

Скворцова Ю.В.¹, Папуша Л.И.¹, Руднева А.Е.¹, Воронин К.А.¹, Скоробогатова Е.В.², Масчан А.А.¹

**ПАТОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ:
ОПЫТ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
ИМ. ДМ. РОГАЧЕВА МИНЗДРАВА РОССИИ**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия;

²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, 119571, г. Москва, Россия;

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в настоящее время позволяет вылечить ранее фатальные злокачественные и незлокачественные заболевания, количество выживших от основной патологии детей неуклонно растет. Большой проблемой больных после алло-ТГСК становится развитие множества поздних осложнений. Среди них часто встречается патология функции гонад, что совместно с нарушением фертильности существенно влияет на дальнейшее качество жизни.

Материал и методы. Приведен анализ состояния репродуктивной системы 294 детей, получивших алло-ТГСК на базе отделения трансплантации костного мозга ФГБУ Российской детской клинической больницы/Научного медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева (ранее Научно-исследовательский институт детской гематологии) с января 1994 г. по июль 2011 г. Медиана наблюдения составила 7,5 года.

Результаты. Проблемы репродуктивной сферы были выявлены у 43 детей и подростков (15% от общей популяции и 46% в структуре эндокринной патологии). Основным нарушением явился гипергонадотропный гипогонадизм (33 больных, 77% репродуктивной дисфункции). Выявлены статистически значимые факторы риска его развития: бусульфан-содержащий режим кондиционирования ($p < 0,001$, риск развития гипогонадизма составил 26,7% в отличие от 5,2% при других режимах), диагноз злокачественного заболевания ($p = 0,002$, риск 26,6% при злокачественных заболеваниях и лишь 8,1% при незлокачественной патологии), облучение центральной нервной системы в анамнезе ($p = 0,002$, риск 32,6% при облучении в отличие от 15,6% без такового), женский пол ($p = 0,003$, риск возрастает в 3 раза – 26,9% у девочек против 9,3% у мальчиков). Также описаны случаи восстановления фертильности и деторождения. Приведен алгоритм диагностики и мониторинга патологии репродуктивной системы после алло-ТГСК у детей.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; поздние осложнения; гипогонадизм; фертильность.

Для цитирования: Скворцова Ю.В., Папуша Л.И., Руднева А.Е., Воронин К.А., Скоробогатова Е.В., Масчан А.А. Патология репродуктивной системы после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: опыт Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева Минздрава России. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(3): 124-134. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-124-134>

Skvortsova Yu.V.¹, Papusha L.I.¹, Rudneva A.E.¹, Voronin K.A.¹, Skorobogatova E.V.², Maschan A.A.¹

**PATHOLOGY OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL
TRANSPLANTATION IN CHILDREN: A SINGLE CENTER EXPERIENCE**

¹Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Moscow, 117997, Russian Federation;

²Russian Children's Research Hospital, Moscow, 119571, Russian Federation

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) nowadays allows cure malignant and non-malignant diseases considered to be fatal previously. The number of cancer survivors' children progressively increases over years. Unfortunately, numerous late effects of allo-HSCT become both a serious problem and a cause of the morbidity and mortality. Among them the reproductive pathology seems to be frequent, and fertility problems influence the quality of life of patients significantly.

Material and methods. We present the results of the evaluation of reproductive system in 294 children after allo-HSCT. Reproductive problems were revealed in 43 children and adolescents (15% of all patients and 46% of the patients with endocrine pathology). Hypergonadotropic hypogonadism was the dominating problem (33 patients, 77% of all reproductive dysfunctions).

Results. Risk factors of its development included: busulfan-containing conditioning regimen ($p < 0.001$, risk ratio (RR) of hypogonadism was 26.7% compared to 5.2% in other regimens), diagnosis of the malignant disease ($p = 0.002$, RR 26.6% in malignant and only 8.1% in nonmalignant pathology), central nervous system irradiation prior to HSCT ($p = 0.002$, RR 32.6% with cranial irradiation compared to 15.6% without it), female gender ($p = 0.003$, RR increases up to 3 times – 26.9% in girls against 9.3% in boys). We also describe cases of the fertility restoration and birthing. The algorithm of diagnostic and follow-up of gonadal pathology in children after allo-HSCT is shown.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; late effects; hypogonadism; fertility.

For citation: Skvortsova Yu.V., Papusha L.I., Rudneva A.E., Voronin K.A., Skorobogatova E.V., Maschan A.A. Pathology of the reproductive system after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a single center experience. *Hematology and Transfusion. Russian Journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2017; 62(3): 124-134. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-124-134>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 11 September 2017

Accepted 20 October 2017

В настоящее время отмечаются большие достижения в лечении жизнеугрожающих заболеваний у детей. Ожидаемая долгосрочная выживаемость детей и подростков со злокачественными заболеваниями составляла 80% уже в 2010 г. [1]. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) помогает излечить множество ранее инкурабельных гематологических, иммунологических, онкологических заболеваний и патологий обмена веществ. Вследствие постоянного увеличения числа детей, вылеченных от тяжелых недугов, возрастает и количество хронической патологии в качестве поздних осложнений самого лечения. Алло-ТГСК подразумевает проведение высокодозной химиотерапии (ХТ) и/или тотального облучения тела (ТОТ) и воздействие множества токсичных препаратов. Кроме того, повреждающий эффект обладают аллореактивные механизмы иммунологического ответа. В итоге растущий организм испытывает колоссальные нагрузки. Поздними эффектами алло-ТГСК считают осложнения, возникшие через 1 год и более от момента ТГСК и продолжающиеся неограниченно во времени. Они включают в себя множество нарушений, затрагивающих рост и развитие, функции органов, фертильность, риск вторичного канцерогенеза, психосоциальную адаптацию [2].

Гипогонадизм является частым осложнением алло-ТГСК и поражает до 92% пациентов мужского пола и 99% – женского [3–5]. Недостаточность гонад может приводить к дефициту стероидных половых гормонов и отсутствию фертильности.

Факторы риска. Основной причиной недостаточности половых желез является кондиционирование перед ТГСК. Применявшиеся ранее при алло-ТГСК режимы кондиционирования оставляли очень мало шансов на деторождение выжившим пациентам вследствие воздействия высоких доз алкилирующих препаратов, а также в результате применения ТОТ. Такие алкиляторы, как бусульфан, мелфалан и циклофосфамид, активно используемые в подготовке к ТГСК, повреждают ДНК и вызывают апоптоз путем связывания алкилирующих групп клеточных макромолекул организма, в том числе гонад. Комбинации этих препаратов более опасны, чем высокие дозы при изолированном применении одного из них. Частота отсроченного пубертата после применения циклофосфамида составляет 10%, после комбинированной терапии циклофосфамидом и бусульфаном – 35%, после ТОТ (минимум 10 Гр) – 65%, после облучения яичек – 80% [4]. При оценке воздействия на половые железы важно учитывать вид препарата, его кумулятивную дозу, длительность терапии, возраст на момент лечения и пол [6, 7].

Развитие овариальной недостаточности после алло-ТГСК у девочек описано в 65–84% случаев [8]. Факторами риска являются применение бусульфана, циклофосфамида и ТОТ в кондиционировании, обратная зависимость

отмечена для возраста [9, 10]. Риск развития гипогонадизма и преждевременной менопаузы у девочек выше, чем у мальчиков, вследствие того, что количество примордиальных фолликулов, продуцирующих гормоны яичников, детерминировано с рождения. Овариальный резерв девочек до пубертата и девочек-подростков гораздо выше, чем таковой у взрослых, вследствие большого количества примордиальных фолликулов [11–14]. Поэтому, чем меньше возраст девочек на момент ТГСК, тем выше вероятность сохранения половой функции.

Крупные эпидемиологические исследования выявили, что риск бесплодия составляет не менее 40% к возрасту 35 лет независимо от возраста на момент ТГСК, даже после полного восстановления инициального фолликулярного резерва [4, 15]. Восстановление функции яичников после ТГСК происходит достаточно редко, вероятность его тем выше, чем меньше возраст [16]. С увеличением возраста на момент ТГСК вероятность восстановления овариальной функции снижается на коэффициент 0,8 в год [17]. Воздействие ХТ и ТОТ на яичники является дозозависимым, при этом гибель 50% ооцитов (LD50) происходит уже при дозе облучения менее 4 Гр. Эффект ХТ связан не только с непосредственным повреждением ооцитов, но и с разрушением гранулезных клеток фолликула, поддерживающих их развитие. То же касается герминативно-клеточного эпителия и клеток Лейдига у мужчин, 48–85% мальчиков имеют недостаточность гонад после ТГСК [18]. Для мужчин ситуация более благоприятна, так как герминативные клетки яичек способны продуцировать сперму на протяжении всей жизни. Однако режимы кондиционирования с применением циклофосфамида и ТОТ разрушают герминативный эпителий яичек, что приводит к азооспермии и бесплодию [18]. Обратимость данного повреждения зависит от препарата и его дозы. У мальчиков и подростков, получивших циклофосфамид в дозе 200 мг/кг в составе кондиционирования, сохраняется функция клеток Лейдига и продукция тестостерона, но нарушена функция герминативно-клеточного эпителия [19, 20]. Подобную картину наблюдают и после ТОТ. Крупное исследование [21] показало, что из 618 постпубертатных мальчиков, перенесших ТГСК, только 32 стали отцами. В большей степени это были пациенты, получавшие из алкиляторов только циклофосфамид в отличие от сочетания бусульфана/циклофосфамида или ТОТ.

Облучение центральной нервной системы (ЦНС) до ТГСК также влияет на репродуктивную функцию, так как нарушает функционирование оси гипоталамус – гипофиз – половые железы. Этот эффект является дозозависимым. Нарушение вступления в пубертат описано при использовании доз облучения ЦНС от 18 до 24 Гр. Развивается снижение показателей фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), что приводит к значительному снижению показателей циркулирующих половых гормонов. Отсроченные эффекты такого облучения у женщин включают в себя снижение содержания ЛГ, укорочение лютеиновой фазы яичников – и, как следствие, нарушение вынашивания беременности на ранних сроках [22].

Клинические проявления. Первичная яичниковая недостаточность характеризуется потерей нормальной функции яичников до достижения возраста 40 лет и проявляется себя в виде вторичной аменореи, ассоциированной с гипергонадотропным гипогонадизмом (ГГ) и сокращением размеров матки и яичников. Клинические проявления яичниковой недостаточности – симптомы дефицита эстрогена (горячие приливы, ночные поты, нарушения настроения и сна, недостаток концентрации внимания, артралгии, снижение сексуальной функции и потеря репродуктивного

Для корреспонденции:

Скворцова Юлия Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-гематолог, зам. зав. отделением ТГСК №2 «Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева» Минздрава РФ, 117997, г. Москва, Россия. E-mail: yuscvo@mail.ru

For correspondence:

Skvortsova Yulia V., MD, PhD, senior researcher, Deputy head of the Department Transplantation of hematopoietic stem cells No 2 of the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: yuscvo@mail.ru

Information about authors:

Skvortsova Yu. V., <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>;
Rudneva A. E., <http://orcid.org/0000-0001-6628-0760>;
Voronin K. A., <http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>;
Maschan A. A., <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>.

Возраст и стадии полового созревания пациентов

Параметр	Девочки (n = 120)	Мальчики (n = 174)
Возраст на момент ТГСК	От 1 мес до 19 лет (медиана 9 лет)	
	От 2 мес до 19 лет (медиана 10 лет)	От 1 мес до 18 лет (медиана 8 лет)
Возраст на момент последнего контакта	От 3 до 34 лет (медиана 15 лет)	
	От 5 до 34 лет (медиана 16 лет)	От 3 до 29 лет (медиана 16 лет)
Период полового созревания на момент ТГСК: до пубертата/во время пубертата/после пубертата	176/94/24 детей	
	59/43/18	117/51/6
Период полового созревания на момент последнего контакта (n = 208): возраст пубертата и постпубертата	55, из них 51 с оценкой по Таннеру более 2	91, из них 85 с оценкой по Таннеру более 2
возраст до пубертата	23	39

потенциала) [23, 24]. Недостаток эстрогенов у женщин после ТГСК приводит к повышению риска развития остеопороза, когнитивных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Острая и хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и сопутствующая им длительная терапия кортикостероидами после алло-ТГСК значительно усугубляют дефицит функции гонад [23].

У трети женщин развивается менопауза уже через несколько месяцев после ХТ до ТГСК, у остальных овариальный цикл прекращается после режима кондиционирования. Восстановление цикла, будучи длительным процессом, может происходить на очень отдаленных сроках после ТГСК.

Диагностика гипогонадизма основана на определении показателей половых гормонов в крови. При ГГ (первичном гипогонадизме – непосредственном поражении гонад) содержание тестостерона и эстрадиола в крови аномально низкие, а показатели гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) в сыворотке крови высокие. В случае нарушений синтеза гонадотропина (вторичный гипогонадизм) показатели ФСГ и ЛГ могут быть средние или низкие. Для девочек важно определение антимюллера гормона (АМГ) в крови – его сниженная концентрация отражает низкий овариальный резерв и свидетельствует о риске бесплодия [25]. Также отмечаются сниженные показатели циркулирующих андрогенов, что является следствием повреждения яичников и подавления функции надпочечников, вызванных иммуносупрессивными препаратами, особенно у женщин с хронической РТПХ. При длительном приеме глюкокортикостероидов отмечается более низкий уровень дегидроэпиандростенолон-сульфата (ДГЭА-сульфата) [26].

У мальчиков отмечается четкая корреляция между уровнем повышения ФСГ и степенью нарушения сперматогенеза. Также важно определение В-ингибина, который продуцируется клетками Сертоли и является лучшим маркером сперматогенеза, особенно у мальчиков до вступления в пубертат [27]. После фракционированного ТОТ восстановление сперматогенеза происходит очень редко. Кроме того, низкие показатели спермограммы (олиго- и азооспермия) наблюдаются у больных, страдающих хронической РТПХ. В отличие от женщин, у мужчин возраст на момент ТГСК не играет такой значимой роли, важнее вид предшествующей ХТ и кондиционирования. Снижение сывороточного тестостерона чаще всего является транзиторным, показатели восстанавливаются через недели – месяцы после ТГСК [28]. Опасность представляет применение глюкокортикостероидов – они подавляют высвобождение гонадотропин-релизинг гормона (ГРГ) и тем самым всю репродуктивную ось, а также могут ингибировать источник андрогенов в надпочечниках. Циклоспорин А в качестве профилактики и лечения РТПХ вызывает

повреждение клеток Лейдига и оказывает выраженный гонадотоксичный эффект при длительном применении.

Профилактика и лечение. Решением проблемы является проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для молодых пациентов (после оценки соматического состояния и при отсутствии противопоказаний к препаратам). Лечение проводят эндокринологи, определяющие длительность курсов и возможность осуществления пауз на 6–12 мес с целью оценки вероятности спонтанного восстановления функции гонад. Даже при диагностике ГГ в детородном возрасте применение ЗГТ и/или терапии гонадотропинами в ряде случаев приводит к реализации репродуктивной функции у лиц как женского, так и мужского пола [29].

Еще до проведения алло-ТГСК чрезвычайно важно информировать больного о возможном риске бесплодия и предложить ему способы сохранения фертильности.

У мальчиков в постпубертате проводят криопрезервацию спермы до начала цитотоксической терапии. При невозможности получить достаточный образец спермы применяют технику электроэякуляции либо хирургической экстракции. Для мальчиков в препубертате рассматривается вопрос замораживания ткани яичка со сперматогониями, но необходимо помнить о риске рецидива из этой ткани при гемобластозах.

Для лиц женского пола методы сохранения фертильности подбирают индивидуально (желательно сразу после установления диагноза) [30–32]. В обязательном порядке стратегия сохранения фертильности должна быть разработана для женщин с 80%-ным риском развития аменореи после ТГСК с применением циклофосфамида/ТОТ или циклофосфамида/бусульфана в кондиционировании [33–36].

Изначально с целью уменьшения и предупреждения повреждения гонад активно использовали ГРГ. У некоторых женщин, получавших такую терапию, отмечены спонтанное восстановление функции яичников и беременность [37, 38]. Однако способность ГРГ защищать функцию яичников не является абсолютной. Назначение ГРГ во время кондиционирования до ТГСК может существенно снизить скорость наступления преждевременной менопаузы (с 82 до 33%) у больных лимфомами, но не лейкозами [39–41].

Техника стимуляции ооцитов для осуществления их криопрезервации (витрификации яйцеклеток) до ТГСК является наиболее актуальной, но имеет существенные недостатки – для процедуры требуется время и перерыв в лечении: минимум 2 нед стимуляции, далее определяют рост ооцитов с помощью УЗИ и проводят забор яйцеклеток. В условиях угрозы прогрессии злокачественного заболевания, как правило, такого времени между циклами ХТ не остается.

В настоящее время также активно применяют криопрезервацию эмбрионов, так как метод наиболее эффективен (после размораживания выживают 75% эмбрионов, а частота успешных беременностей достигает 30%), однако, он лимитирован необходимостью перерыва в терапии основного заболевания (2–5 нед) и потребностью в доноре спермы (что проблематично для незамужних девушек), а также ограничен этическими аспектами [42].

Наиболее доступной, в том числе для маленьких девочек, является техника криопрезервации ткани яичника [33]. Этот метод имеет предпочтения, так как не требует ни донорской спермы, ни стимуляции яичников. Овариальная ткань удаляется лапароскопически под наркозом и замораживается. При необходимости ее размораживают и реимплантируют. Это имеет смысл только для девочек и женщин в возрасте до 40 лет, когда резерв примордиальных фолликулов достаточный. При изучении 80 беременных в четырех медицинских центрах можно говорить об уровне фертильности (соотношении количества беременных женщин и числа трансплантированных женщин) с использованием данной техники, равном 25% [43–45]. Для пациенток с риском метастазирования и/или поражения ткани яичника злокачественными клетками желательнее проведение скрининга ткани яичника при ее заборе с целью минимизации трансфера болезни обратно в организм [46].

Число удачных беременностей за последние годы возрастает, в литературе приводят цифры средней частоты деторождения 0,6–1% [41]. Два больших исследования в США и Европе [23] показали, что у партнеров мужчин – реципиентов ТГСК не возникает проблем с беременностью и вынашиванием, а у женщин – реципиентов алло-ТГСК часто встречаются невынашивание, преждевременные роды, рождение низковесных детей, что указывает на повреждение не только ооцитов, но всего уrogenитального тракта. ТОТ с облучением матки способствует нарушению прикрепления эмбриона в результате выраженного повреждения сосудистых стенок. Повышается также риск внутриутробной задержки развития, незрелости плода и разрыва матки. До сих пор не ясно, может ли беременность спровоцировать рецидив основного заболевания. Поэтому N. Salooja и соавт. [47] рекомендуют воздержаться от беременности на протяжении первых 2 лет после проведения ТГСК.

Многоцентровые исследования оценивали состояние здоровья детей, родившихся от реконвалесцентов злокачественных заболеваний и реципиентов ТГСК, и не нашли статистически значимых различий во встречаемости цитогенетических синдромов, генных дефектов, мальформаций, равно как и отставаний в развитии и повышенного риска неоплазий [48–51].

Таким образом, патология репродуктивной сферы после ТГСК существенно влияет на качество жизни пациентов в будущем, поэтому ее изучение и предотвращение развития столь актуальны, а снижение риска развития гипогонадизма и сохранение фертильности у реципиентов ТГСК является важной задачей специалистов по всему миру [52].

В Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева Минздрава России (до 2011 г. Научно-исследовательский институт детской гематологии Минздрава России) уже проводили оценку полового развития и функции гонад детей и подростков после алло-ТГСК с разными режимами кондиционирования [53]. Ниже приведен более поздний опыт исследования данной патологии.

Цель исследования – определение частоты встречаемости и характера патологии гонад в качестве поздних осложнений после алло-ТГСК в детской популяции, выявление факторов риска развития дисфункции половых желез, оценка фертильности.

Таблица 2

Характеристики пациентов с ГГ после алло-ТГСК

Характеристика	Больные	
	абс.	%
Возраст, годы		
на момент ТГСК	3–18 (медиана 11)	
на момент последнего контакта	10–29 (медиана 20)	
Период полового созревания на момент ТГСК:		
до пубертата/во время пубертата/после пубертата	14/16/3	
Пол:		
мальчики	12	36
девочки	21	64
Диагноз:		
лейкоз и МДС	27	82
незлокачественные заболевания	6 (АА – 2, АФ – 4)	18
Облучение ЦНС,	8	30% злокачественных заболеваний
из них на ЗГТ	5	
Вид донора:		
совместимый родственный	20	60,6
совместимый неродственный	12	36,3
гаплоидентичный	1	0,3
Режим кондиционирования:		
бусульфан-содержащий, из них:	29	88
бусульфан+циклофосфамид	17	
бусульфан+мелфалан	8	
другие сочетания;	4	
мелфалан-содержащий	2	
циклофосфан-содержащий	2	
Острая РТПХ:		
0–I стадия	13	39
II–IV стадия	20	61
Хроническая РТПХ:		
нет	13	39
ограниченная	8	24
экстенсивная	12	36
Другие сопутствующие нарушения:		
остеопения/остеопороз	11	33
дисфункция щитовидной железы	6	18
ожирение	5	15
дефицит роста и массы тела	5	15
ЗГТ	15	45
Снижение адаптации	15	45

Примечание. АА – апластическая анемия.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ состояния репродуктивной системы 294 детей, которым была выполнена алло-ТГСК на базе отделения трансплантации костного мозга ФГБУ РДКБ/НМИЦ ДГОИ за период с января 1994 г. по июль 2011 г. Минимальный срок наблюдения составил 5,5 года, максимальный – 23 года (медиана 7,5 года). Критерии включения – все пациенты в возрасте от рождения до 18 лет и прожившие минимум 1 год после ТГСК.

Определение патологии репродуктивной системы осуществляли на основании ретроспективного анализа истории болезни с включением данных соответствующего обследования – анализа

Характеристики пациенток, родивших детей после ТГСК

Характеристика	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3
Возраст на момент ТГСК, годы	13	16	12
Возраст на момент последнего контакта, годы	29	26	19
Диагноз на момент ТГСК	ОМЛ, 3-я полная ремиссия	ХМЛ, 1-я хроническая фаза	АФ
Терапия до ТГСК	Непрограммная ХТ, облучение ЦНС 18 Гр	Иматиниб	Ретаболил
Кондиционирование	Бусульфан 16 мг/кг, циклофосфамид 120 мг/кг, даунозом	Бусульфан 8 мг/кг, флюдарабин, АТГ	Бусульфан 4 мг/кг, флюдарабин, тимоглобулин; ТАО 2 Гр, циклофосфамид 20 мг/кг, тимоглобулин
Донор	Совместимый, родственник		
Источник ГСК	Стволовые клетки крови	Стволовые клетки крови	Костный мозг
Профилактика РТПХ	Циклоспорин, метотрексат	Циклоспорин, микофенолата мофетил	Циклоспорин, микофенолата мофетил
РТПХ	Острая РТПХ IV стадии, ограниченная хроническая РТПХ	Острая РТПХ I стадии, хронической не было	Острая РТПХ II стадии, хронической не было
ИСТ	КС, циклоспорин, флюдарабин, АТГ, антитела к интерлейкину-2, микофенолата мофетил	Циклоспорин, микофенолата мофетил, короткий курс КС	Циклоспорин, короткий курс КС
Проблемы трансплантата	Нет	Нет	Отторжение через 2 мес, повторная ТГСК
Оценка по Таннеру на момент ТГСК	2–3	4–5	1
Половое созревание	Спонтанное	Спонтанное	На фоне ЗГТ
Эндокринные и обменные нарушения	Повышение ФСГ (70 мМЕ/мл) и ЛГ (19 мМЕ/мл), ЗГТ 1 год, остеопения	Повышение ФСГ (92,3 мМЕ/мл) и ЛГ (53,3 мМЕ/мл), ЗГТ	Повышение ФСГ 41,73 мМЕ/мл, ЛГ 27,81 мМЕ/мл, эстрадиол менее 10 пмоль/л, ЗГТ 4 года, субклинический гипотиреоз, остеопения
Менструальный цикл	Восстановление на ЗГТ через 1 год	Восстановление на ЗГТ через 2 года	Появление на ЗГТ через 4 года
Беременности	Три (1-я через 8 лет после ТГСК)	Две	Одна – через 5 лет от начала ЗГТ (год от окончания), 7 лет от момента ТГСК
Дети	Две здоровые дочери	Двое здоровых детей	Одна здоровая дочь

Примечание. ТАО – торакоабдоминальное облучение; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; КС – кортикостероиды; АТГ – антитимоцитарный тимоглобулин.

крови на гормональный профиль, осмотра эндокринологом, гинекологом, урологом, а также по результатам опроса реконвалесцентов и их семей. ГГ определяли на основании отсутствия развития вторичных половых признаков у девочек к 13 годам, отсутствия менструаций у девочек к 15 годам, отсутствия вторичных половых признаков у мальчиков к 14 годам – в сочетании с повышением показателей ФСГ и ЛГ в сыворотке крови. В нашей выборке оказался только один пациент с гипогонадотропным гипогонадизмом (отсутствие признаков пубертата при низких показателях ФСГ и ЛГ вследствие поражения ЦНС и нарушения синтеза гонадотропных гормонов гипофиза), хотя 8 детей получили облучение ЦНС как профилактику нейролейкемии в анамнезе.

В ряде случаев для дополнительной оценки состояния репродуктивной системы исследовали уровни АМГ у девушек и ингибина В у юношей. Снижение овариального резерва оценивали по показателям АМГ в сыворотке крови, а также на основании УЗИ яичников с определением количества примордиальных фолликулов на 3–4-й дни менструального цикла.

За пубертатный возраст принимали интервалы 10–14 лет для девочек и 12–16 лет для мальчиков с учетом формирования вторичных половых признаков. Уровень полового развития определяли с использованием оценки по Таннеру.

Анализ факторов риска развития гипогонадизма проводили с помощью статистического пакета R в программе R-Studio (“R-Tools Technology”, Канада). Для унитарного анализа использовали оценку кумулятивного риска и критерий log-rank. Для исключения взаимных влияний на статистическую значимость определения факторов риска использовали также многофакторную модель Файна–Грея (вариант модели Кокса).

Результаты

Всего выявлено 94 случая нарушений со стороны эндокринной системы, среди которых проблемы репродуктивной сферы составили 43 случая (15% от общей выборки и 46% в структуре эндокринной патологии). Часть больных рано выбыла из-под наблюдения из-за удаленности проживания, а некоторые не могли выполнить полноценного обследования, поэтому реальный уровень встречаемости патологии очевидно занижен. Основными нарушениями явились ГГ (33 человека, 77% в структуре репродуктивной дисфункции), различные виды изолированной дисменореи (4 девочки), снижение овариального резерва без подтвержденного диагноза ГГ (3 случая), нарушения сперматогенеза без диагноза ГГ (2 мальчика), гипогонадотропный гипогонадизм у одного ребенка, мастопатия (1 случай). Более подробно рассмотрены данные пациентов с диагнозом ГГ как наиболее значимой патологии, влияющей на качество жизни и деторождение.

Возрастные характеристики и периоды полового созревания всех детей представлены в табл. 1. На момент последнего контакта в общей группе оценивали только данные пациентов, выживших и не имевших гипогонадизма (208 человек). Среди них спонтанное половое созревание (Таннер более 2) отмечено у 51 девочки из 55 в возрасте 10 лет и старше, и у 85 из 91 мальчика в возрасте 12 лет и старше (6 мальчиков с хронической РТПХ не имели признаков пубертата, несмотря на возраст). В допубертатном периоде остаются 23 девочки и 39 мальчиков.

Выявлено 34 случая гипогонадизма, из них 33 ребенка развили ГГ и только один мальчик имел гипогонадотропный гипогонадизм – это большой миелодиспластическим синдромом (МДС) с множеством врожденных отклонений развития, включая порок сердца, крипторхизм, а также порталную гипертензию (состояние после операции). В дальнейшем пациенту были удалены яички вследствие высокого риска их малигнизации, проведено их протезирование, находится на заместительной гормональной терапии тестостероном.

Характеристики 33 пациентов с ГГ представлены в **табл. 2**.

Медиана возраста пациентов с ГГ на момент ТГСК составила 11 лет, при этом большинство представляли дети до вступления в пубертат (оценка по Таннеру 1) либо в период пубертата (оценка по Таннеру 2–3) (30 человек), только 3 девочки имели развитие по Таннеру 4–5 на момент проведения ТГСК. Возраст на момент последнего контрольного обследования варьировал от 10 до 29 лет (медиана 20 лет).

В нозологической структуре преобладали злокачественные заболевания (82%), при этом треть (8 из 27) пациентов имели в анамнезе облучение ЦНС в дозах 18–24 Гр до ТГСК.

В основном использовали бусульфан-содержащие схемы кондиционирования (29 человек, 88%), при этом 25 больных получали сочетание двух алкиляторов. Для больных злокачественными заболеваниями применяли высокие суммарные дозы алкиляторов – бусульфан 16 мг/кг, циклофосфамид 120 мг/кг, мелфалан 180 мг/м². При этом в кондиционировании больных анемией Фанкони (АФ) также был включен бусульфан в суммарной дозе 4 мг/кг, что для этих больных равноценно миелоаблативному воздействию с соответствующей гонадотоксичностью.

Приживление трансплантата отмечено у 32 из 33 пациентов. Развитие клинически значимой острой РТПХ составило 61%, хронической – 60% (с преобладанием экстенсивной формы).

ЗГТ получали 15 больных (1 мальчик и 14 девочек), из них эффективность лечения можно было оценить только у 12 больных (3 девушки выбыли из-под наблюдения): у юноши на фоне ЗГТ тестостероном отмечалось появление вторичных половых признаков (терапия прекращена через 3 года для анализа дальнейшего функционирования гонад и начала половой жизни), у 4 из 9 девочек наблюдается полная овариальная недостаточность (оценка по Таннеру 2–3 на фоне терапии), у 2 девушек цикл восстановлен и препараты отменены (девочки с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и АФ), у 3 отмечено полное восстановление менструальной функции и наступление в дальнейшем беременности (**табл. 3**). Не получают лечения 7 девочек и 11 мальчиков, при этом у юношей отмечено развитие вторичных половых признаков (оценка по Таннеру более 2), несмотря на повышенные показатели ФСГ и ЛГ.

Нередко недостаточность гонад сочеталась с другими эндокринными нарушениями – например, у 11 детей одновременно наблюдали снижение костной минеральной плотности, у 6 – патологию щитовидной железы, у 10 – патологию массы тела (у 5 ожирение, у 5 дефицит роста и массы тела).

Социальная адаптация по данным опроса семей была нарушена у 16 (48%).

Всего репродуктивную функцию реализовали 8 пациентов (у 1 юноши с ХМЛ 2 детей, у 7 девушек суммарно 10 детей – у 3 по 2 ребенка). В когорте пациентов с ГГ отмечено три случая деторождения – у девушки с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) 2 дочери, у девушки с

Таблица 4

Факторы риска развития ГГ после алло-ТГСК у детей

Параметр	События	Риск	95% CI	<i>p</i>	
Период полового созревания на момент ТГСК:					
до пубертата	176	13	14,7	5,4–23,2	0,032
во время пубертата	94	16	24,1	10,2–35,8	
после пубертата	24	3	14,1	0,0–27,9	
Пол:					
женский	120	21	26,9	14,3–37,5	0,003
мужской	174	11	9,3	2,9–15,2	
Диагноз:					
лейкозы и МДС	157	26	26,6	12,5–38,5	0,002
аплазии	137	6	8,1	0,8–14,8	
Облучение ЦНС:					
да	29	8	32,6	10,7–49,1	0,002
нет	265	24	15,6	8,0–22,5	
Вид донора:					
совместимый родственный донор	184	20	15,7	8,1–22,7	0,223
совместимый неродственный донор	92	12	35,8	0,0–60,1	
гаплоидентичный	18	0			
Режим кондиционирования:					
бусульфансодержащий	151	28	26,7	15,2–36,7	<0,001
другой	143	4	5,2	0,0–11,0	
Режим кондиционирования с бусульфаном:					
сочетание с циклофосфамидом	95	17	25,5	11,1–37,6	0,823
сочетание с мелфаланом	35	7	73,1	52,8–84,7	
другой	21	4	20,2	0,3–36,2	
Острая РТПХ:					
0–I стадия	142	11	11,2	4,4–17,6	0,215
II–IV стадия	152	21	22,4	10,5–32,8	
Хроническая РТПХ:					
нет	159	14	11,6	5,5–17,3	0,441
ограниченная	59	8	39,6	0,0–64,1	
экстенсивная	76	10	18,8	5,1–30,6	
ЦМВ-реактивация:					
да	101	11	24,7	0,0–46,0	0,966
нет	193	21	16,8	9,2–23,8	
Адаптация:					
да	78	14	29,9	4,5–48,5	0,462
нет	126	18	21,8	10,5–31,6	

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус. Жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели ($p < 0,05$).

ХМЛ 2 детей, у девушки с АФ 1 ребенок. В обоих случаях беременности протекали без существенной патологии, дети здоровы.

Характеристики пациенток с ГГ, родивших детей, представлены **табл. 3**.

Результаты унивариантного статистического анализа факторов риска (cumulative incidence – CI) развития гипогонадизма представлены в **табл. 4**. Количество событий составило 32, а не 33, так как у одного больного произошло неприживление трансплантата (конкурирующее событие).

В результате статистически значимыми факторами риска, влияющими на развитие гипогонадизма, яви-

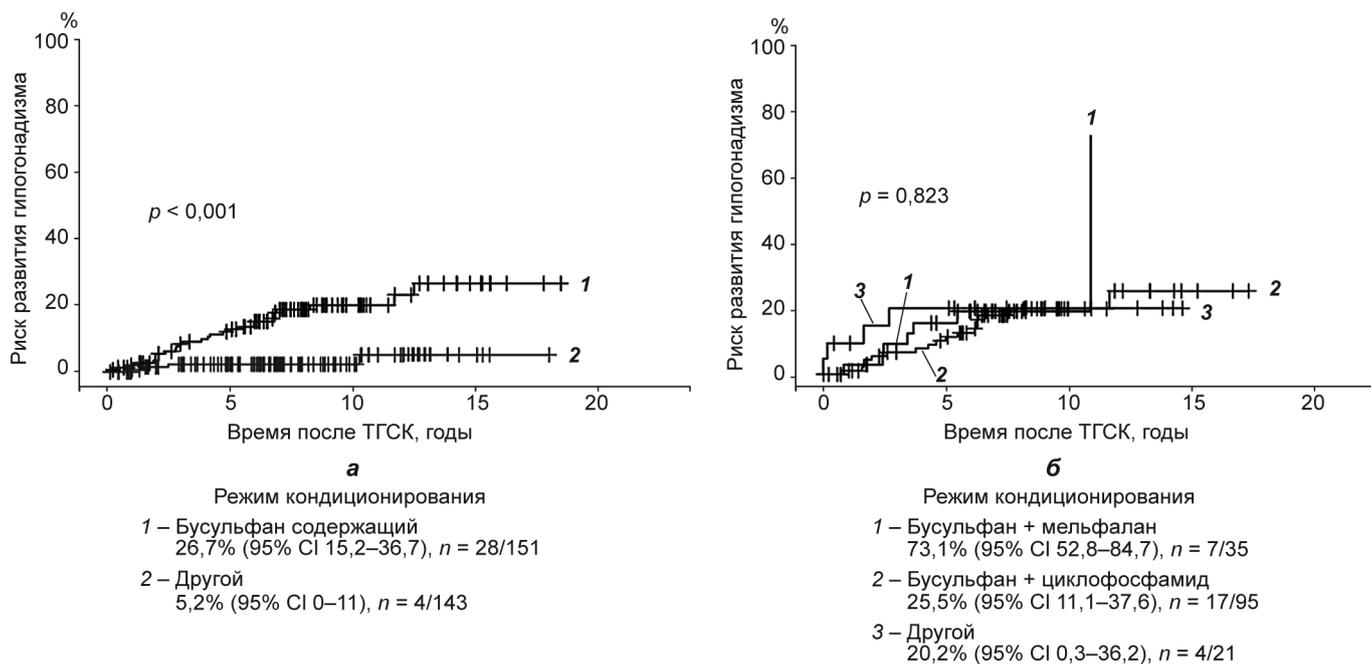


Рис. 1. Риск развития гипогонадизма в зависимости от режима кондиционирования.
 а – представлены графики риска развития ГГ при кондиционировании с бусульфаном (1) и без него (2);
 б – графики риска развития ГГ при бусульфан-содержащем режиме кондиционирования: в сочетании с мелфаланом – 1, в сочетании с циклофосфамидом – 2, в других комбинациях – 3.

лись бусульфан-содержащий режим кондиционирования ($p < 0,001$), риск составил 26,7% в отличие от 5,2% при других режимах (с тенденцией более высокого риска при сочетании бусульфана с мелфаланом – 73%) (рис. 1); диагноз злокачественного заболевания ($p = 0,002$; CI 26,6% при лейкозах и МДС и лишь 6% при аплазиях) (рис. 2); облучение ЦНС в анамнезе ($p = 0,002$; CI 32,6% при облучении против 15,6% без такового) (рис. 3); женский пол ($p = 0,003$; риск возрастает в 3 раза – 26,9% у девочек против 9,3% у мальчиков) (рис. 4). Для исключения взаимных влияний на статистическую значимость факторов риска (например, бусульфан-содержащие режимы кондиционирования преобладают у больных лейкозами и МДС, облучение ЦНС проводили только в группе злока-

чественных заболеваний, у пациентов с облучением ЦНС в анамнезе чаще использовали бусульфан в кондиционировании) была использована также многофакторная модель Файна–Грея, согласно которой выявлено, что влияние кондиционирования, диагноза и пола сохраняют свою статистическую значимость (рис. 5). Так, риск развития гипогонадизма в группе пациентов с аплазиями меньше в 2,3 раза – 95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–5,88; $p = 0,079$; бусульфан-содержащие режимы кондиционирования увеличивают его в 4,8 раза (ДИ 1,59–14,78; $p = 0,006$), мужской пол подразумевает снижение риска в 2,6 раза (ДИ 1,25–5,55) по сравнению с женским ($p = 0,011$). Интересная зависимость наблюдалась от стадии полового развития ребенка на момент ТГСК.

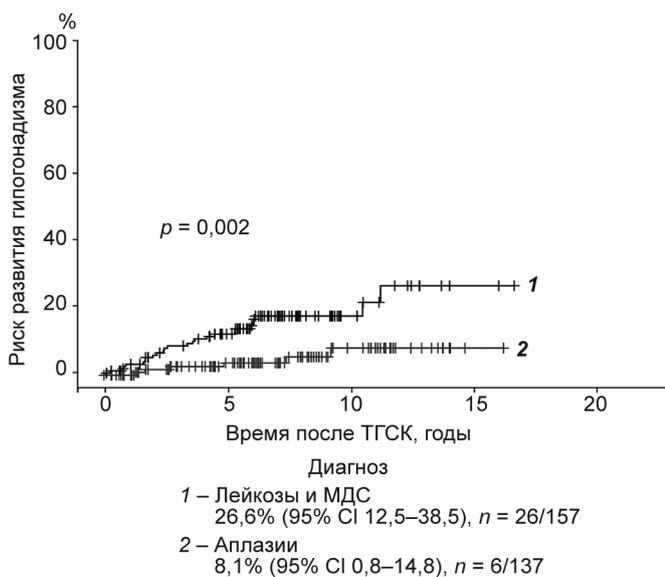


Рис. 2. Риск развития гипогонадизма в зависимости от диагноза.

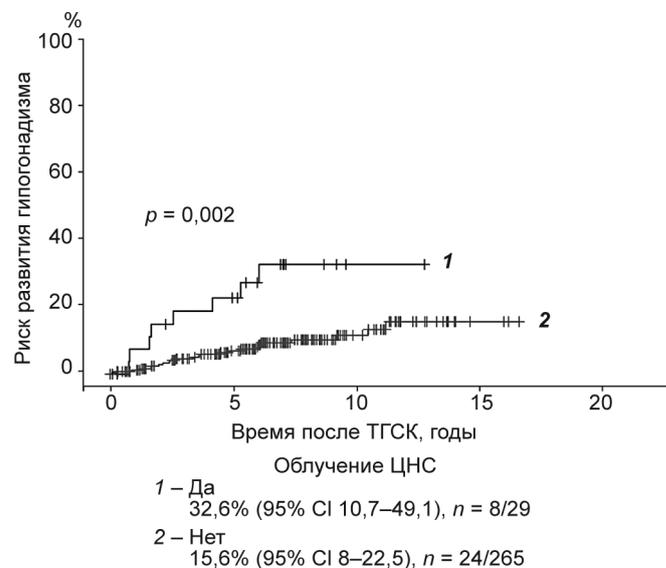


Рис. 3. Риск развития гипогонадизма в зависимости от облучения ЦНС.

В унивариантной модели наибольший риск развития гипогонадизма имели дети, получившие ТГСК в период пубертата (24,1%; $p = 0,092$) в отличие от тех, кого лечили до пубертата (14,7%) или после наступления пубертата (14,1%). Однако группа пациентов до пубертата (медиана возраста 5 лет на момент ТГСК) на протяжении минимум 5 последующих лет не могла быть подвергнута оценке, в связи с чем для данной группы был предпринят анализ спустя 5 лет от момента ТГСК: оказалось, что риск развития гипогонадизма в группе детей, получивших ТГСК до пубертата, возрастает в 3,51 раз (ДИ 0,75–16,45) через 5 лет от момента ТГСК по сравнению с группой во время пубертата ($p = 0,111$) (рис. 6).

Обсуждение

Наши результаты отражают известную картину дисфункции репродуктивной системы после алло-ТГСК. Спустя десятилетия стало очевидным выраженное гонадотоксическое влияние режимов кондиционирования с сочетанием двух алкиляторов (бусульфана и циклофосфамида, бусульфана и мелфалан), что привело к изменению схем кондиционирования в нашем центре, как и по всему миру. Снижены дозы токсичных препаратов, стараются избегать сочетания бусульфана с циклофосфамидом, ряд центров отказались от проведения ТОТ, во многих центрах применяют треосульфан в качестве щадящего алкилирующего препарата (требуется проведение тщательных исследований его влияния на репродуктивную функцию).

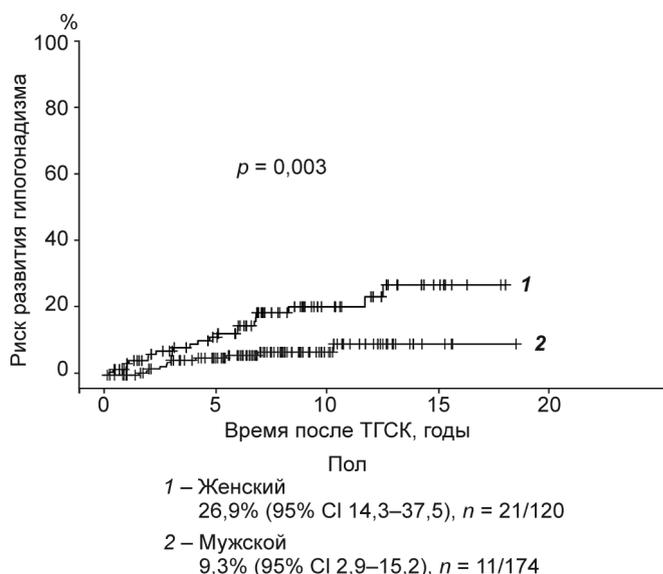


Рис. 4. Риск развития гипогонадизма в зависимости от пола.

Более высокий риск развития гипогонадизма у девочек приводит к активным попыткам проведения криопрезервации ткани яичников или витрификации яйцеклеток до ТГСК. Сочетание нескольких факторов риска, таких как злокачественное заболевание, проведение облучения ЦНС в анамнезе, использование бусульфана в кондицио-

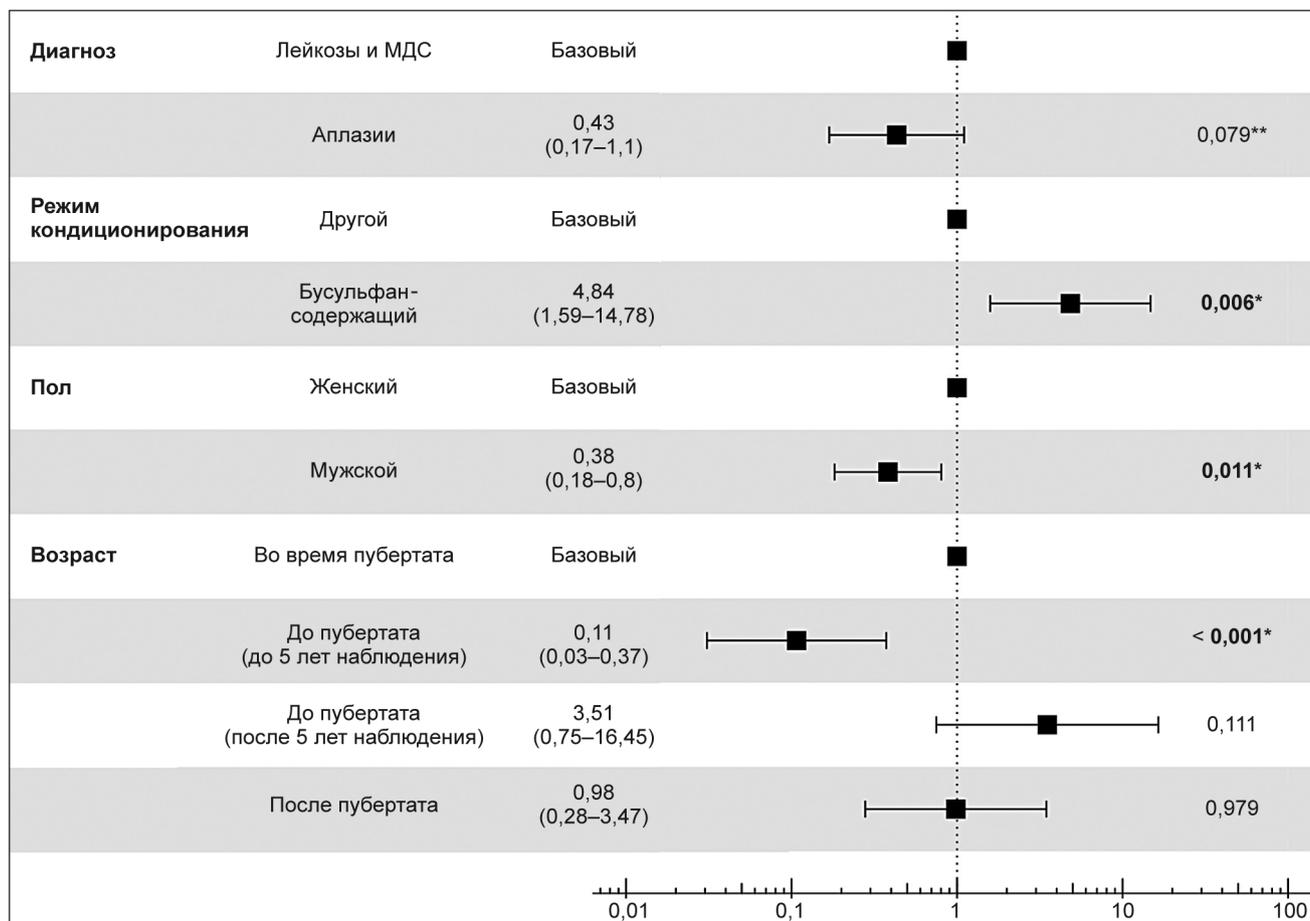


Рис. 5. Риск развития гипогонадизма в многофакторной модели Файна–Грея.

Модель демонстрирует, во сколько раз наличие каждого фактора увеличивает риск события по сравнению с наличием базового (вертикальная пунктирная линия).

Значения больше 1 – риск возрастает, меньше 1 – уменьшается.

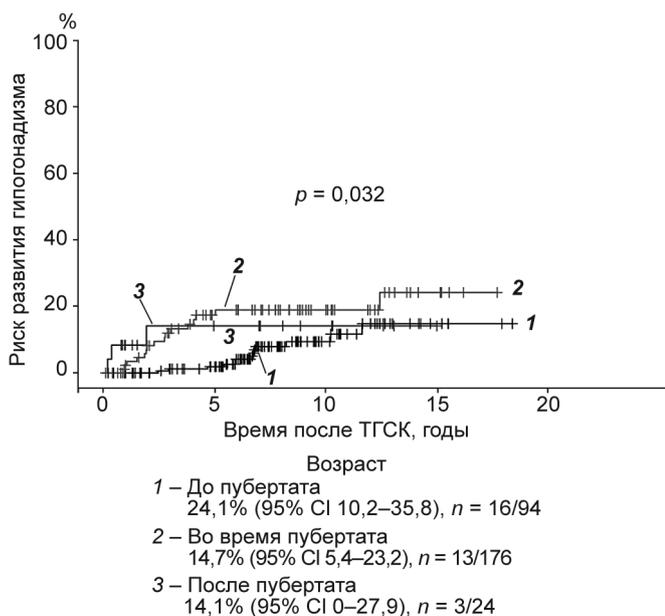


Рис. 6. Риск развития гипогонадизма в зависимости от периода полового созревания на момент ТГСК.

нировании, требует включения пациента в группу высокого риска развития ГГ с необходимостью тщательного мониторинга и своевременного назначения ЗГТ.

Наши наблюдения также показали значимость длительного контрольного обследования детей, перенесших алло-ТГСК в раннем детстве, в связи с тем, что они испытывают нарушения при вступлении в пубертат, а риск развития ГГ в данной группе возрастает в 3,5 раза по истечении 5 лет с момента ТГСК. Кроме того, для большинства повзрослевших реконвалесцентов проблемы фертильности становятся неожиданностью, так как родители стараются оберегать их от данной информации, и только половина врачей откровенно обсуждают вопросы бесплодия как следствия терапии неоплазий.

Истощение фолликулярного резерва у девушек может быть диагностировано с высокой точностью при определении показателей АМГ. Уровень АМГ отражает активность гранулезных клеток преантральных и антральных фолликулов и не зависит от фазы менструального цикла. Его определение является более надежным в оценке овариального резерва, чем визуализация антральных фолликулов при трансвагинальном УЗИ [54]. Мы наблюдали несколько девушек, имевших низкие показатели АМГ, несмотря на нормальные показатели гонадотропинов и восстановленный менструальный цикл. Та же зависимость отмечалась в отношении содержания В-ингибина и степени нарушения сперматогенеза у юношей: снижение В-ингибина статистически значимо свидетельствовало об азооспермии, несмотря на нормальные показатели гонадотропинов. Значения АМГ и В-ингибина имеют более высокую прогностическую значимость при исследовании фертильности, что следует учитывать при оценке репродуктивной системы и проведении семейного консультирования [55].

Несмотря на множество факторов риска, 8 наших бывших пациентов имеют детей (вероятность деторождения составила 3%, что является более высоким показателем, чем приводимые в литературе данные). Интересно, что только у половины этих больных применяли режимы кондиционирования со сниженной токсичностью, 4 больных получили миелоаблативные режимы с сочетанием двух алкиляторов и практически не имели шанса стать родите-

лями. Три девушки смогли реализовать репродуктивную функцию после проведения ЗГТ по поводу ГГ. Для девушки с ХМЛ восстановление функции яичников было ожидаемо, так как использовали щадящий режим кондиционирования. Пациентка с диагнозом АФ представляет уникальный случай, так как перенесла две алло-ТГСК, имела длительный период ЗГТ по поводу ГГ, да и развитие беременности у девушек с АФ само по себе является казуистической редкостью [56]. Случай беременности третьей девушки также удивителен и уже описан нами в литературе [57] (тогда она имела одну замершую беременность). Это пациентка с длительным лечением ОМЛ после облучения ЦНС в дозе 18 Гр, проведения алло-ТГСК с высокими дозами бусульфана и циклофосамида, перенесшая острую РТПХ IV стадии, длительную иммуносупрессивную терапию и развившая ГГ, потребовавший ЗГТ. Спустя год проведения ЗГТ у нее отмечалось восстановление менструальной функции, молодая женщина имела три беременности, одна из которых завершилась невынашиванием, а две последующие привели к рождению здоровых девочек.

Таким образом, несмотря на ожидаемую гонадотоксичность различных видов терапии, возможны случаи сохранения фертильности или восстановления ее на поздних сроках после алло-ТГСК, подходы должны быть индивидуальны в каждом случае. Окончательно вопрос фертильности решает только развитие спонтанной беременности или ее отсутствие.

С целью облегчения наблюдения и лечения детей после алло-ТГСК по месту жительства для каждого из них должен быть составлен отчет по перенесенной терапии с включением кумулятивных доз химиопрепаратов, объемов облучения для расчета степени риска развития той или иной патологии. Эта информация помогает как самому пациенту, так и клиницисту, наблюдающему его по месту жительства, и позволяет проводить регулярный целенаправленный скрининг и коррекцию нарушений. Группа детской онкологии (Children's Oncology Group, COG) разработала и периодически обновляет руководство по проведению мониторинга поздних осложнений вместе с материалами, содержащими рекомендации по оздоровлению [3].

С целью максимального сохранения репродуктивных способностей и предотвращения развития глубокого психологического дистресса реконвалесцентов вследствие потери способности к деторождению рекомендуется проводить тщательное обследование детей перед ТГСК с целью оценки факторов риска и подбора индивидуальных техник для сохранения фертильности.

В настоящее время Европейское общество трансплантации костного мозга (European Society of Blood Marrow Transplantation) разработало специальное руководство по сохранению репродуктивных способностей в зависимости от возраста, пола, вида заболевания и характера терапии больных. Всем мальчикам в постпубертате рутинно предлагается забор спермы, реже – ткани яичка. Для девочек в постпубертате опцией является стимуляция и забор ооцитов (при возможности отсрочить гонадотоксичную терапию на 2 недели, необходимые для проведения данной процедуры). Для девочек до и после пубертата также предлагается осуществление забора ткани яичника.

Стандартный скрининг больных после алло-ТГСК в отношении репродуктивных функций должен проводиться каждые 6–12 мес и включает в себя: физикальный осмотр (гинеколог или уролог), УЗИ органов малого таза, исследование крови на гормоны (ФСГ, ЛГ для всех, эстрадиол и АМГ для женщин, тестостерон и ДГЭА-сульфат для мужчин), желательное определение костной минеральной плотности (денситометрия поясничного отдела позвоночника) ежегодно после ТГСК. Общей рекомендацией

для всех пациентов является воздержание от зачатия ребенка в течение минимум 6 мес от момента окончания ХТ, наступление беременности у девушек желательнее не ранее, чем через 2 года от окончания терапии.

В настоящее время предпринимается множество попыток снижения токсичности кондиционирования и разработки новых методов сохранения фертильности. Задачей является сохранение эффективности лечебного воздействия кондиционирования при минимизации гонадотоксического влияния.

Требуются дополнительные исследования по схемам ЗГТ у пациентов, перенесших ТГСК в детстве, вопросам сохранения овариального резерва. Пациентам необходимо разъяснять риски бесплодия и проводить консультирование по вопросам деторождения, ЗГТ и контрацепции, мониторинга и лечения патологии репродуктивной сферы. Методики криопрезервации репродуктивных тканей должны быть предложены каждому пациенту и должны быть доступны для реализации. Важно обеспечить психологическое консультирование и социальную поддержку реконвалесцентов и их партнеров.

Осуществление тщательного мониторинга репродуктивной системы после алло-ТГСК зачастую недооценивается клиницистами, в то время как ее функционирование определяет благополучие и психологический комфорт пациентов. Поэтому следует уделять большое внимание этому вопросу и продолжать регулярные обследования функций половых желез у лиц репродуктивного возраста с целью поддержания репродуктивного здоровья и улучшения качества их жизни и социальной адаптации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Папуша Л.И., Балашов Д.Н., Тюльпаков А.Н., Скоробогатова Е.В., Курникова Е.Е., Скворцова Ю.В., Масчан А.А. Половое развитие и функция гонад у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с использованием различных режимов кондиционирования. *Онкогематология*. 2009; 2: 61–9.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

- Smith M.A., Seibel N.L., Altekruse S.F., Ries L.A., Melbert D.L., O'Leary M., et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(15): 2625–34. doi:10.1200/JCO.2009.27.0421.
- Hudson M.M. Survivors of childhood cancer: coming of age. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2008; 22(2): 211–31, v-vi. doi: 10.1016/j.hoc.2008.01.011.
- Landier W., Bhatia S., Eshelman D.A., Forte K.J., Sweeney T., Hester A.L., et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(24): 4979–90.
- Hudson M.M. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116(5): 1171–83. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f87c4b.
- Majhail N.S., Rizzo J.D., Lee S.J., Aljurf M., Atsuta Y., Bonfim C., et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation; Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT); Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ); East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBTM); Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO). *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 2012; 5(1): 1–30. doi: 10.5144/1658-3876.2012.1.
- Müller J. Impact of cancer therapy on the reproductive axis. *Horm. Res.* 2003; 59(Suppl. 1): 12–20.
- Thomson A.B., Critchley H.O., Kelnar C.J., Wallace W.H. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 16(2): 311–34.
- Dvorak C.C., Gracia C.R., Sanders J.E., Cheng E.Y., Baker K.S., Pulsipher M.A., Petryk A. NCI, NHLBI/PBMTTC first international confer-

- ence on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges—thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, and reproductive risks. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(12): 1725–38. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.006.
- Bath L.E., Wallace W.H., Critchley H.O. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. *BJOG.* 2002; 109(2): 107–14.
- Johnston R.J., Wallace W.H. Normal ovarian function and assessment of ovarian reserve in the survivor of childhood cancer. *Pediatr. Blood Cancer.* 2009; 53(2): 296–302. doi: 10.1002/pbc.22012.
- Chemaitilly W., Mertens A.C., Mitby P., Whitton J., Stovall M., Yasui Y., et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(5): 1723–8.
- Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P., Whitton J., Stovall M., Kasper C., 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.
- Green D.M., Sklar C.A., Boice J.D. Jr., Mulvihill J.J., Whitton J.A., Stovall M., Yasui Y. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(14): 2374–81. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1839.
- Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; (34): 25–7.
- Letourneau J.M., Ebbel E.E., Katz P.P., Oktay K.H., McCulloch C.E., Ai W.Z., et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer.* 2012; 118(7): 1933–9. doi: 10.1002/cncr.26403.
- Liu J., Malhotra R., Voltarelli J., Stracieri A.B., Oliveira L., Simoes B.P., Ball E.D., Carrier E. Ovarian recovery after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(3): 275–8.
- Schimmer A.D., Quatermain M., Imrie K., Ali V., McCrae J., Stewart A.K., et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16(7): 2359–63.
- Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; (34): 12–7.
- Brennan B.M., Shalet S.M. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol.* 2002 Jul; 118(1): 58–66. Review. No abstract available.
- Ishiguro H., Yasuda Y., Tomita Y., Shinagawa T., Shimizu T., Morimoto T., et al. Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39(8): 483–90.
- Sanders J.E., Hawley J., Levy W., Gooley T., Buckner C.D., Deeg H.J., et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood.* 1996; 87(7): 3045–52.
- Bath LE, Anderson RA, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum. Reprod.* 2001; 16(9): 1838–44.
- Orio F., Muscogiuri G., Palomba S., Serio B., Sessa M., Giudice V., et al. Endocrinopathies after allogeneic and autologous transplantation of hematopoietic stem cells. *Sci. World J.* 2014; 2014: 282147. doi: 10.1155/2014/282147.
- Frey Tirri B., Hausermann P., Bertz H., Greinix H., Lawitschka A., Schwarze C.P., et al. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(1): 3–9. doi: 10.1038/bmt.2014.242.
- Peigne M., Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 12: 26. doi: 10.1186/1477-7827-12-26.
- Tauchmanova L., Selli C., Rosa G.D., Pagano L., Orio F., Lombardi G., et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer.* 2002; 95(5): 1076–84.
- Andersson A.M., Petersen J.H., Jørgensen N., Jensen T.K., Skakkebaek N.E. Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(6): 2873–9.
- Molassiotis A., van den Akker O.B., Milligan D.W., Boughton B.J. Gonadal function and psychosexual adjustment in male long-term survivors of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 16(2): 253–9.
- Gharwan H., Neary N.M., Link M., Hsieh M.M., Fitzhugh C.D., Sherins R.J., Tisdale J.F. Successful fertility restoration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Endocr. Pract.* 2014; 20(9): e157–61. doi: 10.4158/EP13474.CR.
- Letourneau J.M., Ebbel E.E., Katz P.P., Katz A., Ai W.Z., Chien A.J., et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer.* 2012; 118(6): 1710–7. doi: 10.1002/cncr.26459.
- Decanter C., Gligorov J. Oocyte/embryo cryopreservation before chemotherapy for breast cancer. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2011; 39(9): 501–3. doi: 10.1016/j.gyobfe.2011.07.011.
- Revel A., Laufer N., Ben Meir A., Levovich M., Mitrani E. Micro-organ transplantation enables pregnancy: a case report. *Hum. Reprod.* 2011; 26(5): 1097–103. doi: 10.1093/humrep/der063.
- Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C., Andersen C.Y., Azim H.A. Jr., Peccatori F.A., et al. Cancer and fertility preservation: international

- recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016; 14: 1. doi: 10.1186/s12916-015-0545-7.
34. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H., Patrizio P., Wallace W.H., Hagerly K., et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *American Society of Clinical Oncology. J. Clin. Oncol.* 2006; 24(18): 2917–31.
 35. Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N., Brennan L., Magdalinski A.J., Partridge A.H., et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *American Society of Clinical Oncology. J. Clin. Oncol.* 2013; 31(19): 2500–10. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
 36. Kucuk M., Bolaman A.Z., Yavasoglu I., Kadikoylu G. Fertility-preserving treatment options in patients with malignant hematological diseases. *Turk. J. Haematol.* 2012; 29(3): 207–16. doi: 10.5505/tjh.2012.72681.
 37. Vantghem M.C., Cornillon J., Decanter C., Defrance F., Karrouz W., Leroy C., et al.; Societe Francaise de Therapie Cellulaire. Management of endocrinometabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2014; 9: 162. doi: 10.1186/s13023-014-0162-0.
 38. Chatterjee R., Kottaridis P.D. Treatment of gonadal damage in recipients of allogeneic or autologous transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30(10): 629–35.
 39. Blumenfeld Z., Patel B., Leiba R., Zuckerman T. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation. *Fertil. Steril.* 2012; 98(5): 1266–70. e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1144.
 40. Cheng Y.C., Takagi M., Milbourne A., Champlin R.E., Ueno N.T. Phase II study of gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Oncologist.* 2012; 17(2): 233–8. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0205.
 41. Cornillon J., Decanter C., Couturier M.A., de Berranger E., François S., Hermet E., et al. Management of endocrine dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC on gonadal failure and fertility. *SFGM-TC. Pathol. Biol. (Paris).* 2013; 61(4): 164–7. doi: 10.1016/j.patbio.2013.07.008.
 42. Tichelli A., Rovo A. Fertility issues following hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev. Hematol.* 2013; 6(4): 375–88. doi: 10.1586/17474086.2013.816507.
 43. Donnez J., Dolmans M.M., Pellicer A., Diaz-Garcia C., Ernst E., Macklon K.T., Andersen C.Y. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet.* 2015; 385(9967): 506–7. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00198-2.
 44. Macklon K.T., Jensen A.K., Loft A., Ernst E., Andersen C.Y. Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after autotransplantation. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014; 31(11): 1557–64. doi: 10.1007/s10815-014-0331-z.
 45. Dittrich R., Hackl J., Lotz L., Hoffmann I., Beckmann M.W. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil. Steril.* 2015; 103(2): 462–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.045.
 46. Silber S., Pineda J., Lenahan K., DeRosa M., Melnick J. Fresh and cryopreserved ovary transplantation and resting follicle recruitment. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 30(6): 643–50. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.02.010.
 47. Salooja N., Szydlo R.M., Socie G., Rio B., Chatterjee R., Ljungman P., et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet.* 2001; 358(9278): 271–6.
 48. Cho W.K., Lee J.W., Chung N.G., Jung M.H., Cho B., Suh B.K., Kim H.K. Primary ovarian dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation during childhood: busulfan-based conditioning is a major concern. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2011; 24(11–12): 1031–5.
 49. Byrne J., Rasmussen S.A., Steinhorn S.C., Connelly R.R., Myers M.H., Lynch C.F., et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62(1): 45–52.
 50. Winther J.F., Boice J.D. Jr., Mulvihill J.J., Stovall M., Frederiksen K., Tawn E.J., Olsen J.H. Chromosomal abnormalities among offspring of childhood-cancer survivors in Denmark: a population-based study. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74(6): 1282–5.
 51. Strahm B., Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *Int. J. Cancer.* 2006; 119(9): 2001–6.
 52. Nakayama K., Liu P., Detry M., Schover L.R., Milbourne A., Neumann J., et al. Receiving information on fertility- and menopause-related treatment effects among women who undergo hematopoietic stem cell transplantation: changes in perceived importance over time. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(11): 1465–74. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.019.
 53. Papusha L.I., Balashov D.N., Tyul'pakov A.N., Skorobogatova E.V., Kurnikova E.E., Skvortsova Yu.V., Maschan A.A. Sexual development and gonadal function in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with the use of different conditioning regimens. *Oncohematology. Russian Journal (Onkogematologiya).* 2009; 2: 61–9. (in Russian)
 54. De Vet A., Laven F.H., Themmen A.P., Fauser B.C. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil. Steril.* 2002; 77(2): 357–62.
 55. Laporte S., Couto-Silva A.C., Trabado S., Lemaire P., Brailly-Tabard S., Esperou H., et al. Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of gonadal function after hematopoietic cell transplantation during childhood. *BMC Pediatr.* 2011; 11: 20. doi: 10.1186/1471-2431-11-20.
 56. Nabhan S.K., Bitencourt M.A., Duval M., Abecasis M., Dufour C., Boudjedir K., et al. Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients. *Aplastic Anaemia Working Party, EBMT. Haematologica.* 2010; 95(10): 1783–7. doi: 10.3324/haematol.2010.023929.
 57. Balashov D.N., Papusha L.I., Nazarenko T.A., Trakhtman P.E., Revishvili N.A., Maschan A.A., et al. Recovery of ovarian function and pregnancy in a patient with AML after myeloablative busulfan-based conditioning regimen. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 33(4): e154–5. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181f7b5.

Поступила 11.09.17

Принята к печати 20.10.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-008.331.1-053.2-092:612.115.12

Рычкова Л.В., Большакова С.Е., Гомелля М.В., Баирова Т.А., Бердина О.Н., Бугун О.В.

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАЛИЧИЕМ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания остаются важнейшей причиной смертности во всем мире. Среди них наиболее распространенным заболеванием является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), которая в России регистрируется у 40% взрослого населения и у 2,4–18% детей и подростков. Исследования, посвященные изучению нарушений в системе гемостаза у больных с ЭАГ, свидетельствуют о возможности формирования протромботических изменений (ПТИ). В настоящее время большинство исследований посвящено изучению этиопатогенеза ЭАГ у детей и подростков, а также ассоциированных с ней патологий. При этом все чаще регистрируются случаи тромботических осложнений ЭАГ у педиатрических пациентов, а факторы, влияющие на возникновение предшествующих тромбозу ПТИ у подростков с ЭАГ, четко не определены.

Цель исследования – оценить факторы, потенциально увеличивающие частоту возникновения ПТИ у подростков с ЭАГ.

Материал и методы. У 97 подростков-европеоидов (14–17 лет) с ЭАГ, проживающих на территории Восточной Сибири, изучали особенности генеалогического анамнеза, показателей суточного мониторинга уровня артериального давления (СМАД), коагуляционные нарушения системы гемостаза и структуру полиморфизмов генов тромбофилии по данным клинико-анамнестического, функционального и лабораторного исследований. 60 подростков не имели ПТИ (1-я клиническая группа), 37 подростков имели ПТИ (2-я клиническая группа). Контрольную выборку составили 40 здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами клинических групп.