

Спонтанная беременность после трансплантации криоконсервированной ткани яичника: клинический случай

© К.б.н. О.В. БЫСТРОВА¹, к.м.н. Е.Н. ЛАПИНА¹, д.м.н. А.С. КАЛУГИНА^{1,3}, к.м.н. А.С. ЛИСЯНСКАЯ^{2,3}, д.м.н. Г.М. МАНИХАС³

¹ООО АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Россия;

²СПБ ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время криоконсервацию и трансплантацию ткани яичника рассматривают как перспективные методы сохранения фертильности пациенток с лимфомой Ходжкина. Впервые в России описан клинический случай наступления спонтанной беременности после ортотопической трансплантации размороженной ткани яичника пациентке с лимфомой Ходжкина в стадии ремиссии. Одноплодная беременность наступила на 4-й год функционирования трансплантированной ткани яичника и завершилась в срок рождением здоровой девочки весом 3470 г. Описанная беременность является второй после трансплантации ткани яичника, тогда как первая наступила после применения методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) 3 года назад. Показана возможность восстановления функции размороженной ткани яичника, наступления беременности в естественном цикле и рождения здорового ребенка после ортотопической трансплантации размороженной ткани яичника, что позволяет рекомендовать данный клинический подход для сохранения фертильности больных с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: сохранение фертильности, ортотопическая трансплантация, криоконсервация ткани яичника, беременность, онкологические заболевания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Быстрова О.В. — к.б.н., эмбриолог ООО АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6020-6332>; e-mail: ovbystrova@gmail.com

Лапина Е.Н. — к.м.н., репродуктолог, ООО АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: Lapina-en@avaclinic.ru

Калугина А.С. — д.м.н., проф. кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, заместитель главного врача по репродуктивной медицине ООО АВА-ПЕТЕР; <https://orcid.org/0000-0002-4796-7812>; e-mail: Kalugina-as@avaclinic.ru

Лисянская А.С. — к.м.н., доцент кафедры ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, заведующая отделением онкогинекологии «Городской клинический онкологический диспансер». <https://orcid.org/0000-0002-1423-1454>; e-mail: lisyanskaya.onc@mail.ru

Манихас Г.М. — д.м.н., проф. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, зав. кафедры онкологии ФПО; <https://orcid.org/0000-0002-2569-1683>; e-mail: manikhas.g@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ

Быстрова О.В., Лапина Е.Н., Калугина А.С., Лисянская А.С., Манихас Г.М. Спонтанная беременность после трансплантации криоконсервированной ткани яичника: клинический случай. *Проблемы репродукции*. 2019;25(2);51-54. <https://doi.org/10.17116/repro20192502151>

Spontaneous pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a case report

© O.V. BYSTROVA¹, E.N. LAPINA¹, A.S. KALUGINA^{1,3}, A.S. LISYANSKAYA^{2,3}, G.M. MANIKHAS³

¹St. Petersburg Fertility Clinic AVA-PETER, St. Petersburg, Russia;

²Saint-Petersburg City Oncology Clinic, Saint-Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Ovarian tissue cryopreservation and transplantation have been considered as promising means of fertility preservation for women with Hodgkin's lymphoma (LH). The first spontaneous pregnancy and live birth in Russia after orthotopic transplantation of thawed ovarian tissue in a patient with LH was described. The patient spontaneously conceived 4 years after transplantation. After 38 weeks of gestation, a healthy girl weighing 3470 g was born. The described pregnancy is the second after ovarian tissue transplantation, whereas the first was achieved using IVF method three years ago. Transplantation of thawed ovarian tissue into orthotopic site may allow ovarian function restoration, spontaneous conception, and birth of a healthy baby. Therefore this clinical approach is recommended to preserve the fertility in cancer patients.

Keywords: fertility preservation, orthotopic transplantation, ovarian tissue cryopreservation, pregnancy, cancer.

Автор, ответственный за переписку: Быстрова О.В. — к.б.н., эмбриолог ООО АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ovbystrova@gmail.com

Corresponding author: Bystrova O.V. — St. Petersburg Fertility Clinic AVA-PETER, St. Petersburg, Russia; e-mail: ovbystrova@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Bystrova O.V. — St.-Petersburg Fertility Clinic AVA-PETER; <https://orcid.org/0000-0001-6020-6332>; e-mail: ovbystrova@gmail.com

Lapina E.N. — St.-Petersburg Fertility Clinic AVA-PETER; e-mail: Lapina-en@avaclinic.ru

Kalugina A.S. — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg Fertility Clinic AVA-PETER; <https://orcid.org/0000-0002-4796-7812>, e-mail: Kalugina-as@avaclinic.ru

Lisyanskaya A.S. — Saint-Petersburg City Oncology Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-1423-1454>; e-mail: lisyanskaya.onc@mail.ru

Manikhas G.M. — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-2569-1683>, e-mail: manikhas.g@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE

Bystrova O.V., Lapina E.N., Kalugina A.S., Lisyanskaya A.S., Manikhas G.M. Spontaneous pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a case report. *Problemy Reproduktsii (Russia Journal of Human Reproduction)*. 2019;25(2):51-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20192502151>

С прогрессом в лечении лимфопролиферативных заболеваний выживаемость пациентов стала превышать 90% [1]. Пик заболеваемости лимфомой Ходжкина приходится на репродуктивный возраст [2]. Применение высокодозной химиотерапии позволяет излечиться большей части пациентов, однако одним из отдаленных последствий такого лечения являются преждевременное истощение яичников и бесплодие.

Передовые медицинские технологии позволяют избежать бесплодия у больных с онкологическими заболеваниями за счет применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Криоконсервацию ооцитов, сперматозоидов, эмбрионов и репродуктивных тканей до цитотоксического лечения используют как один из основных методов ВРТ с целью защиты фертильности пациентов и реализации ее в будущем. Криоконсервация ооцитов и эмбрионов перед противоопухолевым лечением рекомендована Министерством здравоохранения Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению») [3], а также Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO) [4] и Американским обществом клинической онкологии (ASCO) [5]. Отмечена надежность этого метода сохранения фертильности больных с онкологическими заболеваниями.

Несмотря на то что криоконсервация ткани яичника пока имеет статус экспериментального метода сохранения фертильности, данный метод актуален во всем мире, поскольку имеет ряд преимуществ перед криоконсервацией ооцитов и эмбрионов. Ткань яичника содержит фолликулы разной стадии созревания, составляя репродуктивный запас пациентки, поэтому после проведения трансплантации размороженной ткани яичника происходит восстановление фертильности и эндокринного фона пациентки, тем самым улучшается качество ее жизни в периоде ремиссии. Следует также отметить, что криоконсервация ткани яичника не требует отсрочки основного лечения, является актуальной для сохранения фертильности в препубертатном периоде.

В России применение криоконсервации репродуктивных клеток и тканей больных с онкологическими заболеваниями в клинической практике находится в стадии становления, вместе с тем получены многообещающие результаты. Так, первое сообщение о наступлении беременности после ортотопической трансплантации ткани яичника у пациентки с постхимиотерапевтическим бесплодием [6] и рождении здорового ребенка [7] доказывает практическую ценность данного клинического подхода для пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями.

Сохранение фертильности онкологических больных с использованием трансплантации размороженной ткани яичника активно внедряют в мировую клиническую практику, что уже привело к рождению более 140 здоровых детей [8]. Данное сообщение посвящено первому в России клиническому случаю наступления спонтанной беременности и рождению ребенка в результате функционирования трансплантированной ткани яичника.

Клинический случай

Пациентка М., 1985 года рождения, находилась под наблюдением с 2009 г. с диагнозом «лимфома Ходжкина IA стадия, вариант нодулярного склероза». В 2009 г. проходила комбинированное лечение: 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ABVD, лучевая терапия на шейно-надключичные лимфоузлы справа 40 Гр, на подключично-подмышечные лимфоузлы справа 36 Гр.

В 2011 г. направлена на криоконсервацию ткани яичника в связи с предстоящим гонадотоксичным лечением (высокодозная ПХТ и аутологичная трансплантация стволовых клеток периферической крови) из-за рецидива заболевания. Выполнены лапароскопия, аднексэктомия слева. На момент забора ткани проведено гормональное обследование: уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) 3,05 МЕ/л, фолликулстимулирующего гормона (ФСГ) 0 МЕ/л, ингибина В — 16 пг/мл, антимюллерова гормона 2,47 нг/мл [6].

В 2013 г. онкологом на фоне ремиссии заболевания разрешена ортотопическая трансплантация размороженной ткани яичника. После проведенной по поводу лимфомы Ходжкина терапии в

2011 г. у пациентки наступила аменорея. При гормональном обследовании в день трансплантации: уровень ЛГ 49,1 МЕ/л, ФСГ 95,1 МЕ/л, эстрадиола (E2) 43,3 пмоль/л. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза: размер матки 38×27×36 мм, миометрий однородный; толщина эндометрия 1 мм. Размер правого яичника 15×16×12 мм, фолликулярный аппарат отсутствует.

В сентябре 2013 г. выполнена ортотопическая трансплантация 5 фрагментов размороженной ткани яичника. Интраоперационно произведена биопсия имеющегося правого яичника. Заключение: фолликулы отсутствуют, выраженный фиброз стромы, признаки опухолевого поражения в объеме исследованного материала не выявлены. Выполнены лапароскопия, минилапаротомия. В правый яичник трансплантированы 2 фрагмента размороженной ткани размером 5×5 мм; 3 фрагмента размороженной ткани яичника помещены под брюшину широкой маточной связки слева [6]. Через 12 нед после трансплантации начаты гормональный и ультразвуковой мониторинги, их проводили в течение 17 нед. Через 17 нед после трансплантации в трансплантированной ткани яичника мы зафиксировали восстановление фолликулогенеза, через 27 нед восстановилась менструальная функция, через 56 дней проведен 1-й цикл ВРТ. Контролируемую овариальную стимуляцию проводили рекомбинантным ФСГ 225 МЕ/сут, количество дней стимуляции 17, на 18-й день назначен триггер овуляции — рекомбинантный человеческий хорионический гонадотропин 250 мкг/сут. Через 36 ч произведена пункция фолликулов, в результате которой получено 2 ооцита с признаками дегенерации цитоплазмы. Далее проведен мониторинг роста фолликула в натуральном цикле. На 7-й день в ткани, трансплантированной в правый яичник, визуализировали фолликул диаметром 14 мм. Назначены антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона 0,25 мг и человеческий менопаузальный гонадотропин 150 МЕ. При достижении фолликулом диаметра 18 мм назначен триггер овуляции, и через 36 ч выполнена пункция фолликула, в результате которой получен комплекс ооцит — кумулюс. В результате выполнения программы экстракорпорального оплодотворения произошло оплодотворение, на 3-и сутки произведен перенос эмбриона на стадии 8В в полость матки. На 13-е сутки после переноса эмбриона уровень человеческого хорионического гонадотропина составил 311 МЕ/л. На 30-е сутки при УЗИ в полости матки визуализировано одно плодное яйцо с эмбрионом (копчиково-теменной размер 3,5 мм, зарегистрировано сердцебиение). Беременность протекала без особенностей. В июле 2015 г. произошли своевременные оперативные роды на 39-й неделе беременности. Тазовое (чисто ягодичное) предлежание плода с разгибательным положением головки плода. Выполнены чревосечение и кесарево сечение в нижнем маточном сегменте в мо-

дификации М. Stark. Родилась живая доношенная девочка массой 3110 г, длиной 51 см, оценка по шкале Апгар 8—9 баллов. Растет и развивается нормально.

В марте 2017 г. наступила спонтанно 2-я беременность. В сроке 10 нед беременности у пациентки отмечены явления угрозы прерывания беременности (наличие кровяных выделений из половых путей). При УЗИ в мае 2017 г. выявлены низкое расположение хориона, повышенный тонус матки, в связи с чем пациентка получала гемостатическую, спазмолитическую, гормональную терапию. В течение 1 нед купированы явления угрозы прерывания беременности. В дальнейшем данная беременность протекала без каких-либо особенностей.

В декабре 2017 г. на 38-й неделе беременности произошли своевременные оперативные (в связи с наличием рубца на матке после операции кесарева сечения в 2015 г.) роды. Выполнены чревосечение, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Родилась живая доношенная девочка массой 3470 г, длиной 52 см. Оценка по шкале Апгар 8—9 баллов. Из особенностей отмечена короткая пуповина, околоплодные воды светлые.

ОБСУЖДЕНИЕ

С момента сообщения о рождении первого ребенка после трансплантации размороженной ткани яичника в 2004 г. [9] криоконсервация ткани яичника стала эффективным методом сохранения фертильности онкологических больных с высоким риском преждевременной овариальной недостаточности. Несмотря на публикации, насчитывающие более сотни рожденных детей после первого сообщения, этот метод все еще считают экспериментальным. Сохранение фертильности с использованием трансплантации криоконсервированной ткани яичника включает в себя 2 этапа: 1) криоконсервация до гонадотоксического лечения; 2) трансплантация размороженной ткани яичника пациентке в периоде ремиссии заболевания. В большинстве случаев выполняют ортотопическую трансплантацию размороженной ткани яичника, поскольку данный метод признан наиболее эффективным [10]. Успех процедуры зависит от техники криоконсервации и продолжительности функционирования размороженной ткани яичника. По нашим данным, функционирование размороженной ткани яичника после гетеротопической трансплантации составляло 3 года в отличие от ортотопической, при которой у данной пациентки 2-я спонтанная беременность зафиксирована через 4 года после процедуры. Как описано ранее [6], криоконсервирован один яичник пациентки, что составило 25 фрагментов ткани; из них только 5 фрагментов (около 20% от целого хранящегося яичника) разморожены и трансплантированы. Этот клинический случай показал, что всего 5 фрагментов трансплантированной ткани яични-

ка позволили поддерживать эндокринный фон, необходимый для наступления спонтанной беременности, а также обеспечить эмбриогенез и рождение здорового ребенка через 4 года после трансплантации. Более того, описанная беременность является второй после трансплантации ткани яичника, тогда как первая наступила после применения методов ВРТ.

Анализируя мировой опыт, следует отметить, что большинство еще совсем недавно описанных случаев беременности после ортотопической трансплантации ткани яичника достигнуто с применением методов ВРТ. Однако уже в 2018 г. отмечено, что 51% из 131 беременности наступили спонтанно [11]. Очевидно, что в связи с внедрением методов криоконсервации и трансплантации ткани яичника в клиническую практику растет количество сообщений о естественном наступлении беременности в результате адекватного функционирования трансплантированной ткани.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пылова И.В., Демина Е.А., Перилова Е.Е., Шмаков Р.Г. Беременность, роды и репродуктивная функция у женщин, больных лимфомой Ходжкина. *Практическая онкология*. 2007;8(2):102-108.
Pylova IV, Demina EA, Perilova EE, Shmakov RG. Pregnancy, delivery and reproductive function in women with Hodgkin's lymphoma. *Prakticheskaya onkologiya*. 2007;8(2):102-108. (In Russ.).
2. Canellos GP, Rosenberg SA, Friedberg JW, Lister TA, Devita VT. Treatment of Hodgkin lymphoma: A 50-year perspective. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(3):163-168.
<https://doi.org/10.1200/jco.2013.53.1194>
3. Приказ Минздрава Российской Федерации от 30 августа 2012 г. №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Ссылка активна на 02.04.19. Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70218364/> Приказ Минздрава Россиyskoy Federatsii №107n on 30 August 2012. «O poryadke ispolzovaniya vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy, protivopokazaniyakh i ogranicheniyakh k ikh primeneniyyu». Accessed 02 April, 2019. (In Russ.). Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70218364/>
4. Peccatori FA, Azim HAJr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(Suppl 6):160-170.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdt199>
5. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2500-2510.
<https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.2678>
6. Лапина Е.Н., Быстрова О.В., Калугина А.С., Лисянская А.С., Татищева Ю.А., Тапильская Н.И., Манихас Г.М. Первая беременность в России после трансплантации криоконсервированной ткани яичника пациентке с лимфомой Ходжкина (описание случая). *Проблемы репродукции*. 2015;21(3):63-67.
Lapina EN, Bystrova OV, Kalugina AS, Lisyanskaya AS, Tatischeva YuA, Tapil'skaya NI, Manikhas GM. First pregnancy in Russia after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with Hodgkin's disease: (case report). *Problemy reproduktivnoy. 2015;21(3):63-67. (In Russ.)*.
<https://doi.org/10.17116/repro201521363-67>
7. Быстрова О.В., Лапина Е.Н., Лисянская А.С., Калугина А.С., Татищева Ю.А., Манихас Г.М., Тапильская Н.И. Случай восстановления репродуктивной функции с использованием метода криоконсервации и аутоотрансплантации ткани яичника у пациентки с диагнозом лимфомы Ходжкина. *Вопросы онкологии*. 2016;62(1):150-153.
Bystrova OV, Lapina EN, Lisyanskaya AS, Kalugina AS, Tatischeva YuA, Manikhas GM, Tapil'skaya NI. Case of restoration of reproductive function using the method of cryopreservation and autotransplantation of ovarian tissue in a Hodgkin's lymphoma patient. *Voprosy onkologii*. 2016;62(1):150-153. (In Russ.).
8. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(17):1657-1665.
<https://doi.org/10.1056/nejmra1614676>
9. Donnez J, Dolmans MM, Demyelle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;364(9443):1405-1410.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17222-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17222-x)
10. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez-Serrano M, Schmidt KT, Ernst E, Luyckx V, Andersen CY. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertility and Sterility*. 2013;99(6):1503-1513.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.030>
11. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Björn AM, Ernst E, Yding-Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*.

Поступила 13.12.18

Received 13.12.18

Принята 15.01.19

Accepted 15.01.19

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Криоконсервация и трансплантация ткани яичника могут быть эффективными методами сохранения фертильности у больных онкологического профиля, получающих гонадотоксичное лечение. Описанные результаты дают реальную возможность группе пациентов, которые ранее были бы обречены на бесплодие, стать биологическими родителями своих детей.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — О.В. Быстрова, А.С. Калугина, Г.М. Манихас

Сбор и обработка материала — Е.Н. Лапина

Написание текста — О.В. Быстрова

Редактирование — А.С. Калугина, А.С. Лисянская

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.