипофизе. Однако при многократном введении синтетические ГРГ вызывают противоположный эффект – ингибирование секреции гонадотропинов и блокаду гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, вследствие чего уровень половых стероидов снижается до постменопаузальных значений.

После подкожного введения постепенное высвобождение препарата обеспечивает постоянную концентрацию действующего вещества в крови в течение 28 дней – надежное снижение синтеза эстрогенов до постменопаузальных значений.

3.4. Криоконсервация эмбрионов

Криоконсервация эмбриона/эмбрионов после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с последующей отсрочкой реализации фертильности – метод, широко используемый в клинической практике и достаточно эффективный. Показатель выживаемости эмбрионов после размораживания составляет в среднем 70%, а частота наступления беременности достигает 60%.

Очевидно, такой способ сохранения генетического материала можно считать практически идеальным для женщин репродуктивного возраста с угрозой потери функции яичников. В норме у женщины в течение одного менструального цикла созревает 1 яйцеклетка, и теоретически после ее забора и оплодотворения можно криоконсервировать 1 эмбрион. Однако потери на всех этапах этой процедуры неизбежны и достаточно велики – до 50%. В связи с этим специалисты прибегают к так называемой контролируемой гиперстимуляции яичников, целью которой является получение большего (от 5 до 10 и более) числа ооцитов, их оплодотворения и последующей криоконсервации нескольких эмбрионов.

Таким образом, создается определенный запас, обеспечивающий эффективность дальнейших мероприятий. Стимуляция яичников приводит к значительному повышению уровней половых стероидов по сравнению с нормой, что нежелательно для гормонзависимых опухолей, таких как рак молочной железы или гинекологический рак. В связи с этим специалисты разрабатывают различные протоколы стимуляции, способные совместить как эффективность, так и безопасность лечения. По последним данным, стимуляцию овуляции рекомендуется начинать за 3 дня до начала менструации. Такая стимуляция считается идеальной для женщин с гормончувствительными опухолями.

Криоконсервация эмбрионов невозможна у пациенток, не достигших половой зрелости, и в тех случаях, когда у женщины нет партнера и она отказывается от применения спермы донора. В последней ситуации прибегают к криоконсервации ооцита/ооцитов.

3.5. Криоконсервация ооцитов

У женщин, не имеющих партнера, замораживание зрелых или незрелых ооцитов может оказаться единственной практической возможностью иметь в будущем собственного ребенка. До недавнего времени этот метод считался экспериментальным, в силу того, что ооциты плохо поддавались заморозке, а во время размораживания происходили большие потери. Однако совершенствование методик криоконсервации и накопление опыта позволили сегодня считать эту методику не экспериментальной, а клинической. Так, имеются сообщения о рождении более 900 детей после криоконсервации ооцитов. При этом авторы не регистрировали значимых различий в состоянии здоровья этих детей по сравнению с детьми, зачатыми естественным способом.

Обсуждаются вопросы способа криоконсервации ооцитов, сравниваются результаты медленного и быстрого (витрификация) замораживания. Большинство исследователей склонны считать, что витрификация сопровождается лучшими клиническими

результатами, чем медленное замораживание. Перспективным может быть замораживание незрелых ооцитов, с последующим размораживанием и дозреванием *in vitro*.

Недостатком этого метода является низкая частота наступления беременности. Кроме того, ряд специалистов высказывает опасения в отношении состояния здоровья рожденных детей.

Вместе с тем этот метод имеет и ряд преимуществ: нет необходимости в использовании стимуляции яичников, незрелые ооциты менее подвержены травме при замораживании и размораживании, R.Ch. Chisen сообщили о первом случае рождения живого здорового ребенка после получения незрелых ооцитов и их дозревания *in vitro* и последующей криоконсервации методом витрификации. Сохранение ооцитов на всех стадиях развития станет общепринятым клиническим методом, что, по мнению всех специалистов, будет особенно ценно для женщин с угрозой потери функции яичников.

Поэтому в связи с полученными данными о повышении эффективности данной процедуры Американское общество по репродуктивной медицине больше не рассматривает этот метод как экспериментальный.

3.6. Криоконсервация ткани яичников

Криоконсервация ткани яичников является многообещающим экспериментальным методом, позволяющим сохранить большое число примордиальных и первичных фолликулов и выполнить забор ткани в любую фазу менструального цикла так скоро, как это необходимо. Кроме того, это единственный метод, позволяющий сохранять генетический материал у страдающих онкологическими заболеваниями детей.

В последнее время в литературе появились публикации, посвященные расширению показаний к криоконсервации ткани яичников как экспериментального метода сохранения репродуктивного потенциала. Предлагается использовать этот метод у пациенток с неонкологическими болезнями крови, требующими трансплантации костного мозга, например талассемией, больных с аутоиммунными заболеваниями, требующими лечения цитостатическими препаратами, наследственным синдромом преждевременного истощения функции яичников, доброкачественными гинекологическими заболеваниями, требующими резекции яичников или овариэктомии. По данным Demeestere и соавт., доля таких пациенток в структуре женщин, желающих сохранить генетический материал, для того чтобы иметь в будущем возможность реализовать свою репродуктивную функцию, достигает 20%.

Обсуждаются перспективы использования данного метода у здоровых женщин, сознательно по профессиональным или личным причинам откладывающих рождение детей на более поздний возраст. Отсутствуют причины, чтобы отказать здоровой фертильной женщине, не имеющей возможности в ближайшее время родить ребенка, в сохранении генетического материала и его использовании в будущем, если достижение беременности в спонтанном цикле будет затруднено. Тем не менее любая женщина, обращающаяся к специалисту с этой целью, должна хорошо понимать, что пока процедура носит экспериментальный характер и отсутствуют точные гарантии, что полученный материал позволит в будущем обязательно реализовать репродуктивную функцию.

Несмотря на то что протоколы криоконсервации ткани яичников в настоящее время разработаны хорошо, основные сложности метода связаны с практической стороной использования криоконсервированной ткани яичников для восстановления женской репродуктивной функции. В настоящее время единственными методами, позволяющими восстановить фертильность у этих пациенток, является орто- или гетеротопическая трансплантация криоконсервированной ткани яичников.

Определенные перспективы связывают с экспериментальным методом выращивания фолликулов из отдельных участков криоконсервированной ткани яичника *in vitro*. Ортотопическая трансплантация (в брюшину *fossa ovarica* и/или на поверхность противоположного яичника) создает доказанную возможность восстановления естественной фертильности и обеспечивает развитие фолликулов в более благоприятных естественных условиях, однако операция трансплантации в этом случае оказывается инвазивной, а объем трансплантата ограничивается размерами яичника.

Гетеротопическая трансплантация фрагментов яичниковой ткани (под кожу передней брюшной стенки или предплечья) не связана с ограничениями количества пересаживаемых фрагментов ткани, относительно проста, позволяет легко осуществлять мониторинг развития фолликулов и производить их пункцию, однако в этом случае реализация репродуктивной функции возможна лишь с использованием программ вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ), а вклад тканевого микроокружения в потенциал развития ооцита неизвестен.

На сегодняшний день в доступной литературе представлены случаи успешной трансплантации криоконсервированной или свежей ткани яичников, приведшей к восстановлению менструального цикла на несколько месяцев практически у всех пациенток.

Несмотря на эти многообещающие результаты, успех процедуры ограничивается рядом факторов. В связи с тем, что трансплантация фрагментов коркового вещества яичников производится без создания сосудистых анастомозов, серьезные препятствия для восстановления репродуктивной функции создает ишемическая травма трансплантата в период его реваскуляризации. Из-за ишемии ткани овариальный резерв сокращается, а срок жизни трансплантата уменьшается, из-за чего восстановление репродуктивной функции затруднено. Обсуждаются возможности применения веществ с антиоксидантными свойствами, например витамина Е, аскорбиновой кислоты, маннитола, во время забора фрагментов ткани яичника для уменьшения степени ишемического повреждения коркового вещества, однако большинство этих исследований носит экспериментальный характер и проводилось на лабораторных животных.

К сожалению, эффективность этого перспективного метода в настоящее время невелика, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области. Основные сложности связаны с резким сокращением овариального резерва трансплантата после его пересадки без создания сосудистого анастомоза, что ограничивает период жизни яичниковой ткани и оказывает влияние на гормональный фон в организме женщины после операции.

Предпринимаются различные попытки повысить жизнеспособность трансплантата, однако большинство изученных на сегодняшний день экзогенных факторов

неэффективны или не могут использоваться у человека. Важную роль в обеспечении реваскуляризации, дальнейшем росте и развитии фолликулов и качестве ооцитов играет выбор места трансплантации. Результаты исследований на животных и у человека показывают, что гетеротопическая трансплантация сопровождается худшими результатами, чем ортотопическая, однако перспектива одновременной пересадки яичниковой ткани в несколько точек остается предметом изучения. Дальнейшие перспективы метода связывают с внедрением в лабораторную практику новых трехмерных систем для культивирования, воссоздающих естественные условия, в которых из криоконсервированных фрагментов ткани яичника можно будет выращивать фолликулы человека *in vitro*.

3.7. Ингибиторы апоптоза

Торможение пусковых механизмов апоптоза потенциально способно остановить этот процесс и защитить пациентку от преждевременной недостаточности яичников. Сфингозин-1-фосфат можно считать примером ингибитора апоптоза. Церамид – это сфинголипид, который считается «сигнальным знаком запуска» апоптоза в ответ на стресс.

Если будут идентифицированы молекулярные и генетические механизмы гибели зародышевых клеток под воздействием химиопрепаратов, ингибиторы апоптоза могут сыграть не последнюю роль в предупреждении потери ооцитов.

4. Современные возможности сохранения репродуктивной функции у мужчин

4.1. Криоконсервация спермы

Криоконсервация спермы с последующим созданием банка спермы — наиболее распространенный способ сохранения фертильности после лечения рака. Она показывает хорошие результаты и дает шанс на наступление успешной беременности. Больных, у которых диагностирован рак, считают неподходящими кандидатами на криоконсервацию спермы, поскольку заболевание может приводить к низкому качеству спермы и неустойчивости ее к замораживанию. Впрочем снижение качества спермы после криоконсервации/размораживания у больных раком аналогично тому же процессу у здоровых доноров.

Для криоконсервации спермы важен выбор времени. Необходимо осуществить забор спермы для криоконсервации перед химио- или лучевой терапией. Если лечение уже проведено, под его воздействием в сперматозоидах вполне могли произойти изменения хромосомной структуры, способные вызывать мутации. В свете изложенного разумно рекомендовать использование контрацепции во время химиотерапии и в течение 6 мес после ее окончания.

4.2. Выбор цитостатических схем лечения у мужчин для сохранения репродуктивной функции.

Для больных репродуктивного возраста необходимо подбирать химиотерапевтические препараты, имеющие максимальный терапевтический эффект при минимальной токсичности. В этом контексте важен выбор как типа, так и дозы химиотерапевтических препаратов. Вероятно, лучшая комбинация с минимальным токсическим эффектом на сперматогенез — схема НОВП [новантрон (митоксантрон), винкристин, винбластин, преднизон]. Есть сообщения о том, что сперматогенез восстанавливался быстро (в течение 3-4 мес) после получения этой комплексной химиотерапии, несмотря на ее отрицательное воздействие на сперматогенез. Такое быстрое восстановление обусловлено тем, что химиотерапия повреждает, но не разрушает стволовые клетки.

Схема МОПП [мехлоретамин, винкристин, прокарбазин и преднизон] оказывает наиболее пагубное влияние на сперматогенез, поэтому желательно по возможности ее избегать. Есть сообщения о том, что схема МОПП надолго ослабляла сперматогенез у пациентов, больных раком, и приводила к постоянной азооспермии в течение, по меньшей мере, 14 мес после завершения лечения у взрослых.

Точно так же схема ХлВПП (хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин и преднизолон) может приводить к необратимому повреждению зародышевого эпителия. У больных, получивших лечение по схеме ХлВПП, сохранялось повышенное содержание ФСГ в течение 17 лет после окончания терапии.

Дозы цитотоксических препаратов также играют важную роль в определении судьбы сперматогенеза после терапии. Приблизительно у 70% пациентов, получавших дозы меньше 7,5 г/м² циклофосфамида, восстанавливался сперматогенез, только у 10%, когда доза превышала 7,5 г/м².

4.3. Забор ткани яичек для сохранения репродуктивной функции мужчин

Ткани яичек, которые отбирают для криоконсервации перед терапией рака, — предмет интенсивного исследования. Разработка более успешного метода трансплантации тестикулярных стволовых клеток, подвергшихся замораживанию/размораживанию, принесет огромную пользу многим больным, получающим лечение, которое приводит к стерилизации, особенно мальчикам препубертатного возраста, больным раком с детства, поскольку у них не будет активного сперматогенеза и криоконсервация спермы не будет иметь смысла. Размороженную ткань можно впоследствии использовать для производства потомства двумя различными способами: путем трансплантации зародышевой клетки или созревания стволовых клеток *in vitro*. Трансплантация зародышевой клетки включает реимплантацию сохраненных зародышевых клеток в собственные яички пациента с целью восстановления естественной фертильности. Созревание *in vitro* сохраненных стволовых клеток можно позже использовать, чтобы достичь оплодотворения с помощью ЭКО.

5. Вывод

Утрата фертильности у женщин — тяжелое осложнение противоопухолевой терапии. С клинической точки зрения, гонадотоксичные препараты, используемые при лечении онкологических заболеваний, являются наиболее частыми причинами патологической и ятрогенной утраты фертильности у женщин. Для сохранения фертильности у женщин моложе 40 лет и девушек можно использовать несколько общепринятых и экспериментальных методов. Важный фактор, определяющий успешную реализацию стратегий сохранения фертильности — направление пациенток онкологами в центры репродуктивной медицины до начала химио- и лучевой терапии. В практике онкофертильности по всему миру приходится сталкиваться с рядом медицинских, экономических, социальных и правовых барьеров. Для преодоления этих препятствий необходимы эффективные решения, направленные на распространение осведомленности и стимуляцию взаимодействий между пациентами, онкологами и гинекологами. Изучение существующих препятствий может помочь медицинским работникам оказывать более эффективную помощь. Женщинам, которым планируется проведение гонадотоксичной терапии, врачи должны предлагать возможность сохранения фертильности с адекватным консультированием, включающим мультидисциплинарное обсуждение, в том числе мнение специалиста в области фертильности. При консультировании по вопросам сохранения фертильности должны освещаться как стандартные, так и экспериментальные варианты с указанием их эффективности и безопасности, с учетом характеристик и потребностей пациентки, в том числе возможности отсроченного начала терапии.

Важно понимать, что и мужчины и женщины, проходящие курсы химиотерапии, могут лишиться репродуктивной функции. Каждый день происходит развитие фармакологических препаратов, для снижения их побочных эффектов для достижения эффективности лечения. Всегда следует думать о том, какие препараты будут лучше для определенных слоев населения. Если же выхода из ситуации нет, то необходимо ознакомить пациентов с методами сохранения репродуктивной функции, дать им выбор и возможность быть здоровыми.

6. Список литературы

1. Вартанян Э.В., Доброхотова Ю.Э., Девятова Е.А., Цатурова К.А. Сохранение женской фертильности при онкологических заболеваниях. Проблемы репродукции. 2020
 2. Massarotti C, Scaruffi P, Lambertini M, Remorgida V, Del Mastro L, Anserini P. State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: a critical review of the literature. Cancer Treatment Reviews. 2017
 3. Alvares RM, Ramanathan P. Fertility Preservation in Female Oncology Patients: The Influence of the Type of Cancer on Ovarian . Stimulation Response. Human Reproduction. 2018
 4. Гарин А.М. Вклад лекарственной терапии в повышение общей выживаемости онкологических больных. Материалы IX Российского онкологического конгресса. М., 2005. с. 22–4.
 5. Salama M, Woodruff TK. Anticancer Treatments and Female Fertility: Clinical Concerns and Role of Oncologists in Oncofertility Practice. Expert Review of Anticancer Therapy. 2017
-