

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ СОХРАНЕНИЯ

И.В. Пылова¹, Е.А. Демина¹, Р.Г. Шмаков², Е.Е. Перилова¹

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ²ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

REPRODUCTIVE FUNCTION IN FEMALES WITH HODGKIN'S LYMPHOMA AND POSSIBILITIES OF ITS PROTECTION.

I.V. Pylova¹, E.A. Demina¹, R.G. Shmakov², E.E. Perilova¹

¹N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow.

The impact of various Hodgkin's lymphoma treatment program on the female reproductive function is discussed. The current Russian and foreign literature on this problem is reviewed. Reproductive function was estimated in 247 females with Hodgkin's lymphoma before and after treatment. The irregular menstrual cycle in untreated group of the females with Hodgkin's lymphoma was significantly more frequent when B-symptoms were present ($p = 0.0004$). Radiotherapy without irradiation of inguinal and iliac areas did not induce amenorrhea irrespective of age, the number of fields and the cumulative local dose per field (as high as 50 Gy). Irradiation of inguinal and iliac areas induced amenorrhea in all females even when low doses (less than 30 Gy) were used. The ABVD treatment program did not result in steady-state ovarian tissue damage. The therapy schedules containing less than 8 g of cyclophosphamide were less toxic to ovarian tissue - amenorrhea occurred only in 10.5% of the women. Treatment by the schedules with doses of cyclophosphamide more than 8 g caused amenorrhea in 26.6% of the patients. A high correlation was found between the incidence of amenorrhea and the patient's age ($p = 0.0002$): in women above 25 years irreversible ovarian tissue damage was revealed in 48.4% of cases.

Key words: Hodgkin's lymphoma, pregnancy, amenorrhea, zoladex.

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) диагностируется у людей всех возрастных групп, включая новорожденных. Заболеваемость ЛХ в экономически развитых странах составляет 24 человека на 1 млн жителей, в России — 2,3 случая на 100 000 населения, что составляет 3500 первичных больных ежегодно.

За последние 50 лет в лечении ЛХ достигнуты успехи, доказавшие возможность излечения большинства больных. С 1970-х годов ЛХ признана потенциально излечимым заболеванием, а за последние 10 лет выживаемость больных ЛХ увеличилась на 11% [1]. С появлением новых более эффективных программ лечения число излечившихся больных возрастает. На сегодняшний день, по данным Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop, только в США, Канаде и Европе насчитывается более 300 000 излечившихся от этого заболевания и намного больше выздоровевших в остальных странах мира [2]. Согласно данным эпидемиологических исследований, в отличие от других гемобластозов пик заболеваемости ЛХ приходится на репродуктивный возраст [3]. Почти 50% из всех больных ЛХ составляют женщины, из них 81% — это пациентки в возрасте от 15 до 36 лет, поэтому с каждым годом увеличивается интерес к возможности сохранения у них детородной функции [4].

Без современной противоопухолевой терапии 5-летняя выживаемость при ЛХ не превышает 5%, причем в течение первого года погибает половина больных [5]. Использование М. Peters [6] принципов радикальной лучевой терапии, предложенных R. Gilbert [7] в 1920-х годах, и комбинированной химиотерапии по схеме МОРР (мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон), предложенной V. De Vita [8] в 1960-х годах, показало, что ЛХ является потенциально излечимым заболеванием.

Использование современных программ лечения позволяет достигнуть полной ремиссии у 85–90% больных в целом [9]. Десятилетняя выживаемость, по данным ведущих исследовательских центров мира, составляет 70–90% и более в зависимости от прогностической группы [10].

Успехи, достигнутые в лечении ЛХ, молодой возраст большей части пациентов, хороший прогноз на длительную жизнь и развитие у части из них тяжелых осложнений лечения заставили онкологов и врачей других специальностей обратить внимание на качество жизни (КЖ) больных. Наиболее актуальной проблема КЖ стала в последние десятилетия благодаря значительному увеличению числа излеченных больных молодого возраста [11].

Интерес к исследованию КЖ больных, излеченных от ЛХ, свидетельствует о принципиально новом этапе развития онкологии как науки, которая пытается осмыслить проблемы онкологического больного не только во время проведения лечения, но и после его окончания. Излеченные от ЛХ больные ведут активный образ жизни — учатся, вступают в брак и, конечно же, как и все здоровые люди, хотят иметь детей, что, к сожалению, не всегда оказывается возможным. Повышение КЖ больных ЛХ является столь же важной задачей, как и излечение от самого заболевания.

Репродуктивное здоровье населения 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. Таким образом, сохранение у пациенток с ЛХ беременности, а после лечения заболевания и репродуктивной функции — задача не только гинекологов,

но и онкологов. Однако восстановление фертильности у пациентов с ЛХ после химиолучевого лечения является актуальной и пока не решенной проблемой [12].

Физиология репродуктивной системы

Основной функцией репродуктивной системы является воспроизводство, т.е. 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 [13].

Фолликулогенез в яичниках. 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 сут.

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 [13].

Репродуктивная функция у пациенток с ЛХ

И у женщин, и у мужчин, заболевших ЛХ, репродуктивная функция страдает как вследствие самого заболевания, так и в результате лечения [14].

Реальная возможность выздоровления большого контингента молодых больных с ЛХ поставила перед врачами совершенно новую проблему: бесплодие как у мужчин, так и у женщин [5]. Оно является одним из наиболее частых отдаленных последствий специфической терапии ЛХ [15, 16]. У женщин моложе 25 лет, получивших в качестве первичного лечения стандартную полихимиотерапию (ПХТ) с включением алкилирующих препаратов, аменорея возникает в 28% случаев, у женщин старше 25 лет — в 86% и у пациенток старше 40 лет — почти в 100%. Такие закономерности отмечены и при использовании лучевой терапии: 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. Преждевременная яичниковая недостаточность длится от нескольких месяцев до 3 лет у молодых женщин или становится постоянной у большинства пациенток старше 35 лет [17, 18].

Известно, что быстро делящиеся клетки более чувствительны к цитотоксическим агентам (в первую очередь к алкилирующим препаратам), чем клетки в покое. Z. Blumenfeld и соавт. [5] предположили, что ингибирование гормонов гипофиза уменьшит скорость сперматогенеза и тем самым защитит герменогенный эпителий от химиотерапевтического воздействия. К сожалению, по данным литературы, у мужчин этого не удалось достигнуть [19]. У женщин предпринимаются различные попытки сохранения фертильности [20, 21]. Во время химиотерапии наблюдается ускоренная гибель фолликулов яичника, приводящая к первичному повреждению яичников и потере детородной функции. У молодых женщин утрата функции яичников влияет на КЖ, сексуальную сферу и репродуктивную функцию [9, 17].

Развитие первичного повреждения яичников при химиотерапии вызвано ускоренным уменьшением числа первичных фолликулов в яичнике. Как только фолликул входит в фазу развития, он обречен на овуляцию в течение определенного периода. Эту последовательность событий нельзя прервать или задержать в развитии. Предполагается, что под воздействием химиотерапии те фолликулы, которые уже вошли в фазу развития, или те, которые находятся в начальной фазе стимуляции, становятся атретическими (гибнут) [22, 23].

Механизм овариотоксического действия цитотоксических препаратов все еще до конца не выяснен, однако ясно, что риск развития первичного повреждения яичников при химиотерапии прямо зависит от количества первичных фолликулов, находящихся в яичнике и, следовательно, от возраста женщины [17, 24]. Риск развития первичного поражения яичников также зависит от кумулятивной дозы цитотоксических препаратов [9]. Описаны последствия воздействия на ткань яичников таких алкилирующих препаратов, как циклофосфамид, мустарген, лейкеран, прокарбазин, этопозид [17, 23]. При обследовании 84 пациенток с ЛХ и неходжкинскими лимфомами, которые получили 3 курса химиотерапии, оказалось, что у 30 (40,5%) женщин возникла преждевременная яичниковая недостаточность [25]. После терапии, состоящей из 6 циклов МОРР, только у 17 из 44 женщин продолжались регулярные менструации, а у 50% пациенток развилась стойкая аменорея [26].

Германская исследовательская группа по изучению ЛХ (German Hodgkin's Lymphoma Study Group — GHSG) провела клиническое исследование с 1994 по 1998 г. среди 3186 женщин со всеми стадиями ЛХ с целью анализа менструальной функции. Были установлены факторы, влияющие на развитие яичниковой недостаточности после лечения ЛХ: возраст на момент лечения, стадия заболевания, проведение химиотерапии и использование оральных контрацептивов во время лечения. Результаты этого исследования были дополнены в мае 2004 г. Из 405 женщин в возрасте до 40 лет у 89,6% менструальный цикл до начала лечения был регулярным. После проведения 8 курсов по схеме ВЕАСОРР эскалированный у 51,6% наблюдалась стойкая аменорея (период наблюдения 3,2 года). Следует отметить, что аменорея чаще наблюдалась у женщин, получивших 8 циклов ВЕАСОРР эскалированный, чем у тех, кто получал АВВД, СОРР/АВВД или стандартный ВЕАСОРР ($p=0,0068$). Более того, аменорея после терапии наиболее часто встречалась у больных ЛХ при прогрессировании заболевания ($p<0,0001$), у боль-

ных старше 30 лет ($p=0,0065$) и у женщин, которые не принимали оральные контрацептивы на фоне лечения ($p=0,0002$) [27, 28].

Такая же проблема возникает у женщин, которые получили лучевую терапию на пахово-подвздошные области, а иногда и при облучении забрюшинных лимфатических узлов. Повреждение яичников, по данным разных авторов, у женщин моложе 20 лет возникает при суммарной дозе циклофосфана 20–50 г, у женщин от 20 до 35 лет — при дозе циклофосфана 6–8 г, а в возрасте старше 45 лет достаточно 5 г. И в этом случае основными факторами риска являются кумулятивная доза и возраст больной [18].

В связи с этим возникла проблема защиты яичников от повреждающего воздействия химиопрепаратов [29].

При использовании сочетания химиотерапии, особенно комбинаций с алкилирующими агентами, и лучевого лечения у мужчин в 100% случаев возникает азооспермия, а аменорея возникает в 80% случаев у женщин старше 25 лет и в 30% — у женщин моложе 25 лет. Учитывая эти данные, вопрос о разработке новых высокоэффективных, но менее токсичных схем и программ лечения ЛХ остается актуальным [9, 30].

До настоящего времени как зарубежная, так и отечественная литература уделяет недостаточно внимания проблеме бесплодия у больных ЛХ. Сведения, нередко противоречивые, об объективном состоянии репродуктивной функции у обоих полов появились лишь в последние несколько лет.

Нарушения менструальной функции. 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 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 [13].

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 тромбозов, эмболических 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 [13].

Современные возможности сохранения фертильности

По мере того как продолжают увеличиваться показатели выживаемости пациентов с ЛХ, защита от ятрогенного бесплодия, вызванного химиотерапией, приобретает все большее значение [5].

Если фолликулы уничтожаются цитотоксическими препаратами, наступает преждевременная яичниковая недостаточность. Когда число первичных фолликулов сокращается до минимума, наблюдается необратимое повреждение яичников [5]. Преждевременное нарушение функции яичников является распространенным последствием химиотерапии и лучевой терапии (когда в зону облучения входят пахово-подвздошные области) [31, 32]. 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 [5, 33].

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 [5, 9, 23].

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. [9, 17, 29].

В 1981 г. R.M. Chapman и S.B. Sutcliffe [34] показали, что использование комбинаций 50 мг этинилэстрадиола и 2,5 мг норэтистерона ацетата или 250–500 мг левоноргестрела 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 были включены 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 фолликулостимулирующего 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 ме-

саяе 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 [13].

Абсолютными противопоказаниями для КОК являются тромбофлебит, тромбоэмболия, сосудистые заболевания мозга в анамнезе, нарушение функции печени, маточные кровотечения неустановленного генеза [13]. 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 [13].

Аналоги ГРГ. Z. Blumenfeld [35, 36] представил данные об эффективной защите яичников аналогами ГРГ во время химиотерапии у молодых женщин [35, 36]. 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.

В настоящее время GHSB проводит исследование, в котором анализируется эффективность аналогов ГРГ. В исследование включены женщины репродуктивного возраста (от 18 до 40 лет) неблагоприятной прогностической группы, которым проводится лечение по программе BEACOPP — 8 циклов. Пациенткам предлагают принимать КОК (микрогонон) ежедневно или аналоги ГРГ (гозерелин) ежемесячно на протяжении всей полихимиотерапии с последующим определением уровня фолликулостимулирующего гормона через 6 мес после окончания лечения. Исследование в настоящее время проводится Немецкой исследовательской группой SLE, результаты этих исследований планируется опубликовать в 2006 г. [23].

Криоконсервация ооцитов, эмбрионов и ткани яичников. Криоконсервация оплодотворенных ооцитов — процедура, которая широко используется при лечении бесплодия, однако она требует присутствия партнера (мужчины) [16, 37]. Криоконсервация неоплодотворенных ооцитов технически востребована, но на сегодняшний день процент успешного оплодотворения после размораживания низок. Кроме того, все эти процедуры имеют ограниченную эффективность из-за необходимости гормональной стимуляции и низкого числа ооцитов и эмбрионов, пригодных для криоконсервации и дальнейшей трансплантации [38, 39].

Первая криоконсервация ткани яичников была выполнена в начале 1950-х годов, когда D.M.V. Parrot [40] провел экспериментальную трансплантацию замороженной ткани яичников мыши.

В дальнейшем R.G. Gosden и соавт. [41] смогли доказать выживаемость фолликулов после криоконсервации, используя ту же экспериментальную модель. Разнообразные процедуры криоконсервации были использованы K. Oktay, O. Novatta и их коллегами [42]. В 2000 г. K. Oktay и соавт. [43] сообщили о росте фолликулов после подкожной трансплантации ткани яичников и в том же году опубликовали данные о первой ретрансплантации ткани яичника человека с развитием последующей овуляции. После данной трансплантации наблюдались спонтанное созревание фолликулов, восстановление эндокринного статуса [44].

Совсем недавно J. Donnez и соавт. [39] сообщили о первой беременности после ортотопической ретрансплантации криоконсервированной ткани яичника спустя 6 лет после окончания лечения ЛХ. В результате этого произошло рождение здорового ребенка. Хотя концепция криоконсервации ткани яичника с целью защиты детородной функции убедительна, существует ряд нерешенных проблем. Нельзя исключить вероятность наличия опухолевых клеток в биопсийном материале яичника и разрастания опухолевых клеток после ретрансплантации, что может привести к рецидиву заболевания [45].

Наиболее эффективной является криоконсервация оплодотворенной яйцеклетки или эмбриона после оплодотворения *in vitro* до начала химиотерапии. Однако эта альтернатива уместна для замужних женщин и почти не применима для юных и одиноких пациенток. Кроме того, для этой процедуры необходима гормональная стимуляция яичников, что предполагает отсроченное начало химиотерапии, а это часто невозможно при гематологических заболеваниях [19, 46]. В настоящее время имеются предварительные клинические результаты, свидетельствующие о возможности восстановления незрелой яйцеклетки из развивающегося антрального фолликула с целью оплодотворения *in vitro* при помощи инъекции спермы и последующей криоконсервации эмбриона. Этот метод более приемлем, так как не требуется отсрочки в начале проведения специфического лечения, стимуляции яичников и не возникает гиперэстрогенизма, что крайне неблагоприятно для пациенток с эстрогенчувствительными опухолями и аутоиммунными заболеваниями [5, 19].

Таким образом, с помощью криоконсервации ткани яичников или оплодотворенной яйцеклетки возможно сохранение детородной функции у пациенток с ЛХ [16].

Несмотря на использование современных методов защиты яичников на фоне химиотерапии, у части паци-

Таблица 1. СОД и менструальная функция в зависимости от объема лучевой терапии (n=26)

Показатель	«Мантия» (n=3)	Р Л Т	
		2 этапа (n=18)	3 этапа (n=5)
Возраст, годы	15–41	18–33	21–36
СОД на лимфатические узлы, Гр:			
выше диафрагмы	50	45	50
ниже диафрагмы	0	44	44
пахово-подвздошные	0	0	28
Менструальная функция после лечения, число больных (%):			
цикл сохранен	3(100)	18(100)	0
аменорея	0	0	5(100)

енток наступает преждевременная менопауза и детородная функция не может быть реализована [47].

Многосторонний анализ лечения большой группы больных ЛХ с позиций современных взглядов и объективная оценка не только объема обследования и лечения, но и состояния репродуктивной системы с целью уменьшения поздних осложнений лечения поможет как увеличить число излечившихся, так и повысить качество их жизни.

В РОНЦ оценка состояния репродуктивной функции до лечения и после его окончания была проведена у 247 женщин, больных ЛХ, у которых имелись сведения о менструальной функции. Все женщины обратились в РОНЦ в период с 1968 по 2005 г., медиана наблюдения составила 55 мес, разброс от 7 до 426 мес (35,5 года). Возраст пациенток составил от 14 до 44 лет, в возрасте до 25 лет было 147 (59,3%) женщин, старше 25 лет – 101 (40,7%) женщина, медиана возраста 24 года. У всех пациенток диагноз ЛХ верифицирован гистологически по биоптату лимфатического узла в патологоанатомическом отделении РОНЦ, всем больным было рекомендовано лечение в соответствии с программами терапии, принятыми в РОНЦ в период их обращения. Все больные были прослежены после окончания лечения не менее 6 мес. У всех больных женщин оценены эффективность первой программы лечения, ее непосредственные и поздние осложнения.

I клиническая стадия установлена у 13 (5,3%), II – у 172 (69,6%), III – у 30 (12,2%), IV – у 32 (12,9%) пациенток. Общее состояние больных оценивали по шкале ECOG-ВОЗ: статус 1–2 был у 240 (97,2%) женщин, 3–4 – у 7 (2,8%). Симптомы интоксикации отсутствовали у 156 (63,2%) женщин и были у 91 (36,8%) пациентки, из них повышение температуры выше 38°C отмечалось у 75 (30,4%), ночные профузные поты – у 50 (20,2%), снижение массы тела на 10% и более – у 39 (15,8%).

Повышение СОЭ до лечения отмечено у 81 (32,8%) больной. К началу лечения анемия ниже 10 г/дл имела у 52 (21,1%) пациенток, лейкоцитоз выше 104 выявлен у 90 (36,4%) больных.

В соответствии с критериями, предложенными GHSg, все 247 женщин были разделены на 3 прогностические группы в соответствии с объемом опухолевой массы: благоприятную, промежуточную, неблагоприятную. Благоприятную прогностическую группу составили 38 (15,4%) больных, промежуточную прогностическую группу – 78 (31,6%), неблагоприятную – 131 (53,0%).

Сведения о менструальной функции до начала лечения ЛХ имелись у 146 (58,9%) женщин, из них до начала лечения регулярность менструального цикла не была на-

рушена у 130 (89,0%; медиана возраста – 24 года), а у 16 (11,0%; медиана возраста – 23 года) менструальная функция была нарушена. Нерегулярный менструальный цикл до начала терапии ЛХ статистически значимо чаще наблюдался у женщин с наличием симптомов интоксикации ($p=0,004$). При проведении корреляционного анализа выявлена четкая зависимость регулярности менструального цикла до начала лечения ЛХ от наличия В-симптомов ($p=0,0004$): уменьшения массы тела более чем на 10% ($p=0,04$), повышения температуры тела выше 38°C ($p=0,003$) и наличия профузных потов ($p=0,002$), а также от числа симптомов интоксикации ($p=0,04$). Нарушение менструальной функции до начала лечения коррелировало с анемией ($p=0,009$) и объемом опухолевой массы ($p=0,01$). Регулярность менструального цикла до начала терапии ЛХ, по данным корреляционного анализа, не зависела от возраста пациенток в дебюте заболевания.

Так как наблюдение за больными проводилось в течение 37 лет, программы лечения за это время изменялись, но виды лечения ЛХ – радикальная лучевая терапия (РЛТ), ПХТ, комбинированное химиолучевое лечение – использовались на протяжении всего этого времени.

Только РЛТ получили 26 (10,5%) больных, химиотерапию – 221, из них только ПХТ – 44 (17,7%) женщины, а комбинированное химиолучевое лечение – 177 (71,8%) пациенток.

Из 26 пациенток, получивших РЛТ, 3 этапа РЛТ (облучались все лимфатические коллекторы, включая пахово-подвздошные области) получили 5 (19,2%), 2 этапа РЛТ (в облучение включены лимфатические коллекторы выше и ниже уровня диафрагмы, но без облучения пахово-подвздошных областей) – 18 (69,2%) и 3 (11,6%) женщинам проводилось облучение только лимфатических коллекторов выше диафрагмы («мантия»). Данные о суммарных очаговых дозах (СОД) и сохранности менструальной функции в зависимости от объема лучевой терапии у женщин больных ЛЖ, представлены в табл. 1.

Препараты для защиты яичников на фоне проведения радикальной лучевой терапии не получала ни одна больная. Менструальный цикл сохранился у всех женщин, у которых в программу лучевой терапии не были включены пахово-подвздошные лимфатические узлы, независимо от числа облученных зон и СОД. Аменорея наступила у всех 5 (100%) пациенток, получивших лучевую терапию на пахово-подвздошные области. Таким образом, проведенный анализ показал, что лучевая терапия без облучения пахово-подвздошных областей не приво-

Таблица 2. Состояние репродуктивной системы после окончания терапии у женщин, больных ЛХ, получавших лечение по различным программам ПХТ без защиты и с защитой яичников (число больных, в скобках — %)

Функция яичников	6 циклов ABVD (n=17)	1–4 цикла CVPP, CVPP/ABV, 5–8 циклов CVPP/ABVD (n=38)	5 и более CVPP или 10 VD (n=78)	4–8 циклов BEACOPP с защитой яичников (n=58)
Сохранена	14 (82,4)	25 (65,8)	38 (48,7)	30 (51,7)
Дисфункция	3 (17,6)	9 (23,7)	20 (25,6)	18 (31,1)
Аменорея	0	4 (10,5)	20 (25,6)	10 (17,2)

дит к наступлению аменореи, поэтому при анализе влияния комбинированной терапии на функцию яичников учитывалось только воздействие химиотерапии. Согласно данным литературы, разные схемы ПХТ приводят к различным нарушениям репродуктивной системы и критической суммарной дозой циклофосфана является доза 6–8 г [39, 40]. При использовании схемы CVPP такая доза достигается за 4 цикла. В соответствии с этими данными с целью определения влияния ПХТ на функцию яичников все пациентки, получавшие ПХТ, были разделены на 4 группы. В 1–3-й группах (157 больных) лишь 24 женщины получали КОК с целью защиты яичников: 9 в 1-й группе, 12 во 2-й и 3 в 3-й; они исключены из оценки влияния химиотерапии на функцию яичников. Также исключены из анализа 6 больных 4-й группы, получавших лечение по программе BEACOPP без защиты яичников.

Таким образом, 1-ю группу составили 17 женщин, которые в качестве первой линии терапии получали лечение по программе ABVD — 6 циклов. 2-ю группу составили 38 пациенток в возрасте от 16 до 44 лет, которым лечение проводилось по программе 1–4 цикла CVPP, 4–8 циклов по схеме CVPP/ABV-гибрид или 5–8 чередующихся циклов CVPP/ABVD; суммарная курсовая доза циклофосфана в этой группе не превышала критической величины 8 г. 3-ю группу составили 78 больных в возрасте 14–43 года, которым лечение проводилось по программам 5–10 циклов CVPP или 10 циклов VD и суммарная курсовая доза циклофосфана превышала величину 8 г. 4-ю группу составили 58 пациенток в возрасте от 15 до 36 лет, которым проводилось лечение по программе BEACOPP стандартный от 4 до 8 циклов с защитой яичников. В этой программе суммарная курсовая доза циклофосфана равна или превышает 8 г (табл. 2).

В 1-й группе у 14 (82,4%) женщин после лечения менструальный цикл не был нарушен и у 3 (17,6%) развилась дисменорея. Аменорея не наступила ни у одной больной. Таким образом, лечение по программе ABVD не приводит к стойкому нарушению менструального цикла — аменорее. Этот факт является дополнительным подтверждением обоснованности формирования 2-й группы не только из больных, получивших 4 цикла CVPP, но и из больных, получивших 4–8 чередующихся циклов CVPP и ABVD или 4–8 циклов CVPP/ABV-гибрид. Таким образом, во 2-й группе больных оценивалось влияние на функцию яичников только ПХТ по программе CVPP. Сведения о состоянии репродуктивной системы после окончания терапии у женщин, больных ЛХ, получавших лечение по программе 6 циклов ABVD, представлены в табл. 2.

Возраст женщин 2-й группы составлял от 16 до 44 лет. У 25 (65,8%) пациенток после лечения менструаль-

ный цикл не нарушен, у 9 (23,7%) констатирована дисменорея и у 4 (10,5%) наступила аменорея (см. табл. 2).

Таким образом, программы терапии, включающие суммарные курсовые дозы циклофосфана до 8 г, малотоксичны для ткани яичников.

В 3-й группе после окончания терапии менструальный цикл не был нарушен лишь у 38 (48,7%) женщин, у 20 (25,6%) развилась дисменорея и у 20 (25,6%) наступила аменорея (см. табл. 2). При корреляционном анализе выявлена высокая степень корреляции частоты возникновения аменореи от возраста. В подгруппе больных до 25 лет аменорея наступила у 5 (10,6%) из 47 больных, в подгруппе больных старше 25 лет — у 15 (48,4%) из 31 ($p=0,0002$).

Программа BEACOPP стандартный стала использоваться для больных неблагоприятной прогностической группы с 1998 г. Так как к этому времени в зарубежной и отечественной литературе были опубликованы данные о повреждающем действии химиопрепаратов на ткань яичников и о возможном протективном действии КОК, пациентки 4-й группы получали с целью защиты яичников КОК все время проведения химиотерапии, а с 2003 г. — золадекс.

В отличие от других групп 4-я группа состояла исключительно из больных с неблагоприятным прогнозом. Суммарная курсовая доза циклофосфана была равна или превышала критическую величину 8 г. 47 (81,2%) больных получали КОК (марвелон непрерывно, регулон непрерывно на протяжении всего лечения) и 11 (20,4%) пациенток — золадекс (6–8 подкожных введений 1 раз в 28 дней). Более 50% больных золадекс вводился в I фазе менструального цикла, до начала терапии проходило около 2 нед, однако у части пациенток в связи с бурным ростом опухоли такой режим введения был невозможен, и препарат вводился независимо от фазы менструального цикла с немедленным последующим началом ПХТ по жизненным показаниям. После окончания терапии менструальный цикл не нарушен у 30 (51,7%) женщин (см. табл. 2), из них 20 (66,7%) получали КОК и 10 (33,3%) — золадекс. Дисменорея развилась у 18 (31,1%), из них 17 (94,4%) пациенток получали КОК и 1 (5,6%) — золадекс. У 10 (17,2%) пациенток, получавших КОК, наступила аменорея. В подгруппе женщин, получавших золадекс, аменореей не было отмечено ни у одной больной.

В группе больных, получавших лечение по программе BEACOPP, в возрасте до 25 лет аменорея наступила статистически значимо реже — у 3 (8,8%) из 34 больных, старше 25 лет — у 7 (29,2%) из 24 больных ($p=0,04$).

При корреляционном анализе в группе женщин до 25 лет риск наступления аменореей зависел только от числа циклов BEACOPP ($p=0,038$). Выявлена высокая сте-

пень корреляции частоты возникновения аменореи в группе больных старше 25 лет с наличием симптомов интоксикации ($p=0,04$).

Таким образом, программы терапии, содержащие 5 и более циклов CVPP и 6–8 циклов VEACOPP, суммарные курсовые дозы циклофосфана в которых составляют 8 г и более, высокотоксичны для ткани яичников, причем чем старше пациентка, тем выше токсичность. Поэтому при выборе программ лечения, включающих курсовую дозу циклофосфана более 8 г, необходимо планировать защиту яичников, особенно у женщин старше 25 лет.

Сравнительный анализ частоты наступления аменореи в 3-й и 4-й группах показал, что при использовании защиты яичников аменорея наступает достоверно реже ($p=0,034$; см. табл. 2). Таким образом, использование гормональных препаратов с целью защиты яичников при проведении химиотерапии, включающей высокие дозы алкилирующих препаратов, позволяет сохранить менструальную функцию у большего числа больных.

При проведении корреляционного анализа в группе в целом (247 больных) выявлено, что сохранность менструального цикла после лечения ЛХ зависит от возраста женщин ($p=0,000001$), наличия В-симптомов – за счет больных с уменьшением массы тела более чем на 10% ($p=0,04$), стадии заболевания ($p=0,00004$), общего состояния больных (статус по ECOG-ВОЗ 3–4; $p=0,002$), наличия анемии ($p=0,04$), альбуминемии ($p=0,008$) и от облучения пахово-подвздошных лимфоузлов ($p=0,003$).

При проведении корреляционного анализа также выявлено, что частота наступления менопаузы после лечения ЛХ зависит от возраста больных на момент проведения лечения ($p=0,000005$), наличия В-симптомов ($p=0,03$), стадии заболевания ($p=0,006$), альбуминемии ($p=0,003$), облучения пахово-подвздошных лимфатических узлов ($p=0,001$), проведения поддерживающего лечения ($p=0,001$) и общего числа циклов ПХТ ($p=0,02$).

Выводы

1. Нерегулярный менструальный цикл до начала терапии ЛХ статистически значимо чаще наблюдался в группе

женщин с наличием симптомов интоксикации ($p=0,0004$).

2. Лучевая терапия без облучения пахово-подвздошных областей не вызвала аменорею ни у одной женщины независимо от возраста, числа полей и СОД на каждое поле (до 50 Гр). Облучение пахово-подвздошных областей вызвало аменорею у всех женщин, даже в дозах, не превышающих 30 Гр.
3. Для женщин детородного возраста, больных ЛХ с небольшой опухолевой массой (больные с благоприятным и промежуточным прогнозом), методом выбора должна быть программа ABVD, так как при аналогичной остальным схемам эффективности она не вызывает стойкого повреждения ткани яичников.
4. Программы терапии, содержащие менее 8 г циклофосфана, малотоксичны для ткани яичников – аменорея наступила лишь у 10,5% женщин. При использовании таких лечебных программ зависимости частоты наступления аменореи от возраста, симптомов интоксикации, прогностической группы, а также от состояния функции яичников до начала терапии ЛХ выявлено не было. Назначение гормональных препаратов с целью защиты яичников для этих больных должно быть индивидуализировано, но желательно их применение у женщин старше 25 лет.
5. Лечение по программам, в которых доза циклофосфана превышает 8 г, вызывает аменорею у 25,6% пациентов. Выявлена высокая степень корреляции частоты возникновения аменореи с возрастом больных ($p=0,0002$). Необратимое повреждение ткани яичников выявлено у 48,4% у женщин старше 25 лет.
6. Пациенткам, которым планируется проведение лечения по программе, включающей суммарную курсовую дозу циклофосфана более 8 г, особенно женщинам старше 25 лет, целесообразно назначение гормональных препаратов с целью защиты яичников. Возможно использование КОК (регулон в непрерывном режиме на протяжении всего лечения) или агонистов ГРГ (золадекс).

Л и т е р а т у р а

1. Гарин А.М. Вклад лекарственной терапии в повышении общей выживаемости онкологических больных. Материалы IX Российского онкологического конгресса. М., 2005. с. 22–4.
2. Mauch P., Ng A., Aleman B. et al. Report from Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term Survivors of Hodgkin's disease. Eur J Haematol 2005;75(66):68–76.
3. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. М., РЛС; 2004. с. 605–14.
4. Демина Е.А. Современная терапия первичных лимфомой Ходжкина. Автореф. дис. ... докт. мед. наук.
5. Blumenfeld Z., Dann E., Avivi I., Epelbaum R. Fertility for Hodgkin's disease. Ann Oncol 2002;13 (Suppl 1): 138–47.
6. Peters M.V. A study of survival in Hodgkin's disease treated radiologically. Am J Roentgenol 1950;63:299–311.
7. Gilbert R. Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis). Anatomic and clinical foundations. Governing principles. Results. Am J Roentgenol 1939;41:198–241.
8. De Vita V., Serpick A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Proc Am Assoc Cancer Res 1967;8:13.
9. Cancer: Principles and Practice of Oncology. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds.) 6th ed., Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers; 2001. vol 2, ch. 45.
10. Hodgkin's disease. Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al. (eds.). Philadelphia, 1999.
11. Шмаков Г.С., Комова Т.Д., Демина Е.А. Беременность и роды у женщин с лимфомой Ходжкина. Материалы VI Российской онкологической конференции. М., 2002. с. 59–60.
12. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России: медицинские, социальные и демографические проблемы. Поликлиническая гинекология. М., 2005. с. 263–73.
13. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Физиология репродуктивной системы. В кн.: Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М., 2003. с. 6–26.
14. Демина Е.А. Лимфогранулематоз. В кн.: Клиническая онкогематология. М., 2001. с. 314–36.
15. Glaser S.L. Reproductive factors in Hodgkin's disease in women: a review. Am J Epidemiol 1994;139:237–46.
16. Radford J.A., Shalet S.M., Lieberman V.A. Fertility after treatment for cancer. Br Med J 1999;319:935–6.
17. Демина Е.А., Махова Е.Е., Сузулева Н.А., Ильященко В.А. Возможность сохранения детородной функции у женщин с лимфомой Ходжкина. РМЖ 2005;(1):26–8.
18. Cancer: Principles and Practice of

- Oncology. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds.) 4th ed. Philadelphia, 1993. Vol. 2.
19. Blumenfeld Z., Avivi I., Riter M., Rowe J.M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Invest* 1999;6:229—39.
20. Blumenfeld Z., Haim N. Preservation of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Ann Med* 1997;29:1323—206.
21. Sutcliffe S.B. Cytotoxic chemotherapy and gonadal function in patients with Hodgkin's disease. *JAMA* 1979;242:1898—901.
22. Hillier S.G., Zeleznik A.J., Knazek R.A., Ross G.T. Hormonal regulation of pre-ovulatory follicle maturation in the rat. *J Reprod Fertil* 1980;60(1):219—29.
23. Mattle V., Behringer K., Engert A., Wildt L. Femal fertility after cytotoxic therapy-protection of ovarian function during chemotherapy of malignant and non-malignant diseases. *Eur J Haematol* 2005; 75(Suppl 66):77—82.
24. Bittl A., Beck E., Jager W., Wildt L. Untersuchungen zur Amenorrhoe unter adjuvanter CMF-Chemotherapie bei Mammakarzinom-Patientinnen. In: Lang N., Jager W. (eds.). *Zytostatikabedingte Nebenwirkungen*. Munchen, Zuckschwerdt Verlag; 1993. p. 14—20.
25. Franchi-Rezgui P., Rousselot P., Espie M. et al. Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Hematol J* 2003;4(2):116—20.
26. Whitehead E., Shalet S.M., Blackledge G. et al. The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;52:988—93.
27. Behringer K., Breuer K., Reineke T. et al. Secondary amenorrhoea after Hodgkin's lymphoma. A report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2004;(11): 370a (abstr 1314).
28. Behringer K., Breuer K., Reineke T. et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7555—64.
29. Демина Е.А., Перилова Е.Е., Шамаков Р.Г. Использование комбинированных пероральных контрацептивов для профилактики повреждения функции яичников у больных лимфомой Ходжкина. М., РЛС; 2004. с. 1352—4.
30. Tesch H., Engert A., Lathan B. et al. Therapy of Hodgkin's disease. *Oncologie* 1993;16:407—15.
31. Chartman R.M. Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. *Semin Oncol* 1982;9:84—135.
32. Shafet S.M., Beardwell C.G., Morris P.H. et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood. *Br J Cancer* 1976;33:655—8.
33. Atay K.M., McKanna J.A., Weintraub A.M. et al. Prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res* 1985;45:3651—6.
34. Chapman R.M., Sutcliffe S.B. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. *Blood* 1981;58:849—51.
35. Blumenfeld Z. Ovarian rescue/protection from chemotherapeutic agents. *J Soc Gynecol Invest* 2001;8:60—4.
36. Blumenfeld Z. Oreservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187(1—2):93—105.
37. Oktay K., Kan M.T., Rosenwaks Z. Recent progress in oocyte tissue cryopreservation and trasplantation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:263—8.
38. Doll D.C., Ringerberg O.S., Yarbrow J.W. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337—46.
39. Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D. et al. Live birth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lanset* 2000;364:1405—10.
40. Parrot D.M.V. The fertility of mice with orthopic ovarian grafts derived from frozen tissue. *J Reprod Fertil* 1954;1:230—41.
41. Gosden R.G., Baird D.T., Wade J.C. et al. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at —196°C. *Hum Reprod* 1994;9:597—603.
42. Hovatta O., Silye R., Krause T. et al. Cryopreservation of ovarian tissue using DMSO and propanediol-sucrose as cryoprotectants. *Hum Reprod* 1996;11:1268—72.
43. Oktay K., Newton H., Gosden R.C. Transplantation of cryopreserved human ovarian tissue results in follicle growth initiation in SCID mice. *Fertil Steril* 2000;73:599—603.
44. Oktay K., Bujuk E., Veeck L. et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;363:837—40.
45. Kim S.S., Gosden R.G., Radford J.A. et al. A model to test the safety of human ovarian tissue transplantation after cryopreservation: xeno-grafts of ovarian tissues from cancer patients into NOD/LtSz-Scid mice. Program and Abstracts of the ASRM/CFAS Conjoint Annual Meeting, Toronto, Ontario, Canada, September 25—30, 1999. *Fertil Steril* 1999;72(Suppl):S1 (abstr 003).
46. Meirov D., Epstein M., Lewis H. et al. Administration of cyclo-phosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Human Reprod* 2001;16:632—7.
47. Игнашина Е.В., Пивник А.В., Шилин Д.Е. и др. Профилактика репродуктивных нарушений, возникающих в процессе химиотерапии у женщин детородного возраста, страдающих болезнью Ходжкина. *Тер арх* 1998;(7):49—53.