

## Поздние эффекты со стороны репродуктивной системы\*

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, А.А. Винокуров, И.В. Нечушкина

Контактные данные: Гузель Маратовна Муфтахова [muftakhova@mail.ru](mailto:muftakhova@mail.ru)

Данная работа посвящена анализу проблем, связанных с нарушением репродуктивной системы, у пациентов, переживших злокачественное новообразование в детском возрасте. Рассмотрены основные заболевания и патологические состояния, которые могут развиваться в данной популяции. Описаны риски развития патологических изменений со стороны репродуктивной системы, лечение и профилактика. Отдельно проанализированы вопросы женского и мужского репродуктивного здоровья.

**Ключевые слова:** женская репродуктивная система, мужская репродуктивная система, функции яичников, тестостерон, половое развитие, бесплодие, детская онкология

### Late effects on the reproductive system\*

The authors of the translation: G.M. Muftakhova, A.A. Vinokurov, I.V. Nechushkina

This work is devoted to the analysis of problems associated with reproductive system disorders in patients who survived a malignant neoplasm in childhood. The main diseases and pathological conditions that can develop in this population are considered. Risks of the development of pathological changes in the reproductive system, treatment and prevention are described. Issues of female and male reproductive health are analyzed separately.

**Key words:** female reproductive system, male reproductive system, ovarian functions, testosterone, sexual development, infertility, pediatric oncology

#### Женское здоровье после излечения онкологического заболевания в детском возрасте

Лечение детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) способно оказать негативное влияние на женскую репродуктивную функцию. Степень нарушений зависит от многих факторов, в том числе возраста пациентки на момент получения лечения, вида опухоли, локализации опухоли, а также примененных методов лечения. Родителям и пациентам важно иметь представление о том, как функционирует женская репродуктивная система, чтобы вовремя обратить внимание на возможные нарушения и обратиться к специалисту.

#### Женская репродуктивная система

К моменту рождения в яичниках девочки уже имеются незрелые яйцеклетки, число которых на протяжении жизни постепенно уменьшается. В период полового созревания гипофиз (одна из структур головного мозга) начинает регулярно посылать сигналы яичникам с помощью 2 гормонов: фолликуло-

стимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ). В ответ на полученные сигналы яичники начинают вырабатывать гормоны, необходимые для нормального функционирования женской репродуктивной системы (эстроген и прогестерон). Ежемесячно в яичниках под воздействием гормонов созревает и высвобождается 1 яйцеклетка. Если вышедшая яйцеклетка не оплодотворяется, начинается менструация. С каждым менструальным циклом количество яйцеклеток уменьшается, и когда большая часть яйцеклеток высвобождается, наступает остановка функции яичников – менопауза.

Во время менопаузы менструация прекращается, яичники перестают вырабатывать гормоны – женщина теряет способность к естественному зачатию и беременности.

#### Как лечение детей со злокачественными новообразованиями может влиять на функцию яичников?

Химиотерапия (ХТ), лучевая терапия (ЛТ) на область малого таза или головного мозга, хирургические операции или сам опухолевый процесс могут нарушить нормальную работу яичников. В результате цикл созревания яйцеклеток нарушается, а функция яичников угнетается или необратимо утрачивается.

#### Каковы причины нарушений функции яичников после лечения злокачественных новообразований?

К основным повреждающим компонентам противоопухолевой терапии относят алкилирующие препараты (такие, как циклофосфамид, ифосфамид др.). В комбинациях с другими противоопухолевыми



\* Источник: <http://www.survivorshipguidelines.org/>. Перевод осуществлен согласно тандемному договору с Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов.

препаратами они способны проникать и накапливаться в ткани яичников, нарушая их функцию. Степень нарушений зависит не только от общей дозы (кумулятивной дозы), но также от возраста пациентки, состава и продолжительности терапии. Чем выше кумулятивная доза, тем больше вероятность необратимого повреждения яичников.

#### **Как лучевая терапия влияет на функцию яичников?**

ЛТ на область головного мозга, захватывающая гипофиз и/или гипоталамус, способна приводить к временному или постоянному нарушению выработки гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактин), необходимых для нормального функционирования яичников.

Прямое или рассеянное облучение яичников, исходящее от облучаемых вблизи с яичниками других органов, может повреждать яичниковую ткань. Известно, что разовое облучение яичников в дозе 5–10 Гр приводит к тотальной гибели зрелых ооцитов, а в дозе 2 Гр уничтожает 50 % незрелых (примордиальных) фолликулов, независимо от возраста пациентки. При облучении грудной клетки или брюшной полости лучевая нагрузка на яичники может достигать 0,1 % общей полученной дозы и 1–2 % общей дозы при облучении малого таза.

#### **Как хирургические вмешательства влияют на функцию яичников?**

Двустороннее удаление яичников, пораженных опухолью, приводит к необратимому бесплодию и нарушению эндокринной регуляции. Одностороннее удаление яичников снижает вероятность рождения ребенка и может становиться причиной преждевременной менопаузы в зрелом возрасте. Электрокоагуляция ткани яичника при проведении локальных оперативных вмешательств способна в значительной степени вызывать гибель незрелых фолликулов в кортикальном слое яичниковой ткани.

#### **Какие виды лечения детей со злокачественными новообразованиями повышают риск развития недостаточности функции яичников?**

Лица женского пола, получившие следующее лечение, могут быть подвержены риску развития недостаточности функции яичников.

##### 1. ЛТ любой из следующих областей:

- брюшная полость;
- область таза;
- поясница и пояснично-крестцовая область;
- тотальное облучение тела;
- область головного мозга, если доза составила

30 Гр (3000 сГр/рад) и выше.

##### 2. ХТ с применением алкилирующих препаратов

может привести к недостаточности яичников. К алкилирующим препаратам относятся

- бусульфан;
- кармустин;
- хлорамбуцил;
- циклофосфамид;
- ифосфамид;

- ломустин;
- хлорметин (азотистый иприт);
- мелфалан;
- прокарбазин;
- тиотепа;
- карбоплатин;
- цисплатин;
- дакарбазин;
- темозоломид

##### 3. Оперативные вмешательства:

- удаление одного или двух яичников;
- частичные резекции яичников;
- овариопексия (при ЛТ).

#### **Каковы последствия терапии злокачественных новообразований у детей и подростков для женской репродуктивной системы?**

##### **Задержка или отсутствие полового созревания.**

У излеченных пациентов может развиваться недостаточность эндокринной функции яичников. Это приводит к снижению выработки женских половых гормонов – эстрогена и прогестерона. Эстроген оказывает значительное влияние на процесс формирования вторичных половых признаков, на формирование и плотность костной ткани, функцию кровеносных сосудов и кожи, имплантацию яйцеклетки, нормальное протекание беременности, влияет на общий тонус женского организма. Излеченные пациентки с недостаточностью яичников должны наблюдаться у эндокринолога для получения необходимой гормонозаместительной терапии.

Девочки младшего возраста и девочки-подростки, не вступившие в период полового созревания, после противоопухолевой терапии нуждаются в регулярном наблюдении врача-эндокринолога. В случае отсутствия или задержки полового созревания данный специалист назначит необходимые гормональные препараты.

##### **Временное (аменорея) или постоянное прекращение менструальной функции (менопауза).**

У многих пациенток менструальный цикл во время лечения ЗНО прекращается самостоятельно либо приостанавливается с помощью медикаментов. После лечения менструальная функция может возобновиться спустя несколько месяцев. Если этого не происходит в течение 2–3 мес, необходима консультация эндокринолога. Если пациентка длительно получала ХТ и/или ЛТ, менструация может возобновиться только через несколько лет.

По статистике менопауза (бессрочное прекращение менструального цикла) наступает у женщин в возрасте старше 50 лет. У излеченных от ЗНО пациенток недостаточность яичников может развиваться вследствие лечения химиопрепаратами, в результате чего менструальный цикл и созревание яйцеклетки не восстанавливаются. Иногда появление менструации может оказаться временным явлением, и аменорея (прекращение менструации и овуляции) наступает значительно раньше.

Женщины, получавшие ХТ или ЛТ, находятся в группе риска по преждевременной дисфункции яичников и наступлению менопаузы. После окончания лечения не рожавшим пациенткам, излеченным от ЗНО, перед планированием зачатия и беременности рекомендуется проконсультироваться с онкологом, а также с акушером-гинекологом во избежание риска рецидивирования основного заболевания на фоне течения беременности. Перспектива зачатия будет зависеть не только от возраста, но и от функциональной способности яичников, а это не всегда коррелирует с возрастом в данной группе.

**Бесплодие.** У излеченных от ЗНО пациенток бесплодие может возникать в результате нарушения эндокринной регуляции яичников, нарушения созревания яйцеклеток, хирургических вмешательств, повлекших частичное или полное удаление матки, придатков или яичников.

Если после лечения у пациентки наблюдается овуляция, регулярный менструальный цикл на фоне ненарушенной гормональной регуляции (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, антимюллеров гормон (АМГ) в пределах физиологических значений), то с большой вероятностью можно утверждать, что репродуктивная функция сохранена, и пациентка не утратила способности к зачатию и беременности. В случае наличия эндокринной дисрегуляции либо отклонений в менструальной функции, она будет нуждаться в консультации и дообследовании в целях оценки репродуктивного статуса и определения фертильного прогноза.

Как правило, функция яичников у пациенток после комбинированного удаления матки с придатками сохраняется, и они не утрачивают возможность материнства. Однако зачатие и вынашивание возможны при использовании вспомогательных методов оплодотворения и суррогатного материнства. В случаях двустороннего удаления яичников либо их необратимой дисфункции, пациенткам могут быть доступны методы зачатия с использованием донорских яйцеклеток.

Вопросы выбора медицинской тактики в отношении того или иного клинического случая должны обсуждаться профильными специалистами – гинекологом, репродуктологом, онкологом.

**Нарушение гормональной регуляции.** У пациенток с недостаточностью яичниковой функции не вырабатывается достаточное количество эстрогена. Эстроген крайне важен для репродуктивной функции, остеосинтеза, нормального функционирования сердечно-сосудистой системы и общего тонуса. Девушки-подростки с недостаточностью функции яичников нуждаются в наблюдении врача-эндокринолога в целях проведения своевременной гормонозаместительной терапии, необходимой для сохранения темпов физического развития и надлежащего качества жизни.

**Каковы риски протекания беременности и невынашивания плода после химиотерапии?**

Возможные причины нарушения физиологического протекания беременности и родов у излеченных

пациенток условно можно разделить на несколько групп:

- риски, связанные с облучением анатомических зон или отдельных органов. Пациентки, подвергшиеся облучению брюшной полости, области малого таза, пояснично-крестцовой области, тотальному облучению тела, облучению матки или яичников, в значительной степени подвержены риску прерывания беременности на ранних стадиях, невынашиванию плода, преждевременным родам, рождению ребенка с низкой массой тела либо проблемам с нормальным родоразрешением, которые вызваны низким тонусом ранее облученной матки;

- риски, связанные с токсическими эффектами ХТ. Противоопухолевая терапия, включавшая антрациклиновые антибиотики, высокодозный метотрексат, цитозар или их комбинации, способна серьезно нарушить функцию внутренних органов. Чаще всего нарушения затрагивают работу сердца, легких, почек, печени. Изменение работы указанных органов неизбежно увеличивает риски осложнений во время протекания беременности;

- риски, связанные с хирургическими вмешательствами. Операции по удалению опухолей брюшной полости в последующем могут осложняться образованием рубцов и спаек, препятствующих зачатию или вынашиванию плода;

- риски, связанные с комбинированными нарушениями. К указанной группе могут относиться любые сочетания перечисленных ранее нарушений.

**Рождение детей у излеченных пациентов, риски передачи опухолевых генов потомству**

Согласно имеющимся на сегодняшний день медицинским данным крупнейших медицинских центров Европы, риски появления опухоли или возникновения пороков развития у детей, рожденных в семьях, где один из родителей был излечен от онкологического заболевания, сравнимы с данными общей популяции.

В случае известного пациентке носительства того или иного генетического заболевания или генетического синдрома подготовку к беременности необходимо обсудить с лечащим врачом и врачом-генетиком.

**Какие регулярные обследования и у каких специалистов необходимы?**

Излеченным от ЗНО нерожавшим пациенткам репродуктивного возраста рекомендуется ежегодно проходить комплексное обследование под контролем онколога и специалистов, компетентных в вопросах поздних эффектов противоопухолевой терапии. Важно регулярно посещать гинеколога, эндокринолога, врача-репродуктолога (при планировании беременности), оценивать в комплексе показатели основных гормонов женской репродуктивной системы (ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиол, прогестерон), проводить ультразвуковую диагностику яичников с фолликулометрией, органов малого таза, органов эндокринной системы. В случае выявления отклонений рекомендуется коррекция. Для женщин, страдающих недостаточностью

яичников, целесообразно контролировать показатели плотности костной ткани (денситометрия) в целях своевременной коррекции проявлений остеопороза.

### Мужское репродуктивное здоровье у излеченных пациентов

Воздействие противоопухолевого лечения в детском и подростковом возрасте на мужскую репродуктивную функцию зависит от множества факторов: возраста пациента на момент получения лечения, типа и локализации опухоли, а также методов проведенной терапии. Для того чтобы понимать, каким образом лечение оказывает влияние на репродуктивную систему, пациенты и их родители должны знать, как функционируют мужские репродуктивные органы, что происходит при воздействии ХТ и как действовать, чтобы избежать необратимых нарушений.

#### Мужская репродуктивная система

Схематически мужскую репродуктивную систему можно представить множеством органов, объединенных эндокринной системой и управляемых структурами головного мозга (гипоталамус, гипофиз). Половые железы (семенники или яички) располагаются в мошонке и состоят из сложного комплекса взаимодействующих структур, вырабатывающих сперматозоиды и мужские половые гормоны. Наибольшее значение для роста сперматозоидов имеют клетки Лейдига, которые производят мужской половой гормон тестостерон, высокая концентрация которого в яичках позволяет сперматозоидам расти. Кроме влияния на рост сперматозоидов, тестостерон необходим для правильного формирования мужского организма.



Второй тип клеток, имеющих существенное значение для роста сперматозоидов, — клетки Сертоли. С их помощью сперматозоиды получают необходимое питание для нормального развития, и именно эти клетки оказываются случайными мишенями для ХТ.

Начало созревания сперматозоидов не всегда совпадает с наступлением полового созревания (12–13 лет) и чаще сперматогенез незначительно запаздывает, начинаясь в среднем в 13–13,5 года. В период полового созревания гипофиз в головном мозге начинает вырабатывать значительные коли-

чества половых гормонов (ФСГ и ЛГ), сигнализируя яичкам о необходимости выработки спермы и тестостерона. До наступления полового созревания ткань яичка в основном представлена прародителями или предшественниками сперматозоидов — стволовыми клетками сперматогенеза. По этой причине существует мнение, что ХТ до наступления полового созревания оказывает меньшее влияние на последующий сперматогенез.

Процесс созревания сперматозоида продолжителен и, по различным данным, может достигать 70–72 дня. В этот период незрелая клетка сперматогенеза преобразуется в способную к движению и оплодотворению клетку, способную доставить наследственный материал.

Начавшийся рост и созревание сперматозоидов являются непрерывным процессом. Поэтому постоянно созревающие сперматозоиды, выходя из яичка, концентрируются в своеобразном резервуаре, называемом придаток яичка, из которого в процессе семяизвержения (эякуляции) сперматозоиды попадают в семявыносящие пути и выбрасываются наружу. В придатке яичка зрелые клетки находятся в неподвижном состоянии, схожем с анабиозом, существенно не потребляя питательные вещества и энергию.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, критерием начала полового созревания служит II стадия развития гениталий по шкале Таннера, но в этот период сперматогенез чаще всего еще отсутствует. К основным признакам начала сперматогенеза у подростков можно отнести наличие 3 баллов и более по шкале Таннера, что совпадает с увеличением объема яичек (> 4 мл каждое), ростом концентрации половых гормонов в крови (ЛГ, ФСГ, тестостерон), появлением поллюций (произвольное ночное семяизвержение), регулярных продолжительных эрекций, полового влечения.

#### Почему лечение злокачественных новообразований у мальчиков может повлиять на мужскую репродуктивную систему?

Основной целью противоопухолевой терапии является прекращение роста быстро делящихся опухолевых клеток. При этом влияние ХТ распространяется на все активно делящиеся клетки организма, в том числе и половые. Попадая с током крови в репродуктивные ткани, цитостатики накапливаются в них, вызывая гибель созревающих сперматозоидов, а также питающих их клеток, что часто приводит к необратимому бесплодию. Иной причиной возникновения бесплодия является облучение головного мозга или мошонки либо оргоуносящие операции на мужских половых органах (удаление яичек). Стоит заметить, что оставшееся неповрежденным опухолью яичко способно вырабатывать сперматозоиды в количестве, необходимом для оплодотворения, а в поврежденном опухолью яичке могут обнаруживаться сперматозоиды, пригодные для оплодотворения.

Нарушение эндокринной регуляции, вызванное противоопухолевой терапией, способно в значительной степени отягощать репродуктивный прогноз. Наиболее частым проявлением эндокринной дисрегуляции является повышение уровня ФСГ, снижение ЛГ, ингибина В и тестостерона. Комплексное нарушение эндокринной регуляции часто возникает вследствие облучения головного мозга или хирургических вмешательств на нем, становясь при опухолевом процессе причиной вторичного гипогонадотропного гипогонадизма, пангипопитуитаризма, гипопитуитаризма.

Возникновение перечисленных нарушений приводит к задержке или невозможности наступления полового созревания у пациентов младшего возраста и к тому, что у подростков яички не способны производить достаточное для сперматогенеза количество тестостерона.

#### **Какие препараты способны оказывать влияние на мужскую репродуктивную функцию?**

Большинство химиопрепаратов, входящих в структуру современной противоопухолевой терапии, токсичны для репродуктивной системы. В большей степени их влияние проявляется в периоде полового созревания и в меньшей – в детском возрасте. Принято считать, что наиболее сильное влияние на репродуктивную систему оказывают схемы терапии, содержащие по меньшей мере 2 алкилирующих препарата (циклофосфамид + дакарбазин, циклофосфамид + прокарбазин и др.), а также препараты платины или ее производных (цисплатин, карбоплатин).

*Препараты, оказывающие длительное отрицательное влияние на сперматогенез*

Препарат (кумулятивная доза для эффекта)	Эффект
Бусульфан (600 мг/м <sup>2</sup> )	Длительная азооспермия
Хлорамбуцил (1400 мг/м <sup>2</sup> )	Длительная азооспермия
Циклофосфамид (1900 мг/м <sup>2</sup> )	Длительная азооспермия
Прокарбазин (4000 мг/м <sup>2</sup> )	Длительная азооспермия
Мелфалан (140 мг/м <sup>2</sup> )	Длительная азооспермия
Цисплатин (500 мг/м <sup>2</sup> )	Длительная азооспермия
Кармустин (1000 мг/м <sup>2</sup> )	Азооспермия в зрелом возрасте при лечении до наступления половой зрелости
Ломустин (500 мг/м <sup>2</sup> )	Почти всегда вызывает азооспермию в комбинации с другими гонадотоксичными агентами
Ифосфамид (4200 мг/м <sup>2</sup> )	Почти всегда вызывает азооспермию в комбинации с другими гонадотоксичными агентами
Кармустин (300 мг/м <sup>2</sup> )	Почти всегда вызывает азооспермию в комбинации с другими гонадотоксичными агентами

Суммарная доза полученных алкилирующих агентов прямо пропорциональна вероятности наступления бесплодия. Максимальный риск необратимого бесплодия наблюдается у подростков, получавших комбинированную ХТ и ЛТ на головной мозг или мошонку, у пациентов, получавших противорецидив-

ную терапию и больных, подвергшихся трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), вне зависимости от возраста.

#### **Влияние лучевой терапии на мужскую репродуктивную функцию?**

Нарушения сперматогенеза могут возникать как при направленном, так и при рассеянном облучении тканей, исходящем от затронутых опухолевым процессом зон. Например, при облучении области грудной клетки или брюшной полости лучевая нагрузка на гонады может достигать 0,1 % суммарной дозы и 1–2 % суммарной дозы при облучении малого таза.

Нарушения структуры и снижение количества сперматозоидов определяются при однократном облучении гонад в дозе менее 0,1 Гр, при лучевой нагрузке 2–3 Гр отмечается значительное снижение числа клеток-предшественников сперматогенеза. По разным данным, однократное лучевое воздействие на гонады в дозе 4–8 Гр приводит к тотальной гибели стволовых клеток сперматогенеза и необратимой азооспермии. После облучения гонад в дозе менее 1 Гр восстановление сперматогенеза наблюдалось через 9–18 мес. При лучевой нагрузке 2–3 Гр восстановление сперматогенеза происходило через 30 мес. Крайне редко после применения доз свыше 4 Гр сперматогенез восстанавливался через 5 лет и более. Облучение головного мозга может привести к поражению гипофиза, что ведет к снижению уровня гормонов (ФСГ и ЛГ), необходимых для подачи сигнала яичкам для выработки спермы и тестостерона. Мужчины с низким уровнем данных гормонов вынуждены принимать тестостерон всю оставшуюся жизнь. Однако для таких пациентов иногда существует возможность восстановить способность к зачатию с помощью специального лечения гормональными препаратами. Мужчины, страдающие бесплодием в результате облучения головного мозга и желающие восстановить способность к зачатию, должны обратиться к репродуктологу.

#### **Влияние операций на мужскую репродуктивную функцию**

Операция, которая предусматривает удаление обоих яичек (двусторонняя орхиэктомия), приводит к бесплодию и дефициту тестостерона. Операции на органах малого таза (простатэктомия, удаление мочевого пузыря и проч.), иссечение забрюшинных лимфатических узлов, операции или травмы позвоночника зачастую приводят к повреждению нервных сплетений и ветвей, иннервирующих половые органы, что, в свою очередь, может становиться причиной эректильной дисфункции, ретроградной эякуляции или анэякуляции. В указанных случаях рост и созревание сперматозоидов сохраняются продолжительный период времени, что дает возможность пациентам реализовать свой репродуктивный потенциал с использованием вспомогательных методик оплодотворения. Определение лечебной тактики и выбор способа достижения беременности определяются андрологом и репродуктологом.

### **Какие виды терапии опухолей способны оказать влияние на мужскую репродуктивную систему?**

• ХТ. Использование высоких доз химиотерапевтических препаратов может привести к бесплодию. Очень высокие дозы могут также привести к дефициту тестостерона. Это такие препараты, как:

- бусульфан;
- кармустин;
- хлорамбуцил;
- циклофосфамид;
- ифосфамид;
- ломустин;
- хлорметин (азотистый иприт);
- мелфалан;
- прокарбазин;
- тиотепа;
- карбоплатин;
- цисплатин;
- дакарбазин;
- темозоломид.

• ЛТ любой из следующих областей может привести к бесплодию:

- яички;
- таз (включая подвздошную/бедренную/паховую области, мочевого пузыря, предстательную железу);
- тотальное облучение тела;
- голова/головной мозг, если суммарная доза составила 30 Гр и выше.

Кроме бесплодия высокие дозы облучения яичек или области таза (как правило, 20 Гр и выше) или головного мозга (как правило, 30 Гр и выше) могут привести к дефициту тестостерона.

Операции, которые могут привести к бесплодию или поражению нормальной сексуальной функции, включают:

- удаление обоих яичек (операция всегда приводит к бесплодию);
- удаление опухоли в забрюшинной области;
- цистэктомия (удаление мочевого пузыря);
- простатэктомия (удаление предстательной железы);
- операция на позвоночнике;
- удаление опухоли в области позвоночника;

### **Как защитить пациента с опухолью от бесплодия после лечения?**

Единственным эффективным способом сохранения репродуктивной функции у пациентов, достигших полового созревания, является криоконсервация спермы. Метод, получивший повсеместное распространение ввиду простоты и эффективности. Замороженные образцы спермы позволяют стать биологическим отцом ребенка в случае бесплодия или патологии созревания сперматозоидов.

Образцы спермы, находясь в замороженном состоянии, способны сохранять оплодотворяющую способность в течение десятилетий. Процесс оплодотворения для пациентов с бесплодием наиболее эффективен при использовании вспомогательных

методов, к которым относят экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и его разновидности.

В настоящее время ведутся активные исследования методик сохранения репродуктивной функции у пациентов, не достигших полового созревания и не способных к производству сперматозоидов. Перспективными из них считают следующие: криоконсервация ткани яичка, посадка сохраненных собственных фрагментов ткани излеченному пациенту, а также способы выращивания или доразривания незрелых половых клеток в культурах и живых системах с последующей трансплантацией в ткань яичка. Указанные методы являются экспериментальными и требуют дальнейшего изучения.

### **Какие обследования рекомендуются?**

Всем излеченным пациентам мужского пола вне зависимости от возраста и начала противоопухолевой терапии необходимо отслеживать динамику изменений уровней половых гормонов (ЛГ, ФСГ, тестостерон, ингибин В) на протяжении 2–3 лет от момента окончания терапии, наблюдаться у онколога, андролога и эндокринолога, а при планировании беременности проконсультироваться у репродуктолога.

Пациенты, перенесшие двустороннюю орхиэктомию либо подвергшиеся облучению головного мозга в высоких дозах, должны получать заместительную гормональную терапию и регулярно наблюдаться у эндокринолога после оперативного вмешательства.

### **Какие меры можно предпринять при дефиците тестостерона?**

В случае выявления клинически значимого снижения тестостерона, подтвержденного несколькими исследованиями, требуется решение вопроса о назначении андрогензаместительной терапии. Этим занимаются эндокринолог или андролог в соответствии с клинической картиной и жалобами пациента.

### **Как определить наличие репродуктивных нарушений после лечения?**

Бесплодие не имеет симптомов. Большинство излеченных мужчин не имеют представления о бесплодии, сохраняя при этом способность к семяизвержению и полноценному проведению полового акта.

Единственным надежным методом диагностики мужского бесплодия является спермограмма, проводимая в специализированной лаборатории. Данный тест позволяет определить наличие сперматозоидов в эякуляте и оценить их характеристики, связанные с оплодотворяющей способностью.

У некоторых излеченных пациентов появление сперматозоидов в эякуляте происходит в первый год после завершения курса ХТ. Более длительное отсутствие сперматозоидов чаще является необратимым.

После окончания лечения невозможно заранее точно спрогнозировать вероятность возникновения бесплодия, равно как и вероятность возобновления сперматогенеза. По этой причине излеченным пациентам необходимо ежегодное исследование спермограммы в первые 2–3 года после лечения. Наличие

сперматозоидов в эякуляте не исключает возможности зачатия естественным путем, что дает основание для применения барьерных методов контрацепции в первые 2–3 года после окончания лечения либо до проведения комплексного обследования, уточняющего репродуктивный статус и прогноз пациента.

**Как скоро следует обследоваться после окончания лечения?**

Пациентам, излеченным от ЗНО с использованием комбинированной терапии, а также перенесшим только хирургическое вмешательство на область мошонки, целесообразно пройти обследование в первые 12 мес после окончания лечения. Отсутствие наступления беременности у пары более 12 мес является показанием для проведения обследования.

**Что делать, если возникли нарушения репродуктивной функции?**

Клиническая тактика выбора пути оплодотворения у излеченных пациентов, имеющих снижение или крайне низкие показатели сперматогенеза, должна определяться репродуктологом. Тем не менее наличие даже малого количества сперматозоидов в эякуляте не исключает наступления беременности естественным путем.

**Что делать, если в спермограмме сперматозоиды отсутствуют?**

В случае отсутствия у излеченного пациента сперматозоидов можно воспользоваться хранящимся

в криобанке замороженным образцом для зачатия с помощью ЭКО.

Показаниями для хирургического метода получения сперматозоидов из яичек являются отсутствие сперматозоидов в образце эякулята и отсутствие замороженного образца спермы.

**Каковы риски нарушения развития плода, зачатого естественным путем от мужчины, излеченного от злокачественного новообразования в детском возрасте?**

Риск развития опухоли или врожденных пороков развития у детей, рожденных от пациентов, излеченных от ЗНО в детском, подростковом или старшем возрасте, отсутствует.

В медицинской литературе описан ряд опухолевых заболеваний, имеющих наследственный характер. Наличие у одного из родителей данного заболевания увеличивает риск передачи гена потомству и рождения ребенка-носителя данного гена. В каждом конкретном случае выявленного носительства опухолевого гена рекомендуется проконсультироваться с врачом-генетиком. Пациенту следует проинформировать репродуктолога или гинеколога о том, что он перенес ЗНО в детском, подростковом или старшем возрасте. Перенесенное ЗНО с доказанной наследуемой генетической патологией является прямым показанием к проведению предимплантационной диагностики.