

**ФЕРТИЛЬНОСТЬ ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ МУЖЧИН,
ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**А.А. Винокуров¹, С.Р. Варфоломеева¹, Д.И. Тарусин², Р.Т. Абдуллаев³,
А.В. Пивник⁴, Т.Н. Моисеева⁵¹ФГБУ Научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва;²Научно-практический центр детской андрологии департамента здравоохранения, Москва; ³ГБОУ ВПО
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. И.И. Пирогова Минздрава
России, Москва; ⁴Медицинский центр "Генотехнология", Москва; ⁵ФГБУ Гематологический научный центр
Минздрава России, Москва

Одним из основных побочных эффектов терапии лимфомы Ходжкина является бесплодие. Целью исследования стала оценка фертильности мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. Обследовано 63 пациента от 19 до 37 лет (медиана 27 лет), получавших лечение с 1993 по 2011 г. Исследовали показатели сперматогенеза, уровни половых гормонов, а также количество рожденных после лечения детей. С учетом полученных курсов полихимиотерапии больных разделили на четыре группы: 1-я группа ($n = 11$) — АВВД; 2-я группа ($n = 30$) — ВЕАСОПП-14; 3-я группа ($n = 15$) — МОПП/АВВД; 4-я группа ($n = 7$) — ВЕАСОПП-2 (усиленный). В 1-й группе азооспермию не наблюдали. Азооспермия во 2-й группе наблюдалась у 13 (43%) из 30, в 3-й группе — у 6 (40%) из 15, в 4-й группе — у 4 (57%) из 7 больных. После лечения родились 17 детей (14 зачаты естественным путем, 3 с помощью экстракорпорального оплодотворения). Снижение концентрации тестостерона выявлено у 26 (39%) из 63 мужчин. Значительная частота нарушений сперматогенеза указывает на необходимость последующего наблюдения пациентов у врача эндокринолога или андролога. Больным с установленным диагнозом лимфомы Ходжкина до начала лечения должно быть рекомендовано проведение криоконсервации спермы в жидком азоте.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, гонадотоксичность, фертильность, криоконсервация спермы

FERTILITY OF ADOLESCENTS AND YOUNG MEN TREATED FOR HODGKIN'S LYMPHOMAA.A. Vinokurov¹, S.R. Varfolomeeva¹, D.I. Tarusin², R.T. Abdullaev³, A.V. Pivnik⁴, T.N. Moiseeva⁵¹D. Rogachyov Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow; ²Center of Pediatric Andrology,
Moscow, Russia; ³I.I. Pirogov National Medical University, Moscow, Russia; ⁴Medical center "Genotechnology", Moscow,
Russia; ⁵Hematology Research Center, Moscow, Russia

S u m m a r y. Male infertility remains one of the main side effects of chemotherapy for Hodgkin's lymphoma (HL). Aim of the study was to assess the fertility of adolescents and young adults treated for HL. Sixty-three patients aged 19—37 years (median 27 years), treated in 1993—2011, were examined. Spermatogenesis, plasma sex hormone levels, and number of children born after therapy were studied. The patients were divided into 4 groups, depending on schemes of chemotherapy: 1) ($n = 11$) АВВД; 2) ($n = 30$) ВЕАСОПП-14; 3) ($n = 15$) МОПП + АВВД; 4) ($n = 7$) ВЕАСОПП-Esc (strong). No azospermia was recorded in group 1; in group 2 it was recorded in 43% (13/30), in group 3 in 40% (6/15), and in group 4 in 57% (4/7). Seventeen healthy babies were born after chemotherapy: 3 after assist reproductive technology, 14 without it. Testosterone level depletion was detected in 39% (26/63). High incidence of spermatogenesis disorders makes it necessary to regular consult endocrinologist or andrologist. Cryopreservation of the semen in liquid nitrogen should be recommended to all young patients with HL before any program of chemotherapy.

Key words: Hodgkin's lymphoma, gonadal toxicity, fertility, semen cryopreservation

В результате повышения эффективности терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) количество излеченных больных значительно возросло. Современные методы лечения позволяют достичь полной ремиссии более чем у 80% больных при всех стадиях заболевания. Однако возникновение отдаленных эффектов полихимиотерапии (ПХТ) по-прежнему оказывает существенное влияние на здоровье излеченных пациентов. Инфертильность и эндокринные расстройства относят к наиболее частым последствиям терапии ЛХ у мужчин [1—3].

К характерным проявлениям указанных нарушений можно отнести нарушения сперматогенеза,

сочетающиеся со снижением уровня тестостерона. Считается, что гипотестостеронемия ухудшает качество жизни пациентов старшего возраста и является причиной задержки наступления периода полового созревания у подростков [4]. Длительность проявлений гонадной дисфункции может варьировать от нескольких лет до десятилетий в зависимости от полученного курса ПХТ, а также кумулятивной дозы алкилирующих препаратов [5—7]. В литературе описаны случаи спонтанного восстановления сперматогенеза у пациентов с азооспермией, возникшей после противоопухолевого лечения [8, 9].

В стремлении снизить токсичность химиотерапии и улучшить выживаемость больных создаются новые и оптимизируются существующие терапевтические подходы. Примером является курс ПХТ ВЕАСОПП-14, введенный в практику сравнительно недавно, и эффекты которого на репродуктивную функцию пока не изучены. При этом нельзя оставить

Для корреспонденции:

Винокуров Алексей Алексеевич, сотрудник отдела оптимизации методов противоопухолевого лечения ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России.
Адрес: 117198, Россия, Москва, улица Саморы Машела, д. 1.
E-mail: maleoncofertility@gmail.com

Схемы первой линии ПХТ лимфомы Ходжкина [10]

Название схемы ПХТ	Препарат	Доза	День введения
ABVD	Доксорубицин	25 мг/м ² внутривенно	1-й и 14-й
	Блеомицин	10 мг/м ² внутривенно	1-й и 14-й
	Винбластин	6 мг/м ² внутривенно	1-й и 14-й
	Дакарбазин	375 мг/м ² внутривенно	1-й и 14-й Цикл возобновляют на 28-й день
MOPP/ABVD	Мустарген	6 мг/м ² внутривенно	1-й и 8-й
	Онковин (винкристин)	1,4 мг/м ² внутривенно (не более 2 мг)	1-й и 8-й
	Прокарбазин	100 мг/м ² внутрь	1—14-й ежедневно
	Доксорубицин	25 мг/м ² внутривенно	1-й и 15-й
	Блеомицин	10 мг/м ² внутривенно	1-й и 15-й
	Винбластин	6 мг/м ² внутривенно	1-й и 15-й
BEACOPP-14	Дакарбазин	375 мг/м ² внутривенно	1-й и 15-й
	Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	1—14-й ежедневно. Цикл возобновляют на 28-й день
	Циклофосфан	650 мг/м ² внутривенно	1-й
	Доксорубицин	25 мг/м ² внутривенно	1-й
BEACOPP-14	Этопозид	100 мг/м ² внутрь	1—3-й
	Прокарбазин	100 мг/м ² внутрь	1—7-й
	Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	1—8-й
	Онковин (винкристин)	1,4 мг/м ² внутривенно (не более 2 мг)	8-й
BEACOPP-2 (эскалированный)	Блеомицин	10 мг/м ² внутривенно	8-й. Цикл возобновляют на 15-й день
	Циклофосфан	1250 мг/м ² внутривенно	1-й
	Доксорубицин	35 мг/м ² внутривенно	1-й
	Этопозид	200 мг/м ² внутрь	1—3-й
BEACOPP-2 (эскалированный)	Прокарбазин	100 мг/м ² внутрь	1—7-й
	Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	1—8-й
	Онковин (винкристин)	1,4 мг/м ² внутривенно (не более 2 мг)	8-й
	Блеомицин	10 мг/м ² внутривенно	8-й. Цикл возобновляют на 21-й день

без внимания значительное количество больных, получавших классические курсы лечения (ABVD), а также схемы, которые на сегодняшний день применяются редко (BEACOPP-21, BEACOPP-2, усиленный) либо вышедшие из использования (MOPP/ABVD, MOPP и пр.). Влияние большинства указанных курсов ПХТ на мужскую фертильность к настоящему времени известно. Однако их долгосрочные эффекты на репродукцию, клинические проявления нарушенной фертильности, а также способы коррекции по-прежнему являются предметом исследований.

Целью нашего исследования стала оценка гонадотоксичности основных курсов терапии ЛХ (BEACOPP-14, MOPP/ABVD, ABVD и BEACOPP-2, усиленный) у подростков и молодых мужчин, изучение эндокринных расстройств, сопутствующих гонадной дисфункции, анализ нарушений сперматогенеза, а также количество детей, рожденных от излеченных пациентов.

Материалы и методы

В период с 2008 по 2011 г. обследованы 63 пациента. Медиана возраста при обследовании 27 лет (19—37 лет). Все мужчины получали лечение на базе отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии ГНЦ РАМН в период с 1996 по 2011 г. Медиана наблюдения за группой составила 26 мес (1—180 мес); медиана возраста больных к началу лечения 22 года (14—35 лет); медиана возраста при обследовании 27 лет (19—37 лет). Структура использованных протоколов ПХТ и дополнительные характеристики больных указаны в табл. 1 и 2.

В зависимости от полученных протоколов терапии больных разделили на четыре группы:

1-я группа ($n = 11$) (ABVD), медиана возраста к началу лечения 20 лет (14—29 лет), медиана наблюдения 72 мес (1—104 мес), медиана возраста при обследовании 27 лет (21—33 года);

2-я группа ($n = 30$) (BEACOPP-14), медиана возраста больных к началу лечения 23 года (18—35 лет), медиана наблюдения 10 мес (1—40 мес), медиана возраста при обследовании 25 лет (19—35 лет);

3-я группа ($n = 15$) (MOPP/ABVD), медиана возраста больных к началу лечения 19 лет (16—24 года), медиана наблюдения 124 мес (95—180 мес), медиана возраста при обследовании 31 год (27—36 лет);

4-я группа ($n = 7$) (BEACOPP-2, усиленный), медиана возраста к началу лечения 25 лет (17—28 лет), медиана продолжительности наблюдения 27 мес (5—135 мес), медиана возраста при обследовании 31 год (19—37 лет).

По наличию или отсутствию сперматозоидов в эякуляте пациенты распределялись на две подгруппы: А — сперматозоиды присутствуют, В — сперматозоиды отсутствуют.

Критериями включения в исследование явились ремиссия ЛХ, достигнутая после 1-й линии терапии; ремиссия к моменту обследования; отсутствие коррекции интенсивности химиотерапии или лучевой терапии; отсутствие инфицирования (ВИЧ, сифилис, вирусный гепатит В или С).

До лечения большинству — 58 (92%) из 63 пациентов проводили криоконсервацию спермы в жидком азоте. Если же этого не происходило, в исследование были включены пациенты, у которых до лечения возникли беременности у партнерш либо уже имелись родные дети.

Таблица 2

Дополнительные характеристики обследованных больных

Характеристика	Общее количество больных		Протокол терапии							
			BEACOPP-14		MOPP + ABVD		ABVD		BEACOPP Esc	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество больных	63	100	30	47	15	24	11	18	7	11
Число блоков химиотерапии	—		4—8		5—8		4—8		6—8	
Лучевая терапия	56	89	23	77	15	100	11	100	7	100
Облучение остаточного очага в пахово-подвздошной области	6	9	2	7	3	20	—		1	14
Нодулярный склероз	52	83	27	90	14	93	8	73	5	71
Смешанно-клеточный вариант	6	9	2	7	1	7	2	18	2	29
Лимфоидное истощение	5	8	1	3	—		1	9	—	
Наличие В-симптомов	21	33	21	70	11	73	4	36	5	71
Стадия заболевания:										
IA—B	1	2	—		—		1	9	—	
IIA—B	22	35	6	20	6	40	7	64	2	29
IIIA—B	22	35	13	43	6	40	2	18	2	29
IVA—B	18	28	11	37	3	20	1	9	3	42

Некоторые больные отказывались от проведения обследования. Как правило, отказ был обусловлен рождением ребенка или доказанным фактом возникновения беременности. В указанных ситуациях больного также включали в исследование.

Анамнестические данные формировали на основании документации лечебного учреждения, проводившего терапию. В разработанной анкете фиксировали осведомленность больного о необходимости криоконсервации спермы, информацию о беременностях и их исходах, результаты предыдущих исследований сперматогенеза до или после лечения и пр.

Лабораторно оценивали уровни половых гормонов в крови — фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), общий тестостерон (Тс), а также параметры эякулята (спермограмма).

Исследование эякулята. Анализ результатов спермограмм, полученных до лечения, оказался весьма затруднителен ввиду нестандартизированного подхода при оценке эякулята в различных лабораториях. По этой причине учитывали показатели, отраженные в спермограммах всех пациентов (объем спермы, концентрация, суммарная подвижность сперматозоидов категорий А и В и линейная подвижность сперматозоидов категории А). Нарушения сперматогенеза, имевшиеся до начала противоопухолевого лечения, трактовались как инициальная патоспермия.

До лечения параметры эякулята оценивали у 21 (33%) из 63 пациентов. Для анализа применялся световой микроскоп (Zeiss AxioStar Plus), а также электронный анализатор Hamilton Thorn (НТМ-IVOS V12.1). Для сравнения концентрации сперматозоидов, полученной с помощью гемоцитометра и электронного анализатора, применяли уравнивающий коэффициент [11].

После лечения исследование эякулята проводили у 55 (87%) из 63 пациентов. Анализ, оценку и трактовку полученных результатов осуществляли согласно рекомендациям ВОЗ (табл. 3).

Изменения в спермограмме, характеризовавшиеся отклонением от референсных значений только одного из оцениваемых параметров (объема, концентрации или др.), трактовали как изолированные нарушения сперматогенеза. Изменения двух оцениваемых параметров эякулята и более трактовали как сочетанные нарушения сперматогенеза. При отсутствии сперматозоидов эякулят центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 1500 об/мин. Мазок осадка окрашивали и микроскопировали. Выявление сперматозоидов трактовали как восстановление сперматогенеза.

Исследование половых гормонов. Сбор образцов крови проводили в соответствии с общими правилами подготовки к лабораторным исследованиям. Количественную оценку уровней гормонов осуществляли методом иммуноферментного анализа на базе лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа Эндокринологического научного центра РАМН. Результаты трактовали в соответствии с референсными значениями, указанными лабораторией: ЛГ (2,2—11,1 ЕД/л), ФСГ (1,6—9,7 ЕД/л) и Тс (11—33,5 нмоль/л).

Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica 8.0. Критическое значение уровня статистиче-

ской значимости при проверке нулевых гипотез принимали до $p \leq 0,05$ (двусторонний тест, применимый к параметрическому распределению). В случае превышения достигнутого уровня значимости принимали нулевую гипотезу. Проверка нормальности распределения вероятности количественных признаков с помощью критерия Колмогорова

Таблица 3

Классификация диспермий согласно рекомендациям ВОЗ (1999) [12]

Тип нарушения сперматогенеза	Критерии оценки
Олигоспермия	Объем полученного образца менее 2 мл
Олигозооспермия	Концентрация сперматозоидов в 1 мл полученного образца менее 20 млн/мл
Астенозооспермия	Суммарная линейная подвижность сперматозоидов категорий А и В менее 50% или суммарная линейная подвижность сперматозоидов категории А менее 25%
Тератозооспермия	Менее 50% сперматозоидов с нормальной морфологией
Некрозооспермия	Количество живых сперматозоидов менее 75%
ОАТ-синдром	Сочетание олигозооспермии, астенозооспермии и тератозооспермии
Азооспермия	Отсутствие сперматозоидов в эякуляте
Аспермия	Отсутствие эякулята

Таблица 4

Показатели сперматогенеза

Тип нарушений сперматогенеза	Протокол терапии			
	BEACOPP-14	BEACOPP-Esc	MOPP + ABVD	ABVD
Норма	3	1	0	4
Астенозооспермия	1	—	2	-
Некрозооспермия	2	—	1	2
Некроастенозооспермия	—	1	3	1
Некроастенотератозооспермия	1	—	—	—
Олигоспермия, некроастенозооспермия	3	1	—	—
Олигоспермия, олигозоастенотератозооспермия	1	—	1	—
Олигозооспермия, астенозооспермия	—	—	1	—
Олигозооспермия, некроастенозооспермия	2	—	-	—
Олигозооспермия, астенотератозооспермия	2	—	—	—
Азооспермия	13	4	6	—

Результаты и обсуждение

1-я группа (ABVD)

Результаты исследования сперматогенеза. В 1-й группе обследованы 7 (64%) из 11 больных, 4 не сочли необходимым обследоваться по причине рождения здоровых детей. До лечения показатели сперматогенеза исследовали у 4 больных, у 2 выявлены инициальные нарушения. После лечения сперматозоиды определяли у всех обследованных мужчин. Медиана восстановления сперматогенеза составила 2 мес (1—83 мес). У 7 (64%) из 11 восстановление сперматогенеза зафиксировано в интервале от 1 до 6 мес (рис. 1). Изолированные нарушения сперматогенеза выявлены у 2,

и критерия Шапиро—Уилки показала, что более 80% всех количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения. Поэтому для сравнения центральных параметров групп использовали непараметрические методы: дисперсионный анализ Краскела—Уоллиса с ранговыми метками Вилкоксона и критерий Ван дер Вардена [13, 14], учитывая малую выборку больных, получавших протоколы BEACOPP-Esc и ABVD, для анализа результатов использовали дискриптивную статистику. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производили оценку средних, медианы, интерквартильного размаха. Критерий Манна—Уитни использовали для сравнения количественных признаков. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводили с использованием анализа парных таблиц сопряженности, с помощью критерия Пирсона и критерия χ^2 . Для анализа взаимосвязи между количественными признаками применяли корреляционный анализ с оценкой ранговых коэффициентов корреляции Спирмена [15].

сочетанные — у 1, норма у 4 пациентов (табл. 4).

Результаты исследования половых гормонов.

Исследование уровней ЛГ, ФСГ, Тс проведено у 4 (36%) из 11 больных. Изолированные отклонения от референсных значений получены у 4 (снижение Тс у 2, снижение ЛГ у 2).

Беременности и рождение детей. От 4 излеченных мужчин родились 5 здоровых детей, зачатых естественным путем, от 2 отцов беременность возникла через 1 мес после окончания лечения.

2-я группа (BEACOPP-14)

Результаты исследования сперматогенеза. До лечения показатели сперматогенеза исследовали у 13 (43%) из 30 больных. Инициальные нарушения (изменение объема, подвижности или концентрации сперматозоидов) выявлены у 9 (69%) из 13 больных. После лечения у 6 (67%) из 9 больных с инициальной патоспермией возникла азооспермия, медиана длительности азооспермии 4 мес (3—29 мес).

Показатели сперматогенеза после лечения оценены у 28 (93%) из 30 пациентов. Двое не сочли необходимым обследоваться по причине рождения

Таблица 5

Параметры сперматогенеза больных группы BEACOPP-14

Параметр оценки	n	До лечения	После лечения	p
Объем эякулята (min—max), мл	12	2,4 (1—5)	2,9 (1,5—3,5)	0,77
Концентрация сперматозоидов (min—max), млн/мл	12	42 (8,1—100)	2,1 (0—150)	0,04
Концентрация подвижных сперматозоидов категорий A + B (min—max), млн/мл	12	42 (1,1—70,3)	0,48 (0—60)	0,04
Подвижность сперматозоидов категории A (min—max), млн/мл	10	19 (3—87)	2,5 (0—28)	0,04

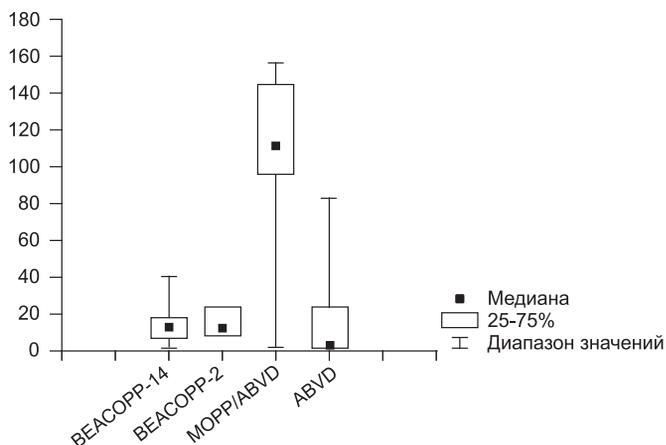


Рис. 1. Продолжительность восстановления сперматогенеза у обследованных пациентов.

Здесь и на рис. 2 по оси ординат: Длительность наблюдения после окончания терапии, мес.

здоровых детей. Азооспермия зафиксирована у 13 (43%) из 30 пациентов.

При анализе концентрации и подвижности сперматозоидов у излеченных пациентов выявлено статистически значимое уменьшение оцениваемых параметров, тогда как объем эякулята существенно не изменялся (табл. 5).

В процессе лечения пациенты получили от 4 до 8 схем ПХТ (см. табл. 2). При статистическом анализе зависимостей частоты развития азооспермии от количества курсов ПХТ ($p = 0,65$), а также возраста больных ($p = 0,65$) не найдено.

В подгруппе А медиана возраста составила 23 года (18—35 лет), в подгруппе В — 23 года (18—33 года). В подгруппе А показатели сперматогенеза исследовали у 15 (88%) из 17 больных. Восстановление сперматогенеза в течение 30 дней после окончания лечения наблюдали у 4 (27%) из 15 больных (см. рис. 1). В подгруппе В обследованы все больные ($n = 13$); медиана азооспермии составила 22 мес (1—29 мес; рис. 2). Спонтанное восстановление сперматогенеза через 14 мес после окончания лечения наблюдали у 1 пациента.

Результаты исследования половых гормонов. Уровни ЛГ, ФСГ, Тс исследовали у 29 (97%) из 30 пациентов. Изолированные изменения выявлены у 16 (55%) из 29, сочетанные — у 7 (24%) из 29, нормальные значения — у 6 (21%) из 29. Снижение уровня Тс выявили у 11 (38%) пациентов, из которых изолированное снижение выявили у 5, сочетанное — у 6 мужчин.

В подгруппе А уровни половых гормонов исследовали у 16 (94%) из 17, в подгруппе В — у 13 (100%) (табл. 6). Изолированные изменения выявили у 7 (44%) из 16: увеличение ФСГ у 3, снижение Тс у 3, снижение ЛГ у 1; сочетанные изменения — у 3 (19%) из 16: снижение Тс/ЛГ у 1, снижение Тс/ФСГ у 1, снижение Тс/увеличение ФСГ и ЛГ у 1.

В подгруппе В изолированные изменения выявили у 9 (39%) из 13 больных: повышение ФСГ у 7, повышение ЛГ у 1, снижение Тс у 1; сочетанные изменения — у 4 (61%) из 13 больных: снижение Тс/увеличение ФСГ у 3, снижение Тс/ЛГ у 1.

В подгруппах А и В показано статистически значимое увеличение уровня ЛГ ($p = 0,017$) и ФСГ ($p = 0,0001$), тогда как уровень Тс статистически значимо не менялся ($p = 0,4$).

Беременности и рождение детей. Возникшие через 8, 14 и 18 мес после окончания лечения 3 беременности от 3 излеченных пациентов завершились рождением детей. Все дети были зачаты естествен-

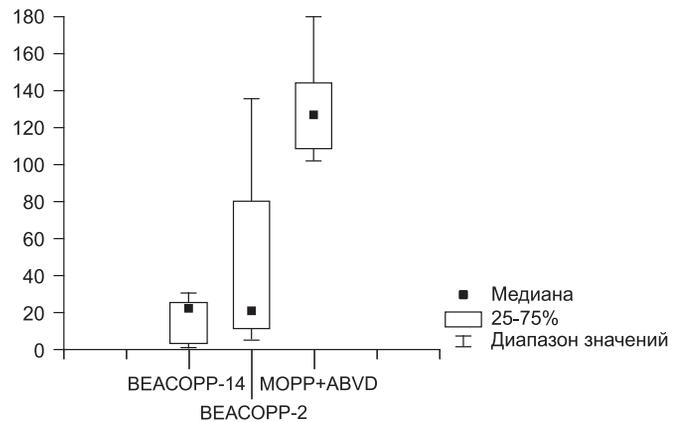


Рис. 2. Продолжительность азооспермии у обследованных пациентов.

ным путем. Четвертая беременность возникла в период проведения больному первых двух блоков химиотерапии, протекала без осложнений и патологии, но была прервана на сроке 12 нед.

3-я группа (MOPP/ABVD)

Результаты исследования сперматогенеза.

В 3-й группе обследованы 14 (93%) из 15 больных. Один пациент отказался от обследования по причине рождения двух здоровых детей. Азооспермию наблюдали у 6 (40%) из 15 больных. В связи с малым количеством ($n = 2$) имевшихся результатов спермограмм, проведенных до лечения, сравнительный анализ параметров сперматогенеза не проводили. Однако после лечения у 1 из 2 пациентов, имевших инициальную патоспермию, возникла азооспермия.

В подгруппе А ($n = 9$), показатели сперматогенеза исследовали у 8 (89%) из 9 больных. Изолированные нарушения выявили у 3 (33%) из 9 больных, сочетанные — у 5 (67%) из 9, медиана восстановления сперматогенеза составила 110 мес (1—156 мес); см. рис. 1.

В подгруппе В ($n = 6$) медиана продолжительности азооспермии составила 126 мес (102—180 мес); см. рис. 2.

Результаты исследования половых гормонов.

Оценку уровней ЛГ, ФСГ, Тс провели у 11 (73%) из 15 больных (табл. 7). Изолированные изменения выявили у 4 (36%) из 11: снижение ЛГ у 1, увеличение ФСГ у 3; сочетанные изменения — у 4 (36%) из 11: снижение Тс/снижение ЛГ у 2, снижение Тс/увеличение ФСГ у 2, норма у 3 (28%) из 11 пациентов.

Таблица 6

Значения половых гормонов больных группы BEACOPP-14 (2-я группа)

Группа BEACOPP-14	Обследованная группа ($n = 29$)			Подгруппа А ($n = 15$)			Подгруппа В ($n = 13$)		
	Тс, нмоль/л	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л	Тс, нмоль/л	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л	Тс, нмоль/л	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л
Нормативные значения параметра	11—33,5	2,2—11,1	1,6—9,7	11—33,5	2,2—11,1	1,6—9,7	11—33,5	2,2—11,1	1,6—9,7
Среднее значение параметра	13,5	5,8	10,7	14	5,2	7,0	12,9	6,7	15,6
Медиана значения параметра	14,2	4,6	9,2	14,3	2,7	4,6	13,2	5,5	17,2
Разброс значений параметра	3,8—25,5	1,4—15,5	1,3—2,4	3,8—25,5	1,6—7,2	1,3—18,4	5,2—20,8	1,4—15,5	5,7—24

Значения половых гормонов больных группы MOPP + ABVD (3-я группа)

Группа MOPP + ABVD	Обследованная группа (n = 11)			Подгруппа А (n = 7)			Подгруппа В (n = 4)		
	Тс, нмоль/л	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л	Тс, нмоль/л	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л	Тс, нмоль/л	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л
Нормативные значения параметра	11—33,5	2,2—11,1	1,6—9,7	11—33,5	2,2—11,1	1,6—9,7	11—33,5	2,2—11,1	1,6—9,7
Среднее значение параметра	15,7	4	11	17,1	3	7,8	13,2	6	16,5
Медиана значения параметра	17	4,5	8,3	17,0	3,7	6,8	15	5,25	15,9
Разброс значений параметра	6,1—26,3	1,4—7,9	3,1—22,5	6,1—26,3	1,4—4,6	3,1—16,2	9,1—21,5	5,2—7,9	8,3—22,5

В подгруппе А уровни половых гормонов оценены у 7 (78%) из 9 больных. Изолированные отклонения выявлены у 3 больных: увеличение ФСГ у 2, снижение ЛГ у 1; сочетанные — у 2: снижение Тс/снижение ЛГ у 2; норма — у 2.

В подгруппе В уровни половых гормонов оценили у 4 (67%) из 6 пациентов: повышение уровня ФСГ у 1, снижение Тс/увеличение ФСГ у 2, норма у 1.

В подгруппах А и В выявлены статистически значимые различия уровней ЛГ ($p = 0,006$) и ФСГ ($p = 0,04$). При сравнении уровня тестостерона в тех же подгруппах статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,41$).

Беременности и рождение детей. После окончания лечения рождено 7 здоровых детей от 4 излеченных пациентов, 4 ребенка были зачаты естественным путем и 3 ребенка с помощью ЭКО.

4-я группа (ВЕАСОРР-2, усиленный)

Результаты исследования сперматогенеза.

В 4-й группе после лечения показатели сперматогенеза оценили у всех пациентов ($n = 7$). Азооспермию наблюдали у 4 (57%) из 7 больных. До начала лечения оценку сперматогенеза провели у 2 больных. В обоих случаях зафиксированы инициальные нарушения с возникновением азооспермии после окончания лечения.

В подгруппе А ($n = 3$) медиана восстановления сперматогенеза составила 10 мес (8—24 мес); см. рис. 1: нарушения сперматогенеза отмечены у 2, норма — у 1 (см. табл. 4). В подгруппе В ($n = 4$) медиана продолжительности азооспермии составила 20 мес (5—135 мес); см. рис. 2.

Результаты исследования половых гормонов.

Оценку уровней ЛГ, ФСГ, Тс провели у 5 больных. Изолированные отклонения от референсных значений отмечены у 3 больных: снижение уровня тестостерона у 2, повышение ФСГ у 1; норма — у 2.

Беременности и рождение детей. Один здоровый ребенок, зачатый естественным путем, был рожден через 17 мес после окончания ПХТ.

Стандартом исследования мужской фертильности является количественная оценка параметров сперматогенеза с использованием световой микроскопии [10]. В ряде исследований у больных ЛХ до начала химиотерапии отмечена значительная частота воз-

никновения инициальных нарушений сперматогенеза. По разным оценкам их частота варьирует от 59 до 70% [16—18]. Наблюдаемая картина является характерной не только для ЛХ, но и для других злокачественных новообразований. К одной из вероятных причин можно отнести прямое или опосредованное влияние цитотоксинов, продуцируемых опухолю [19—24]. Результаты, полученные в нашем исследовании, также свидетельствуют о наличии инициальных нарушений в каждой группе обследованных больных. Малая выборка больных, обследованных до лечения, не позволила выявить закономерности, полученные в работе G. Bahadur и соавт. [25]. Тем не менее связь инициальных диспермий и азооспермий после лечения просматривается достаточно ясно. Все больные, за исключением пациентов 1-й группы (ABVD), получали протоколы терапии, включавшие два или более алкилирующих препарата. У восстановивших сперматогенез больных, получавших схемы MOPP/ABVD и BEACOPP, у 25 (78%) из 32 отмечены отклонения в спермограмме, из которых 17 (53%) характеризовались патологией строения сперматозоидов (тератозооспермия).

Курсы терапии BEACOPP применяют у больных, относящихся к высокой группе риска. Гонадотоксичность BEACOPP-1 (базисный) и BEACOPP-2 (усиленный) описана в нескольких работах [26, 27], в которых частота азооспермий достигала 87—93%. Аналогичных исследований, оценивавших гонадотоксичность BEACOPP-14, ранее не проводилось. Курсы BEACOPP-14 и BEACOPP-1 (базисный) сравнимы по дозам входящих в них препаратов, отличаясь при этом лишь интенсивностью введений. Разница характеризуется 2-недельным интервалом между каждой схемой в протоколе BEACOPP-14 и 3-недельным интервалом введений в протоколе BEACOPP-1 (базисный) (см. табл. 1). В результате сравнения гонадотоксичности указанных схем выявлены существенные различия частоты возникновения азооспермии. После терапии BEACOPP-14 — 43% и после BEACOPP-1 (базисный) — 87%. Причем частота нарушений сперматогенеза после указанных курсов отличалась незначительно (BEACOPP-1, базисный — 97% и BEACOPP-14 — 80%). Предположительно полученная разница частоты азооспермии связана с возрастом и величиной выборки больных. В нашем исследовании медиана возраста больных с азооспермией

составила 23 года (18—33 года), тогда как в работе М. Sieniawski и соавт. [26] медиана возраста больных с азооспермией составила 26 лет (16—41 год).

Статистически значимое снижение концентрации и подвижности сперматозоидов при сохранении показателей объема эякулята во 2-й группе явилось еще одним убедительным подтверждением функциональных нарушений гонад после ПХТ.

Обращает на себя внимание наличие нормального сперматогенеза у 3 больных в группе ВЕАСОРР-14 в первые 30 дней после лечения. По всей видимости, даже на фоне проводимого цитостатического лечения в некоторых случаях сперматогенез способен сохраняться, не изменяясь значительно.

Вследствие токсичности курс терапии МОРР + АВВД в настоящее время практически не используют [28]. Сочетание мустаргена, прокарбазина и дакарбазина в данном протоколе оказывает сильнейшее влияние на сперматогенный эпителий, что по разным данным может индуцировать азооспермию, сохраняющуюся 12 лет и более [29]. По нашим данным, медиана продолжительности азооспермии у получавших указанный курс лечения составила 10 лет при максимальной продолжительности 15 лет. Характерное увеличение уровня ФСГ у большинства больных является свидетельством тяжелой дисфункции клеток Сертоли, что также дает основание утверждать, что повреждения необратимы. Таким образом, единственным путем достижения беременности для таких больных является процедура экстракорпорального оплодотворения собственной спермой, хранящейся в криобанке.

Нарушение сперматогенеза ассоциируется с изменением гормональной регуляции из-за гибели или значительного повреждения клеток Сертоли и Лейдига. Оценка уровней половых гормонов проведена у 49 мужчин, из которых у 38 (78%) определялись отклонения от нормальных показателей половых гормонов. Характерным признаком дисфункции сперматогенного эпителия явилось существенное увеличение уровня ФСГ, наблюдавшееся у 20 (41%) из 49 пациентов.

Принято считать, что клетки Лейдига обладают большей устойчивостью к цитотоксической терапии [30], тем не менее снижение уровня общего Тс выявляли у 19 (39%) из 49 излеченных мужчин.

Нами получена информация о 17 детях, рожденных после завершения лечения, 14 из которых зачаты естественным путем и 3 с помощью ЭКО. Показатели спермограмм отцов характеризовались наличием минимальных отклонений (астенозооспермия) либо их полным отсутствием.

Наименьшие интервалы от окончания лечения до возникновения беременности составили 1 мес (АВВД) и 8 мес (ВЕАСОРР-14). Сохранение сперматогенеза либо его спонтанное восстановление при минимальных изменениях в спермограмме или их отсутствии не исключает возможности естественного оплодотворения.

Выводы

1. Азооспермия после лечения ЛХ наблюдается у значительного количества обследованных боль-

ных (ВЕАСОРР-14 — 43%, МОРР/АВВД — 40%, ВЕАСОРР-2, усиленный — 57%).

2. Курс АВВД является наименее гонадотоксичным, что должно учитываться при лечении молодых больных.

3. Нарушения сперматогенеза после противоопухолевой терапии выявляются у большинства (78%) больных. Минимальные отклонения от нормативных показателей спермограммы либо отсутствие таковых не исключает возможности естественного оплодотворения.

4. Признаки гипотестостеронемии выявляются у 39% мужчин, что делает обоснованным наблюдение у врачей эндокринолога и андролога.

5. С целью сохранения фертильности больным репродуктивного возраста с установленным диагнозом ЛХ должно быть рекомендовано проведение криоконсервации спермы в жидком азоте. Несмотря на малую гонадотоксичность курса АВВД, проведение криоконсервации спермы больным данной группы обоснованно ввиду вероятности изменения стратегии терапии и перехода на гонадотоксичные протоколы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Armitage J.O. Long-term toxicity of the treatment of Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1998; 9(Suppl. 5): 133—6.
2. Swerdlow A., Barber J., Hudson G., Cunningham D., Gupta R., Hancock B. et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(3): 498—509.
3. Puschek E., Philip P., Jeyendran R. Male fertility preservation and cancer treatment. *Cancer Treat. Rev.* 2004; 30(2): 173—80.
4. Krawczuk-Rybak MSolarz E., Wojtkowska M., Wyszocka J., Matysiak M., Gadomski A., Kazanowska B. et al. Gonadal function in young men after the treatment for Hodgkin lymphoma. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2009; 15(2): 85—92.
5. Vogel E., Nivard M. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. The subtlety of alkylating agents in reactions with biological macromolecules. *Mutat. Res.* 1994; 305(1): 13—32.
6. Vogel E., Barbin A., Nivard M., Bartsch H. Nucleophilic selectivity of alkylating agents and their hypermutability in *Drosophila* as predictors of carcinogenic potency in rodents. *Carcinogenesis.* 1990; 11(12): 2211—7.
7. Ehrenberg L. Covalent binding of genotoxic agents to proteins and nucleic acids. *IARC Sci. Pub.* 1984; (59): 107—14.
8. Viviani S., Ragni G., Santoro A., Perotti L., Caccamo E., Negretti E. et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur. J. Cancer.* 1991; 27(11): 1389—92.
9. Anselmo A., Carboni C., Bellantuono P., Maurizi-Enrici R., Aboulkair N., Ermini M. Risk of infertility in patients with Hodgkin's disease treated with АВВД vs МОРР vs АВВД/МОРР. *Haematologica.* 1990; 75(2): 155—8.
10. Волкова М.А., ред. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина; 2007: 699—700.
11. Johnson J.E., Boone W.R., Blackhurst D.W. Manual versus computer-automated semen analyses. Part II. Determination of the working range of a computer-automated semen analyzer. *Fertil. Steril.* 1996; 65(1): 156—9.
12. Курило Л.Ф., ред. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью: Пер. с англ. М.: МедПресс; 2001.
13. Ллойд Э., Ледерман У., Тиорин Ю., ред. Справочник по прикладной статистике: Пер. с англ. т. 1—2. М.: Финансы и статистика; 1989—1990.
14. Леонов В.И. Обработка экспериментальных данных на программируемых микрокалькуляторах. Томск: ТГУ; 1990.
15. Кендалл М., Стьюарт А. Статистические выводы и связи: Пер. с англ. М.: Главная редакция физико-математической литературы; 1973.
16. Van der Kaaij M., Heutte N., van Echten-Arends J., Raemaekers J., Carde P., Noordijk E. et al. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. *Haematologica.* 2009; 94(12): 1691—7.

17. Rueffer U., Breuer K., Josting A., Lathan B., Sieber M., Manzke O. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin disease prior to treatment. *Ann. Oncol.* 2001; 12(9): 1307—13.
18. Bahadur G., Ozturk O., Muneer A., Wafa R., Ashraf A., Jaman N. et al. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum. Reprod.* 2005; 20(3): 774—81.
19. Buch J., Kolon T., Maulik N., Kreutzer D., Das D. Cytokines stimulate lipid membrane peroxidation of human sperm. *Fertil. Steril.* 1994; 62(1): 186—8.
20. Dousset B., Hussenet F., Daudin M., Bujan L., Foliguet B., Nabet P. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sIL-2, sIL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum. Reprod.* 1997; 12(7): 1476—9.
21. Gruschwitz M.S., Brezinschek R., Brezinschek H.P. Cytokine levels in the seminal plasma of infertile males. *J. Androl.* 1996; 17(2): 158—63.
22. Huleihel M., Lunenfeld E., Levy A., Potashnik G., Glezerman M. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertil. Steril.* 1996; 66 (1): 135—9.
23. Schulte H.M., Bamberger C.M., Elsen H., Herrmann G., Bamberg-er A.M., Barth J. Systemic interleukin-1 alpha and interleukin-2 secretion in response to acute stress and to corticotropin-releasing hormone in humans. *Eur. J. Clin. Invest.* 1994; 24(11): 773—7.
24. Shimonovitz S., Barak V., Zacut D., Ever-Hadani P., Ben Chetrit A., Ron M. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum. Reprod.* 1994; 9(4): 653—5.
25. Bahadur G., Gandini L., Lombardo F., Salacone P., Paoli D., Anselmo A.P. et al. Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. *Hum. Reprod.* 2003; 18(4): 796—801.
26. Sieniawski M., Reineke T., Nogova L., Diehl V., Josting A., Pfistner A., et al. Fertility in male patients with advanced HL treated with BEACOPP. *Blood.* 2008; 111(1): 71—6.
27. Sieniawski M., Reineke T., Josting A., Nogova L., Behringer K., Halbsguth T. et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann. Oncol.* 2008; 19(10): 1795—801.
28. Пивник А.В., Расстригин Н.А., Моисеева Т.Н., Луценко И.Н., Дударова Р.Г., Шавлохов В.С. и др. Результаты лечения лимфогранулематоза по протоколу МОРР-ABVD в сочетании с лучевой терапией (десятилетнее наблюдение). *Терапевтический архив.* 2006; 8: 57—62.
29. Hamilton V.M., Norris C., Bunin N., Goldwein J.W., Bunin G.R., Lange B. et al. Cyclophosphamide-based, seven-drug hybrid and low-dose involved field radiation for the treatment of childhood and adolescent Hodgkin disease. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001; 23(2): 84—8.
30. Винокуров А. А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И. Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых мужчин: актуальность проблемы и пути решения (обзор литературы). *Онкогематология.* 2011; 2: 12—8.

Поступила 22.10.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 618.177-06:616.151.5]-089.888.11-06

ФАКТОРЫ РИСКА НЕУДАЧ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ГЕМОСТАЗА И ИХ КОРРЕКЦИЯ

А.П. Момот^{1,3}, И.В. Лыдина¹, В.Ю. Зоренко², О.Г. Борисова⁴, Л.П. Цывкина^{1,3}, И.А. Тараненко^{1,3}

¹ГБОУ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул;

²ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва; ³Алтайский филиал ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Барнаул; ⁴КГБУ Краевая клиническая больница, Барнаул

Для решения проблемы бесплодия широко используется экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), неудачи которого связываются с рядом причин, в том числе с нарушениями в системе гемостаза. Проведен анализ факторов риска неудач ЭКО до и после терапевтической коррекции избыточной генерации тромбина и гипофибринолиза.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, беременность, факторы риска, генерация тромбина, гипофибринолиз, гепаринопрофилактика, вазоконпрессия

RISK FACTORS FOR IN VITRO FERTILIZATION FAILURE IN PATIENTS WITH HEMOSTATIC DISORDERS AND THERE CORRECTION

A.P. Momot^{1,3}, I.V. Lydina¹, V.Yu. Molchanova⁴, V.Yu. Zorenko², O.G. Borisova⁴, L.P. Tsyvkina^{1,3}, I.A. Taranenko^{1,3}

1Altai State Medical University, Barnaul, Russia; 2Hematology Research Center, Moscow, Russia; 3Altai Affiliated Branch of Hematology Research Center, Barnaul, Russia; 4Territorial Clinical Hospital, Barnaul, Russia

S u m m a r y. *In vitro* fertilization (IVF) is widely used to solve the problems of infertility. Failures of IVF can be caused by several factors, including disorders in the hemostasis system. Risk factors of IVF failure have been analyzed before and after correction of excessive thrombin generation and hypofibrinolysis.

Key words: *in vitro* fertilization, pregnancy, risk factors, thrombin generation, hypofibrinolysis, heparin prophylaxis, calf-thigh compression

Бесплодие и упорное невынашивание беременности находятся в числе наиболее серьезных проблем современной медицины, для решения которых требуется междисциплинарный подход. При нарушении

Для корреспонденции:

Момот Андрей Павлович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, директор Алтайского филиала ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, научный руководитель лаборатории гематологии ЦНИЛ ГБОУ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
Адрес: 656024 Россия, Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1.
Телефон/факс: +7 (3852) 689-800.
E-mail: xyzan@yandex.ru

ях репродуктивной функции активно применяются вспомогательные репродуктивные технологии, включающие в себя экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [1]. Несмотря на большой интерес к этой финансово затратной медицинской технологии, результативность ЭКО в мире и в России сравнительно низка и составляет около 30%, причем за последние годы этот показатель заметно не изменился [1, 2].

По современным представлениям [3—5], неудачи ЭКО связаны с рядом причин, к числу которых, помимо мужского фактора (олигозооспермия) и гинекологических факторов риска (синдром гипер-