

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-123-131>

Методы сохранения фертильности у онкологических больных в детском возрасте

Л.В. Адамян^{1,2}, Е.В. Сибирская^{2,3}, Л.Г. Пивазян¹, Л.Б. Обосян⁴, В.С. Ананьева⁴, А.А. Лаевская⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Лилия Борисовна Обосян borisovna77510@gmail.com

Ежегодно у более 400 тыс. детей и подростков в возрасте до 18 лет диагностируются онкологические заболевания. Наиболее распространенными нозологиями в детском возрасте являются лейкозы, лимфомы и опухоли головного мозга. Применение химиолучевой терапии в качестве противоопухолевого лечения в данных случаях сопряжено с высоким риском гонадотоксичности. Сохранение фертильности у детей и подростков при терапии злокачественных новообразований является одним из ключевых аспектов лечения. В настоящее время в данной проблеме остается множество нерешенных вопросов, влияющих на сохранение как физического, так и психологического здоровья пациентов во взрослом возрасте. Основными методами поддержания репродуктивной функции у девочек являются криоконсервация ткани яичника или ооцитов, аутотрансплантация яичника, применение вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе методик экстракорпорального оплодотворения и созревания ооцитов *in vitro*, оофорепексия и неоадьювантная цитопротекторная фармакотерапия. Выбор метода сохранения фертильности зависит от множества факторов: общего состояния ребенка, типа злокачественного заболевания, возраста и полового статуса пациента, возможностей медицинского учреждения, а также юридических и финансовых аспектов. Вследствие недостатка информации по вопросам онкофертильности в детском возрасте необходимо проведение масштабных многоцентровых клинических исследований с участием детей и подростков.

Ключевые слова: онкофертильность, сохранение фертильности, подростки, криоконсервация ткани яичника, криоконсервация ооцитов, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, оофорепексия, обзор

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Методы сохранения фертильности у онкологических больных в детском возрасте. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):123–31. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-123-131>

Methods for preserving fertility in childhood cancer patients

L. V. Adamyan^{1,2}, E. V. Sibirskaya^{2,3}, L. G. Pivazyan¹, L. B. Obosyan⁴, V. S. Ananyeva⁴, A. A. Laevskaya⁴

¹V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

²Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency of the Russia; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Liliya Borisovna Obosyan borisovna77510@gmail.com

Each year, more than 400,000 children and adolescents under the age of 18 are diagnosed with cancer. The most common nosologies in childhood are leukemia, lymphoma and brain tumors. The use of chemoradiotherapy as an antitumor

treatment in these cases is associated with a high risk of gonadotoxicity. The preservation of fertility in children and adolescents during malignant tumor therapy is one of the key aspects of treatment. To date, there are many unresolved issues in this problem, affecting the preservation of both physical and psychological health of patients in adulthood. The main methods of maintaining the reproductive function in girls are cryopreservation of ovarian tissue or oocytes, ovarian autotransplantation, the use of assisted reproductive technologies, including the techniques of *in vitro* fertilization and *in vitro* oocyte maturation, oophorectomy and neoadjuvant cytoprotective pharmacotherapy. The choice of fertility preservation method depends on many factors: the overall condition of the child, the type of malignant disease, the age and sexual status of the patient, the capabilities of the medical center, as well as legal and financial aspects. Due to the lack of information on pediatric oncofertility, large-scale multicenter clinical trials involving children and adolescents are needed.

Keywords: oncofertility, fertility preservation, adolescent, oocyte cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, ovarian transposition, review

For citation: Adamyan L.V., Sibirskaia E.V., Pivazyan L.G. et al. Methods for preserving fertility in childhood cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(4):123–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-123-131>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения за 2021 г., ежегодно у 400 тыс. детей и подростков в возрасте до 19 лет диагностируют онкологические заболевания. В настоящее время существуют эффективные протоколы лечения, позволяющие сохранить жизнь более чем 80 % пациентов, столкнувшихся с онкологическим диагнозом в детстве [1]. С ростом числа людей, перенесших онкологические заболевания в молодом возрасте, вопрос о сохранении репродуктивной функции приобретает все большее значение. У большинства молодых пациентов, которым предстоит противоопухолевое лечение, применяются методы сохранения фертильности: лишь у 45 % мальчиков и 23 % девочек репродуктивная функция после проведенного лечения не пострадала [2]. Как противоопухолевая терапия, так и основное заболевание пациента могут привести к репродуктивной дисфункции и в дальнейшем к бесплодию. Противоопухолевое лечение может иметь как немедленные, так и отсроченные неблагоприятные последствия для репродуктивного здоровья [3]. По данным научных исследований, у взрослых пациентов, перенесших краниальную лучевую терапию и химиотерапию в связи с лечением лейкоза в детском возрасте, выявлены значительные нарушения фертильности и снижение частоты наступления беременности [4, 5]. Сохранение репродуктивной функции у детей и подростков при терапии злокачественных новообразований является одним из ключевых аспектов проводимого лечения, способствующим сохранению как физического, так и психологического здоровья во взрослой жизни.

Влияние основного заболевания и противоопухолевой терапии на репродуктивную функцию

Как предлагаемая противоопухолевая терапия, так и тип злокачественного новообразования, а также

общее состояние пациента способны привести к нарушению функции гонад и бесплодию. Опухоли могут оказывать влияние на весь организм, в частности на половую систему; так, например, при неходжкинских лимфомах часто наблюдается поражение яичников [5].

Основными методами лечения в детском возрасте являются химиолучевая терапия и хирургическое вмешательство. Риск гонадотоксичности прямо коррелирует с увеличением кумулятивной дозы химиотерапевтических препаратов и лучевой нагрузки [6]. В контексте лучевой терапии ключевое значение имеют зона облучения, доза облучения и репродуктивный статус пациента. При облучении абдоминальной и/или тазовой области у девочек препубертатного возраста дозой свыше 15 Гр >80 % пациенток подвергаются стерилизации. У девушек, достигших половой зрелости, критическая доза облучения составляет >80 Гр. Общее облучение тела вне зависимости от степени лучевой нагрузки сопряжено с высоким риском развития бесплодия [7]. По данным Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), облучение области головы также может привести к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, растремативанию гипоталамуса и стимуляции секреции кортикотропина, что, в свою очередь, способствует развитию преждевременного полового созревания [8]. По результатам метаанализа W. Gao и соавт., у более 10 тыс. пациенток, прошедших курс лечения с применением облучения, была выявлена достоверная связь между применением радиотерапии и мертворождением, низкой массой тела плода, низким уровнем антимюллерова гормона, развитием острой недостаточности яичников и бесплодия [9].

В отличие от лучевой терапии, химиотерапевтическое лечение всегда обладает системным действием и оказывает токсическое влияние на все органы, в том числе и на гонады. К химиотерапевтическим агентам, повышающим риск развития дисфункции яичников,

относятся алкилирующие агенты, неклассические алкиляторы (декарбазин, темозоломид) и соединения на основе тяжелых металлов [8]. Три наиболее часто используемых препарата – циклофосфамид, цисплатин и доксорубин – провоцируют развитие преждевременной недостаточности яичников, вызывая гибель и/или ускоренную активацию примордиальных фолликулов и атрезию растущих. Данные препараты также стимулируют воспаление, что приводит к повреждению кровеносных сосудов и стромального компонента [10]. Эти результаты подчеркивают важность своевременного выполнения криоконсервации тканей яичника. Вследствие временной или перманентной недостаточности яичников у девушек постпубертатного возраста репродуктивная функция нарушается, а у девочек, не достигших полового созревания, оно откладывается или не наступает вовсе [11].

Таким образом, применение противоопухолевой терапии у детей и подростков может иметь необратимые последствия для их репродуктивного здоровья в будущем. В связи с этим перед началом лечения необходима тщательная оценка его потенциальной гонадотоксичности для дальнейшего принятия решения о подборе оптимального метода сохранения фертильности.

Факторы, влияющие на выбор метода сохранения фертильности

Ключевым аспектом для выбора подходящей стратегии поддержания репродуктивной функции является определение полового статуса пациента. В связи с физиологическими и анатомическими изменениями, происходящими во время полового созревания, методы сохранения фертильности у пациентов пре- и постпубертатного возраста различны. Пациентки препубертатного возраста не имеют зрелых гамет, у них отсутствует овуляция, в связи с чем криоконсервация яйцеклеток становится невозможной. Стимуляция овуляции противопоказана девочкам, не достигшим половой зрелости, поскольку избыточное количество гонадотропных гормонов индуцирует преждевременное половое созревание, приводящее к эндокринной дисрегуляции детского организма, недостаточности яичников, раннему закрытию эпифизарных зон роста костей и повышению риска развития гормонозависимых опухолей, в том числе рака молочной железы [12]. Подробный сбор анамнеза и оценка развития половых признаков по шкале Таннера позволят определить стадию полового созревания пациента, после чего специалистом могут быть предложены методы сохранения фертильности в зависимости от репродуктивного статуса [13].

Методы сохранения фертильности у пациентов препубертатного возраста

Единственным возможным способом сохранения половых клеток у девочек, не достигших полового со-

зревания, является криоконсервация овариальной ткани. Также данный метод может применяться у пациенток постпубертатного возраста, которым рекомендуется срочное начало противоопухолевой терапии.

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) 2020 г., только витрификация ооцитов и криоконсервация эмбрионов считаются признанными вариантами сохранения фертильности у взрослых, в то время как криоконсервация ткани яичников все еще относится к инновационным методам [14]. Напротив, в клинических рекомендациях Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) 2019 г. и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2022 г. криоконсервация ткани яичника является приемлемым способом сохранения фертильности [15, 16]. Равным образом, по данным Японского общества клинической онкологии (JSCO) 2017 г., криоконсервация ткани яичника у детей должна быть предложена в качестве метода сохранения фертильности, но в рамках клинических испытаний в центрах с опытом его проведения [17]. Метод криоконсервации овариальной ткани заключается в проведении биопсии яичника лапароскопическим путем и замораживании фрагментов коры. Удаление всего яичника является предпочтительным хирургическим методом у молодых пациенток, у которых маленький размер органа не позволяет провести многократную биопсию. В отличие от криоконсервации ооцитов или эмбрионов, преимущество заморозки ткани яичника заключается в восстановлении не только фертильности, но и эндокринных функций [18, 19]. Стоит учесть, что забор ткани яичников проводится не трансвагинально, что исключает определенные психические, физические и религиозные аспекты данной процедуры у подростков, не вступавших в половую связь. Забор ткани – инвазивная процедура, в связи с чем данное вмешательство рекомендуется предлагать лишь после тщательной оценки соотношения пользы и рисков пациентам с высокой вероятностью развития бесплодия (>80 %) [20]. Впоследствии полученная ткань яичника размораживается и трансплантируется хозяину.

Аутологичная трансплантация может быть осуществлена путем пересадки ткани яичника на оставшийся яичник или субперитонеально в полость таза, а также подкожно или внутримышечно в область предплечья или брюшной стенки [21]. В настоящее время более чем 700 женщинам была проведена аутологичная трансплантация яичника. По результатам метаанализа Н. Khattak и соавт. с оценкой данных 539 женщин, подвергшихся пересадке замороженного трансплантата, частота наступления беременности, живорождения и выкидышей составила 37, 28 и 37 % соответственно [18]. После ретрансплантации криоконсервированной ткани сообщалось о восстановлении активности яичников в более чем 95 % случаев [22]. В отношении

применения криоконсервации ткани яичника и аутологичной трансплантации у детей в научной литературе было зарегистрировано лишь 2 случая рождения живых детей после реимплантации тканей, взятых до менархе [23, 24]. Таким образом, вопреки признанию метода криоконсервации овариальной ткани авторитетными врачебными сообществами в педиатрической практике он все еще считается экспериментальным. Также при трансплантации ткани яичника высок риск контаминации биоптата опухолевыми клетками [25]. Особое внимание стоит уделить обязательному выполнению гистологического и иммуногистохимического исследования образцов тканей на предмет наличия опухолевых клеток [26]. Согласно клиническим рекомендациям ESHRE 2020 г., отсрочка криоконсервации ткани яичников после нескольких циклов химиотерапии может способствовать уменьшению количества злокачественных клеток, однако в данном случае не исключается токсическое повреждение овариальной ткани химиотерапевтическими препаратами [27].

Для снижения риска рецидива опухолей после трансплантации возможно применение технологии созревания ооцитов *in vitro* (*in vitro* maturation, IVM), при которой примордиальные фолликулы изолируют из ткани яичника и выращивают *in vitro* до получения зрелых яйцеклеток [14]. В дальнейшем зрелые яйцеклетки подвергают процедуре экстракорпорального оплодотворения. Также изолированные фолликулы могут быть помещены внутрь альгинатного или фибринового каркаса (модель искусственного яичника), который трансплантируется хозяину [8]. Тем не менее низкая эффективность созревания ооцитов и признаки наличия морфологических аномалий в созревших клетках до сих пор остаются основными нерешенными проблемами данного метода [28]. Технология IVM является экспериментальной и в настоящее время не относится к признанным методам сохранения фертильности ни у взрослых, ни у детей.

Другой потенциальной возможностью сохранения фертильности у девочек является получение ооцитов из стволовых клеток, однако применение данного метода в клинической практике все еще остается под вопросом [29]. Явным ограничением всех экспериментальных исследований с использованием тканей яичников детей является низкая доступность таких образцов для исследования. Проведение качественного статистического анализа для развития экспериментальных методов и внедрения их в клиническую практику требует тесного международного сотрудничества и создания когорты достаточного размера.

Методы сохранения фертильности у пациентов постпубертатного возраста

В связи с окончанием процесса созревания половых клеток многие методы сохранения фертильности,

применяющиеся у взрослых, могут использоваться и у подростков, завершивших половое созревание.

Стандартным методом сохранения фертильности у девушек после полового созревания является криоконсервация ооцитов. Данная методика требует предварительной стимуляции яичников с помощью многократных инъекций антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона [30]. Контролируемая стимуляция является наиболее эффективной стратегией получения зрелых яйцеклеток. Благодаря достижениям репродуктивной медицины в настоящее время возможно осуществить стимуляцию яичников и извлечение яйцеклеток в течение 2 нед, что позволяет не откладывать начало противоопухолевой терапии надолго [31]. Так, гормональную стимуляцию следует начинать на 2-й или 3-й день менструального цикла и продолжать в течение 12 дней. По истечении этого времени проводят трансвагинальное извлечение ооцитов, как правило под седацией или анестезией [6]. Стимуляция овуляции не является лучшим выбором для гормонозависимых видов рака, таких как чувствительные к эстрогену заболевания молочной железы и гинекологические злокачественные новообразования, поскольку избыточное количество половых гормонов увеличивает риск рецидива. В руководстве по клинической практике Американского общества клинической онкологии (ASCO) говорится, что протоколы стимуляции на основе ингибиторов ароматазы в настоящее время хорошо себя зарекомендовали и не увеличивают риск рецидива заболевания в результате стимуляции яичников и последующей беременности [32].

Наиболее часто используемыми методами криоконсервации яйцеклеток являются витрификация и медленное замораживание. До внедрения методики витрификации традиционно использовались контролируемые методы медленного замораживания, успешность которых продемонстрировали многочисленные исследования [33]. В настоящее время существуют работы, доказывающие, что эффективность витрификации выше по сравнению с технологией медленного замораживания. При витрификации выше частота оплодотворения, имплантации, клинической беременности и живорождения [34]. По рекомендациям ASRM и Общества вспомогательных репродуктивных технологий, выживаемость яйцеклеток после витрификации и оттаивания составляет около 90–97 %, уровень оплодотворения – 71–79 %, скорость имплантации – 17–41 %, а вероятность клинической беременности на размороженную яйцеклетку – 4,5–12 % [35]. Однако, по результатам других научных работ, разницы между витрификацией и медленным замораживанием в показателях выживаемости не было выявлено [36].

Еще одним вариантом сохранения фертильности у пациентов в постпубертатном периоде является подавление функции яичников с помощью терапии

агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) [37]. Механизмы влияния аГнРГ на снижение овариальной токсичности при химиотерапии все еще изучаются. Одним из них может являться подавление созревания фолликулов. Химиотерапевтические препараты поражают ткани с быстрым клеточным делением, к которым относится и ткань яичников [38]. Чувствительность созревающих фолликулов к цитотоксическим агентам также подтверждает тот факт, что гонадотоксичность химиотерапии у девочек препубертатного возраста ниже, чем у взрослых [39]. Введение аГнРГ вызывает начальное высвобождение гонадотропина, что вызывает десенсибилизацию рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона. Десенсибилизация, в свою очередь, приводит к гипогонадотропному состоянию, которое удерживает фолликулы в состоянии покоя, делая их менее уязвимыми для химиоиндуцированного повреждения [40]. Также активация рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона на поверхности клеток яичников ингибирует апоптоз и снижает кровоток, в связи с чем концентрация химиотерапевтических препаратов, достигающая яичника, снижается [41, 42]. Таким образом, аГнРГ подавляют функцию яичников, оказывают прямое антиапоптотическое действие и снижают кровоток, что защищает фолликулы от цитотоксического повреждения. Однако при применении аГнРГ существуют опасения относительно повышения риска кровотечений в связи с увеличением концентрации половых стероидов, что может являться существенным ограничением у детей с панцитопенией [37]. ASCO и ASRM рекомендуют использование аГнРГ при раке молочной железы, а также в случае, когда доказанные методы сохранения фертильности, такие как криоконсервация ооцитов, эмбрионов или тканей яичников, невозможны [32, 43].

Универсальные методы сохранения фертильности

С целью сохранения функциональной ткани яичника при проведении противоопухолевой терапии возможно применение хирургического вмешательства. Так, для нивелирования токсического эффекта лучевой терапии возможно применение лапароскопической репозиции яичников (оофоропексии) у пациентов как препубертатного, так и постпубертатного возраста [17]. Рекомендуется выполнять двустороннюю транспозицию, при которой яичники должны располагаться выше и латеральнее поля лучевой терапии [44]. Перемещение проходит либо к локальным структурам, таким как ямка яичника, контралатеральный яичник и боковая стенка таза, либо к отдаленным областям, таким как подкожные области предплечья и брюшинное пространство под брюшной стенкой [6]. По окончании лечения яичники возвращаются в исходное положение, что позволяет восстановить

репродуктивную функцию [37]. По клиническим рекомендациям ACOG и ASCO, транспозицию яичников следует выполнять пациенткам, которым планируется проведение лучевой терапии на область малого таза [8, 32]. Также оофоропексия может защитить от радиационно-индуцированной недостаточности яичников девочек, получающих облучение позвоночника для лечения опухолей центральной нервной системы [45]. В то же время специалисты должны объяснять пациентам, что процедура не имеет стопроцентной эффективности, поскольку яичники не всегда могут быть полностью защищены из-за рассеяния излучения. Стоит учитывать, что кровоснабжение яичника осуществляется из 2 источников: яичниковой артерии и ветви маточной артерии. При анатомических особенностях васкуляризации яичников и хорошо развитых маточно-яичниковых анастомозах оофоропексия может привести к нарушению кровоснабжения и, как следствие, к яичниковой недостаточности [46].

Таким образом, к основным методам сохранения фертильности у девочек и девушек до 18 лет относятся криоконсервация овариальной ткани или ооцитов, созревание ооцитов *in vitro*, аутотрансплантация, цитопротекторная фармакотерапия аГнРГ и оофоропексия. Описанные методы суммированы в таблице.

Внедрение методов сохранения фертильности в клиническую практику

Согласно опросам, среди девушек, переживших рак, только 48 % пациенток предоставляли информацию о влиянии лечения на фертильность, а методы сохранения фертильности предлагали лишь 14 % [47]. Основным фактором, препятствующим применению методов в клинической практике, является отсутствие структурированной и скоординированной программы сохранения фертильности [48]. Примеры таких программ в настоящее время уже существуют в мировой практике [49]. Одними из подходов к внедрению методов сохранения фертильности являются введение в обязательную практику выполнения оценки потенциальных рисков лечения и инициирование дискуссий о сохранении фертильности, включая варианты, преимущества, риски и затраты для пациентов [50]. Обсуждение потенциальных рисков проводимого лечения должно начинаться во время постановки диагноза [32]. Особое внимание должно уделяться раннему направлению пациенток к специалистам по репродуктивной медицине. Учитывая трудность принятия решения для пациентов, столкнувшихся с опасным для жизни заболеванием, и их родителей, пациенткам должно быть предоставлено соответствующее время для принятия решения, и раннее направление к соответствующим специалистам является ключевым фактором, обеспечивающим эту возможность [51].

Методы сохранения фертильности у онкологических больных детского возраста в зависимости от полового статуса
Methods of fertility preservation in pediatric cancer patients depending on sex status

Метод Method	Препубертатный период Prepubertal period	Постпубертатный период Post-pubertal period
Криоконсервация эмбрионов Embryo cryopreservation	Не применяется ввиду отсутствия созревших ооцитов Not applicable due to lack of mature oocytes	Большинство подростков не имеют постоянного партнера; использование донорской спермы нежелательно ввиду этических аспектов Most teenagers do not have a permanent partner; the use of donor sperm is undesirable due to ethical issues
Криоконсервация ооцитов Cryopreservation of oocytes	Не применяется ввиду отсутствия созревших ооцитов Not applicable due to lack of mature oocytes	Используется. Требуется стимуляция овуляции с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Необходимо минимум 2 нед до начала лечения. Не рекомендовано при агрессивном течении заболевания. При гормонозависимых видах рака (например, при раке молочной железы) при стимуляции яичников показаны ингибиторы ароматазы Applicable. Stimulation of ovulation using gonadotropin-releasing hormone antagonists is required. A minimum of 2 weeks is required before starting treatment. Not recommended for aggressive disease. For hormone-dependent cancers (for example, breast cancer), aromatase inhibitors are indicated during ovarian stimulation
Криоконсервация ткани яичника и аутотрансплантация Cryopreservation of ovarian tissue and autotransplantation	Экспериментальный метод. Ткань яичников должна быть оценена на предмет наличия опухолевых клеток Experimental method. Ovarian tissue should be assessed for the presence of tumor cells	Экспериментальный метод. Проводится забор корковой ткани яичников, которая содержит значительное количество первичных фолликулов. Ткань яичников должна быть оценена на предмет наличия опухолевых клеток Experimental method. Sampling of ovarian cortical tissue, which contains a significant number of primary follicles, is performing. Ovarian tissue should be assessed for the presence of tumor cells
Созревание ооцитов <i>in vitro</i> (IVM) <i>In vitro</i> oocyte maturation (IVM)	Экспериментальный метод. Потенциально перспективен. Исключает контаминацию опухолевыми клетками Experimental method. Potentially promising. Excludes contamination by tumor cells	Может быть применен при наличии противопоказаний к гормональной стимуляции Can be used if there are contraindications to hormonal stimulation
Оофоропексия Oophoropexy	Возможна при облучении области таза Possible if irradiation of the pelvic area is planning	Возможна при облучении области таза Possible if irradiation of the pelvic area is planning
Применение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона Use of gonadotropin-releasing hormone analogues	Не рекомендуется Not recommended	Экспериментальный метод. Применим при невозможности использования других методов сохранения фертильности при химиотерапии. Рекомендован при раке молочной железы Experimental method. Applicable when it is impossible to use other methods of preserving fertility during chemotherapy. Recommended for breast cancer patients

Этическая сторона вопроса

В Российской Федерации, согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан», подростки имеют право на добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство с 15 лет, до этого возраста решения, касающиеся их здоровья, принимают их родители или официальные представители. Когда ребенок получает информацию о риске снижения фертильности, мнение родителя оказывает существенное влияние на его решение. Кроме того, если информация была предоставлена только родите-

лю, существует вероятность утаивания данных о здоровье ребенка от него самого. Результаты одного из опросов показали, что несовершеннолетние, еще не столкнувшиеся с беременностью, родами или браком, желают иметь детей в будущем. Однако чем меньше был возраст, тем больше опрошенных не имели никакого мнения по поводу сохранения фертильности [52]. Исследования доказывают, что подростки хотят, чтобы их взгляды учитывались, но немногие взрослые считают необходимым выполнять их желания. Важно отметить, что, учитывая возрастную группу и деликатный

характер темы, во время консультации пациентам должна предлагаться возможность свободно говорить без присутствия родителей [50]. Кроме того, учреждения могут разрабатывать образовательные материалы для заинтересованных пациентов и общественности, чтобы облегчить предоставление информации [14]. Предоставление соответствующей медицинской информации должно быть задокументировано в медицинской карте пациента, и пациенты, которые решат обратиться для применения методов сохранения фертильности, должны предоставить письменное информированное согласие [14]. Кроме того, следует учитывать технические и этические проблемы при предложении пациентам передовых и экспериментальных вариантов сохранения фертильности, которые могут применяться только в условиях клинических испытаний.

Заключение

В настоящее время в проблеме сохранения фертильности у онкологических больных в детском возрасте остается множество нерешенных вопросов. Возможными методами сохранения половой функции для детей препубертатного периода являются криоконсервирование овариальной ткани или ооцитов и дальнейшая аутотрансплантация, в том числе ооци-

тов, созревших в искусственных условиях с применением технологии IVM и/или модели искусственных гонад. Методы считаются экспериментальными и могут проводиться только в условиях клинических испытаний. После достижения полового созревания возможно применение криоконсервации ооцитов, перед забором которых проводится процедура стимуляции яичников с помощью аГнРГ. Вопрос применения препаратов аГнРГ одновременно с химиотерапией носит дискуссионный характер. Как для препубертатного, так и для постпубертатного периода при облучении области таза имеет смысл проведение оофоропексии.

Выбор метода сохранения репродуктивной функции зависит от множества факторов: общего состояния ребенка, типа злокачественного заболевания, возраста и полового статуса пациента, возможности медицинского учреждения, а также юридических и финансовых аспектов. Ключевым фактором усовершенствования способов сохранения фертильности и внедрения их в клиническую практику является необходимость проведения дальнейших клинических исследований с участием детей и подростков. Кроме того, необходимо урегулирование юридических и законодательных вопросов для успешного введения способов сохранения репродуктивного потенциала в педиатрическую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lam C.G., Howard S.C., Bouffet E., Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science* 2019;363(6432):1182–6. DOI: 10.1126/science.aaw4892
2. El Alaoui-Lasmali K., Nguyen-Thi P.L., Demogeot N. et al. Fertility discussions and concerns in childhood cancer survivors, a systematic review for updated practice. *Cancer Med* 2022. DOI: 10.1002/cam4.5339
3. Rossi G., Kicinski M., Suci S. et al. Fertility status among long-term childhood acute lymphoblastic leukaemia survivors enrolled between 1971 and 1998 in EORTC CLG studies: results of the 58 Late Adverse Effects study. *Hum Reprod* 2022;37(1). DOI: 10.1093/humrep/deab236
4. Gerstl B., Sullivan E., Koch J. et al. Reproductive outcomes following a stem cell transplant for a haematological malignancy in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2019;27(12). DOI: 10.1007/s00520-019-05020-8
5. McCarten K.M., Nadel H.R., Shulkin B.L., Cho S.Y. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol* 2019;49(11). DOI: 10.1007/s00247-019-04529-8
6. Burns K.C., Hoefgen H., Strine A., Dasgupta R. Fertility preservation options in pediatric and adolescent patients with cancer. *Cancer* 2018;124(9). DOI: 10.1002/cncr.31255
7. Marci R., Mallozzi M., Di Benedetto L. et al. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16(1):112. DOI: 10.1186/s12958-018-0432-0
8. ACOG Committee Opinion No. 747: Gynecologic Issues in Children and Adolescent Cancer Patients and Survivors. *Obstet Gynecol* 2018;132(2). DOI: 10.1097/AOG.0000000000002763
9. Gao W., Liang J.X., Yan Q. Exposure to radiation therapy is associated with female reproductive health among childhood cancer survivors: a meta-analysis study. *J Assist Reprod Genet* 2015;32(8). DOI: 10.1007/s10815-015-0490-6
10. Spears N., Lopes F., Stefansdottir A. et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25(6). DOI: 10.1093/humupd/dmz027
11. Haavisto A., Wettergren L., Lampic C., Lähteenmäki P.M.J.K. Premature ovarian insufficiency and chance of pregnancy after childhood cancer: A population-based study (the Fex-Can study). *Int J Cancer* 2023;153(3):644–53. DOI: 10.1002/ijc.34541
12. Cheng T.S., Ong K.K., Biro F.M. Adverse effects of early puberty timing in girls and potential solutions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2022;35(5). DOI: 10.1016/j.jpag.2022.05.005
13. Halpern J.A., Das A., Faw C.A., Brannigan R.E. Oncofertility in adult and pediatric populations: Options and barriers. *Transl Androl Urol* 2020;9. DOI: 10.21037/tau.2019.09.27
14. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson R.A., Amantet F. et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4):hoaa052. DOI: 10.1093/hropen/hoaa052
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022–33.
16. Mountzios G., Bielack S.S. *ESMO Handbook of Cancer in Adolescents and Young Adults*. 2022.
17. Tozawa A., Kimura F., Takai Y. et al. Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part 2. *Int J Clin Oncol* 2022;27(2). DOI: 10.1007/s10147-021-02076-7

18. Khattak H., Malhas R., Craciunas L. et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2022;28(3). DOI: 10.1093/humupd/dmac003
19. Kim S.S. Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(6). DOI: 10.1007/s10815-012-9757-3
20. Wallace W.H.B., Anderson R.A., Irvine D.S. Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6(4). DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70092-9
21. Bystrova O., Lapina E., Kalugina A. et al. Heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a case series. *Gynecol Endocrinol* 2019;35(12):1043–9. DOI: 10.1080/09513590.2019.1648413
22. Donnez J., Dolmans M.M., Diaz C., Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: Time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015;104(5). DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.005
23. Demeestere I., Simon P., Dedeken L. et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod* 2015;30(9):2107–9. DOI: 10.1093/humrep/dev128
24. Matthews S.J., Picton H., Ernst E., Andersen C.Y. Successful pregnancy in a woman previously suffering from β -thalassaemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty. *Minerva Ginecol* 2018;70(4). DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04240-5
25. Kourta D., Kanbar M., Amorim C.A. Cancer cell contamination and decontamination methods for ovaries and testes: special focus on prepubertal gonads with a view to safe fertility restoration. *Hum Reprod* 2023;38(5):780–98. DOI: 10.1093/humrep/dead054
26. Cariati F., Carbone L., Iorio G.G. et al. Cryopreservation of ovarian tissue: the biggest challenge of oncofertility. *Minerva Obstet Gynecol* 2022. DOI: 10.23736/s2724-606x.22.05066-7
27. Lambertini M., Peccatori F.A., Demeestere I. et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(12). DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006
28. McLaughlin M., Albertini D.F., Wallace W.H.B. et al. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multistep culture system. *Mol Hum Reprod* 2018;24(3). DOI: 10.1093/molehr/gay002
29. Wagner M., Yoshihara M., Douagi I. et al. Single-cell analysis of human ovarian cortex identifies distinct cell populations but no oogonial stem cells. *Nat Commun* 2020;11(1):1147. DOI: 10.1038/s41467-020-14936-3
30. Porcu E., Cipriani L., Dirodi M. et al. Successful pregnancies, births, and child development following oocyte cryostorage in female cancer patients during 25 years of fertility preservation. *Cancers (Basel)* 2022;14(6). DOI: 10.3390/cancers14061429
31. Teresa A., Santos A.S.G. Recomendações clínicas para a preservação da fertilidade no doente oncológico. Available at: <https://www.spmr.pt/attachments/recom-spmr.pdf>.
32. Oktay K., Harvey B.E., Loren A.W. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update summary. *J Oncol Pract* 2018;14(6). DOI: 10.1200/JOP.18.00160
33. Abdelhafez F.F., Desai N., Abou-Setta A.M. et al. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2010;20(2):209–22. DOI: 10.1016/j.rbmo.2009.11.013
34. Glujovsky D., Riestra B., Sueldo C. et al. Vitrification *versus* slow freezing for women undergoing oocyte cryopreservation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD010047. DOI: 10.1002/14651858.CD010047.pub2
35. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: A guideline. *Fertil Steril* 2013;99(1):37–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.028
36. Youm H.S., Choi J.R., Oh D., Rho Y.H. Vitrification and slow freezing for cryopreservation of germinal vesicle-stage human oocytes: A Bayesian meta-analysis. *Cryo-Letters* 2017;38(6):455–62.
37. Appiah L.C., Fei Y.F., Olsen M. et al. Disparities in female pediatric, adolescent and young adult oncofertility: A needs assessment. *Cancers (Basel)* 2021;13(21). DOI: 10.3390/cancers13215419
38. Valsamakis G., Valtetsiotis K., Charmandari E. et al. GnRH analogues as a co-treatment to therapy in women of reproductive age with cancer and fertility preservation. *Int J Mol Sci* 2022;23(4):2287. DOI: 10.3390/ijms23042287
39. Fidler M.M., Reulen R.C., Winter D.L. et al. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ* 2016;354:i4351. DOI: 10.1136/bmj.i4351
40. Chapman R.M., Sutcliffe S.B. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. *Blood* 1981;58(4). DOI: 10.1182/blood.v58.4.849.bloodjournal584849
41. Whitelaw P.F., Eidne K.A., Sellar R. et al. Gonadotropin-releasing hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovary. *Endocrinology* 1995;136(1):172–9. DOI: 10.1210/endo.136.1.7828528
42. Reinsch R.C., Murphy A.A., Morales A.J., Yen S.S.C. The effects of RU 486 and leuprolide acetate on uterine artery blood flow in the fibroid uterus: A prospective, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(6). DOI: 10.1016/S0002-9378(94)70332-9
43. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: An Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110(3):380–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.034
44. Donovan E.K., Covens A.L., Kupets R.S., Leung E.W. The role of oophorectomy in patients with gynecological cancer who need radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32(3). DOI: 10.1136/ijgc-2021-002471
45. Kuohung W., Ram K., Cheng D.M. et al. Laparoscopic oophorectomy prior to radiation for pediatric brain tumor and subsequent ovarian function. *Hum Reprod* 2008;23(1):117–21. DOI: 10.1093/humrep/dem368
46. Sheikh G.T., Najafi A., Cunier M. et al. Angiographic detection of utero-ovarian anastomosis and influence on ovarian function after uterine artery embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020;43(2):231–7. DOI: 10.1007/s00270-019-02305-7
47. Armuand G.M., Rodriguez-Wallberg K.A., Wettergren L. et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2147–53. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.6470
48. Covelli A., Facey M., Kennedy E. et al. Clinicians' perspectives on barriers to discussing infertility and fertility preservation with young women with cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(11):e1914511. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14511
49. Van der Perk M.E., van der Kooi A.-L.L.F., van de Wetering M.D. et al. Oncofertility care for newly diagnosed girls with cancer in a national pediatric oncology setting, the first full year experience from the Princess Máxima Center, the PEARL study. *PLoS One* 2021;16(3):e0246344. DOI: 10.1371/journal.pone.0246344
50. Johnson R.H., Kroon L. Optimizing fertility preservation practices for adolescent and young adult cancer patients. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2013;11(1). DOI: 10.6004/jnccn.2013.0010
51. Jayeon Kim J.E.M. Early referral makes the decision-making about fertility preservation easier: a pilot survey study of young female cancer survivors. *Support Care Cancer* 2015;23(6):1663–7. DOI: 10.1007/s00520-014-2526-3
52. Takae S., Iwahata Y., Sugishita Y. et al. Survey of understanding and awareness of fertility preservation in pediatric patients: Is conversation about fertility preservation unpleasant for pediatric patients? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;13:1074603. DOI: 10.3389/fendo.2022.1074603

Вклад авторов

Л.В. Адамян: концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи;

Е.В. Сибирская: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;

Л.Г. Пивазян, Л.Б. Обосян: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

А.А. Лаевская, В.С. Ананьева: сбор и обработка материала, написание статьи.

Authors' contributions

L.V. Adamyan: concept and design of the study, approval of the final version of the article;

E.V. Sibirskaya: concept and design of the study, editing the article;

L.G. Pivazyan, L.B. Obosyan: concept and design of the study, editing the article, approval of the final version of the article;

A.A. Laevskaya, V.S. Ananyeva: collection and processing of material, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.В. Адамян / L.V. Adamyan: <https://doi.org/0000-0002-3253-4512>

Е.В. Сибирская / E.V. Sibirskaya: <https://doi.org/0000-0002-4540-6341>

Л.Г. Пивазян / L.G. Pivazyan: <https://doi.org/0000-0002-6844-3321>

Л.Б. Обосян / L.B. Obosyan: <https://doi.org/0000-0002-1316-6291>

А.А. Лаевская / A.A. Laevskaya: <https://doi.org/0000-0002-5593-6549>

В.С. Ананьева / V.S. Ananyeva: <https://doi.org/0000-0002-6004-4369>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.