

Возможности применения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона у девочек пубертатного возраста с онкологическими заболеваниями

М.Б. Белогурова^{1,2}, Ю.В. Диникина^{1,3}, А.С. Лисянская⁴, Н.И. Тапильская¹, Г.Г. Радулеску²,
Т.Д. Викторovich², Л.И. Шац^{1,2}, Э.Д. Чавпецова²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ²СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3; ³ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2; ⁴ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактные данные: Маргарита Борисовна Белогурова deton.hospital31@inbox.ru

Последние достижения в области диагностики и лечения онкологических заболеваний у детей привели к увеличению уровня выживаемости пациентов. На сегодняшний день все большее число исследований посвящено изучению осложнений в период и после проведения противоопухолевой терапии. Одним из серьезных побочных эффектов у пациенток, достигших полового созревания, является меноррагия в период тромбоцитопении, обусловленной миелосупрессивным лечением. На сегодняшний день вопросы эффективной профилактики данного осложнения активно обсуждаются и в мировой литературе все большее внимание уделяется препаратам группы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГРГ). Выбор препаратов данной группы является не случайным: перспективным направлением является возможность сохранения репродуктивного здоровья путем гормональной гонадопротекции. Однозначных данных по эффективности и безопасности препаратов данной группы на сегодняшний день не получено, и они все еще являются предметом продолжающихся исследований. В данной статье хотелось бы суммировать имеющиеся международные данные и личный опыт использования аГРГ у подростков с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, подростки, детская онкология, меноррагия, фертильность, химиотерапия, миелосупрессия, репродукция, гонадотоксичность, гормонотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-34-41

Possible applications analogues of gonadotropin-releasing hormone puberty in girls with cancer

M.B. Belogurova^{1,2}, Yu. V. Dinikina^{1,3}, A.S. Lisyanskaya⁴, N.I. Tapilskaya¹, G.G. Radulesku²,
T.D. Viktorovich², L.I. Shats^{1,2}, E.D. Chavpetsova²

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia;

²City Clinical Hospital № 31; 3 prosp. Dinamo, St. Petersburg, 197110, Russia; ³Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia; ⁴Acad. I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia

Recent diagnostic and therapeutic advances in pediatric oncology have led to increased survival rates in children with malignancies. Today many investigations are devoted to the adverse effects during and after anticancer treatment, possible methods of their prevention and control. Menorrhagia is a serious complication in post-pubertal females who suffer from thrombocytopenia during myelosuppressive treatment. The issues of the effective prevention of this complication is highly discussed and a great interest is devoted to Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues. This option was not chosen by chance: the perspective method of prevention ovarian function is hormonal gonadoprotection. There are no definite data about the effectiveness of GnRH analogs yet, and it remains controversial. In this issue we'd like to summarize international data and our experience of the use of GnRH agonists in adolescents during chemotherapy.

Key words: analogues of gonadotropin-releasing hormone, adolescents, pediatric oncology, menorrhagia, fertility, chemotherapy, myelosuppression, reproduction, gonadal toxicity, hormone therapy

За последние годы прогноз у детей и подростков с онкологическими заболеваниями значительно улучшился [1], что привело к увеличению популяции людей, перенесших противоопухолевую терапию в детском возрасте. На сегодняшний день уровень выживаемости по многим нозологическим формам достигает 80 % [2, 3], что вызвало увеличение мирового интереса к изучению вопросов качества жизни пациентов в период проведения противоопухолевого лечения и в отдаленные сроки после его завершения.

Режимы комбинированной химиотерапии (ХТ) и лучевое лечение являются стандартными методами борьбы с онкологическими заболеваниями. Одним из серьезных осложнений в период проведения лечения у пациенток, достигших полового созревания, могут быть тяжелые жизнеугрожающие маточные кровотечения в моменты химиоиндуцированной тромбоцитопении. Говоря об использовании препаратов группы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГРГ) с целью профилактики меноррагии, важно подчеркнуть наличие 2-го аспекта его возможного применения — сохранение овариальной функции и будущей фертильности у пациенток молодого возраста с онкологическими заболеваниями. Овариальная токсичность является одним из частых побочных эффектов и может привести к транзиторной аменорее или ранней менопаузе [4]. Пациентки, несмотря на сохранение менструального цикла, после завершения лечения находятся в группе риска по развитию преждевременного истощения яичников (ПИЯ) и, как следствие, бесплодия [5].

За весь период противоопухолевого лечения эпизодов панцитопении у пациенток может быть несколько. Их длительность и тяжесть в первую очередь будут зависеть от режимов цитотоксической терапии. Лечение панцитопении путем назначения колониестимулирующих факторов, эритропоэтинов позволяет улучшать качество жизни и продолжить проведение противоопухолевого лечения. Тем не менее на сегодняшний день специфические факторы, стимулирующие выработку тромбоцитов, в широкой клинической практике отсутствуют. Переливание тромбоцитарной массы является ограниченным методом и может быть ассоциировано с развитием осложнений [6, 7]. У девочек, достигших полового созревания, следует помнить о высоком риске развития меноррагий в период тромбоцитопении после миелосупрессивных режимов ХТ. Геморрагические осложнения представляют 2-ю по частоте причину смертности у взрослых пациенток с лейкозом и другими онкологическими заболеваниями, поэтому проблема профилактики гиперменореи высокоактуальна. Важно подчеркнуть, что девочки, достигшие полового созревания, до начала противоопухолевого лечения должны быть консультированы врачом-гинекологом с целью оценки менструальной

функции, данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов репродуктивной системы, гормонального статуса [7].

Меноррагия у пациенток с тромбоцитопенией может купироваться консервативно с использованием различных препаратов: комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестины, аГРГ [8]. Продолжительное непрерывное назначение КОК может предотвращать развитие эпизодов кровотечения, однако такие гастроинтестинальные осложнения противоопухолевого лечения, как тошнота, рвота, диарея, могут прерывать равномерное всасывание стероидных гормонов, что может приводить к труднокупируемым прорывным кровотечениям [9]. Кроме того, использование КОК может быть ассоциировано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений (тромбоз глубоких вен, веноокклюзионная болезнь, тромбоэмболия легочных артерий) [10, 11]. Таким образом, при выборе группы препарата следует учитывать ожидаемый риск тромбоэмболических осложнений, ввиду того, что при онкологических заболеваниях пациенты исходно могут иметь склонность к гиперкоагуляции [10].

Некоторые авторы отмечали развитие гипербилирубинемии и дисфункций печени при использовании КОК [10, 11].

Механизмом действия аГРГ пролонгированного действия, обуславливающим его возможное использование с целью профилактики меноррагий, является десенситизация рецепторов ГРГ, что приводит к эффекту «медикаментозной псевдоменопаузы». По данным Meigow et al., в результате происходит подавление аутокринной стимуляции пролиферации эндометрия [7]. Важно подчеркнуть, что только при продолжительном и непрерывном использовании аГРГ возможно достигнуть вышеописанного эффекта [10]. Более подробный механизм действия аГРГ и другие возможные побочные эффекты будут описаны ниже в аспекте рассмотрения вопроса гормональной гонадопротекции у пациенток данной группы.

По результатам анализа литературных данных по профилактике и лечению маточных кровотечений при гематологических заболеваниях, выполненного Quaas и Ginsburg, отмечено, что использование аГРГ является высокоэффективным методом [12]. Meigow et al. провели ретроспективное исследование по оценке и сравнению эффективности депо-медроксипрогестерона ацетата и аГРГ, использованных с целью профилактики меноррагии в период проведения миелосупрессивной ХТ у пациенток с онкологическими заболеваниями (средний возраст составил $29,82 \pm 8,8$ года, возрастной диапазон — 12–51 год). В результате исследования авторы сделали вывод, что у пациенток с нормальной овариальной функцией при развитии ХТ-индуцированной тромбоцитопении частота развития эпизодов меноррагии тяжелой или умеренной сте-

пени будет составлять до 40 %. В группе пациенток, получавших аГРГ ($n = 39$), не отмечено ни одного случая маточного кровотечения умеренной или тяжелой степени, тогда как в группе с использованием депомедроксипрогестерона ацетата ($n = 39$) – 9 (21,4 %) случаев и 8 (40 %) наблюдений в группе контроля ($n = 20$). Кроме того, наименьшее число неотложных гинекологических консультаций по причине тяжелого маточного кровотечения в период госпитализации зарегистрировано в группе больных с использованием аГРГ. Таким образом, в исследовании продемонстрировано преимущество гормональной терапии до начала противоопухолевого лечения у молодых пациенток репродуктивного возраста и клиническое преимущество аГРГ [7]. Согласно рекомендациям по профилактике и лечению тяжелых менструальных кровотечений у пациенток подросткового возраста, получающих противоопухолевую терапию, аГРГ имеют наибольшую клиническую эффективность [8].

Вторым важным аспектом использования аГРГ у пациенток с онкологическими заболеваниями является их возможное использование с целью профилактики овариальной токсичности и, как следствие, нарушения фертильности. По данным Американского общества клинической онкологии (ASCO) [13], для пациентов с онкологическим заболеванием сохранение репродуктивной функции имеет большое значение. В исследовании Patridge et al. было показано, что 29 % женщин с раком молочной железы при принятии решения о выборе терапии беспокоятся о будущей фертильности [14]. Специалисты (онкологи, лучевые терапевты, гематологи, хирурги, детские онкологи), работающие с данной когортой больных, должны обсуждать вопрос вероятного бесплодия до начала лечения. Интересным фактом является то, что 97 % онкологов поддерживают идею сохранения репродуктивной функции, тем не менее лишь 10 % реализуют ее на практике. Врач иногда и не догадывается, насколько важен вопрос сохранения фертильности для многих пациентов, и в большинстве случаев больные могут не поднимать эту тему перед началом терапии ввиду нескольких причин: подавленность по поводу основного диагноза, отсутствие знаний о возможных осложнениях предстоящего лечения со стороны репродуктивной функции, беспокойство о необходимости отсрочки противоопухолевой терапии для использования методик сохранения фертильности, что может ухудшить прогноз основного заболевания [13]. В связи с вышеизложенным, специалисты должны быть готовы к обсуждению вопросов бесплодия, как одного из потенциальных рисков предстоящего лечения и предоставить информацию об имеющихся на сегодняшний день методах сохранения репродуктивной функции. Что касается пациентов детского и подросткового возраста, то данная проблема обсуждается

с родителями (законными представителями) ребенка. Проблема будущего бесплодия сложна для осознания пациентами подросткового возраста, однако может быть весьма травматична во взрослом состоянии [13].

На сегодняшний день разработаны различные методы сохранения репродуктивной функции для пациенток, которым предстоит проведение противоопухолевого лечения. В работе Ю.В. Диникиной, выполненной под руководством д.м.н., проф. М.Б. Белогуровой и д.м.н., проф. Н.И. Тапильской, подробно описано влияние ХТ/лучевой терапии на овариальный резерв, функцию яичников, матку, а также представлены данные по распределению химиотерапевтических агентов и доз лучевой терапии согласно степени риска повреждения овариальной функции [15]. При оценке показаний для сохранения репродуктивной функции следует учитывать возраст пациентки (у молодых пациенток риск развития ПИЯ существенно ниже), токсичность режимов ХТ, а также суммарные дозы лучевой терапии и поля облучения [15, 16]. Согласно рекомендациям ASCO [13] и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [16], существуют следующие методы сохранения фертильности для женщин с онкологическими заболеваниями: криоконсервация эмбриона, ооцитов, ткани яичника с последующей трансплантацией, а также подавление овариальной функции аГРГ. К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют однозначные рекомендации по сохранению репродуктивной функции у детей. Существующие методы являются экспериментальными и ограничиваются половой незрелостью детей. Много исследований посвящено криоконсервации ткани яичника у детей, однако данные о проведении аутоотрансплантации ткани яичника и наступлении беременности после завершения терапии отсутствуют ввиду слишком молодого возраста участниц исследований [13].

По данным зарубежных авторов, риск развития ПИЯ у женщин, перенесших противоопухолевую терапию в детском возрасте, составляет 8 % по сравнению с < 1 % у здоровой популяции [17]. В исследовании Ortin 94 % девочек в возрасте до 15 лет, получавших ХТ, сохранили овариальную функцию [18]. Однако период наблюдения после завершения лечения составил лишь 9 лет, что не отражает истинных данных по сохранению репродуктивной функции в отдаленные сроки [19].

В мировой литературе все больше внимания уделяется медикаментозным методам сохранения фертильности, а именно использованию аГРГ с целью подавления овариальной функции в период проведения противоопухолевой терапии [2, 4, 13, 16, 20–23].

ГРГ, также известный как рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона, является полипептидом, синтезируемым гипоталамусом. Он ответствен за

выработку гонадотропных гормонов гипофиза — фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. На сегодняшний день синтетические аГРГ представлены различными препаратами, имеющими различные характеристики фармакокинетики, фармакодинамики, показания, пути введения: трипторелин, бусерелин, нафарелин, гозерелин, лейпрорелин. У женщин, получающих препараты данной группы, в течение 3–8 нед развивается аменорея со снижением уровня половых гормонов плазмы крови. Через 6–10 нед после отмены препарата менструальный цикл восстанавливается. В случае отсутствия наступления менструаций в этот временной интервал следует оценить эндокринный статус ввиду исключения развития вторичной аменореи вследствие гонадотоксичной терапии [24].

Возможность назначения препаратов, которые могут минимизировать повреждение яичников в период проведения ХТ, очень привлекательна, более того, применение данного метода не исключает использование других методов. Клинические наблюдения показали, что девочки препубертатного возраста менее чувствительны к повреждающему действию ХТ, что дало рациональное начало использованию аГРГ, обусловленное механизмом их действия.

В мире проведено большое количество доклинических исследований, посвященных изучению влияния аГРГ на яичники у мышей, крыс, приматов при воздействии химиотерапевтическими агентами. Зарубежные авторы показали, что аГРГ могут снижать истощение овариального резерва в результате воздействия ХТ у крыс [25, 26]. В своих исследованиях Атауа продемонстрировал, что аГРГ защищают от бесплодия, ассоциированного с ХТ, увеличивая частоту наступления беременностей и число имплантаций, тем самым снижая необходимость повторных спариваний [27]. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании на обезьянах-резус был доказан защитный эффект аГРГ против циклофосфамид-индуцированной потери фолликулов [28]. Imai et al. отметили снижение гонадотоксичного эффекта противоопухолевой терапии при назначении аГРГ, независимо от гипогонадотропного статуса: прямая *in vitro* защита клеток гранулезы яичника от повреждающего воздействия доксорубина [29]. Противоположные вышеизложенным данным факты представил Letterie, указавший на отсутствие защитного эффекта аГРГ у крыс [30]. В работе Blumenfeld продемонстрировано отсутствие протективного воздействия аГРГ на яичники крыс при лучевом воздействии [31].

Каким образом можно объяснить потенциальный механизм уменьшения гонадотоксичного эффекта ХТ при использовании аГРГ?

На сегодняшний день в литературе описано несколько механизмов:

1. **Подавление секреции ФСГ.** Гонадотоксичные химиотерапевтические препараты (например, алкилирующие агенты) могут увеличивать уровень апоптоза развивающихся фолликулов, тем самым уменьшая секрецию половых гормонов, продуцируемых этими фолликулами на разных стадиях созревания и дифференцировки. В результате снижается уровень половых гормонов плазмы крови, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению секреции ФСГ. Увеличение секреции ФСГ в свою очередь приводит к рекрутированию фолликулов из покоящегося пула, которые далее подвергаются токсическому воздействию противоопухолевых препаратов, в конечном итоге приводя к существенному апоптозу фолликулов. Этот «замкнутый» цикл может быть прерван путем назначения аГРГ ввиду их возможности препятствовать повышению концентрации ФСГ и тем самым снижению числа фолликулов, вступающих в фазу созревания [21, 32]. Некоторые авторы отрицают данную теорию. Несмотря на то, что механизм роста примордиальных фолликулов до конца не изучен, нет сомнений в том, что этот процесс является ФСГ-независимым; ФСГ-рецепторы не экспрессируются, пока фолликулы не вступят в фазу роста и не достигнут многослойных стадий [33]. Растущие фолликулы составляют менее 10 % всех фолликулов и после инициации роста они достигают овуляции или атрезии, таким образом, этот механизм не может служить объяснением длительного протективного эффекта [34]. Кроме того, в литературе обсуждается, что создание гормонального статуса, схожего с препубертатным, не может оказывать эффективного защитного действия на гонады при проведении ХТ, так как нарушение овариальной функции и наступление ПИЯ отмечаются и у пациенток, получавших противоопухолевое лечение и в препубертатном возрасте [33]. Большой повреждающий эффект ХТ у взрослых обусловлен меньшим овариальным резервом в период проведения лечения. У молодых пациенток ХТ-индуцированная потеря фолликулов недостаточна для того, чтобы вызвать развитие аменореи или овариальной недостаточности, однако со временем естественная потеря фолликулов может привести к ПИЯ [19].

2. **Уменьшение маточно-овариального кровотока.** Высокие концентрации эстрогена значительно усиливают овариальную перфузию на моделях крыс при овариальной гиперстимуляции; при использовании аГРГ отмечено значительное дозозависимое ингибирование данного эффекта [35]. Снижение маточно-овариального кровотока приводит к уменьшению общего кумулятивного воздействия на яичники химиотерапевтических агентов по сравнению с группой контроля с нормальным эстрогеновым статусом, что обуславливает снижение гонадотоксичности [21]. Oktay et al. предполагают, что если аГРГ вызывают снижение кро-

вотока в яичниках, этот механизм может быть реализован и в других органах и тканях (даже опухолевой), что может приводить к снижению общей эффективности терапии и органной токсичности данного препарата [33]. По результатам исследований других авторов, изменений маточно-овариального кровотока при использовании аГРГ при проведении доплерографии выявлено не было [36].

3. Активация ГРГ-рецепторов. В работе Blumenfeld et al. показано, что гонады человека содержат ГРГ-рецепторы [37]. Однако в работах других авторов описано наличие рецепторов ГРГ только в преовуляторных фолликулах и желтом теле, но не в примордиальных фолликулах [38]. Доказательством прямого эффекта аГРГ, независимо от гипогонадотропного статуса, могло бы быть исследование Imai et al., где было продемонстрировано защитное действие аГРГ от доксорубицин-индуцированного повреждения клеток гранулезы *in vitro* [29]. Однако источником клеток гранулезы являлись зрелые фолликулы и остается вопросом, будет ли иметь место подобный эффект на примордиальные фолликулы [19]. Ввиду того, что овариальный резерв составляют примордиальные, промежуточные и мелкие первичные фолликулы, механизм защитного действия через рецепторы ГРГ весьма сомнителен [19].

4. Стимуляция сфингозин-1-фосфата. Еще одним механизмом возможного защитного действия аГРГ является стимуляция сфингозин-1-фосфата — внутригонадной молекулы, защищающей клетки от апоптоза, развивающегося на фоне накопления церамида, который синтезируют многие типы соматических клеток в ответ на лучевое или химиотерапевтическое воздействие [21, 39, 40].

5. Защита недифференцированных стволовых клеток. Революционные данные о наличии митотической активности герминативных клеток яичника, которые непрерывно обновляют пул незрелых фолликулов, были представлены Johnson et al. [41]. Данное наблюдение полностью противоречит существующим представлениям о репродукции. Имеется предположение о наличии возможного защитного эффекта аГРГ на недифференцированные герминативные стволовые клетки, которые в последующем могут образовывать примордиальные фолликулы. Возможность формирования фолликулов *de novo* приводит к снижению концентраций ФСГ и восстановлению регулярного менструального цикла, овуляции [2, 21].

Вышеуказанные сведения о возможных механизмах протективного действия аГРГ являются предположительными и активно diskutabelны в зарубежной литературе.

Для решения вопроса о возможности использования аГРГ важно понимать, что потенциальный риск развития побочных эффектов не превышает ожидаемую пользу. Наиболее частыми побочными эффектами

являются: головные боли, частая смена настроения, бессонница, депрессия, сухость слизистых, акне, мышечные боли. Согласно результатам исследования, проведенного Demeestere et al., симптомы гипоестрогенности отмечались у 75,5 % пациенток на фоне терапии аГРГ [20]. Высоковероятное снижение костной плотности (остеопения), развивающееся в результате гипоестрогенного статуса пациенток, должно учитываться при назначении препаратов данной группы, и является одним из наиболее серьезных побочных эффектов аГРГ, что в сочетании с применением стероидных гормонов в схемах ХТ у больных лейкозами и лимфомами может стимулировать развитие аваскулярных некрозов. При длительном их применении некоторые авторы рекомендуют добавление препаратов кальция, витамина Д₃. Более того, рационально выполнять денситометрию до начала лечения и в период его проведения [24]. В исследовании Johansen [42] у пациенток отмечалось снижение минеральной плотности костей на 2–6 % после 6 мес использования аГРГ и наблюдалось ее восстановление к исходным значениям через 6 мес. Работы других авторов свидетельствуют только о частичном восстановлении костной плотности после прекращения использования аГРГ [43, 44]. Еще одним нечастым побочным эффектом аГРГ является формирование овариальных кист, частота которого составляет 9,3 % по результатам исследования Qublan [45]. Точный механизм на сегодняшний день не описан, тем не менее возможным объяснением может являться инициальный транзиторный «эффект вспышки», отмечаемый в течение первой недели использования препарата. Кроме того, он может обуславливать менструальноподобные кровотечения у пациенток в течение первых 10–14 дней терапии аГРГ. В настоящее время продолжают исследования по комбинированному использованию агонистов и антагонистов ГРГ во избежание развития данного эффекта [46].

На сегодняшний день однозначных рекомендаций по использованию аГРГ с целью сохранения будущей фертильности в мировой литературе нет. Проведено большое количество исследований по применению препаратов данной группы для предотвращения истощения овариального резерва в результате проведения гонадотоксичной терапии как у детей, достигших полового созревания, так и у взрослых. Более того, зарубежными авторами опубликованы систематические обзоры и выполнен метаанализ многих существующих рандомизированных исследований во всем мире. Lucia Del Maestro et al. выполнили анализ 9 клинических исследований, проведенных за период с 1992 по 2013 г. Во всех из них проводилось сравнение групп пациенток с онкологическими заболеваниями с/без назначения аГРГ в период лечения с целью оценки частоты наступления ПИЯ и частоты восстановления менструального цикла [4]. Из 765 больных зарегистрировано

225 случаев ПИЯ: 89 (22 %) случаев у 401 пациентки, получавших аГРГ, и 136 (37 %) случаев среди 364 больных группы контроля. После расчета отношения шансов развития ПИЯ для всех 9 исследований ($OR = 0,06-2,03$) авторы сделали вывод, что в целом отмечено значительное снижение риска ПИЯ у исследуемой группы пациенток, получавших аГРГ в период проведения ХТ ($OR = 0,43$; $p = 0,013$) [4]. Blumenfeld et al. провели большое клиническое исследование, включающее 111 пациенток в возрасте 14–40 лет с лимфомой Ходжкина: 65 женщин получали аГРГ в течение всего периода проведения ХТ, группу контроля составили 46 пациенток. Основным значимым различием при сравнении 2 групп был уровень ПИЯ, который составил менее 10 % в группе с использованием аГРГ против > 40 % в группе контроля [47].

Группа авторов из Китая выполнила оценку 4 рандомизированных контролируемых исследований на разных языках для изучения эффекта аГРГ на овариальную функцию при проведении различных режимов гонадотоксичной ХТ у женщин репродуктивного возраста. Общее число рандомизированных участников составило 157. По результатам проведенного анализа авторы сделали вывод об эффективности использования внутримышечных и подкожных форм аГРГ [23]. Bansal et al. провели метаанализ 12 исследований, 9 из которых включали пациенток с онкогематологическими заболеваниями, 3 — с раком молочной железы, 1 — с раком яичников. Используемыми аГРГ были трипторелин (7 статей), гозерелин (3 статьи), леупролид, диферелин, бусерелин (по 1 статье). Большинство женщин получали аГРГ каждые 4 нед в течение всего периода проведения ХТ. В исследованиях описывалось начало использования аГРГ за 2 нед до начала противоопухолевой терапии во избежание эффекта «вспышки». Возраст больных варьировал от 14 до 50 лет [48]. Из 810 пациенток, получавших ХТ, 432 получали аГРГ. В исследуемой группе сохраненная овариальная функция отмечена у 335 (77,54 %) пациенток, тогда как ПИЯ или персистирующая аменорея были диагностированы у 97 (22,46 %) женщин. В группе контроля отмечено следующее распределение: 146 (38,82 %) против 230 (61,18 %) соответственно. Относительный риск сохранения овариальной функции в группе с использованием аГРГ составил 1,99. В 7 исследованиях из 12 оценивался уровень наступления беременности: из 172 пациенток исследуемой группы беременность наступила у 48 (27,98 %) и у 31 (19,3 %) из 162 пациенток группы контроля. Относительный риск наступления беременности при использовании аГРГ составил 1,45 [48]. По результатам исследования, проведенного Demeestere et al., оценивающего эффективность аГРГ для предотвращения ХТ-индуцированной овариальной недостаточности у пациенток с лимфомой Ходжкина, авторы

сделали вывод об отсутствии значимого снижения риска развития ПИЯ [20].

Важно отметить, что использование аГРГ с целью сохранения репродуктивной функции может иметь место не только у пациенток со злокачественными новообразованиями, но и у больных, получающих гонадотоксичные режимы ХТ по поводу других заболеваний, например при системной красной волчанке [49].

Таким образом, опираясь на результаты международных исследований и говоря об эффективности препаратов данной группы для сохранения фертильности, можно сделать следующие выводы.

1. Терапия аГРГ ограничена возрастом пациенток на момент проведения цитотоксичной терапии: доступна только для лиц, достигших половой зрелости.

2. Снижает ХТ-ассоциированную потерю фолликулов, но не исключает ее.

3. Дозозависимый эффект (эффективность аГРГ снижается с увеличением агрессивности ХТ).

Согласно данным ASCO, однозначные рекомендации по использованию аГРГ с целью сохранения фертильности на сегодняшний день отсутствуют, поэтому этот вопрос остается предметом продолжающихся исследований (A.S. Loren, 2013). Авторы рекомендаций ESMO, ссылаясь на противоречивые результаты проводимых исследований, также придерживаются мнения, что использование аГРГ не может являться надежным методом для сохранения репродуктивной функции, но не исключают возможность его применения [16].

На сегодняшний день общепринятым термином является «снижение овариального резерва», но важно понимать, что он включает в себя 3 составляющие (качество ооцитов, их количество и репродуктивный потенциал), которые могут иметь различный исход при повреждении яичника [50]. Целью оценки овариального резерва является определение прогностически значимой информации для выбора необходимых методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) или других методов лечения.

Методы определения овариального резерва делятся на биохимические анализы и УЗИ яичников. Биохимические тесты в свою очередь могут быть разделены на базальные измерения (ФСГ, эстрадиол, ингибин В, антимюллеров гормон (АМГ)) и провокационные тесты (тест с нагрузкой кломифена цитратом). Скрининговые тесты имеют набор характеристик, включающих чувствительность, специфичность, положительное прогностическое значение, негативное прогностическое значение. ФСГ — наиболее часто используемый тест для диагностики истощения овариального резерва, однако число антральных фолликулов и АМГ имеют наибольшее прогностическое значение [50]. На сегодняшний день недостаточно данных, чтобы рекомендовать тот или иной тест определения ова-

риального резерва, как единственный критерий для использования ВРТ.

В детском онкологическом отделении ГКБ № 31 г. Санкт-Петербурга с 2010 г. в стандарт оказания медицинской помощи девочкам, достигшим полового созревания, введено использование препарата Бусерелин-депо с целью профилактики меноррагии на фоне ХТ-ассоциированной тромбоцитопении, а также как возможности сохранения фертильности. Бусерелин-депо — препарат, являющийся синтетическим аналогом природного ГРГ. Механизм действия обусловлен конкурентным связыванием с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение концентрации половых гормонов в плазме крови. Дальнейшее применение лечебных доз препарата приводит (в среднем через 12–14 дней) к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза. Снижает образование ЛГ, ФСГ. В результате наблюдается подавление синтеза половых гормонов в гонадах, что проявляется снижением концентрации эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений у женщин («медикаментозная псевдоменопауза» обратимого характера). После внутримышечного введения C_{max} в плазме достигается примерно через 2–3 ч и сохраняется на уровне, достаточном для ингибирования синтеза гонадотропинов гипофизом, не менее 4 нед.

За период с сентября 2010 по сентябрь 2014 г. 15 больным проводилась противоопухолевая терапия в комбинации с Бусерелином-депо. Все пациентки (родители/законные представители) были информированы об использовании метода профилактики маточных геморрагий и гормональной протекции яичников в период проведения ХТ, предупреждены о возможных побочных эффектах, было получено информированное согласие. Препарат вводился внутримышечно перед

началом ХТ в дозе 3,75 мг каждые 28 дней. Средний возраст больных составил 13,9 (12–19) года со следующими нозологическими формами онкологических заболеваний: В-лимфобластная лимфома, остеогенная саркома, аденокортикальная карцинома правого надпочечника, В-крупноклеточная лимфома, герминогенноклеточная опухоль правого яичника, незрелая тератома, лимфома Ходжкина, медуллобластома, агрессивный фиброматоз, альвеолярная рабдомиосаркома, приобретенная апластическая анемия, Т-лимфобластная лимфома. Средняя длительность терапии Бусерелином-депо составила 4,3 мес, минимальная длительность — 2 мес, максимальная — 6 мес. В первые 10 дней у 2 пациенток имели место менструальноподобные кровотечения, не обильные, кратковременные, не требовали гемостатической терапии, купировались самостоятельно. Других побочных эффектов на фоне всего периода проведения гормонотерапии выявлено не было. Оценка по определению овариального резерва у пациенток данной группы до настоящего времени не проводилась, ввиду слишком короткого срока наблюдения после завершения противоопухолевой терапии.

В заключение, опираясь на международные данные и опыт нашего отделения, хотелось бы подчеркнуть, что аГРГ являются высокоэффективным методом профилактики меноррагии в период ХТ-индуцированной тромбоцитопении. Кроме того, данный метод может быть использован как дополнение к существующим методам сохранения фертильности, однако на сегодняшний день он все еще остается экспериментальным. Для подтверждения наличия гонадопротективного эффекта у препаратов данной группы требуется проведение дальнейших проспективных контролируемых исследований с длительным периодом наблюдения после завершения терапии.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brenner H., Coebergh J.W., Parkin D.M. et al. Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: Leukaemias and lymphomas. *Ann Oncol* 2007;18(9):1569–77.
2. Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):543–52.
3. Michaeli J., Weintraub M., Gross E. et al. Fertility preservation in girls. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:139193.
4. Del Mastro L., Ceppi M., Poggio F. et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2014;40(5):675–83.
5. Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Тапильская Н.И. и др. Нарушение фертильности как осложнение лечения онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте (обзор литературы). *Евразийский онкологический журнал* 2014;1:77–86. [Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Tapilskaya N.I. Violation of fertility as a complication of cancer treatment in children and adolescents (review). *Yevraziyskiy onkologicheskii zhurnal* = *Eurasian Journal of Oncology* 2014;1:77–86. (In Russ.)].
6. Brown J., Demetri G. Challenges in the development of platelet growth factors: low expectations for low counts. *Curr Hematol Rep* 2002;1(2):110–8.
7. Meirou D., Rabinovici J., Katz D. et al. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depot-medroxyprogesterone acetate. *Cancer* 2006;107(7):1634–41.
8. Committee opinion no. 606: Options for prevention and management of heavy menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 Pt 1):397–402.
9. Hanker J.P. Gastrointestinal disease and oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(6 Pt 2):2204–7.
10. Bates J.S., Buie L.W., Woodis C.B. Management of menorrhagia associated with chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with hematologic malignancy. *Pharmacotherapy* 2011;31(11):1092–110.

11. Kline R., Fennewald L., Vore M. et al. Oral contraceptives a cause of hyperbilirubinemia in stem cell transplant patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(5):436–40.
12. Quaas A.M., Ginsburg E.S. Prevention and treatment of uterine bleeding in hematologic malignancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134(1):3–8.
13. Loren A.S., Mangu P.B., Beck L.N. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500–10.
14. Patridge A.H., Gelber S., Peppercorn J. et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4174–83.
15. Диникина Ю.В. Оптимизация методов сохранения фертильности у девочек с онкологической патологией. Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. СПб.: [б.н.], 2011. 145 с. [Dinikina Yu.V. Optimization methods of fertility preservation for girls with cancer pathology. Dissertation for the degree of Ph.D. SPb.: [unnumbered], 2011. 145 p. (In Russ.)].
16. Peccatori F.A., Azim H.A. Jr, Orrecchia R. et al.; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160–70.
17. Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P. et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):890–6.
18. Ortin T., Shostak C., Donaldson S. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(4):873–80.
19. Beck-Fruchter R., Weiss A., Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):553–61.
20. Demeestere I., Brice P., Peccatori F. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31(7):903–9.
21. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryo, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 2007;12(9):1044–54.
22. Clowse M.E., Behera M.A., Anders C.K. et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18(3):311–9.
23. Chen H., Li J., Cui T., Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD008018.
24. Slater C.A., Liang M.H., McCune J.W. et al. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. *Lupus* 1999;8(1):3–10.
25. Ataya M., McKanna J., Weintraub A. et al. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res* 1985;45(8):3651–6.
26. Bokser L., Szende B., Schally A. Protective effects of D-Trp6-luteinising hormone-releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female rats. *Br J Cancer* 1990;61(6):861–5.
27. Ataya K., Ramahi-Ataya A. Reproductive performance of female rats treated with cyclophosphamide and/or LHRH agonist. *Reprod Toxicol* 1993;7(3):229–35.
28. Ataya K., Rao L.V., Lawrence E., Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995;52(2):365–72.
29. Imai A., Sugiyama M., Furui T. et al. Direct protection by gonadotropin-releasing hormone analog from doxorubicin-induced granulosa cell damage. *Gynecol Obstet Invest* 2007;63(2):102–6.
30. Letterie G.S. Anovulation in the prevention of cytotoxic-induced follicular attrition and ovarian failure. *Hum Reprod* 2004;19(4):831–7.
31. Blumenfeld Z. Gender difference: fertility preservation in young women but not in men exposed to gonadotoxic chemotherapy. *Minerva Endocrinol* 2007;32(1):23–34.
32. Lobo R.A. Potential options for preservation fertility in women. *N Engl J Med* 2005;353(1):64–73.
33. Oktay K., Sönmezer M., Oktem O. et al. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist* 2007;12(9):1055–66.
34. Sönmezer M., Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10(3):251–66.
35. Kitajima Y., Endo T., Nagasawa K. et al. Hyperstimulation and a gonadotropin-releasing hormone agonist modulate ovarian vascular permeability by altering expression of the tight junction protein claudin-5. *Endocrinology* 2006;147(2):694–9.
36. Yu N., Chan C., Tang O. et al. Effect of pituitary downregulation on antral follicle count, ovarian volume and stromal blood flow measured by three-dimensional ultrasound with power Doppler prior to ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2004;19(12):2811–5.
37. Blumenfeld Z. Gynecologic concerns for young women exposed to gonadotoxic chemotherapy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15(5):359–70.
38. Janssens R., Brus L., Cahill D. et al. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Hum Reprod Update* 2000;6(5):505–18.
39. Kolesnick R.N., Krönke M. Regulation of ceramide production and apoptosis. *Annu Rev Physiol* 1998;60:643–65.
40. Tilly J.L. Commuting the death sentence: how oocytes strive to survive. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2(11):838–48.
41. Johnson J., Canning J., Kaneko T. et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428(6979):145–50.
42. Johansen J., Riis B., Hassager C. et al. The effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist analog (nafarelin) on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(4):701–6.
43. Fogelman I. Gonadotropin-releasing hormone agonists and the skeleton. *Fertil Steril* 1992;57(4):715–24.
44. Scialli A., Jestila K., Simon J. Leuprolide acetate and bone mineral density measured by quantitative radiography. *Fertil Steril* 1993;59(3):674–6.
45. Qublan H., Amarín Z., Tahat Y. et al. Ovarian cyst formation following GnRH agonist administration in IVF cycles: incidence and impact. *Hum Reprod* 2006;21(3):640–4.
46. von Wolff M., Kämmerer U., Kollmann Z. et al. Combination of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists with GnRH antagonists before chemotherapy reduce but does not completely prevent a follicle-stimulating hormone flare-up. *Fertil Steril* 2011;95(1):452–4.
47. Blumenfeld Z., Avivi I., Eckman A. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008;89(1):166–73.
48. Banzal A., Patel F., Rai B. et al. Gonadotrophin releasing hormone analogues for ovarian function preservation in young females undergoing chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(5):2185–90.
49. Somers E.C., Marder W., Christman G.M. et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2761–7.
50. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(6):1407–15.