

## БИОЛОГИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ И МЕДИЦИНА

УДК 618.179

**Кокаева Лиана Элгуджаевна\*, Троицкая Евгения Борисовна\***

\*ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

### ПУТИ СОХРАНЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

*В обзоре литературы с современной точки зрения представлена информация о влиянии химиотерапии на овариальный резерв и репродуктивное здоровье в целом и способы минимизации отдаленных побочных эффектов у пациенток с лимфомами при проведении специфического лечения.*

*Ключевые слова: лимфома Ходжкина, овариальный резерв, цитостатическая терапия, репродуктивное здоровье, протективная терапия.*

**Kokaeva Liana Elgudgaevna\*, Troik Evgeniya Borisovna\***

\*Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

### WAYS TO PRESERVE OVARIAN RESERVE IN WOMEN DURING CYTOSTATIC THERAPY OF MALIGNANT LYMPHOMAS

*In a review of the literature from the modern point of view, the effect of chemotherapy on women's reproductive health and ways to minimize long-term side effects of the specific treatment of lymphomas.*

*Key words: Hodgkin's lymphoma, ovarian reserve, cytostatic therapy, reproductive function, protective therapy.*

В структуре общей онкологической заболеваемости на долю лимфомы Ходжкина (ЛХ) приходится 0,5 %, который составляет 16,8 % от всех гемобластозов при заболеваемости 0,9–3,1 на 100 тыс. населения (3, 5, 6). Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,3 случая на 100 000 населения, первый пик приходится на репродуктивный возраст (15–35 лет) (рис. 1) (9).

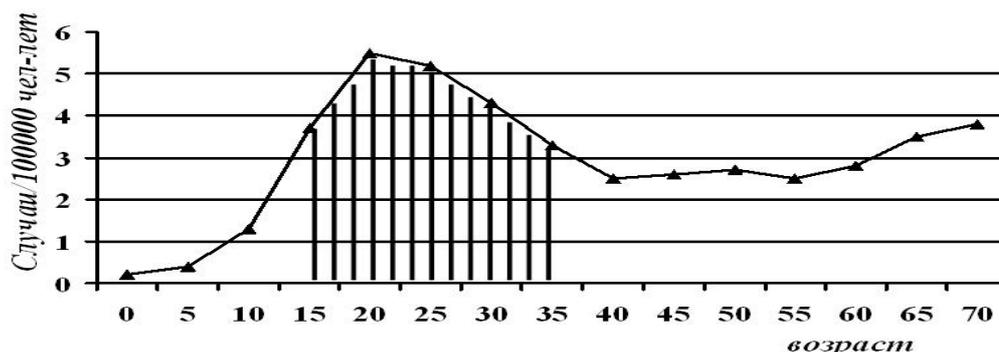


Рис. 1. Взаимосвязь возраста и частоты возникновения лимфомы Ходжкина у женщин (цит. по Е.А. Деминой, 2004)

Ещё в середине прошлого века ЛХ считали смертельным заболеванием, однако развитие новых направлений в терапии опухолевого процесса привело к повышению показателей излеченности ЛХ.

Однако противоопухолевая терапия отличается большой токсичностью и агрессивностью, оказывая воздействие как на опухолевые, так и на здоровые ткани. Повреждения, индуцированные цитотоксическими препаратами, являются обратимыми во многих тканях организма, состоящих из быстро делящихся клеток (таких как костный мозг и желудочно-кишечный тракт). Однако в яичниках эти повреждения часто становятся необратимыми, так как пул зародышевых клеток ограничен с момента внутриутробной жизни (7, 13).

В этой связи необходимо отличать понятие фолликулярного запаса, который включает в себя только число фолликулов, от понятия овариального резерва (ОР), отражающего количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и их функциональное состояние (7).

Критериями оценки овариального резерва являются: гормональные маркеры (базальная концентрация антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е2), лютеинизирующего гормона), ультразвуковые показатели (объем яичников, число антральных фолликулов и стромальный кровоток), и, конечно, клинические данные (возраст, особенности соматического и репродуктивного анамнеза (операции на яичниках, менструальная функция, гинекологические и соматические заболевания), факторы внешней среды и др.) (17).

С возрастом снижение числа фолликулов сопровождается одновременным снижением секреции ингибина В и повышением секреции ФСГ в фолликулиновую и позднюю лютеиновую фазы цикла, что, в свою очередь, приводит к преждевременному началу развития фолликула, укорочению фолликулиновой фазы цикла, сопровождающемуся ранним повышением уровня эстрадиола (8).

По сравнению с концентрацией ФСГ уровень ингибина В демонстрирует значительно меньшую вариабельность от цикла к циклу. Последнее объясняется тем, что ингибин В продуцируется гранулезными клетками развивающихся фолликулов, в связи с чем этот показатель в большей мере отражает величину пула ооцитов и является более ранним маркером ОР в отличие от ФСГ, который чувствителен к колебаниям яичниковых гормонов и не может предсказывать время наступления менопаузы (8). Результаты недавних исследований показали, что женщины с низкой концентрацией ингибина В на 3-й день цикла (< 45 пг/мл) имеют более слабую реакцию на стимуляцию овуляции и меньшую вероятность наступления беременности (8). Измерение уровня ФСГ (на 2–4 день цикла) и эстрадиола (менее надежный предиктор) можно отнести скорее к разряду специфических, чем чувствительных, т. к. «нормальные» результаты не позволяют исключить сниженный овариальный резерв (8).

Измерение объема яичников и подсчет числа антральных фолликулов с помощью УЗИ также применяют в качестве скринингового теста ОР. Сниженный овариальный объем и низкое количество антральных фолликулов являются показателями овариального старения, которые могут наблюдаться до повышения концентрации ФСГ (8).

Современные исследования показали, что АМГ является перспективным маркером овариального резерва, в отличие от других эндокринных показателей. Гормон продуцируется непосредственно гранулезными клетками фолликулов, коррелирует с числом антральных фолликулов, оставшихся в яичниках (женщины с низкими уровнями АМГ имеют меньшее число антральных фолликулов, и наоборот), и не меняется в течение менструального цикла (4, 17); не зависит от приема лекарственных средств, например, агНРГ или оральных контрацептивов.

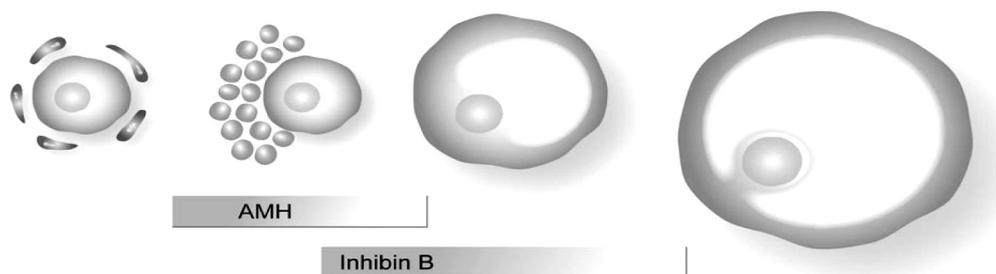


Рис 2. Изменения продукции гормонов фолликулами в процессе роста от примордиального до преовуляторного; более темная часть линии отражает максимальный уровень продукции гормона. АМН – антимюллеров гормон (The effects of cancer treatment on reproductive functions. Guidance on management. Report of a Working Party, November 2007, p. 3)

Fancin R. и соавт. (2003) установили, что уровень АМГ в большей степени коррелирует с числом антральных фолликулов, чем другие гормональные маркеры овариального резерва (17). Вероятнее всего, это обусловлено различной регуляцией синтеза АМГ, ингибина В, Е2 и ФСГ. В пользу данного факта говорит то, что АМГ секретируется преантральными фолликулами, рост которых не зависит от уровня ФСГ, поэтому он является более независимым и надежным показателем ОР, чем ингибин В и Е2.

Средний уровень АМГ у женщин репродуктивного возраста составляет 2,0 нг/мл и продолжает снижаться вплоть до менопаузы, когда не поддается обнаружению иммунологическим методом ( $< 0,025$  нг/мл). Уровень АМГ – 1,0 нг/мл – это установленный показатель сниженного овариального резерва, особенно в сочетании с низким количеством антральных фолликулов ( $< 8-10$  в одном эхосрезе) (8).

Bath L. и соавт. (2003) показали, что у больных репродуктивного возраста, перенесших лучевую и химиотерапию в детстве, уровень АМГ значительно снижен, а базальный уровень ФСГ повышен (12). Van Beek RD et al. (2007) установили, что АМГ является лучшим показателем сохранности овариального резерва, чем базальные уровни ФСГ и ингибина В у пациенток, прошедших химиотерапию по поводу лимфомы Ходжкина. Более того, АМГ – это наиболее значимый маркер возникновения преждевременного выключения функции яичников после лечения лимфомы Ходжкина (19).

Женщины с низким ОР являются «кандидатами» на преждевременное истощение яичников в дальнейшем с развитием осложнений, связанных с дефицитом эстрогенов.

Воздействие полихимиотерапии (ПХТ) на функцию яичников зависит от следующих факторов: возраста пациентки, выбранного препарата, а также от его дозы. Так, у пациенток старше 35 лет ПХТ при лечении лимфомы Ходжкина обычно приводит к стойкому нарушению менструальной функции, а у 38–57 % женщин наступает менопауза (14).

Наиболее токсичными для гонад являются алкилирующие (циклофосфан, мустарген, хлорбутин) и метилирующие (натулан) препараты (4), которые в первую очередь повреждают клетки с активной репликацией ДНК и/или РНК, но не действуют на клетки, находящиеся в фазе  $G_0$  – фазе покоя. Это значит, что под действием алкилирующих агентов и лучевой терапии все первичные фолликулы будут повреждены, т. к. при выходе ооцита первичного фолликула из фазы покоя в них происходит репликация ДНК и/или РНК.

Подобные взаимосвязи отмечены и при применении лучевой терапии (ЛТ): облучение пахово-подвздошных областей в дозе более 40–50 Гр вызывает стойкую аменорею у 40 % женщин до 20 лет и у 90–95 % женщин в возрасте старше 35 лет. У молодых женщин аменорея длится от нескольких месяцев до 3 лет и становится необратимой у большинства пациенток старше 35 лет (18).

При использовании сочетания полихимиотерапии (особенно комбинаций с алкилирующими агентами) и ЛТ аменорея возникает в 80 % случаев у пациенток старше 25 лет и в 30 % случаев – у женщин моложе 25 лет. В связи с этими данными вопрос о разработке новых высокоэффективных, но менее токсичных схем лечения ЛХ остается актуальным (16).

Таким образом, в связи с установленным негативным влиянием специфического лечения на репродуктивный потенциал женщин молодого возраста необходима защита яичников во время всего периода лечения ЛХ.

С 80-х годов XX века женщинам репродуктивного возраста для защиты функции яичников на весь период цитостатической терапии рекомендовали применение средств, способствующих задержке развития фолликула в фазе покоя. В настоящее время обсуждаются различные терапевтические методы протективной терапии при проведении цитостатической терапии (ЦТ). Они включают в себя фармакологические методы, такие как снижение секреции гонадотропинов и, соответственно, цикличности функции яичников при помощи антагонистов или агонистов гонадотропин рилизинг гормона (аГнРГ) и комбинированных оральных контрацептивов (КОК), а также методы вспомогательных репродуктивных технологий (криоконсервация ооцитов, эмбрионов или ткани яичника), лапароскопическая оофоропексия (9).

Z. Blumenfeld и соавт. (13) предположили, что ингибирование гормонов гипофиза уменьшит скорость спермато- и оогенеза и тем самым защитит герминогенный эпителий от воздействия цитотоксической терапии.

В 1981 г. R. M. Chartman и S. B. Sutcliff (15) показали, что использование комбинаций 50 мг этинилэстрадиола и 2,5 мг норэтистерон ацетата или 250–500 мг левоноргестрела позволяет сохранить функцию яичников во время химиотерапии MVPP.

В РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с октября 1999 г. по март 2002 г. защиту яичников с использованием КОК проводили у 71 женщины с ЛХ I–IV стадии. Схемы лечения включали алкилирующие и метилирующие химиопрепараты в дозах, повреждающих функцию яичников. Эффект профилактики нарушения функции яичников с помощью КОК оценили у 42 женщин, которые закончили ПХТ и находились под наблюдением не менее 6 мес. после окончания терапии ЛХ. Возраст женщин колебался от 15 до 40 лет, 26 женщин были моложе 25 лет и 16 – старше. Регулярный МЦ из общего ко-

личества пациенток, получавших КОК с целью профилактики НМЦ, не восстановился у 8 (19 %) женщин (у двух женщин из младшей возрастной группы и у шести из старшей). По результатам исследований нарушение менструального цикла имело место в 2–3 раза реже у пациенток, получавших КОК для профилактики нарушения функции яичников, по сравнению с больными, которым такая профилактика не проводилась (9).

Перспективы сохранения фертильности у онкологических больных, несомненно, связаны с применением у них методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые широко используют во всем мире для преодоления бесплодия у пар, не имеющих онкологических заболеваний. Развитие этого направления в мире привело к обсуждению и созданию нового раздела медицины, объединившего усилия онкологов, репродуктологов, акушеров-гинекологов, – онкофертильности (20, 2). С помощью ВРТ возможны получение и криоконсервация ткани яичника, зрелых и незрелых ооцитов или эмбрионов, имеется положительный опыт такого лечения и в нашей стране (1). Также может быть выполнена оофоропексия для защиты от лучевой кастрации пациенток репродуктивного возраста при проведении лучевой терапии на область подвздошных лимфатических узлов, последняя впервые была предложена J. W. Baker и соавт. (11). В Российском научном центре рентгенорадиологии с января 1996 года В. П. Харченко и др. произвели 28 лапароскопических оофоропексий женщинам репродуктивного возраста (17–33 лет) с ЛХ. За период наблюдения (3–36 мес) восстановление менструации наблюдалось у 20 (71,4 %) женщин. При контроле показателей половых гормонов крови (ФСГ, ЛГ, E<sub>2</sub>) нормальное функционирование яичников отмечено у всех менструирующих женщин (10).

В России эти методики пока, к сожалению, не могут быть широко применены, так как злокачественные опухоли любой локализации, в том числе и в анамнезе, являются противопоказанием для проведения экстракорпорального оплодотворения (приказ МЗСР РФ №67 от 26.02.2003).

Однако мировой опыт и небольшой российский опыт диктует необходимость в настоящее время пересмотреть подход к применению методов ВРТ в России еще перед началом цитостатической терапии у больных с лимфомой Ходжкина, принимая во внимание высокую урабельность (85–95 %) заболевания.

#### **Заключение**

Обобщая литературные данные, можно констатировать, что успехи, достигнутые во второй половине XX века в лечении ЛХ, поставили перед онкологами новые задачи, такие как минимизация отдаленных осложнений, полноценная реабилитация пациенток и возможность сохранения репродуктивной функции. До настоящего времени сохранение репродуктивной функции у пациенток с ЛХ после химиолучевого лечения является актуальной и пока еще не до конца решенной проблемой, с которой сталкиваются как гематологи, так и акушеры-гинекологи. Однако до сих пор не решен вопрос о более эффективном и целесообразном методе протективной терапии для сохранения овариального резерва у пациенток с лимфомой Ходжкина, и работу в этом направлении ученым целесообразно продолжить.

#### **Литература**

1. Быстрова О. В., Диникина Ю. В., Тапильская Н. И. и др. Криоконсервация овариальной ткани у пациенток со злокачественными и доброкачественными новообразованиями органов репродуктивной системы // О.В. Быстрова // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. № 4. С. 63–69.
2. Быстрова О. В., Калугина А. С., Цыбатова Е.В. и др. Методы восстановления фертильности у онкологических больных // Практическая онкология. 2009. Т. 10. № 4. С. 245–253.
3. Вишневская Е. Е. Рак и беременность. Минск: Высшая шк., 2000. С. 200–320.
4. Демина Е. А., Махова Е.Е., Сусулева Н.А. и др. Возможности сохранения детородной функции у женщин с лимфомой Ходжкина // РМЖ. 2005. № 1. С. 26–28.
5. Демина Е. А. Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз). Современная терминология // Терапевтический архив. 2004. № 1 С. 69–73.
6. Имянитов Е. Н. Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкина // Практическая онкология. 2007. Т. 8. № 2. С. 53–56.
7. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Физиология репродуктивной системы // Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М., 2003. С. 6–26.
8. Определение овариального резерва у женщин старшего возраста с бесплодием: роль АМГ // (Электронный ресурс) Ассоциация гинекологов-эндокринологов России. Информационное письмо. 2011. № 8. URL: [http://gyn-endo.ru/files/info2011/info\\_2011\\_8.pdf](http://gyn-endo.ru/files/info2011/info_2011_8.pdf) (дата обращения: 19.03.2011).
9. Пылова И. В., Демина Е.А., Шмаков Р.Г. и др. Репродуктивная функция у пациенток с лимфомой Ходжкина и возможности ее сохранения // Онкогематология. 2006. № 1–2. С. 113–120.

10. Харченко В. П., Синев Ю. В., Сотников В. М. и др. Хирургическая и лапароскопическая оофоропексия в комплексном лечении лимфогранулематоза // Российский онкологический журнал. 2000. № 6. С. 11–14.
11. Baker J. W., Morgan R. L., Peckham M. J. et al. Preservation of ovarian function in patients requiring radiotherapy for para-aortic and pelvic Hodgkin's disease // Lancet. 1972. Vol. 1. P. 1307–1308.
12. Bath L. E., Wallace W. H., Shaw M. P. et al. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound // Hum Reprod. 2003. Vol. 18(11). P. 2368–2374.
13. Blumenfeld Z., Dann E., Avivi I. et al. Fertility for Hodgkin's disease // Annals of Oncology. 2002. Vol. 13 (Suppl. 1). P.138–147.
14. Bokemeyer C. et al. Long – term gonadal toxicity after therapy Hodgkin's and non – Hodgkin's lymphoma // Ann. Hemat. 1994. Vol. 68. P.105–110.
15. Chartman R. M., Sutcliffe S. B. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease // Blood. 1981. Vol. 58. С. 849–851.
16. De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A. Cancer: Principles and practice of Oncology // Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 6<sup>th</sup> ed/Eds. 2001. Vol. 2. Chapter 45.
17. Fancin R., Schonauer L. M. et al. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3 // Hum Reproduct. 2003. Vol. 18(2). С. 323–327.
18. Pavlidis N. A. Coexistence of pregnancy and malignancy // Oncologist. 2002. № 7. P. 279–287.
19. Van Beek R. D., van den Heuvel-Eibrink M. M., Laven J. S. et al. Anti-Mullerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood // J Clin Endocrinol Metab. 2007. V. 92(10). P. 3869–3874.
20. Woodruff T. Oncofertility: Fertility Preservation for Cancer Survivors. Chicago., 2007. 263 p.

УДК 544-971, 637.142

### **Стрижко Мария Николаевна\*, Галстян Арам Генрихович\***

*\*Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности Российской академии сельскохозяйственных наук, Москва*

## **АНАЛИЗ И СИСТЕМАТИЗАЦИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ САХАРОЗЕ ОСМОТИЧЕСКИ ДЕЯТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ<sup>1</sup>**

*В статье представлены разработанные классификации осмотически деятельных веществ по различным модификационным признакам (по их составу и свойствам для консервирования молочных продуктов) и классификация осмотически деятельных веществ различного происхождения с подслащивающими свойствами заменителей сахарозы.*

*Ключевые слова: углеводы, осмотически деятельные вещества, подсластители, термодинамические характеристики.*

### **Strizhko Maria Nikolaevna\*, Galstyan Aram Genrikhovich\***

*\*State scientific institution All-Russian scientific research institute of the dairy industry of the Russian academy of agricultural sciences, Moscow*

## **ANALYSIS AND SYSTEMATIZATION OF ALTERNATIVE OF SUCROSE OSMOTICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

*The article presents the classification of osmotically active substances on various modification characteristics developed by the author: their composition and properties for preservation of dairy products and the classification of osmotically active substances of different origin with sweetening properties sucrose substitutes.*

*Key words: carbohydrates, osmotically active substances, sweeteners, thermodynamic properties.*

В основе консервирования пищевых продуктов заложены принципы прекращения / замедления биологических и сопутствующих им биохимических процессов (1, 2) за счет использования различных технологических приемов. Термин консервирование (от лат. conservatio – *сохранение*) означает обра-

<sup>1</sup> Исследование проводится при поддержке гранта РФФИ № «12-08-31344».