

# МЕТОДИ ЗБЕРЕЖЕННЯ ФЕРТИЛЬНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ



І.А. Крячок, Т.В. Каднікова,  
І.Б. Титоренко, Я.В. Пастушенко,  
Н.П. Ціп, О.І. Новосад,  
О.М. Алексик, Я.А. Степанішина,  
К.С. Філоненко, Є.В. Кушцевий,  
К.О. Ульяновченко

Адреса:

Крячок Ірина Анатоліївна  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
Тел.: (044) 257-10-90

Близько третини пацієнтів із лімфопрولیферативними захворюваннями є особами репродуктивного віку. З використанням сучасних протоколів лікування вони мають великі шанси на повне виліковування. Перед онкологами та лікарями інших спеціальностей постає абсолютно нова проблема — пізні ускладнення лікування, які можуть погіршити якість життя пацієнтів та навіть стати причиною смерті. Серед причин погіршення якості життя хворих — розвиток безпліддя. В огляді наведено можливі методи збереження фертильності, їх недоліки та переваги.

## ВСТУП

Ще недавно діагноз онкозахворювання звучав як вирок. Завдяки досягнутому прогресу в лікуванні хворих з онкологічними патологіями відзначають збільшення кількості молодих пацієнтів, які вилікувалися від лімфопрولیферативного захворювання. На жаль, застосування агресивної хіміотерапії, особливо алкілюючими препаратами, та іонізуючого опромінення призводить до ураження гонад і, відповідно, впливає на фертильність. Якість життя після успішного лікування онкологічного захворювання багато молодих жінок пов'язують із можливістю майбутнього материнства. Це поставило перед онкологами та гематологами нове завдання — збереження фертильності, щоб надати пацієнтам змогу стати батьками здорової дитини. Методи збереження фертильності стрімко розвиваються. У цьому огляді наведено особливості кожного, їх недоліки та переваги.

За останній час досягнуто значних успіхів у лікуванні багатьох онкологічних захворювань. Особливо це стосується пацієнтів із лімфопрولیферативними хворобами, які завдяки використанню сучасних підходів до лікування мають великі шанси на повне виліковування. Значну частку пацієнтів онкологічного профілю, які одержали протипухлинне лікування, становлять особи репродуктивного віку та діти. За даними досліджень, приблизно 15% пацієнтів із вперше встановленим діагнозом злоякісного новоутворення — молодші 55 років, із них близько третини не досягли 20 років [1, 2].

Перед онкологами та лікарями інших спеціальностей постає абсолютно нова проблема — пізні ускладнення лікування, які можуть погіршити якість життя пацієнтів та навіть стати причиною смерті. Серед причин погіршення якості життя хворих відзначають роз-

виток безпліддя. За різними даними, після завершення хіміотерапії у 30–70% пацієнток настає передчасна яєчникована недостатність і не може бути реалізована дітородна функція [3]. Цитостатична терапія, пригнічуючи функцію яєчників, істотно впливає і на характер менструального циклу. Так, у жінок, молодших за 25 років, що отримували як первинне лікування стандартну поліхіміотерапію (ПХТ) із виключенням алкілюючих препаратів, аменорея виникає в 28% випадків, у жінок віком старше 25 років — у 86% та у пацієнток, старших 40 років, — майже в 100%. Подібну закономірність відзначено і при застосуванні променевої терапії: опромінення пахово-клубових ділянок в дозі вище 40–50 Гр викликає стійку аменорею у 40% жінок віком до 20 років і у 90–95% — старших за 35 років. Яєчникована недостатність триває від декількох місяців до 3 років у жінок молодого віку або стає незворотною у більшості пацієнток віком старше 35 років [4].

Збільшення кількості молодих пацієнтів, що вилікувалися від основного захворювання, є головним стимулом для розвитку технологій збереження фертильності в онкології.

Збереження репродуктивної функції у жінок завжди вимагає складних, комплексних та інвазивних методів. Серед них: отримання та криоконсервація зрілих і незрілих ооцитів, ембріонів і тканини яєчника, транспозиція яєчника із зони опромінення з метою збереження фертильності при променевої терапії на ділянку малого таза, використання гормонального пригнічення функції яєчників при проведенні хіміотерапії. Вибір оптимального методу залежить від багатьох чинників, таких як: вік, тип гонадотоксичного лікування, строки проведення хіміотерапії, наявність постійного статевого партнера, технічні характеристики методу та ін. Консультації

**Ключові слова:** лімфома, безпліддя, методи збереження фертильності, криоконсервація.

з приводу збереження фертильності має бути адаптованим індивідуально для кожної пацієнтки на основі всебічно зваженої оцінки ефективності, можливих ризиків, технічних аспектів кожного методу та з урахуванням запланованого спеціального лікування.

Яєчники жінки містять первинні фолікули, кількість яких зменшується протягом життя. При народженні у дівчинки є близько 2 млн фолікулів, в той час як у період статевого дозрівання їх залишається 200 тис. і 25 тис. — у віці 37 років. Під час менопаузи, коли знижується рівень естрогену і, як наслідок, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), кількість фолікулів становить менше 1 тис. Кількість фолікулів в яєчниках визначається як оваріальний резерв та становить репродуктивну здатність жінки. У регуляції функції репродуктивної системи основна роль належить секретії гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ) гіпоталамусом і регуляції синтезу та виділенню гонадотропінів за механізмами негативного і позитивного зворотного зв'язку.

Під час хіміотерапії відзначають пришвидшену загибель фолікулів яєчника, що призводить до первинного пошкодження яєчників і втрати фертильності хворими. Розвиток первинного ушкодження яєчників при хіміотерапії викликаний прискореним зменшенням кількості первинних фолікулів в яєчниках. Як тільки фолікул входить у фазу розвитку, протягом певного періоду має відбутися овуляція. Цю послідовність подій не можна перервати або затримати в розвитку. Передбачається, що під впливом хіміотерапії ті фолікули, які вже увійшли у фазу розвитку, або ті, які знаходяться в початковій фазі стимуляції, гинуть [5, 6]. Імовірною причиною порушення функцій яєчників у ході хіміотерапії є виникнення в них фіброзу та деструкції фолікулів. Так, хіміотерапія в першу чергу уражає зростаючі фолікули (до 85 днів), а потім діє і на примордіальний пул.

Гіпофізарний ФСГ відповідає за раннє дозрівання фолікулів у яєчниках, а разом із лютеїнізуючим гормоном (ЛГ) — за їхнє остаточне дозрівання. Гіпоталамус відіграє ключову роль у регулюванні виділення гонадотропіну. Гіпоталамічне регулювання полягає у впливі на виділення ГнРГ у порталні гіпофізарні судини. ГнРГ стимулює виділення як ФСГ, так і ЛГ. У нормі ГнРГ виділяється епізодичними викидами, які спричиняють несистематичні піки секретії ЛГ. Вони потрібні для нормального викиду гонадотропінів. Частоту виділення ГнРГ підвищують естрогени, а знижують прогестерон та тестостерон. Частота виділення ГнРГ зростає у пізню фазу фолікулярного циклу, що веде до підвищеної екскреції ЛГ.

Під час секреторної фази частота виділення ГнРГ знижується внаслідок дії прогестерону. На початку фолікулярної фази рівень інгібіну В низький, а ФСГ — помірно підвищений, що сприяє росту фолікула. Виділення ЛГ стимулюється шляхом негативного зв'язку на фоні зростання рівня естрогену у сироватці крові.

ЛГ у середині циклу індукує овуляцію після формування лютеїнового тіла, яке виробляє прогестерон. Зростаючі фолікули також здатні виробляти інгібін В, який запобігає надмірному росту фолікулів.

Антимюллерів гормон — субстанція, яка бере участь у переході примордіальних фолікулів у зростаючі. Разом із ФСГ він контролює процес відбору нових фолікулів, які знаходяться на стадії ранніх антральних. Його рівень знижується з віком і не визначається в менопаузі.

У пременопаузі функція яєчників знаходиться під контролем ФСГ та ЛГ гіпофізу, які в свою чергу контролюються ГнРГ, що виділяється гіпоталамусом та стимулює виділення попередніх. ФСГ активує клітини гранулози зростаючих фолікулів яєчника, які розмножуються і виробляють естрадіол.

### ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Відомо, що клітини, які швидко діляться, більш чутливі до цитотоксичних агентів (у першу чергу до алкілюючих), ніж клітини, які перебувають у стані спокою. Z. Blumenfeld та співавтори припустили, що інгібування гормонів гіпофіза зменшить швидкість оогенезу і так захистить герміногенний епітелій від впливу хіміотерапії (цит. за: [6]). З метою збереження фертильності використовували різні фармакологічні методи для зниження секретії гонадотропінів і, відповідно, циклічності функції яєчників за допомогою антагоністів релізинг-гормонів або оральних контрацептивів.

Згідно з результатами дослідження, проведеного E. Whitehead (1983), в якому оцінювали функцію яєчників пацієнток з лімфомою Ходжкіна (ЛХ), що отримували 4 курси ПХТ за схемою МОРР (мустарген, вінкрестин, прокабазин, преднізолон) та комбіновані оральні контрацептиви для зниження рівня ФСГ та ЛГ з метою зменшення виснаження яєчників, захисного впливу оральних контрацептивів не виявлено [7]. Однак перші дослідження, в яких оцінюють захисний ефект комбінованих оральних контрацептивів та агоністів ГнРГ, були нерандомізованими, із залученням невеликої кількості пацієнтів та історичним контролем, проводили оцінку менструальної функції, а не народжуваності.

Результати дослідження, проведеного Badawy у 2009 р., показали захисний ефект агоністів ГнРГ у пацієнток репродуктивного віку з раком грудної залози. Через 3–8 міс після завершення поліхіміотерапевтичного лікування

у поєднанні з агоністами ГнРГ менструальний цикл відновився у 89,6% хворих, а овуляторний — у 69,2% жінок, у 11,4% розвинувся гіпогонадізм. У групі пацієнток, які не отримували терапії агоністами ГнРГ, менструальний цикл відновився у 33,3% випадків, овуляторний — у 25,6%, у решти розвинувся гіпогонадізм [8].

Однак інше рандомізоване контрольоване дослідження Німецької групи з вивчення лімфом (German Hodgkin Study Group — GHSG), 2010 р., в рамках якого вивчали фертильну функцію у жінок з поширеними стадіями ЛХ, котрі отримували лікування за схемою ВЕАСОРР-ескальований (еск), було передчасно зупинено через відсутність захисного ефекту агоністів ГнРГ [9].

Результати проспективного рандомізованого відкритого контрольованого багатоцентрового дослідження ZORO (2011 р.) продемонстрували, що немає істотної різниці у спонтанному відновленні циклів і гормональному профілю після комбінованого лікування хворих на рак грудної залози з використанням схем ПХТ (комбінація антрациклінів та алкілюючих агентів) та застосуванням лютеїнізуючого релізинг-гормону (гозереліну) порівняно з контрольованою групою пацієнтів, які отримували тільки ПХТ [5].

Необхідно провести більшу кількість рандомізованих контрольованих досліджень, перш ніж робити остаточні висновки щодо ефективності чи неефективності цього методу збереження фертильності у жінок репродуктивного віку при проведенні ПХТ.

### КРІОКОНСЕРВАЦІЯ ЕМБРІОНІВ

Кріоконсервація ембріонів наразі є добре відпрацьованою методикою, яку використовують щодня в практиці лабораторії екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) для збереження ембріонів. Успіх кріоконсервації ембріонів залежить в першу чергу від віку жінки в момент взяття яйцеклітини і менше — від віку жінки, в матку якої переносять ембріони. Ембріони можуть бути розморожені та перенесені через тривалий час, без зниження частоти настання вагітності, що дуже важливо у випадках їх довгострокового зберігання у хворих онкологічного профілю [5].

Недоліком методу кріоконсервації ембріонів у пацієнток з онкологічними захворюваннями є необхідність відкладення протипухлинної терапії, обов'язкова наявність постійного партнера або чоловіка та його згоди на кріоконсервацію, а також необхідність проведення оваріальної стимуляції, що протипоказано при деяких гормонозалежних новоутвореннях. Водночас кріоконсервація ембріонів залишається



схваленим онкологами методом збереження генетичного матеріалу при онкологічних захворюваннях у жінок.

Останні дані Товариства допоміжних репродуктивних технологій (Society for Assisted Reproductive Technology) та Європейської програми моніторингу ЕКЗ (European IVF Monitoring Program) свідчать, що 34% всіх ембріонів витримують процес заморожування-розморожування, і лише 19% спроб завершуються вагітністю у жінок до 35 років. Середня кількість ооцитів та ембріонів, отриманих у жінок, що проходять ЕКЗ до початку хіміотерапії, не відрізняється від кількості у жінок, що проходять ЕКЗ планово [6], хоча тривалість стимуляції та дози гонадотропіну можуть бути збільшені. У середньому 60% ооцитів здатні до запліднення (на 10 ооцитів можливо отримати 6 ембріонів) [10], але ефективність методу залежить від віку та резерву яєчника жінки. ЕКЗ не рекомендується проводити навіть після 1–2 курсів хіміотерапії, адже це негативно впливає на кількість та якість ембріонів та підвищує ризики вроджених вад розвитку дитини [11].

Як альтернативний метод може бути використана методика *in vitro* maturation (IVM) — запліднення незрілих ооцитів у пробірці з подальшою кріоконсервацією. IVM стала ефективним варіантом лікування для багатьох безплідних жінок, що призвело до народження більше 2000 здорових дітей без збільшення випадків аномалій розвитку плода або викиднів. Хоріонічний гонадотропін вводять, коли розмір найбільших фолікулів, за даними ультразвукового дослідження, становить до 12 мм. Забір ооцитів проводять через 36 год після ін'єкції хоріонічного гонадотропіну. Порівняно з 2–5 тиж, необхідними для стимулювання циклу при ЕКЗ, незрілі ооцити можна зібрати протягом 2–10 днів. У жінок, що проходять IVM до лікування злоякісної пухлини, можна отримати до 8–17 незрілих ооцитів, з яких 50–60% здатні до дозрівання та 60–70% — до запліднення [12, 13].

Швидкість техніки, запобігання підвищеному рівню естрогенів, усунення ризику синдрому гіперстимуляції яєчників і можливість застосування ооцитів, отриманих із тканини яєчника, робить цю методику прийнятною для збереження фертильності у молодих жінок з онкологічною патологією. Однак загальні показники вагітності залишаються нижчими, ніж після використання методу ЕКЗ [14].

### КРІОКОНСЕРВАЦІЯ ООЦИТІВ

Кріоконсервація ооцитів, отриманих для ЕКЗ, є альтернативним методом збереження фертильності, особливо у жінок без статевого партнера. Перша «дитина з пробірки» народилася в клініці Нау-

кового центру акушерства, гінекології та перинатології в місті Олдем (Англія) у 1978 р. Низька виживаність яйцеклітини і низький потенціал до запліднення, проблематичність процесів кріоконсервації були перешкодою для успішної репродукції — діти народжувалися лише у 2% жінок з використанням цього методу. Протоколи заморожування та розморожування ооцитів (вітрифікації) відтоді значно покращилися, позитивно вплинувши на результати народжуваності з використанням зазначеного методу. На сьогодні у неонкологічних хворих 80–95% ооцитів виживають після розморожування, близько 75% із них здатні до запліднення при використанні кріоконсервованих ооцитів. Зареєстровано 45–65% вагітностей, що завершилися пологам у 40% жінок. Частота настання вагітності в спеціалізованих центрах однакова при використанні кріоконсервованої чи свіжої яйцеклітини [15].

У 2007 р. з'явилися перші відомості про народження дитини після вітрифікації зрілої яйцеклітини у жінки, що отримувала лікування з приводу раку. Було висловлено занепокоєння з приводу токсичності високих концентрацій кріопротекторів, необхідних для вітрифікації яйцеклітин, що було спростовано відсутністю збільшення вроджених аномалій у більш ніж 1000 дітей, що народилися після вітрифікації ооцита [16].

### КРІОКОНСЕРВАЦІЯ ТКАНИН ЯЄЧНИКА І ТРАНСПЛАНТАЦІЯ

Кріоконсервація тканини яєчника наразі стає важливою складовою збереження фертильності. Хоча дослідження з кріоконсервації тканини яєчника активно ведуться з минулого століття [5], така кріоконсервація є порівняно новим методом. Основна мета цього методу полягає в збереженні фолікулярного резерву у молодих жінок, а також у дівчаток перед початком протипухлинної терапії. Кріоконсервація тканини яєчника має низку переваг перед кріоконсервацією ооцитів та ембріонів. При такому методі немає необхідності в стимулюванні овуляції, наявності постійного партнера репродуктивного віку і, головне, потреби у відстроченні проведення протипухлинної терапії. Основною метою цього методу є реімплантація тканини яєчників у разі їх передчасного виснаження. Основна перевага методики полягає в тому, що її можна застосовувати у дівчаток препубертатного віку та жінок, які не можуть відкладати початок хіміотерапії. Перше повідомлення про народження живої дитини з використанням цього методу одержано в 2004 р. З того часу описано щонайменше 13 вагітностей після реімплантації кріоконсервованої тканини яєчника; частота настання вагітності, за даними різних авторів, становить близько 30% [17].

Кріоконсервації підлягає не яєчник в цілому, а тільки кортикальний шар, тому що саме він містить увесь пул примордіальних фолікулів. Цей метод дозволяє зберігати весь оваріальний резерв пацієнтки, що особливо важливо у дівчаток, у яких пул примордіальних фолікулів є великим. Тканина яєчника зберігається в кріобанку до одужання після основного захворювання. Після розморожування більше 70% фолікулів зберігають нормальну будову і життєздатність [7].

Забір тканини яєчника може бути проведений за допомогою лапароскопії в будь-якому віці, без відкладення хіміотерапії. Максимальний рекомендований вік жінки — 37 років. У будь-якому разі рішення має бути індивідуалізованим та базуватися на оцінці оваріального резерву з використанням тестів, таких як визначення кількості антральних фолікулів та рівня антимюллерового гормону. Однак усі зафіксовані успішні вагітності з використанням цього методу були у жінок, яким кріоконсервацію тканини яєчника проведено у віці до 30 років.

Після проведення забору тканини яєчника біоптат підлягає гістологічному дослідженню з метою виключення наявності пухлинних клітин та підтвердження наявності фолікулів.

Після розморожування можлива реімплантація кріоконсервованої тканини в яєчник (оргопотічна аутотрансплантація). Описано кілька діянок для гетеротопічної аутотрансплантації, а саме — в перитонеальний простір, підшкірно в передню черевну стінку або передпліччя. Реімплантацію тканини яєчника слід проводити з дозволу онколога. Усі вагітності після реімплантації кріоконсервованої тканини яєчника досягалися після ортотопічної реімплантації [17].

Відновлення функції яєчників відбувається протягом 3–6 міс після реімплантації і займає більше часу у пацієнтів, які перенесли хіміотерапію перед кріоконсервацією, ніж у тих, які не отримували хіміотерапії до забору матеріалу. Максимальне зафіксоване збереження відновленої функції яєчників становило близько 7 років. Цей інтервал значно коротший у жінок, які отримували хіміотерапію перед кріоконсервацією, та довший — у пацієток молодого віку.

Більше 50% жінок, які змогли завагітніти, досягли цього природним шляхом. Досі не виявлено вроджених аномалій у дітей, народжених за допомогою цієї процедури.

Велику стурбованість викликає можлива наявність злоякісних клітин в тканині яєчника, тому для з'ясування цього необхідно застосувати всі можливі методи — гістологічний та полімеразної ланцюгової реакції. У разі ризику пухлинного ураження реімплантації тканини яєчника слід уникати [18].

## ТРАНСПОЗИЦІЯ ЯЄЧНИКА

Застосування транспозиції яєчника за межі малого таза в тактиці лікування злоякісних новоутворень виправдане у випадках опромінення ділянки малого таза. Успіх збереження функції яєчників до променевої терапії за допомогою транспозиції коливається від 16 до 90% [19]. Результативність методу залежить від зони опромінення, васкуляризації, віку пацієнтки і використання хімотерапії. Під час транспозиції може бути застосована криоконсервація тканини яєчника. Недоліками методу є порушення кровопостачання яєчника, розтягнення та дисфункція маткових труб і, як наслідок, можливість трубною вагітності в подальшому.

## ЛІМФОМА ХОДЖКІНА

ЛХ характеризується одним із піків захворюваності у віці від 20 до 29 років (4,4/100 000) і загальною 5-річною виживаністю вище 80% [10]. Існує кілька хімотерапевтичних комбінацій для лікування ЛХ, основними з яких є курс ПХТ АВВД, який включає доксорубіцин, блеомицин, вінбластин і дакарбазин, та режими з алкілюючими агентами (ВЕАСОРР, ВЕАСОРР-14, ВЕАСОРР-еск, АВВД/СОРР). При лікуванні за схемою АВВД, яка не містить алкілюючих агентів, взагалі не задокументовано ризиків передчасного виснаження яєчників. Навпаки, протоколи ВЕАСОРР, ВЕАСОРР-14, ВЕАСОРР-еск, АВВД/СОРР, які містять прокарбазин і циклофосфамід у високих сумарних дозах (4 г/м<sup>2</sup> та 4–6 г/м<sup>2</sup>), пов'язані з підвищеним (до 70%) ризиком передчасного виснаження яєчників [9]. У дослідженні GHS (2010 р.) встановлено, що вік є незалежним фактором ризику передчасного виснаження яєчників при ЛХ. Чим молодша пацієнтка, тим нижчий ризик передчасного виснаження яєчників. При первинно-рефрактерному перебігу захворювання та при рецидиві питання збереження фертильності має бути обговорено з усіма пацієнтами у віці до 37 років. Якщо хімотерапію можна відкласти, слід розглядати варіант криоконсервації ембріонів чи ооцитів. Криоконсервація та реімплантація тканини яєчника також довели свою ефективність у жінок із ЛХ. Шонайменше 4 жінки, які раніше хворіли на ЛХ, народили живих дітей з використанням цієї методики. У жодної пацієнтки не було рецидиву захворювання після реімплантації яєчничкової тканини. Результати кількох досліджень продемонстрували, що передача тканини яєчника може вважатися безпечною при ЛХ.

## НЕХОДЖКІНСЬКА ЛІМФОМА

Неходжкінські лімфоми (НХЛ) трапляються рідше, ніж ЛХ, у жінок віком до 30 років (0,6–3,3/100 000) [10]. Існують різні види НХЛ, а також різні методи лікування, у тому числі місцеве опромінення, хімотерапія, імунотерапія й аутологічна трансплантація гемопоетичних

створбурових клітин (ТГСК) з високодозовою хімотерапією. Більшість схем лікування включають алкілюючі агенти. Набагато менше даних про збереження фертильності після лікування НХЛ, ніж при ЛХ. Дівчатка, що вижили після перенесеної в дитинстві НХЛ, мають низький ризик первинного виснаження яєчників. Обмежена кількість досліджень у дорослих свідчить про низьку частоту гонадної дисфункції у жінок репродуктивного віку. Перш ніж розглядати варіанти збереження фертильності у пацієнок із НХЛ, необхідно обговорити з онкологом/гематологом запланований протокол лікування та можливість безпечно затримку початку лікування. Дані досліджень на тваринах продемонстрували високий ризик передачі НХЛ із трансплантацією тканини яєчника.

Частота безпліддя після застосування високодозової ПХТ і ТГСК значною мірою залежить від режимів кондиціонування та віку пацієнтки на момент трансплантації. Мієлоаблятивність перед трансплантацією базується на режимах кондиціонування з використанням алкілюючих агентів та/або тотального опромінення тіла. Вагітності у пацієнок, що перенесли тотальне опромінення тіла, зареєстровано в менш ніж 3% випадків. Мієлоаблятивна терапія з використанням циклофосфаміду, бусульфону або мелфалану була запропонована як альтернативний підхід, щоб уникнути побічних ефектів опромінення. Молодий вік на момент ТГСК знижує ризик безпосереднього порушення функції яєчників, але фертильність все ж буде знижена протягом тривалого часу. Загальна частота настання вагітності після ТГСК залишається низькою та становить, за даними різних авторів, від 0,6 до 11%. Відсутні докази збільшення вроджених аномалій у дітей, народжених жінками після ТГСК. Однак жінки, які перенесли тотальне опромінення тіла, мають вищі показники передчасних пологів, кесаревого розтину і недостатньої маси тіла новонароджених, особливо якщо тотальне опромінення тіла пацієнтки виконано в дитинстві. Високий ризик первинного виснаження яєчників у жінок і дівчаток, у яких планується ТГСК, зумовлює обов'язкове обговорення вибору методу збереження фертильності. Пацієнтці може бути запропоновано криоконсервацію ембріонів, яйцеклітин і тканини яєчника [20, 21].

## ВИСНОВКИ

Усім жінкам віком від 14 до 40 років, яким планується проведення хімотерапії, що може призвести до порушення функції яєчників, необхідно проконсультуватися зі спеціалістом з репродуктивної медицини.

Варто розглядати всі можливі методи збереження фертильності.

IVM після криоконсервації яйцеклітин або ембріонів може бути альтернативним методом для жінок репродуктивного віку.

Використання методів збереження фертильності не повинно впливати на ефективність лікування основного захворювання.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Feldschuh J., Brassel J., Durso N., Levine A. (2005) Successful sperm storage for 28 years. *Fertil. Steril.*, 84(4): 1017.
2. Sauer M.W. (1997) Infertility and early pregnancy loss is largely due to oocyte aging, not uterine senescence, as demonstrated by oocyte donation. *Ann. NY Acad.*, 828:166–174.
3. Кулаков В.И. (2005) Репродуктивное здоровье населения России: медицинские, социальные и демографические проблемы. *Поликлиническая гинекология*. Москва: 263–273.
4. Демина Е.А., Пылова И.В., Шмаков Р.Г., Перилова Е.Е. (2006) Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. *Современная онкология*, 1(30): 36–43.
5. Gerber B., von Minckwitz G., Stehle H. et al. (2011) Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J. Clinical. Oncol.*, 29(17): 2334–41.
6. Das M., Shehata F., Moria A. et al. (2011) Ovarian reserve, response to gonadotropins, and oocyte maturity in women with malignancy. *Fertil. Steril.*, 96(1): 122–5.
7. Whitehead E., Shalet S.M., Blackledge G. et al. (1993) The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease. *Cancer*, 52(6): 988–93.
8. Badawy A., Elnashar A., El-Ashry M., Shahaat M. (2009) Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil. Steril.*, 91(3): 694–7.
9. Behringer K., Wildt L., Mueller H. et al. (2010) No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann. Oncol.*, 21(10): 2052–60.
10. von Wolff M., Montag M., Dittrich R. et al. (2011) Fertility preservation in women — a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 284(2): 427–35.
11. Dolmans M., Demylle D., Martinez-Madrid B., Donnez J. (2005) Efficacy of *in vitro* fertilization after chemotherapy. *Fertil. Steril.*, 83(4): 897–901.
12. Moria A., Das M., Shehata F. et al. (2011) Ovarian reserve and oocyte maturity in women with malignancy undergoing *in vitro* maturation treatment. *Fertil. Steril.*, 95(5): 1621–3.
13. Maman E., Meirov D., Brengauz M. et al. (2011) Luteal phase oocyte retrieval and *in vitro* maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation. *Fertil. Steril.*, 95(1): 64–7.
14. Chian R., Dal-Canto M., Guglielmo M.C. et al. (2004) *In vitro* maturation of human oocytes. *Reprod. Biomed. Online*, 8(2): 148–66.
15. Cobo A., Meseguer M., Remohi J., Pellicer A. (2010) Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum. Reprod.*, 25(9): 2239–46.
16. Noyes N., Porcu E., Borini A. (2009) Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod. Biomed. Online*, 18(6): 769–76.
17. Dolmans M., Donnez J., Camboni A. et al. (2009) IVF outcome in patients with orthotopically transplanted ovarian tissue. *Hum. Reprod.*, 24(11): 2778–87.
18. Hovatta O. (2004) Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 113(1): 50–4.
19. Thibaud E., Ramirez M., Brauner R. et al. (2002) Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. *J. Pediatr.*, 121: 880–4.
20. Tauchmanova L., De Rosa G., Serio B. et al. (2003) Avascular necrosis in long-term survivors after allogeneic or autologous stem cell transplantation: a single center experience and a review. *Cancer*, 97(10): 2453–61.
21. Carter A., Robison L.L., Francisco L. et al. (2006) Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Bone Marrow Transplant.*, 37(11): 1023–9.

**Методы сохранения фертильности у женщин с лимфопролиферативными заболеваниями**

*И.А. Крячок, Т.В. Кадникова, И.Б. Титоренко, Я.В. Пастушенко, Н.П. Цип, О.И. Новосад, Е.М. Алексик, Я.А. Степанишина, К.С. Филоненко, Е.В. Кущевой, К.О. Уляиченко*

**Национальный институт рака, Киев**

**Резюме.** Около трети пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями — лица репродуктивного возраста. С использованием современных протоколов лечения они имеют большие шансы на полное излечение. Онкологи и врачи других специальностей сталкиваются с абсолютно новой проблемой — поздними осложнениями лечения, которые могут ухудшать качество жизни пациентов и даже стать причиной смерти. Среди причин, ухудшающих качество жизни пациентов, — развитие бесплодия. В обзоре представлены возможные методы сохранения фертильности, их недостатки и преимущества.

**Ключевые слова:** лимфома, бесплодие, методы сохранения фертильности, криоконсервация.

**The methods of fertility preservation in women with lymphoproliferative diseases**

*I.A. Kryachok, T.V. Kadnikova, I.B. Titorenko, Y.V. Pastushenko, N.P. Tsyg, O.I. Novosad, O.M. Aleksik, Y.A. Stepanishyna, K.S. Filonenko, E.V. Kushchevyy, K.O. Ulianchenko*

**National Cancer Institute, Kyiv**

**Summary.** About a third of patients with lymphoproliferative disorders are persons of reproductive age. With modern treatment protocols they have a better chance of full recovery. Oncologists and other doctors are faced with an entirely new problems — the late complications of treatment, which may impair the quality of life of patients and even be the cause of death. Among reasons of deteriorating of quality of life is infertility. The review presents possible methods of fertility preserving, their advantages and disadvantages.

**Key words:** lymphoma, infertility, the methods of fertility preservation, cryopreservation.