

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Тема исследования для участия в конкурсе на соискание премии Правительства Российской Федерации:

## **«Сохранение качества жизни и репродуктивного потенциала женщин с онкологическими заболеваниями»**

**Рухляда Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии СПбГПМУ Минздрава России**

**Крылов Кирилл Юрьевич, к.м.н., научный сотрудник отдела неотложной хирургии ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе**

**Матухин Валерий Игоревич, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинской больницы»**

**Винникова Симона Викторовна, врач акушер-гинеколог по оказанию экстренной гинекологической помощи гинекологического отделения №1 ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе**

**РЕФЕРАТ**

**2021**

Онкофертильность – наука о возможности сохранения репродуктивной функции у пациентов со злокачественными опухолями. Эта новая медицинская дисциплина должна базироваться на двух основных принципах – безопасность и эффективность. Под безопасностью следует понимать то, что сохранение репродуктивной функции не должно противоречить лечению основного заболевания и ухудшать прогноз. Под эффективностью следует понимать тот факт, что должны применяться лишь методы с доказанной клинической эффективностью.

В последние годы предпринимаются попытки прогнозировать возможность развития преждевременного истощения яичников у пациенток молодого возраста, подвергавшихся химиотерапии. Было показано, что у пациенток, получавших комбинированную химиотерапию при лечении рака молочной железы, определение антимюллера гормона лучше, чем возраст, предсказывало возможность наступления преждевременного истощения яичников после проведенного курса терапии. Это свидетельствует о том, что у женщин фолликулярный запас может быть различным и показатели овариального резерва могут быть использованы для определения возможности потери репродуктивной функции у женщин, проходящих лечение по поводу онкологических заболеваний. Также применение различных схем химиотерапии может сказаться на вероятности развития стойкой аменореи и преждевременного истощения яичников.

Тем не менее, помимо улучшения выживаемости внедрение таких программ лечения значимо увеличило частоту отдаленных последствий, включая вторичные злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые осложнения, психологические проблемы и нарушения фертильности.

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в увеличении выживаемости онкологических пациентов за счет внедрения в программы лечения эффективных схем полихимиотерапии у детей и взрослых. Особенно заметны улучшения в отношении злокачественных новообразований (ЗНО) у детей. Наиболее значима проблема фертильности для злокачественных новообразований детского возраста и у пациентов репродуктивного возраста.

Одним из направлений сохранения репродуктивной функции у девочек и молодых женщин является заморозка ткани яичника. Данное направление начало развиваться с конца 90-х годов, когда появились методики заморозки и оттаивания срезов ткани яичника. Яичник содержит примордиальные фолликулы в тонком слое толщиной около 3 мм, находящемся под капсулой яичника. Ткань яичника, пригодная для замораживания, может быть получена при резекции части яичника во время лапароскопии или лапаротомии. Если при планировании лечения вероятность потери функции яичников не

превышает 50%, то рекомендуется произвести резекцию одного яичника; в случае большей вероятности потери функции можно рекомендовать удаление всего яичника с целью заморозки большего объема ткани. Ткань яичника может быть заморожена сразу после получения или может быть транспортирована в течение 3-4 часов в специализированную лабораторию.

Задачи исследования направлены на уточнение отдельных аспектов неудач обеспечения сохранения фертильности, включая медицинские, социальные и психологические: планируется оценка процента согласия участвовать в данном исследовании, эффективность заготовки яйцеклеток и тканей яичника, процент неудач из-за несоблюдения тайминга, процент трансплантатов, содержащих опухолевые клетки, процент неудач после проведения нескольких курсов химиотерапии по жизненным показаниям, процент удачных реимплантаций. Оценка всех этих параметров позволят оценить наиболее проблемные аспекты сохранения фертильности у женщин, полнее сформулировать практические рекомендации.

Второй подход для сохранения фертильности основан на криоконсервации кортикального слоя яичников, полученного в результате лапароскопии. В дальнейшем ортотопическая трансплантация образца с последующим естественным зачатием или *in vitro* фертилизацией (ivФ). На сегодняшний день выполнено уже более 1400 реимплантаций ткани яичника. Показано, что восстановление гормонального фона и менструального цикла наблюдается у 95% пациентов.

Известны два основных экстракорпоральных подхода для профилактики женского бесплодия у онкологических пациентов, получающих химиотерапию или радиотерапию. Первый метод основан на фармакологической стимуляции роста фолликулов, получении яйцеклеток, их экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) с последующей криоконсервацией эмбрионов. В данном случае процедура может мало отличаться от классической процедуры ЭКО.

**Наша работа – это всего лишь один из путей достижения самой главной цели – улучшение демографических показателей в России.** Особое внимание при этом приходится на женщин с онкологическими заболеваниями и, как следствие, возможными репродуктивными проблемами.

Технология, которую мы предлагаем в нашей работе универсальна. В первую очередь она универсальна с точки зрения криоконсервации любых тканей и эффективна как клинически, так и экономически.

**Основная задача**, которую мы решаем в работе, это то, что те женщины которые были бесплодны, даже с учетом возможности применения вспомогательных

репродуктивных технологий (ВРТ), при применении наших технологий могут восстановить фертильность.

Технологии криоконсервации яйчников, которые используются в нашей работе – это всего лишь инструмент в осуществлении основной задачи, которая крайне важна в рамках России. Наша технология позволяет сохранить фертильность женщин и увеличивать их продолжительность и качество жизни. А в дальнейшем и реализовать механизмы «антистарения»

### **Общий дизайн исследования**

В исследование было включено 300 пациентов с онкологическими заболеваниями и реципиентов гемопоэтических стволовых кроветворных клеток с показаниями для использования ВРТ. После подписания пациентом формы информированного согласия и оценки соответствия пациента критериям включения, пациентам будут выполнены процедуры ВРТ в соответствии с нозологией и рукавом исследования. Пациентам с медленно прогрессирующими опухолями была выполнена попытка заготовки яйцеклеток. Пациентам после химиотерапии в ремиссии перед высокодозной консолидацией была проведена оценка овариального резерва, оценены риски и будет выполнена заготовка яйцеклеток или заготовка ткани яичника.

Оценка безопасности проводилась сразу после заготовки. Оценка эффективности, включая процент успешных ЭКО и реимплантации ткани яичника проводилась в течение 5 лет после включения. После этапа заготовки тканей яичника и перед реимплантацией повторно проводилось исследование образца на наличие опухолевых клеток (Рис. 1). При наличии любых лабораторных данных за наличие опухолевых клеток в тканях яичника на любом этапе такой образец утилизируется и не используется в целях исследования.



Рис. 1 Схема общего дизайна исследования

### **Сведения об экономическом или социальном эффекте**

Социальный эффект работы достигается путем увеличения репродуктивного потенциала у женщин с онкологической патологией и, как следствие, повышение рождаемости, а также улучшение качества и продолжительности жизни данной категории пациенток из-за снижения морбидности. Безусловно, можно говорить о том, что у женщин с онкологической патологией появляется реальный шанс выполнить репродуктивную функцию и познать радость материнства. Кроме того, решается вопрос раннего старения. Таким образом, можно говорить о реальном социальном эффекте работы.

Экономический эффект работы связан с повышением работоспособности данной категории пациенток вследствие улучшения качества и продолжительности их жизни из-за снижения морбидности. Помимо этого, данная категория женщин может использовать репродуктивный потенциал и, как следствие, пользоваться услугами женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров.

### **Масштабы реализации результатов работы**

Масштаб данной работы нельзя переоценить, ведь было осуществлено создание федерального криобанка тканей, пригодных для реализации дальнейшей репродуктивной

функции после трансплантации с количеством образцов тканей. На данный момент, криобанк уже полноценно работает и собрано уже более 300 образцов тканей.

### **Перспективы дальнейшего использования результатов работы**

Перспективы работы особенно актуальны, учитывая рост онкологических заболеваний, особенно у молодых женщин. Перспективность разрабатываемого нами направления также обусловлена увеличением частоты встречаемости преждевременного истощения яичников и преждевременного старения. Это связано и с ухудшением состояния экологии, роста неблагоприятных факторов, поэтому важно иметь технологию, позволяющую не только увеличивать продолжительность женской молодости, но и давать возможность женщинам с онкологическими заболеваниями осуществлять репродуктивную функцию. Разработка концепции реализации на практике профилактики раннего старения организма человека, сохранение его репродуктивной способности с увеличением возраста, а также снижение общего числа заболеваемости социально значимыми патологиями, приводящими к снижению качества жизни, работоспособности и репродуктивного потенциала, профилактика развития хронических заболеваний, снижающих продолжительность жизни. Результаты работы могут широко использоваться и быть доступными с экономической точки зрения для всех женщин с онкологической патологией.

### **Научно-технические и технико-экономические показатели работы**

Основными причинами DALY (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) среди женщин 45-59 лет являются боль в пояснице, ишемическая болезнь сердца, инсульт и основные депрессивные расстройства по данным ВОЗ на 2018 год. Методом трансплантации гормонально активной ткани яичников возможно добиться увеличения продолжительности и качества жизни данной группы женщин путем снижения морбидности и инвалидности, вызванными вышеперечисленными заболеваниями.

Также наша методика намного более экономически целесообразна по сравнению с зарубежными аналогами. К примеру, общая стоимость методики криоконсервации тканей Cryotop от компания Kitazato составляет около 4000€ на пациентку. Общая стоимость нашей техники использования специальной капсулы для крионсервации, разработанной по оригинальной методике, и дальнейшая криоконсервация тканей, обладающих гормональной активностью, в ксеноне составляет порядка 12.000 рублей в расчете на одну пациентку.

Экономический эффект от увеличения продолжительности репродуктивного периода, качества жизни и ее продолжительности, безусловно будет значимым в общей проблеме решения демографической ситуации в Российской Федерации.