

**Assessment of gonadal toxicity of Hodgkin's lymphoma in young males treated by BEACOPP-14 protocol**A.A. Vinokurov<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>, D.I. Tarusin<sup>2</sup>, T.N. Moiseeva<sup>3</sup>**SUMMARY**

The B-14 protocol is one of the latest cure strategies in advanced stages of HL. There is no medical information on B-14 and gonadal toxicity in young males.

**Aim:** To evaluate the frequency of sperm disorders and infertility, to measure sex hormone concentrations (LH, FSH, Ts) as well as the number of patients who succeeded in achieving fatherhood.

**Results:** After treatment azoospermia was observed in 13 patients (43%), restoration of spermatogenesis (Sp) in 17 (57%). The majority with recovered Sp patients have dispermia. Early recovery of Sp (less than 30 days) stated in 4 pts. Median duration of azoospermia is 22 months. Deviations from the reference values of sex hormones observed in 23 pts (79%). Reduction of testosterone detected in 11 pts (38%). From 3 treated patients after 8, 14 and 18 months after treatment three healthy children were born. One pregnancy occurred during chemotherapy randomly interrupted. Of the 30 pts studied, 18 men (60%) were unmarried and had no children, in 10 of whom (56%) azoospermia has been revealed. After treatment, 14 pts (47%) needed to be consulted by a doctor or an endocrinologist andrologist.

**Conclusions:** All the men of reproductive age before the beginning of chemotherapy need sperm cryopreservation. Cured patients should be examined by an endocrinologist or andrologist.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, BEACOPP-14, gonadal toxicity, sterility, spermatogenesis recovery, sperm cryopreservation.

<sup>1</sup> Federal State Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

<sup>2</sup> Scientific and Practical Center of Child and Adolescent Health Department of Andrology, Moscow

<sup>3</sup> Russian Hematology Scientific Center, Ministry of Health, Moscow

Контакты: a\_vinokurov@inbox.ru

Принято в печать: 30 сентября 2011 г.

## Оценка гонадотоксичности терапии по схеме BEACOPP-14 у молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина

А.А. Винокуров<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>, Д.И. Тарусин<sup>2</sup>, Т.Н. Моисеева<sup>3</sup>

**РЕФЕРАТ**

В настоящее время схема BEACOPP-14 получила широкое распространение главным образом благодаря клинической эффективности в сочетании с низкими суммарными дозами химиопрепаратов. Тем не менее в литературных источниках нет данных, оценивающих влияние указанной схемы на фертильность подростков и молодых мужчин. Известно, что возникшее в результате терапии аналогичными схемами бесплодие у большинства пациентов оказывается длительным или необратимым. Учитывая возраст пациентов, вопросы сохранения фертильности в указанной группе имеют особое значение.

Целью исследования стала оценка гонадотоксичности схемы BEACOPP-14 у подростков и молодых мужчин. Обследовано 30 пациентов в возрасте 18–35 лет с доказанной фертильностью; 12 (40%) из 30 больных обследованы до и после лечения, 8 (29%) — в динамике. Лабораторный анализ включал оценку эякулята согласно рекомендациям ВОЗ, а также оценку уровня половых гормонов (ФСГ, ЛГ, Тс). После окончания лечения азооспермия наблюдалась у 13 (43%) больных, восстановление сперматогенеза — у 17 (57%). Среди пациентов с восстановившимся сперматогенезом у большинства выявлены диспермии. Раннее восстановление сперматогенеза ( $\leq 30$  дней) отмечено у 4 больных. Медина продолжительности азооспермии составила 22 мес. Отклонения от референсных значений половых гормонов наблюдались у 23 (79%) пациентов, снижение тестостерона — у 11 (38%). От 3 излеченных пациентов через 8, 14 и 18 мес. после лечения рождено три здоровых ребенка. Одна произвольно прерванная беременность возникла во время химиотерапии. Из 30 обследованных пациентов 18 (60%) не состоят в браке и не имеют рожденных детей, у 10 (56%) из них выявлена азооспермия. После лечения 14 (47%) больным требовалось наблюдение у врача-эндокринолога или андролога.

**Выводы.** Всем мужчинам репродуктивного возраста до начала противоопухолевой химиотерапии необходимо выполнить криоконсервацию спермы в жидком азоте. Излеченным пациентам показано обследование у андролога или эндокринолога.

**Ключевые слова:**

лимфома Ходжкина, химиотерапия, BEACOPP-14, гонадотоксичность, стерильность, восстановление сперматогенеза, криоконсервация спермы.

<sup>1</sup> ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗСР РФ, Москва

<sup>2</sup> Научно-практический центр детской и подростковой андрологии Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ, Москва

**ВВЕДЕНИЕ**

Терапия лимфомы Ходжкина (ЛХ) способна оказывать значительное негативное влияние на репродуктивную систему излеченных пациентов. В настоящее время более 95 % пациентов с ранними стадиями ЛХ и 85–90 % — с поздними могут рассчитывать на полное выздоровление. Учитывая тот факт, что пик возникновения ЛХ приходится на возраст 15–35 лет, а максимум заболеваемости на возраст 25 лет [1–3], сохранение фертильности в этой группе пациентов имеет особое значение.

Возникновение гонадотоксичности главным образом ассоциируется с влиянием алкилирующих препаратов, используемых в большинстве схем химиотерапии. Необратимая утрата фертильности вследствие гибели клеток сперматогенного эпителия — одно из наиболее частых отдаленных последствий проведенного лечения [4–9].

Высокодозные схемы химиотерапии, такие как ВЕАСОРР-21 и ВЕАСОРР-эскалированный (Esc), могут обусловить стерильность более чем у 80 % излеченных от ЛХ мужчин [10]. Схема лечения ВЕАСОРР-14 обладает сходной с ВЕАСОРР-Esc эффективностью при меньших суммарных дозах химиопрепаратов, вследствие чего получила широкое распространение [1, 11]. Тем не менее исследований, оценивающих гонадотоксичность ВЕАСОРР-14 у молодых мужчин, до сих пор не проводилось.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование было включено 30 мужчин (табл. 1), излеченных от ЛХ в период с 2006 по 2011 г. на базе ГНЦ РАМН. Медиана возраста на начало лечения составила 23 года (среднее 24 года; диапазон 18–35 лет), медиана наблюдения — 10 мес. (среднее 13 мес.; диапазон 18–35 мес.), медиана возраста при обследовании — 25 лет (среднее 25 лет; диапазон 19–35 лет). Все обследованные пациенты относились к группе неблагоприятного прогноза и получали лечение по следующим стандартным протоколам химиотерапии в сочетании с лучевой терапией или без нее: ВЕАСОРР-14 (циклофосфамид, доксорубин, этопозид, прокарбазин, преднизолон, винкристин, блеомицин), а также ВЕАСОРР-14 + АВВД (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Лучевая терапия на вовлеченные области и остаточные очаги в дозе не более 40 Гр была проведена у 23 (77 %) из 30 пациентов, облучение остаточного очага в подвздошной кости — у 2 (9 %) из 23 пациентов.

Критерии включения в исследование: ремиссия ЛХ после окончания первой линии терапии, а также к моменту

обследования; отсутствие коррекции интенсивности химио- или лучевой терапии в интервале 20–40 дней между схемами; криоконсервация спермы до начала химиотерапии; отсутствие ВИЧ, сифилиса, вирусного гепатита В или С. Если до начала лечения криоконсервация спермы по какой-либо причине не была проведена, в исследовании учитывались данные только тех пациентов, у партнерш которых наступала беременность или уже имелся ребенок от обследуемого мужчины. Анамнез формировался согласно документации лечебного учреждения, проводившего терапию. Дополнительно фиксировались следующие данные: осведомленность пациентов о необходимости криоконсервации спермы до начала лечения, результаты исследований показателей сперматогенеза до или после лечения, информация о наступлении беременности от излеченных пациентов и ее исходе, семейный статус пациентов как до начала лечения, так и после его окончания.

Лабораторный анализ включал выполнение спермограммы и оценку уровня половых гормонов в плазме (фолликулостимулирующий гормон [ФСГ], лютеинизирующий гормон [ЛГ], общий тестостерон [Тс]).

**Исследование эякулята**

Показатели сперматогенеза до начала лечения определяли с использованием светооптического микроскопа, а также электронного аналитического оборудования. Для сравнения концентрации сперматозоидов с помощью гемоцитометра и электронного анализатора применялся уравнивающий коэффициент, определенный производителем оборудования [12]. Лабораторный анализ эякулята после лечения проводился с использованием светового микроскопа. Оценка и трактовка полученных результатов осуществлялась согласно рекомендациям ВОЗ, 5-е издание (табл. 2). При отсутствии сперматозоидов в полученном образце материал центрифугировали с последующей микроскопией полученного осадка. Выявление единичных живых или мертвых сперматозоидов расценивалось как восстановление сперматогенеза. Длительность азооспермии, равно как и период восстановления сперматогенеза, определялись интервалом от окончания лечения до проведения первой спермограммы или наступления беременности от обследуемого пациента.

Показатели сперматогенеза до начала лечения были исследованы у 12 (40 %) из 30 мужчин. Вследствие различий в количестве оцениваемых параметров ранее проведенных спермограмм в работе были использованы результаты, имевшиеся у всех пациентов: объем, концентрация, суммарная линейная подвижность категорий А и В, линейная подвижности категории А.

**Таблица 1.** Общие характеристики обследованных пациентов (n = 30)

Показатель	Число больных, n (%)
Пациенты, получившие ВЕАСОРР-14	28 (93)
Пациенты, получившие ВЕАСОРР-14 + АВВД	2 (7)
Лучевая терапия	23 (77)
Облучение остаточного очага в подвздошной кости	2 (9)
Стадия заболевания	
IIA–B	6 (20)
IIIA–B	13 (43)
IVA–B	11 (37)
Гистологический вариант опухоли	
Нодулярный склероз	27 (90)
Смешанноклеточный вариант	2 (7)
Лимфоидное истощение	1 (3)
Наличие B-симптомов	21 (70)

**Таблица 2.** Классификация диспермии согласно рекомендациям ВОЗ 1999 г.

Диспермия	Определение
Олигоспермия (O)	Объем полученного образца менее 2 мл
Олигозооспермия (Oz)	Концентрация сперматозоидов в 1 мл полученного образца менее 20 млн/мл
Астенозооспермия (A)	Суммарная линейная подвижность сперматозоидов категорий А и В менее 50 % или суммарная линейная подвижность сперматозоидов категории А менее 25 %
Тератозооспермия (T)	Менее 50 % сперматозоидов с нормальной морфологией
Некрозооспермия (H)	Количество живых сперматозоидов менее 75 %
ОАТ-синдром	Сочетание олигозооспермии, астенозооспермии и тератозооспермии
Азооспермия (Азоо)	Отсутствие сперматозоидов в эякуляте
Аспермия	Отсутствие эякулята

### Исследование половых гормонов

Образцы крови собирались строго натощак до 12:00 и в день забора отправлялись в лабораторию. Количественная оценка уровня гормонов осуществлялась методом иммуноферментного анализа. Референсные значения, определенные лабораторией: ЛГ 2,2–11,1 ЕД/л, ФСГ 1,6–9,7 ЕД/л и Тс 11,0–33,5 нмоль/л.

Математический анализ полученных данных проводился с использованием программы Statistica 8.0

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Показатели сперматогенеза

Показатели сперматогенеза после лечения были изучены у 28 (93 %) из 30 больных. Однократно обследовано 20 (71 %) больных, в динамике — 8 (29 %), 2 пациента отказались от обследования по причине рождения после лечения здоровых детей.

Из 12 обследованных до начала химиотерапии мужчин у 6 (50 %) определялись сочетанные изменения показателей сперматогенеза. После окончания лечения у 5 (42 %) из 6 пациентов с ранее диагностированными нарушениями возникла азооспермия.

Сравнительный анализ показателей объема эякулята до и после лечения, а также показателей общей подвижности категорий А и В до и после лечения не показал статистически значимой зависимости:  $p = 0,199$  и  $p = 0,334$  соответственно. В то же время снижение концентрации сперматозоидов после окончания лечения оказалось статистически значимым ( $p = 0,094$ ) (табл. 3).

Согласно признакам восстановления сперматогенеза пациенты были разделены на две основные группы. **Группа А** ( $n = 17$ ): восстановившийся сперматогенез; медиана возраста на начало лечения — 23 года (среднее 24 года; диапазон 18–35 лет); длительность наблюдения — 13 мес. (среднее 14 мес.; диапазон 1–40 мес.); возраст при обследовании — 25 лет (среднее 25 лет; диапазон 19–35 лет); медиана времени до восстановления сперматогенеза — 13 мес. (среднее 14 мес.; диапазон 1–40 мес.). **Группа В** ( $n = 13$ ): пациенты с азооспермией; медиана возраста на начало

лечения — 23 года (среднее 24 года; диапазон 18–33 года); длительность наблюдения — 22 мес. (среднее 12 мес.; диапазон 1–29 мес.); возраст при обследовании — 24 года (среднее 25 лет; диапазон 20–35 лет). Из 17 пациентов группы А было обследовано 15 (88 %), в группе В обследованы все пациенты. Общие характеристики каждой из групп представлены в табл. 4.

Согласно продолжительности периода наблюдения пациенты группы А были разделены на четыре подгруппы: 1-я подгруппа (< 1 мес.) — 4 больных, 2-я подгруппа (> 1–< 6 мес.) — 1 больной, 3-я подгруппа (> 6–< 12 мес.) — 4 больных, 4-я подгруппа (> 12 мес.) — 6 больных. Общие характеристики, а также результаты спермограмм пациентов 1-й и 2-й подгрупп представлены в табл. 5.

В группе А нормальные показатели сперматогенеза определялись у 3 (20 %) больных, изолированные нарушения — у 3 (20 %), сочетанные нарушения — у 9 (60 %) (табл. 6).

В группе В максимальная продолжительность азооспермии составила 29 мес. При повторном обследовании самостоятельное восстановление сперматогенеза через 14 мес. после окончания лечения наблюдалось у 1 пациента. При оценке спермограммы данного пациента выявлено снижение объема эякулята, концентрации, жизнеспособности, подвижности, а также нарушения морфологии сперматозоидов.

### Результаты исследования половых гормонов

Оценка уровня ЛГ, ФСГ, Тс проведена у 29 (97 %) из 30 пациентов. Изолированные нарушения наблюдались у 16 (55 %) больных, сочетанные нарушения — у 7 (24 %), нормальные значения — у 6 (21 %). Снижение уровня Тс выявлено у 11 (38 %) больных: изолированное снижение — у 5 (17 %), сочетанное снижение — у 6 (21 %).

В группе А уровень половых гормонов оценен у 16 (94 %) из 17 пациентов, в группе В — у всех пациентов (табл. 7).

В группе А изолированные отклонения от референсных значений выявлены у 7 (44 %) пациентов: увеличение ФСГ — у 3, снижение Тс — у 3, снижение ЛГ — у 1; сочетанные отклонения наблюдались у 3 (19 %) пациентов: снижение Тс/ЛГ — у 1, снижение Тс/ФСГ — у 1, снижение Тс/увеличение ФСГ и ЛГ — у 1.

В группе В изолированные отклонения от референсных значений выявлены у 9 (69 %) пациентов: повышение ФСГ — у 7 (54 %), снижение Тс — у 1, повышение ЛГ — у 1; сочетанные отклонения наблюдались у 4 (31 %) пациентов: снижение Тс/увеличение ФСГ — у 3, снижение Тс/ЛГ — у 1.

### Беременности и рождение детей

После окончания лечения от трех излеченных пациентов наступило три беременности через 8, 14 и 18 мес. соответственно. Все беременности завершились рождением здоровых детей, зачатых естественным путем. Одна беременность, возникшая через 1 мес. после начала химиотерапии, протекала без осложнений и патологии, но была прервана на сроке 3,5 мес.

### Семейный статус и информированность пациентов об отдаленных последствиях терапии

Из 30 обследованных мужчин 18 (60 %) не состоят в браке и не имеют рожденных детей. У 10 (56 %) из них выявлена азооспермия после окончания лечения (медиана возраста 23,8 года). Информированность о необходимости криоконсервации спермы до начала лечения в обследован-

**Таблица 3.** Сравнительные параметры сперматогенеза у пациентов, обследованных до и после окончания лечения

Параметр	До лечения	После лечения
Средний объем эякулята (диапазон), мл	2,6 (1,0–5,0)	2,6 (1,5–3,5)
Средняя концентрация сперматозоидов (диапазон), млн/мл	50,0 (8,1–100,0)	20,8 (0,2–150,0)
Средняя подвижность категорий А и В (диапазон), %	51,0 (12–89)	24,8 (27–79)
Средняя подвижность категории А (диапазон), %	27,8 (3–87)	6,2 (1–28)

**Таблица 4.** Общие характеристики пациентов групп А и В

	Группа А ( $n = 17$ )	Группа В ( $n = 13$ )
	Медиана	Медиана
Пациенты, получившие ВЕАСОРР-14, $n$ (%)	16 (94)	12 (92)
Пациенты, получившие ВЕАСОРР-14 + АВВД, $n$ (%)	1 (6)	1 (8)
Лучевая терапия, $n$ (%)	15 (88)	8 (61)
Облучение остаточного очага в подвздошной области, $n$ (%)	1 (6)	1 (6)
Стадия заболевания, $n$ (%)		
IIA–B	5 (29)	1 (8)
IIIA–B	7 (41)	6 (46)
IVA–B	5 (30)	6 (46)
В-симптомы, $n$ (%)	15 (88)	6 (46)

**Таблица 5.** Общие характеристики пациентов 1-й и 2-й подгрупп

Показатель	Период наблюдения				
	< 1 мес. (n = 4)				> 1–< 6 мес. (n = 1)
	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 1
Возраст при обследовании, лет	27	27	29	35	20
ВЕАСОРР-14, число курсов	6	8	8	6	6
Лучевая терапия	+	+	+	+	+
Стадия заболевания	IIIB	IVB	IIIB	IIIA	IIB
Результаты спермограмм	Олигозооспермия, астенотератозооспермия	Олигозооспермия, астенотератозооспермия	Олигозооспермия, астенотератозооспермия	Некрозооспермия	Норма

**Таблица 6.** Распределение показателей сперматогенеза в группе А (n = 15)

Показатели сперматогенеза	Число пациентов, n (%)
Норма	3 (20)
Астенозооспермия	1 (3)
Некрозооспермия	2 (17)
Некроастенотератозооспермия	1 (3)
Олигоспермия, олигозоастенотератозооспермия	1 (3)
Олигоспермия, некроастенозооспермия	3 (20)
Олигозооспермия, некроастенозооспермия	2 (17)
Олигозооспермия, астенотератозооспермия	2 (17)

**Таблица 7.** Показатели половых гормонов у обследованных пациентов

Показатель	Обследованная группа (n = 29)			Группа А (n = 16)			Группа 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
Норма	11,0–33,5	2,2–11,1	1,6–9,7	11,0–33,5	2,2–11,1	1,6–9,7	11,0–33,5	2,2–11,1	1,6–9,7
Среднее	13,5	5,8	10,7	14,0	5,2	7,0	12,9	6,7	15,6
Медиана	14,2	4,6	9,2	14,3	3,0	4,6	13,2	5,5	17,2
Диапазон	3,8–25,5	1,4–25,6	1,3–2,4	3,8–25,5	1,6–25,6	1,3–18,4	5,2–20,8	1,4–15,5	5,7–24,0

ной группе пациентов составила 90 % (27 из 30 пациентов). После окончания лечения только 47 % (14 пациентов) располагали информацией о необходимости дальнейшего наблюдения у врача-эндокринолога или андролога.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показателей сперматогенеза до начала химиотерапии выявило диспермии у 50 % мужчин, вероятной причиной которых могли быть как цитокины, продуцируемые опухолью, так и вызванная ею интоксикация [13, 14]. Обращает на себя внимание то, что у 5 из 6 пациентов с диагностированными до начала химиотерапии нарушениями сперматогенеза после окончания лечения возникла азооспермия. При сравнении концентрации сперматозоидов и их подвижности до начала лечения выявлена определенная зависимость от лечения, указывающая на статистически значимое снижение обоих параметров после его окончания.

Ввиду отсутствия литературных данных, описывающих показатели сперматогенеза во время полихимиотерапии, мы можем лишь предположить, что раннее восстановление сперматогенеза, наблюдавшееся в период до 6 мес. у 27 % излеченных мужчин, может быть признаком его сохранения на протяжении всего периода лечения.

Согласно результатам проведенных исследований, химиотерапия ЛХ схемами ВЕАСОРР-Base или ВЕАСОРР-Esc индуцирует азооспермию у 87–93 % пациентов и диспермии у более 95 % мужчин с восстановившимся сперматогенезом. Полученные нами результаты показали, что гонадотоксичность схемы ВЕАСОРР-14 ниже по сравнению со схемами ВЕАСОРР-Esc или ВЕАСОРР-Base. Она служит

причиной возникновения азооспермии у 43 % излеченных мужчин и диспермий — у 80 %.

Утрата сперматогенеза не всегда оказывается необратимой, и в редких случаях возможно самостоятельное его восстановление [10]. В нашем исследовании из 4 пациентов с ранее диагностированной азооспермией лишь у одного через 14 мес. выявлено восстановление сперматогенеза.

Как уже отмечалось ранее [4], к характерным проявлениям токсического повреждения клеток Сертоли и клеток Лейдига относятся изменения уровня половых гормонов в плазме, наблюдавшиеся у 79 % обследованных пациентов.

Двукратное увеличение показателей ФСГ выявлено у большинства пациентов с признаками азооспермии и, согласно некоторым литературным данным, может быть неблагоприятным прогностическим фактором, указывающим на низкую частоту самостоятельного восстановления сперматогенеза [15]. Клетки Лейдига, продуцирующие тестостерон в яичках, вследствие своей низкой митотической активности обладают большей по сравнению с клетками Сертоли устойчивостью к цитотоксическому лечению [4], тем не менее снижение уровня общего тестостерона отмечено у 48 % излеченных мужчин.

Благодаря восстановлению сперматогенеза беременность может наступить естественным путем. В нашем исследовании зарегистрированы три беременности, наступившие через 8, 14 и 18 мес. после окончания лечения соответственно. Все беременности закончились рождением трех здоровых детей. Одна беременность наступила в период проведения пациенту первых двух блоков химиотерапии, и необычным можно считать тот факт, что, несмотря на воздействие цитостатических препаратов, сперматозоиды



были способны к оплодотворению. Также стоит отметить, что после окончания лечения показатели сперматогенеза у указанных пациентов характеризовались минимальным количеством нарушений или их полным отсутствием.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного противоопухолевого лечения у 43 % обследованных пациентов наблюдалось возникновение длительной азооспермии. Единственным успешным способом сохранения фертильности в данной группе пациентов может быть криоконсервация спермы до начала лечения.

Распространенность диспермий способна негативно сказаться на возможности зачатия естественным путем. Тем не менее восстановление сперматогенеза до нормальных показателей не исключает наступление беременности с последующим рождением здоровых детей.

Проявления гипотестостеронемии требует наблюдения врача-андролога или эндокринолога с целью своевременного назначения андрогензаместительную терапию.

По-прежнему остается недостаточным уровень информированности пациентов о необходимости криоконсервации спермы и последующем наблюдении у врача-андролога или эндокринолога.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть важность и необходимость сохранения фертильности у всех пациентов с диагнозом ЛХ вне зависимости от возраста и стратегии предстоящего лечения. В настоящее время благодаря эффективности и доступности процедуры криоконсервации спермы последующее использование собственного наследственного материала может быть доступно большинству излеченных мужчин, сводя к минимуму все возможные негативные последствия возникшей стерильности.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим всех специалистов отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ, а также специалистов отделения химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН РАМН и выражаем особую признательность д-ру мед. наук Е.А. Деминой и канд. мед. наук

Т.Н. Моисеевой за значительное содействие и поддержку в проведении исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007: 679–723.
2. De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer: principles and practice of oncology, 6th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2001: 917.
3. Bleyer A., Viny A., Barr R. Cancer in 15- to 29-year-olds by primary site. *Oncologist* 2006; 11: 590–601.
4. 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.
5. Chapman R.M., Sutcliffe S.B., Malpas J.S. Male gonadal dysfunction in Hodgkin's disease: a prospective study. *JAMA* 1981; 245: 1323–8.
6. Redman J.R., Bajorunas D.R., Goldstein M.C. et al. Semen cryopreservation and artificial insemination for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 233–8.
7. Kreuser E.D., Xiros N., Hetzel W.D., Heimpel H. Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1987; 113: 260–6.
8. Пивник А.В., Расстриин Н.А., Моисеева Т.Н. и др. Результаты лечения лимфогранулематоза по протоколу МОРР-ABVD в сочетании с лучевой терапией (десятилетнее наблюдение). *Тер. арх.* 2006; 8: 57–62.
9. Kulkarni S.S., Sastry P.S., Saikia T.K. et al. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am. J. Clin. Oncol.* 1997; 20: 354–7.
10. Sieniawski M., Reineke T., Nogova L. et al. Fertility in male patients with advanced HL treated with BEACOPP. *Blood* 2008; 111(1): 71–6.
11. Diehl V., Fuchs M. Will BEACOPP be the standard for high risk Hodgkin lymphoma patients in advanced stages? *Transfus. Apher. Sci.* 2007; 37(1): 37–41.
12. Hamilton Thorne Research Technical Note 2217 (July, 2001).
13. Barr R.D., Clark D.A., Booth J.D. Dyspermia in men with localized Hodgkin's disease. A potentially reversible, immune-mediated disorder. *Med. Hypotheses* 1993; 40: 165–8.
14. Rueffer U., Breuer K., Josting A. et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin disease prior to treatment. *Ann. Oncol.* 2001; 12(9): 1307–13.
15. Viviani S. et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur. J. Cancer* 1991; 27(11): 1389–92.
16. Kader H.A., Rostom A.Y. Follicle stimulating hormone levels as a predictor of recovery of spermatogenesis following cancer therapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* 1991; 3(1): 37–40.
17. Naysmith T.E., Blake D.A., Harvey V.J., Johnson N.P. Do men undergoing sterilizing cancer treatments have a fertile future? *Hum. Reprod.* 1998; 13(11): 3250–5.
18. Meseguer M., Garrido N., Remohoa J. et al. Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum. Reprod.* 2003; 18(6): 1281–5.