

И.В. Пылова, Р.Г. Шмаков\*, Е.А. Демина, Н.В. Любимова, В.П. Сметник\*,  
Т.Е. Самойлова\*\*, Е.Е. Махова

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАЩИТЫ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

\* ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.

В.И. Кулакова Минздравсоцразвития РФ, Москва

\*\*ЗАО «МД ПРОЕКТ 2000» (Перинатальный медицинский центр), Москва

Появление новых, более эффективных программ лечения онкологических заболеваний существенно увеличило не только длительность жизни больных, но и число излечившихся. Эти достижения заставили онкологов и врачей других специальностей задуматься о качестве жизни этих пациентов. Использование лечебных программ последнего поколения при лимфоме Ходжкина (ЛХ) позволило достичь 10-летней общей выживаемости, превышающей 90% независимо от стадии заболевания [1,8,9,11]. При этом по данным как отечественной, так и зарубежной литературы беременность и роды не влияют на течение ЛХ, длительность и качество жизни пациенток [1,4,8,12]. Таким образом, вполне понятен возрастающий интерес врачей и пациентов к возможности сохранения менструальной и детородной функций у женщин с ЛХ.

Проведение химиотерапии у пациенток с ЛХ без защиты яичников может вызвать стойкое нарушение функции яичников, вплоть до аменореи, приводящей к обменно-эндокринным нарушениям, урогенитальным атрофическим процессам, увеличению числа сердечно-сосудистых заболеваний, раннему атеросклерозу и остеопорозу [3,4,5,7,10,14]. После целого ряда программ химиотерапии без защиты яичников, особенно содержащих высокие дозы алкилирующих препаратов, у 50%-70% пациенток репродуктивного возраста наступает преждевременная менопауза, и детородная функция не может быть реализована [5].

В последнее время обсуждаются различные лекарственные методы для защиты яичников во время проведения химиотерапии. Они включают в себя

фармакологические методы такие, как снижение секреции гонадотропинов и подавление цикличности функции яичников при помощи агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) или комбинированных оральных контрацептивов (КОК), так и криоконсервацию ооцитов, эмбрионов или ткани яичника [2,3,4,5,6,14].

В данной работе были поставлены следующие задачи: 1. выявить основные факторы риска, приводящие к истощению фолликулярного резерва яичников до проведения противоопухолевой терапии. 2. определить схемы полихимиотерапии (ПХТ), при которых необходимо проводить защиту яичников. 3. оценить эффективность защиты яичников препаратами КОК и а-ГнРГ.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Оценка характера менструальных циклов проведена у 236 женщин с лимфомой Ходжкина (средний возраст  $25,2 \pm 5,5$  лет), получавших различные схемы ПХТ, а также лучевую терапию (ЛТ) в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1968 по 2009 годы. Из 236 женщин с ЛХ 76 получали малотоксичную для функции яичников полихимиотерапию (суммарная доза циклофосфана  $< 8$ гр). Остальные 160 женщин получали лечение по программам, в которых суммарная доза циклофосфана превышала 8гр. Сравнительный анализ методов защиты яичников (КОК или аГнРГ) после первой программы лечения проведен у 82 из 236 женщин, которые получали лечение по программе ВЕАСОРР-стандартный - от 4 до 8 циклов. В этой программе суммарная курсовая доза циклофосфана равна или превышает 8гр. Из 82 женщин 52 больных (1 группа) с целью защиты яичников получали комбинированные оральные контрацептивы (марвелон, регулон непрерывно на протяжении всего лечения), 24 пациентки (2 группа) – а-ГнРГ - золадекс (6-8 подкожных введений 1 раз в 28 дней) и 6 пациенток отказались от защиты яичников. Период наблюдения за женщинами 1 группы составил 9 лет (с 2000 по 2009 годы), а 2 гр. – 5 лет (с 2004 по 2009 годы). Более 50% (13 женщин) больным золадекс вводился в I фазу менструального цикла и до начала терапии проходило около 2 недель. У остальных женщин препарат вводился за несколько дней до менструации. Проведение гормонального скрининга через 4-6 месяцев после окончания терапии лимфомы Ходжкина и ультразвукового исследования матки и яичников проведено у 24 женщин 1 группы и у 20 женщин 2

группы. Контрольную группу составили 37 здоровых женщин репродуктивного возраста, без нарушений менструального цикла, обследованных в тот же период времени.

Для определения состояния функции яичников использовались: анамнестические данные, опрос больных, УЗИ органов малого таза, исследование гормонального статуса на основе иммуноферментного анализа гормонов гипофиза (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов), пролактина и половых стероидных гормонов (эстрадиола, прогестерона), тестостерона, половые стероиды связывающего глобулина (ПССГ) и ингибина В в сыворотке крови.

Определение половых стероидных и гипофизарных гормонов проводили стандартизованными методами прямого конкурентного иммунохемилюминесцентного анализа при использовании автоматического анализатора «ACS-180» («Bayer»). Концентрацию ПССГ определяли в образцах сыворотки крови методом типичного двухступенчатого иммуноферментного анализа при использовании стандартного набора «Sex hormone binding globulin (SHBG)» (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада). Определение концентрации ингибина В в сыворотке крови больных проводили методом двухступенчатого иммуноферментного анализа на основе стрептавидиновой технологии при использовании стандартного набора «Active Inhibin B ELISA» (DSL Inc., США).

Для дополнительной оценки стероидогенной функции яичников с учетом степени эстрогенизации и андрогенизации организма был выполнен расчет индекса свободных эстрогенов (ИСЭ) и индекса свободного тестостерона (ИСТ) по формуле, учитывающей концентрации гормонов и ПССГ:

$$\text{ИСЭ} = \frac{\text{Эстрадиол (нмоль/л)} \times 100}{\text{ПССГ (нмоль/л)}}; \quad \text{ИСТ} = \frac{\text{Тестостерон (нмоль/л)} \times 100}{\text{ПССГ (нмоль/л)}}$$

Статистическую обработку результатов проводили методом однофакторного дисперсионного анализа. В связи с отличным от нормального распределения Гаусса исследуемых биохимических показателей при статистической обработке использовали непараметрические тесты: тест Wilcoxon – для парных сравнений показателей; критерий  $\chi^2$  – для оценки различий частот; тест корреляции рангов Спирмена ( $r_s$ ). Обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа Analysis ToolPak – VBA и пакета программ Statistica for Windows, Release 4.3, STARSOFT Inc. Достоверность результатов подтверждалась непараметрическим методом Манн-Уитни; при множественных сравнениях рассчитывали точное значение уровня значимости  $p$  с помощью специальных тестов. Во всех случаях различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ.**

При ретроспективном анализе, а также при проспективном исследовании удалось оценить характер менструальных циклов до начала лечения лимфомы Ходжкина у 146 больных. До начала лечения регулярность менструального цикла не была нарушена у 130 (89,0%, медиана возраста составила 24 года) больных, а у 16 женщин (11,0%, медиана возраста 23 года) выявлены нарушения функции яичников.

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 (симптомов интоксикации) ( $p=0,0004$ ), из них: от уменьшения веса более чем на 10% ( $p=0,04$ ), от повышения  $t$  тела выше  $38^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,003$ ) и от наличия профузных потов ( $p=0,002$ ), а также от числа симптомов интоксикации ( $p=0,04$ ). Нарушение менструальных циклов до начала лечения коррелировало с анемией ( $p=0,009$ ) и большим 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.

В последние годы предпринимаются попытки выявить группу больных, для которых защита яичников наиболее актуальна. С этой целью проводилось исследование гормонального статуса женщин как до, так и после лечения у 79 пациенток с ЛХ. Нормальный гормональный статус был подтвержден у 13 из 20 (65%) пациенток с ЛХ, включенных в исследование в фолликулярной (I) фазе и 20 из 35 (57,1%) – в лютеиновой (II) фазе. У 22 пациенток определялись гормональные нарушения разной степени выраженности и направленности, из них у 8 женщин имелось исходное, до начала лечения, нарушение менструальной функции (у 6 – аменорея, у 2-х – олигоменорея) и наблюдались характерные изменения, выражающиеся в снижении до постменопаузальных уровней эстрадиола и прогестерона. Это позволяло думать о временной недостаточности функции яичников.

При оценке частоты нарушений гормонального статуса оказалось, что преобладающей особенностью явилось снижение секреции яичниковых гормонов. Это выражалось в развитии гипоэстрогении у 22,2% пациенток, уменьшении продукции прогестерона - у 28,6% и ингибина В - у 15,9% больных. Нарушение секреции гипофизарных гормонов отмечено у 20,7% пациенток и было разнонаправленным, при этом наблюдались случаи, как повышения, так и снижения уровней ФСГ и ЛГ по сравнению с соответствующими нормами. Гиперпролактинемия была обнаружена у 9,5% женщин, кроме того, были зарегистрированы 3 случая гипопролактинемии, сопутствующие нарушению менструального цикла. В целом по группе нарушения гормонального баланса были обнаружены у 47,6% включенных в исследование пациенток, который проявлялся изменением, как отдельных гормонов, так и их различных сочетаний.

Таким образом, результаты комплексного клинико-лабораторного исследования свидетельствуют о том, что в отличие от здоровых женщин аналогичного возраста при ЛХ выявляются нарушения гормонального статуса, характеризующиеся снижением уровней яичниковых гормонов и, прежде всего, эстрадиола и ингибина В. Выявленное снижение уровней гонадотропных гормонов позволяло думать о гипогонадотропном гипогонадизме, а повышение гонадотропинов указывало на преждевременную недостаточность яичников.

После проведения химиотерапии группа с нарушением функции яичников увеличилась и составила 41,5% (98 больных). Прежде всего, это зависело от схемы проводимой ПХТ, от возраста больной, в котором проводилось лечение, а также от проведения терапии, направленной на защиту яичников (таблица 1).

У пациенток с исходно измененными по отношению к соответствующим нормам уровнями гормонов характер менструальных циклов после лечения нарушился в 50% случаев и почти в 2,5 раза реже (21,8%) – при исходно нормальном гормональном статусе ( $p=0,007$ ). В целом по группе после химиотерапии обнаруживались: гипоестрогения у 36,1% пациенток, снижение уровней прогестерона – у 63,9% и ингибина В – у 52,8% больных. Гиперсекреция ФСГ и ЛГ выявленная соответственно в 47,2% наблюдений указывает на развившуюся преждевременную недостаточность или временное выключение функции яичников. В 8,3% случаев определялась гиперпролактинемия, которая как правило, сопровождалась гипогонадотропным гипогонадизмом. Вполне возможно, что это закономерная реакция на стресс.

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

Для вычисления свободных биологически активных фракций эстрадиола и тестостерона определяли глобулин, связывающий половые стероиды (ПССГ), который синтезируется в печени (табл. 2). Следовательно, после химиотерапии было получено закономерное снижение ПССГ, что, по-видимому, связано с токсическим влиянием химиотерапии на функцию печени. Поэтому при вычислении по формуле свободных фракций эстрадиола и тестостерона могло быть ложно завышенным из-за низкого уровня ПССГ, и истинные уровни свободных половых стероидов были ниже вычисленных. Несмотря на выраженную вариабельность, снижение ПССГ,

ИСЭ и ИСТ после химиотерапии по сравнению с исходными значениями было статистически значимым ( $p < 0,01-0,05$ ).

Для оценки клинической значимости исследования гормонального статуса у пациенток с ЛХ результаты, полученные при определении яичниковых и гипофизарных гормонов были подвергнуты дополнительному статистическому анализу для расчета количественных критериев с целью использования их в качестве факторов риска нарушения функции яичников. С помощью метода ROC был выполнен сравнительный анализ распределений исходных уровней гормонов в сыворотке крови пациенток с ЛХ с учетом состояния и фазы менструального цикла после химиотерапии. В результате проведенного анализа были получены пороговые значения для эстрадиола и ингибина В. При гипоестрогении частота развития дисфункции яичников у пациенток с исходно сохранным циклом составила 62,5%, тогда как при значениях эстрадиола  $> 200$  пмоль/л – 26,7%,  $p=0,045$ . Частотный анализ показал статистически значимое увеличение относительного риска нарушения функции яичников у таких пациенток - в 2,6 раза. Аналогичный анализ с учетом порогового уровня ингибина В при исследовании в фолликулярной фазе цикла доказал возможность его использования для оценки относительного риска развития аменореи. Этот риск оказался в 10 раз выше при значениях гормона  $< 40$  пг/мл, чем при более высоких показателях и эти различия были статистически значимы ( $p=0,003$ ). У пациенток с низкими уровнями ингибина В в I фазе менструального цикла вероятность его нарушения достигала 75% , тогда как при уровнях  $> 40$  пг/мл – лишь 6,7%.

Для повышения точности прогноза нарушения функции яичников после лечения ЛХ на основе рассчитанных пороговых уровней эстрадиола и ингибина В была проведена оценка использования их сочетания в общей группе пациенток, которая показала, что независимо от фазы цикла при значениях гормонов ниже пороговых вероятность развития недостаточности яичников достигала 67%, тогда как при превышающих пороговые уровни показателях эстрадиола и ингибина В вероятность развития дисфункции составляла лишь 16,7%.

Следующим этапом работы было сравнение эффективности двух методов защиты яичников (КОК и а-ГнРГ). Средний возраст женщин ( $n=76$ ), получавших

КОК и а-ГнРГ составил  $24,4 \pm 5,6$  и  $24,7 \pm 5,7$  лет соответственно. Распределение женщин по возрасту, особенностям менструальной и репродуктивной функций, а также онкологическому статусу (гистологический вариант, стадия и другие неблагоприятные прогностические признаки) не отличались в этих группах.

После проведения противоопухолевого лечения, клинически нарушение менструального цикла после химиотерапии по типу олигоменореи констатировано у 23 (30,3%) женщин, из них 19 пациенток получали КОК и 4 – золадекс. У 10 (19,2%) пациенток, получавших КОК, наступила аменорея. В группе женщин, получавших золадекс, через 6 месяцев после противоопухолевого лечения аменореи не было отмечено ни у одной больной. При корреляционном анализе в группе женщин до 25 лет риск наступления аменореи зависел только от числа циклов ВЕАСОРР ( $p=0,038$ ). Выявлена высокая степень корреляции частоты возникновения аменореи в группе больных старше 25 лет в зависимости от наличия симптомов интоксикации ( $p=0,04$ ).

При назначении а-ГнРГ у 62,5% женщин отмечались вегето-сосудистые явления – приливы, потливость, слабость, головные боли, проходящие сразу после отмены препарата. После окончания полихимиотерапии у женщин, получавших а-ГнРГ, наблюдалась транзиторная аменорея, менструальный цикл восстанавливался в среднем через 3-4 месяца. В группе женщин, получавших КОК, в большинстве случаев в первые 2 месяца отмечалась менструация или менструальноподобная реакция. Характер менструального цикла клинически оценивался в группах через 6 месяцев и не был нарушен у 43 из 76 (56,6%) женщин. Среди 52 женщин, получавших КОК менструальный цикл не был нарушен у 23 (44,2%) и у 20 (83,3%) из 24 женщин, получавших золадекс. Частота сохранения нормальной менструальной функции была статистически значимо выше в группе женщин, получавших а-ГнРГ ( $p<0,001$ ). Следует подчеркнуть, что у всех 6 женщин, отказавшихся от защиты яичников при проведении лечения по программе ВЕАСОРР, диагностировалось преждевременное истощение яичников.

Данные гормонального скрининга (24 женщины, получавших КОК и 20 женщин, получавших а-ГнРГ в сравнение с контрольной группой - 37 женщин репродуктивного возраста без ЛХ и регулярным менструальным циклом)



представлены в таблице 3. В группе пациенток, получавших в качестве защиты яичников КОК выявлено достоверное повышение уровня ФСГ и ЛГ по сравнению с женщинами, получавшими а-ГнРГ:  $39,2 \pm 26,1$  МЕ/л против  $11,2 \pm 9,5$  МЕ/л,  $p < 0,01$  и  $26,5 \pm 17,9$  МЕ/л против  $13,6 \pm 9,9$  МЕ/л,  $p < 0,05$  соответственно, а также снижение уровня прогестерона через 6 месяцев после проведения ПХТ.

Ультразвуковое исследование яичников проводилось до проведения противоопухолевого лечения, а после противоопухолевого лечения в среднем через 2,1 и 1,9 лет в 1 и 2 группах. Особенности объема яичников, а также фолликулярного аппарата зависели от метода защиты яичников (табл. 4). Снижение объема яичников и истощение фолликулярного аппарата наблюдались чаще у женщин, которым проводилась защита яичников комбинированными оральными контрацептивами. У 6 из 24 женщин, получавших КОК после проведенного лечения, яичники не визуализировались либо с одной стороны, либо с обеих, а у 5 женщин количество антральных фолликулов, определявшихся в яичниках, было менее 5.

### **Обсуждение полученных результатов.**

Больные, излеченные от лимфомы Ходжкина молоды, они ведут активный образ жизни: они работают, учатся, вступают в брак и, конечно же, как и все люди хотят иметь детей, что, к сожалению, не всегда оказывается возможным. Поэтому, повышение качества жизни этих больных является столь же важной задачей, как и излечение от самого онкологического заболевания.

Хорошо известно, что полихимиотерапия и лучевая терапия могут привести к повреждению гонад и замещению их соединительной тканью, усилению апоптоза гормонально-активных клеток, а также индуцировать овариальную атрофию и аменорею [6,7,13]. В большинстве работ зарубежных и отечественных авторов основное внимание уделяется влиянию противоопухолевой терапии на функцию яичников, однако не было попыток провести анализ ее нарушения в зависимости от состояния яичников до проведения этой терапии. В данной работе впервые получены новые данные о том, что у части женщин с ЛХ выявляются нарушения гормонального статуса уже до проведения противоопухолевого лечения, характеризующиеся снижением уровней яичниковых гормонов и, прежде всего,

эстрадиола и ингибина В и что эти нарушения влияют на возможность восстановления функции яичников после лечения.

Патогенез повреждающего воздействия химиотерапии состоит в следующем (рис. 1). Под воздействие гонадотоксической терапии фолликулы, вступившие в фазу роста или находящиеся в ранней фазе стимуляции гипофизом, подвергаются атрезии [6]. Цитотоксичность алкилирующих агентов связана с образованием внутри- и межмолекулярных поперечных сшивок ДНК-ДНК, которые изменяют матричные свойства ДНК в процессах репликации и транскрипции с последующим блоком митозов, несбалансированным ростом и гибелью клеток. Таким образом, алкилирующие химиопрепараты повреждают в первую очередь клетки с активной репликацией ДНК, но не действуют на клетки, находящиеся в  $G_0$ -фазе – фазе покоя. В результате атрезии фолликулов снижается секреция эстрадиола и ингибина В, что в свою очередь ведет к повышению концентрации ФСГ в следствие отрицательной обратной связи. Повышенный уровень ФСГ вызывает повышенное образование фолликулов и дальнейшую их гибель под воздействием химиопрепаратов [6,13].

В соответствии с этим очевидно, что коррекцию гормональных нарушений у пациенток с ЛХ необходимо начинать в наиболее ранние сроки – до начала химиотерапии. Было выявлено, что у пациенток с измененными по отношению к соответствующим нормам уровнями гормонов менструальная функция после лечения нарушилась в 50% случаев и почти в 2,5 раза реже (21,8%) – при исходно нормальном гормональном статусе ( $p=0,007$ ). При исходной гипоестрогении у пациенток с сохраненным менструальным циклом частота развития более выраженных нарушений функции яичников составила 62,5%, тогда как при значениях эстрадиола  $>200$  пмоль/л статистически значимо реже - у 26,7% женщин,  $p=0,045$ . Частотный анализ показал статистически значимое увеличение относительного риска нарушения функции яичников у таких пациенток в 2,6 раза. Аналогичный анализ с учетом порогового уровня ингибина В при исследовании в фолликулярной фазе цикла доказал возможность использования этого показателя для оценки относительного риска развития аменореи, который в 10 раз выше при значениях гормона менее 40 пг/мл, чем при более высоких показателях и эти различия были статистически значимы ( $p=0,003$ ).

Представленные наблюдения подтверждают клиническую значимость исследования гормонов при первичном обследовании пациенток с ЛХ, а также после лечения для оценки прогноза нарушения функции яичников и обоснования последующего назначения гормональных препаратов с целью профилактики наступления преждевременной менопаузы. Рассчитанные пороговые уровни эстрадиола и ингибина В позволили оценить с высокой вероятностью риск нарушения функции яичников после химиотерапии и у пациенток с первоначально сохранным менструальным циклом.

Учитывая тот факт, что наиболее выраженные нарушения гормонального статуса (высокая частота гипоэстрогении, снижение ингибина В) наблюдались у женщин с неблагоприятными прогностическими признаками ЛХ (потеря веса и другие симптомы интоксикации, а также генерализованные стадии), можно предположить, что лимфома Ходжкина и последующая химиотерапия приводят к истощению компенсаторных резервов яичников с возможным сдвигом гормональных соотношений в системе гипоталамус-гипофиз-яичники. У большинства женщин, у которых симптомы интоксикации выражаются в большой потере веса, отмечается аменорея. Патогенетические механизмы развития аменореи на фоне потери массы тела связаны с нарушением нейромедиаторного обмена центральной нервной системы - с уменьшением продукции гонадотропного релизинг-гормона.

Тот факт, что химиопрепараты не действуют на клетки, находящиеся в  $G_0$ -фазе – фазе покоя и в связи с этим отсутствие повреждающего действия алкилирующих агентов на яичники девочек в препубертатном возрасте, обосновало использование КОК и а-ГнРГ для предотвращения рекрутирования примордиальных фолликулов [6,13]. При назначении а-ГнРГ и КОК снижается уровень ФСГ (см. рис. 1), что ведет к снижению восполнения и соответственно последующей атрезии новых фолликулов. При назначении а-ГнРГ, вследствие первоначального связывания с рецепторами ГнРГ, сначала происходит повышение уровня гонадотропинов, что приводит к стимуляции яичников. Для того чтобы этого избежать обычно а-ГнРГ назначают за несколько дней до менструации. После первоначального стимулирующего эффекта, а-ГнРГ вызывают гипогонадотропное

состояние через 1-3 недели после назначения.

В данном исследовании использование гормональных препаратов (КОК и а-ГнРГ) с целью защиты яичников при проведении химиотерапии, включающей высокие дозы алкилирующих препаратов, позволило сохранить менструальную функцию у большего числа женщин, больных ЛХ. Программа лечения по схеме ВЕАСОРР, включающая суммарные курсовые дозы циклофосфана в 8 и более грамм, высокотоксична для ткани яичников, причем, чем старше пациентка, тем меньше фолликулярный резерв фолликулов и тем более выражен цитотоксический эффект. Данные нашего исследования (оценка менструальных циклов, гормонального статуса, ультразвуковые данные) подтверждают более выраженный эффект при применении для защиты яичников а-ГнРГ по сравнению с КОК.

Несмотря на защиту яичников во время противоопухолевого лечения, у 11 женщин (10 женщин, получавших КОК, и одной, получавшей а-ГнРГ) диагностирован синдром преждевременного истощения яичников – вторичная олигоменорея или аменорея, вегетососудистые нарушения, повышение уровня ФСГ и ЛГ более 40 МЕ/л, истощение фолликулярного аппарата по данным УЗИ. Основной жалобой у данных пациенток было бесплодие, у некоторых – симптомы эстроген-дефицита. В данном исследовании у 2 женщин с преждевременным истощением яичников при заместительной гормонотерапии фемостоном 2/10 наступила беременность, которая закончилась своевременными родами. Однако единственным надежным методом наступления беременности у подавляющего большинства женщин с синдромом ПИЯ является донация яйцеклетки в рамках программы ЭКО, что и было произведено с положительным результатом у одной пациентки с ЛХ из этой группы.

Таким образом, учитывая высокую курабельность ЛХ, предполагающую выздоровление большинства больных, в настоящее время при выборе программы лечения необходимо отдавать предпочтение программам, обладающим высокой эффективностью и низкой токсичностью и шире использовать различные протекторы для защиты яичников, такие как КОК и а-ГнРГ. Для женщин до 25 лет с регулярным менструальным циклом и уровнем эстрадиола выше 200 пмоль/л и ингибина В выше 40 пг/мл при лечении по программам с высокими дозами

алкилирующих препаратов, защита яичников комбинированными оральными контрацептивами может оказаться достаточной. Однако у женщин более старшего возраста и у молодых женщин с исходно нарушенным менструальным циклом и/или нарушенными уровнями эстрадиола и ингибина В предпочтительнее использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, а также дополнительные методы репродуктивной технологии (криоконсервация ткани яичника, эмбриона и др).

ТАБЛИЦЫ К СТАТЬЕ И.В. Пылова, Р.Г. Шмаков, Е.А. Демина, Н.В. Любимова,  
В.П. Сметник, Т.Е. Самойлова, Е.Е. Махова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАЩИТЫ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ  
ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Таблица 1.

Особенности менструальной функции после лечения в зависимости от  
схемы ПХТ и защиты яичников (n=236).

Функция яичников	n=236		n=160	
	доза циклофосфана $\leq 8\text{гр}^*$ n=76 (100%)	доза циклофосфана $> 8\text{гр}^{**}$ n=160 (100%)	Защита яичников не было n=139 (100%)	Защита яичников была n=97 (100%)
Сохранена	57 (75%)	81 (50,6%)	77(55,4%)	61 (62,8%)
Нарушена:	19 (25%)	79 (49,4%) p=0,0004	46 (54,6%)	33(37,2%)
том числе: олигоменорея аменорея	15(19,7 %) 4 (5,3%)	43 (26,9%) 36 (22,5%) p=0,00001	20 (23,8%) 26 (30,9%)	26 (26,8%) 10 (10,3%) p=0,007

\* - схемы АВVD (адриабластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), CVPP  $\leq 4$ циклов (циклофосфан, винбластин, прокарбазин, преднизолон), АВVD/CVPP;

\*\* - схемы CVPP  $>4$  циклов, ВЕАСОРР 4-8 циклов (блеомицин, этопозид, адриабластин, циклофосфан, онковин, прокарбазин, преднизолон), VD 10 циклов.

Таблица 2.

Концентрация ПССГ и индексы свободного эстрадиола и прогестерона  
сыворотке крови у женщин с лимфомой Ходжкина после лечения.

Фаза		ПССГ, нмоль/л	ИСЭ	ИСТ
I	M±m	60,1±11,4*	0,9±0,2*	3,8±0,7*
	медиана	51,9	0,7	3,5
	разброс значений	15,9-133,3	0,1-2,0	1,5-8,8
II	M±m	60,7±14,4*	1,3±0,4	2,9-0,8*
	медиана	34,8	0,8	1,7
	разброс значений	17,2-149,5	0,02-4,2	0,4-7,5
Дисфункция	M±m	46,5±6,6*	0,6±0,2*	2,6±0,4*
	медиана	45,1	0,4	2,0
	разброс значений	11,8-101,4	0,05-2,5	0,6-5,3

\* - Различия статистически значимы при сравнении с показателями контрольной группы и до лечения, (p< 0,01-0,05).

Таблица 3.

**Состояние гипофизарно-яичниковой системы у женщин с ЛХ  
после проведения ПХТ**

Гормоны	После лечения		Контроль
	КОК (n=24)	а-ГнРГ (n=20)	(n=37)
	1	2	3
ФСГ (МЕ/л)	39,2±26,1	11,2±9,5**	3,9±1,9 <sup>^^^</sup>
ЛГ (МЕ/л)	26,5±17,9	13,6±9,9*	5,8±3,4 <sup>^^</sup>
E <sub>2</sub> (пмоль/л)	399,9±121,3	416,1±108,7	454,2±133,3
Прогестерон (2-я фаза)	11,7±9,1	28,9±7,5**	36,1±15,6 <sup>^^^</sup>

\*- P<sub>1-2</sub><0,05; \*\* - P<sub>1-2</sub><0,01; \*\*\* - P<sub>1-2</sub><0,001;

^ - P<sub>1-3</sub><0,05; ^^ - P<sub>1-3</sub><0,01; ^^^ - P<sub>1-3</sub><0,001.

Таблица 4.

**Ультразвуковые параметры яичников у женщин с ЛХ до и после ПХТ.**

Показатель	КОК (n=24)	а-ГнРГ (n=24)	КОК (n=24)	а-ГнРГ (n=24)	Контрольная группа (n=20)
	До лечения		После лечения		
Визуализация яичников	24	24	18	23	20 (100%)
-с обеих сторон	-	-	2	1	-
-только справа	-	-	3	-	-
-только слева	-	-	1	-	-
-не визуализируются					
Объем правого яичника (см <sup>3</sup> )	5,4±0,8	5,6±0,2	4,2±1,4	5,2±0,9	6,2±0,3
Объем левого яичника (см <sup>3</sup> )	5,8±0,5	5,9±0,3	4,9±1,2	5,5±0,5	6,3±0,2
Более 5 антральных фолликулов	24	24	19	24	20
Менее 5 антральных фолликулов	0	0	5	0	0

РИСУНКИ К СТАТЬЕ И.В. Пылова, Р.Г. Шмаков, Е.А. Демина, Н.В. Любимова,

В.П. Сметник, Т.Е. Самойлова, Е.Е. Махова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАЩИТЫ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ  
ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

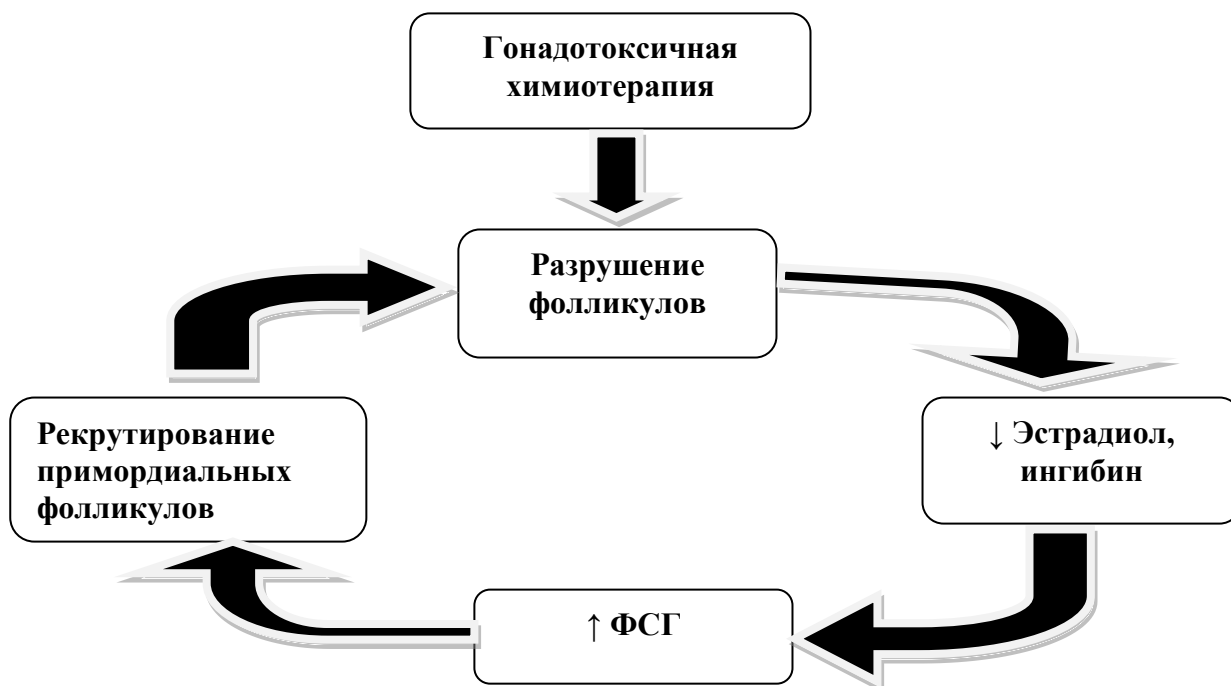


Рис. 1. Патогенез повреждающего воздействия химиотерапии.



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К СТАТЬЕ**

И.В. Пылова, Р.Г. Шмаков, Е.А. Демина, Н.В. Любимова, В.П. Сметник,  
Т.Е. Самойлова, Е.Е. Махова

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАЩИТЫ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ  
ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА**

1. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина // РЛС. – М.: 2004. – С.605-614.
2. Демина Е.А., Махова Е.Е., Сузулева Н.А., Ильященко В.А. Возможности сохранения детородной функции у женщин с лимфомой Ходжкина // РМЖ. – 2005. – №1. – С.26-28.
3. Демина Е.А., Перилова Е.Е., Шмаков Р.Г. Использование комбинированных пероральных контрацептивов для профилактики повреждения функции яичников у больных лимфомой Ходжкина // РЛС. – М.: 2004. – С. 1352-1354.
4. Шмаков Р.Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2008. – 46 с.
5. Behringer K., Breuer K., Reineke T. et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regime and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group // J Clin Oncol. – 2005. – Vol 23., №30. – P.7555-7564.
6. Blumenfeld Z., Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy // Hum Reprod Update. – 2008. – Vol. 14, № 6. – P.543-552.
7. Blumenfeld Z. Preservation 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. – Vol. 187, №1-2. – P.93-105.
8. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology (6<sup>th</sup> ed.) // Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – 2734 p.
9. Diehl V. J. Advanced Hodgkin's disease: ABVD is better, yet is not good enough! // J Clin Oncol. – 2003. – Vol.21, № 4. – P.583-585.
10. Franchi-Rezgul 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. – Vol.4, №2. – P.116-120.
- 11.Hodgkin's disease // Ed. by Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al. / –Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – 802p.
- 12.Hodgkin lymphoma (2<sup>nd</sup> edition) // Ed. by Hoppe R.T., Mauch P.T., Armitage J.O et al. // Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 496p.
- 13.Lutchman Singh K., Davies M., Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing // Hum Reprod Update. – 2005. – Vol.11, № 1. – P.69-89.
- 14.Mattle V., Behringer K., Engert A., Wildt L. Female fertility after cytotoxic therapy – protection of ovarian function during chemotherapy of malignant and non-malignant diseases // Eur J Haematol Suppl. – 2005. –№ 66. – P.77-82.

**РЕЗЮМЕ К СТАТЬЕ И.В. Пылова, Р.Г. Шмаков\*, Е.А. Демина,  
Н.В. Любимова, В.П. Сметник, Т.Е. Самойлова\*\*, Е.Е. Махова  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАЩИТЫ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ  
ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА**

Обсуждаются факторы, повреждающие репродуктивную систему у женщин с лимфомой Ходжкина и возможность защиты яичников при проведении лечения. Представлен обзор современных литературных данных отечественных и зарубежных авторов. Оценка состояния репродуктивной функции у женщин, больных лимфомой Ходжкина до лечения и после его окончания проведена у 236 женщин. Нарушение менструального цикла до начала терапии лимфомы Ходжкина чаще наблюдалась в группе женщин с наличием симптомов интоксикации,  $p=0,0004$ . Подтверждено токсическое влияние высоких курсовых доз циклофосфана ( $>8$ гр) на ткань яичников –  $p=0,0004$ . Кроме того, сохранность менструального цикла после лечения ЛХ зависела от: возраста женщин ( $p=0,000001$ ), наличия симптомов интоксикации ( $p=0,04$ ), 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 проведения облучения пахово-подвздошных лимфатических узлов ( $p=0,003$ ). Впервые выявлено прогностическое значение гипоэстрогении и снижения уровня ингибина В для развития постхимиотерапевтической аменореи у женщин с сохранным до лечения менструальным циклом и определены пороговые значения этих гормонов. В группе женщин, получавших терапию с высокими дозами циклофосфана, гормональная защита яичников в 2,5 раза снизила частоту аменореи ( $p=0,007$ ).

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, химиотерапия, агонисты ГнРГ, повреждение яичников.