

Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых мужчин: актуальность проблемы и пути решения (обзор литературы)

А.А. Винокуров¹, С.Р. Варфоломеева¹, Д.И. Тарусин²

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России, Москва;

²Научно-практический центр детской и подростковой андрологии Департамента здравоохранения города Москвы

Контакты: Алексей Алексеевич Винокуров a_vinokurov@inbox.ru

В настоящее время лимфома Ходжкина (ЛХ) — одно из наиболее курябельных опухолевых заболеваний, при этом более половины заболевших являются лицами мужского пола в возрасте до 35 лет. Гонадотоксичность служит одним из наиболее частых отдаленных последствий терапии ЛХ, что ассоциировано со значительным ухудшением качества жизни больных. В настоящей статье обобщены данные о частоте встречаемости и факторах риска развития гонадотоксичности у лиц мужского пола с ЛХ. Показано, что проведение химиотерапии с включением алкилирующих препаратов и лучевая терапия могут приводить к развитию гонадотоксичности у значительного числа больных. Рассмотрены современные возможности проведения криоконсервации спермы до начала противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, алкилирующие препараты, гонадотоксичность, криоконсервация спермы

Gonadal toxicity of Hodgkin lymphoma treatment in adolescents and young males: issue relevance and ways of solve (literature review)

A.A. Vinokurov¹, S.R. Varfolomeeva¹, D.I. Tarusin²

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology;

²Scientific and Practical Center of Children and Adolescents Andrology Moscow Department of Public Health, Moscow

Hodgkin's Lymphoma (HL) is one of the most curable cancer disease. A half of all patients are young males under 35 years old. Gonadal toxicity is one of the most frequent late effects of HL therapy and associated with significant decrease in patient's quality of life. In present article frequency and risk factors of gonadal toxicity in males with HL were summarized. It was shown that chemotherapy with alkylating agents and radiotherapy may lead to gonadal toxicity in significant number of patients. Current possibilities of semen cryopreservation before start of the treatment are discussed.

Key words: Hodgkin lymphoma, alkylate drugs, gonadal toxicity, semen cryopreservation

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее часто возникающих злокачественных заболеваний лимфоидной ткани. В России ежегодно заболевает около 3,2 тыс. молодых пациентов обоего пола [1]. В странах Европы и США показатель заболеваемости составляет 4–6 и 2,8 на 100 тыс. населения соответственно [2, 3]. В настоящее время выделяют один возрастной пик заболеваемости ЛХ в возрасте 15–35 лет, с максимумом показателя заболеваемости в 25 лет [2, 4].

ЛХ занимает особое место в истории онкологии и гематологии. В 1940-х годах XX века общая 5-летняя выживаемость едва достигала 5% [5]. Ситуация кардинально изменилась в конце 70-х годов, когда в клиническую практику стали внедряться новые цитостатические препараты и ЛХ явилась первым потенциально излечиваемым онкологическим заболеванием [6]. Создание и внедрение программного подхода в детской онкологии за последние 20 лет существенно улучшило исходы лечения для детей и подростков с ЛХ. Оптимизация и стандартизация

химиолучевого лечения, широкое использование в клинической практике современных методов диагностики, таких как компьютерная томография (КТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволили повысить 5-летнюю выживаемость у подростков и взрослых с ЛХ до 70–90%, а также повысить 20-летнюю безрецидивную выживаемость до 60% [2, 7–9]. Но, несмотря на это лечение, ЛХ продолжает оставаться токсичным и сопровождается возникновением отсроченных побочных эффектов, таких как вторые злокачественные новообразования (ЗН) — лейкозы, неходжкинские лимфомы, солидные опухоли (рак щитовидной железы); дисфункция половых желез (диспермии, азооспермии, гипогонадизм); кардиотоксические проявления (бессимптомные перикардиты, миокардиты, инфаркты миокарда); легочная токсичность (острые лучевые пневмониты, хронические рестриктивные фиброзы); дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз); нарушения иммунной системы и связанные

с этим инфекционные осложнения (опоясывающий лишай, инвазивные бактериальные инфекции, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз) и пр. [2, 8, 10–14].

Одной из значимых проблем, заслуживающих особого внимания, является высокая токсичность лечения для органов репродуктивной системы (гонадотоксичность). При этом следует отметить, что проблема гонадотоксичности у больных с ЛХ может развиваться как у лиц женского, так и мужского пола.

Говоря о гонадотоксичности у лиц мужского пола с ЛХ необходимо представлять основные этапы сперматогенеза, а также механизмы его регуляции.

Сперматогенез начинается с деления стволовых клеток и заканчивается образованием зрелых сперматозоидов. В семенном канальце различные зародышевые клетки группируются в соответствии со стадиями своего созревания (стадиями сперматогенеза). Весь процесс сперматогенеза разделен на 3 фазы.

1. Митотическая пролиферация и дифференцировка зародышевых клеток (сперматогоний).

2. Мейотическое деление зародышевых клеток (сперматоцитов).

3. Трансформация зародышевых клеток (сперматид) в зрелые сперматозоиды (спермиогенез).

Среди сперматогоний различают клетки А- и В-типа. Клетки А-типа разделяются на 2 вида: Ат (темные сперматогонии) и Аб (бледные сперматогонии). Ат-клетки в нормальных условиях лишены пролиферативной активности и поэтому могут считаться стволовыми клетками сперматогенеза. Но при резком уменьшении общего количества сперматогоний, например вследствие облучения, в Ат-клетках начинаются митозы. В отличие от них, Аб-сперматогонии делятся, и каждый из них превращается в 2 В-сперматогонии. Материнские и дочерние клетки сохраняют между собой тесный контакт с помощью межклеточных мостиков. Тетраплоидные зародышевые клетки (сперматоциты) проходят различные фазы мейоза и в результате образуются гаплоидные зародышевые клетки — сперматиды. Сперматиды — круглые митотически неактивные клетки, превращающиеся в результате трансформации в дифференцированные удлиненные сперматиды и сперматозоиды. Эти процессы включают конденсацию и структурное оформление клеточного ядра, появление жгутика и освобождение от большей части цитоплазмы. Выход сперматозоидов в просвет канальца называют спермацией. На процесс спермации оказывают особое влияние гормоны, температура и токсины. Общая продолжительность дифференцировки сперматогоний типа А в зрелые сперматозоиды у человека составляет не менее 64 суток.

Продукция андрогенов и развитие сперматозоидов регулируются гипоталамусом и гипофизом по механизму обратной связи. Ключевая роль в сперматогенезе принадлежит лютеинизирующему (ЛГ) и фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), син-

тез и секреция которых находятся под контролем гипоталамического гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Под влиянием ЛГ клетки Лейдига, расположенные между семенными канальцами, синтезируют и секретируют тестостерон. Тестостерон стимулирует созревание зародышевых клеток в семенных канальцах. ФСГ непосредственно действует на семенные канальцы. В зародышевом эпителии рецепторы тестостерона и ФСГ присутствуют только в клетках Сертоли. Поэтому считается, что трофическое влияние тестостерона и ФСГ на сперматогенез осуществляется через соматические клетки Сертоли. Яички и гипоталамо-гипофизарная система взаимодействуют с помощью стероидных и белковых гормонов. Тестостерон ингибирует секрецию ГнРГ и гонадотропинов (ЛГ и ФСГ). Ингибин В и фоллистатин избирательно подавляют секрецию ФСГ гипофизом, тогда как активин стимулирует этот процесс. Помимо влияния на сперматогенез тестостерон играет важную роль в процессах роста волос, костного метаболизма, формирования мышечной массы и появления вторичных половых признаков, равно как и в деятельности мужских половых органов [15].

Чувствительность клеток Лейдига и клеток Сертоли к токсическому воздействию различна, это определяется их митотической активностью. Клетки Сертоли активно пролиферируют, поэтому химиопрепараты, проникшие через гемато-тестикулярный барьер, способны оказывать значительное влияние на клетки Сертоли, а также на рост и развитие сперматогоний. Обменные процессы в клетках Лейдига менее интенсивны, это снижает их восприимчивость к токсическому воздействию и позволяет сохранять жизнеспособность продолжительное время. Принято считать, что клетки Сертоли организуют процесс сперматогенеза пространственно и функционально, но последние данные указывают на роль зародышевых клеток в регуляции функции клеток Сертоли. Разрыв межклеточных взаимодействий сперматогоний и клеток Сертоли, вызванный проводимым лечением, способен приводить к необратимому нарушению сперматогенеза и возникновению стерильности пациента [16].

Гибель клеток герминативного эпителия или их значительное повреждение проявляется изменением уровней основных половых гормонов в плазме крови и наиболее часто сопровождается снижением секреции ингибина В клетками Сертоли и значительным увеличением секреции ФСГ [17]. Например, после окончания терапии ЛХ по схеме МОРР (мустарген в/в 6 мг/м², винкристин в/в 2 мг — вводятся в 1-й и 8-й дни; прокарбазин внутрь 100 мг/м², преднизолон внутрь 40 мг/м² — вводятся с 1-х по 14-е сутки) или ChlVPP (хлорамбуцил внутрь 6 мг/м²; прокарбазин внутрь 50 мг/м²; преднизолон внутрь 40 мг/м² с 1-х по 14-е сутки; винбластин в/в 6 мг/м² в 1-е и 8-е сутки) увеличение уровня ФСГ отмечалось у 89 % и ЛГ — у 24 % пациентов [18, 19]. После терапии по схеме BEACOPP 14 (циклофосфан в/в

650 мг/м², доксорубицин в/в 25 мг/м² — вводятся в 1-й день; вепезид в/в 100 мг/м² вводится с 1-го по 3-й дни; натулан внутрь 100 мг/м² с 1-го по 7-й дни; преднизолон внутрь 40 мг/м² с 1-го по 14-й дни; винкристин в/в 2 мг, блеомицин в/в 10 мг/м² — вводятся на 8-й день) увеличение уровня ФСГ и ЛГ отмечено у 93% и 21% пациентов, снижение тестостерона у 57% больных [20]. Стоит отметить, что даже в подростковом возрасте снижение тестостерона способно сопровождаться не только снижением минерализации костной ткани, уменьшением мышечной массы, но и ослаблением либидо, а в случаях значительной гипотестостеронемии эректильной дисфункцией. Поэтому существует мнение, что пациенты с явлениями гипотестостеронемии на фоне увеличения ЛГ нуждаются в проведении андрогензаместительной терапии [21].

Как уже отмечалось выше, основными направлениями лечения пациентов с ЛХ служат полихимиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ). При этом каждый из указанных методов может оказывать влияние на гонады. Алкилирующие препараты, в настоящее время широко используемые в онкологии, относятся к базисным препаратам в терапии ЛХ и являются неотъемлемой частью практически всех тера-

певтических схем, известных или применяемых на сегодняшний день (см. табл.). Механизм их действия основан на возможности встраивания в структуру молекулы ДНК и индукции множественных разрывов, приводящих к прекращению синтеза и репликации наследственного материала [22, 23]. Неклассические алкилирующие препараты, такие как дакарбазин и прокарбазин, превращаются из неактивного соединения в активное непосредственно внутри клетки. Например, прокарбазин трансформируется в печени в активное соединение, и его последующее воздействие на быстро делящиеся клетки реализуется образованием множественных одонитевых разрывов, фрагментацией ДНК, генотоксическим эффектом, накоплением нерепарируемых повреждений, что в конечном счете приводит к индукции апоптоза [24, 25].

Наряду с высокой терапевтической эффективностью, алкилирующие препараты играют основную роль в токсическом воздействии на гонады у лиц мужского пола. В зависимости от кумулятивной дозы алкилирующего препарата выраженность гонадотоксичности может различаться. Так, циклофосфамид в кумулятивной дозе, не превышающей 400 мг/кг,

Схемы ХТ лимфомы Ходжкина 1-й линии [69]

Схемы	Препараты	Доза мг/м ²	День введения
ABVD	Доксорубицин	25 в/в	1-й и 14-й
	Блеомицин	10 в/в	1-й и 14-й
	Винбластин	6 в/в	1-й и 14-й
	Дакарбазин*	375 в/в	1-й и 14-й. Цикл возобновляют на 28-й день
MOPP	Мустарген*	6 в/в	1-й и 8-й
	Онковин (винкристин)	1,4 в/в (не более 2 мг)	1-й и 8-й
	Прокарбазин*	100 внутрь	1–14-й ежедневно
	Преднизолон	40 внутрь	1–14-й ежедневно. Цикл возобновляют на 28-й день
COPP	Циклофосфан*	650 в/в	1-й и 8-й
	Онковин	6 в/в	1-й и 8-й
	Прокарбазин*	100 в/в	1–14-й ежедневно
	Преднизолон	40 внутрь	1–14-й ежедневно. Цикл возобновляют на 28-й день
MOPP/ABVD	Мустарген*	6 в/в	1-й и 8-й
	Онковин (винкристин)	1,4 в/в (не более 2 мг)	1-й и 8-й
	Прокарбазин*	100 внутрь	1–14-й ежедневно
	Доксорубицин	25 в/в	1-й и 15-й
	Блеомицин	10 в/в	1-й и 15-й
	Винбластин	6 в/в	1-й и 15-й
	Дакарбазин*	375 в/в	1-й и 15-й
	Преднизолон	40 внутрь	1–14-й ежедневно. Цикл возобновляют на 28-й день

BEACOPP стандартный (эскалирован- ный — дозы в скобках)	Циклофосфан*	650 (1250)	1-й
	Доксорубин	25 (35) в/в	1-й
	Этопозид	100 (200) внутрь	1–3-й
	Прокарбазин*	100 внутрь	1–7-й
	Преднизолон	40 внутрь	1–8-й
	Онковин (винкристин)	1,4 в/в (не более 2 мг)	8-й
	Блеомицин	10 в/в	8-й. Цикл возобновляют на 21-й день
BEACOPP 14	Циклофосфан*	650 (1250)	1-й
	Доксорубин	25 (35) в/в	1-й
	Этопозид	100 (200) внутрь	1–3-й
	Прокарбазин*	100 внутрь	1–7-й
	Преднизолон	40 внутрь	1–8-й
	Онковин (винкристин)	1,4 в/в (не более 2 мг)	8-й
	Блеомицин	10 в/в	8-й. Цикл возобновляют на 15-й день
Stanford V	Мустарген*	6 в/в	1, 29, 57-й
	Доксорубин	25 в/в	1, 15, 29, 43, 57, 71-й
	Винбластин	6 в/в	1, 15, 29, 43, 57, 71-й
	Онковин (винкристин)	1,4 в/в (не более 2 мг)	8, 22, 36, 50, 64, 78-й
	Блеомицин	5 в/в	8, 22, 36, 50, 64, 78-й
	Этопозид	60 в/в	22–23-й, 50–51-й, 71–72-й
	Преднизолон	40 внутрь	1–84-й ежедневно
ChIVPP	Хлорбутин*	6 в/в (не > 10)	1–14-й ежедневно
	Винбластин	6 в/в	1-й и 8-й
	Прокарбазин*	100 внутрь	1–14-й ежедневно
	Преднизолон	40 внутрь	1–14-й ежедневно. Цикл возобновляют на 35-й день
CVPP	Циклофосфан*	650 в/в	1-й и 8-й
	Винбластин	6 в/в	1-й и 8-й
	Прокарбазин*	100 внутрь	1–14-й ежедневно
	Преднизолон	40 внутрь	1–14-й ежедневно. Цикл возобновляют на 28-й день
VAPEC-B	Онковин (винкристин)	1,4 в/в (не более 2 мг)	8-й, 22-й
	Доксорубин	35 в/в	1-й, 15-й
	Преднизолон	40 внутрь	1–28-й ежедневно
	Этопозид	100 внутрь	15–20-й ежедневно
	Циклофосфан*	350 в/в	1-й
	Блеомицин	10 в/в	8-й, 22-й

* — алкилирующие препараты.

вызывает дисфункцию гонад у 10 % пациентов, тогда как в дозе, превышающей 400 мг/кг, препарат способен индуцировать значительные расстройства сперматогенеза у 30 % подростков в препубертатном периоде и у 68–95 % пациентов старшего возраста [26]. Эти данные подтверждаются множеством исследований, оценивающих гонадотоксичность различных химиотерапевтических протоколов. Так, например, после терапии по схеме MOPP у 26 из 47 обследованных пациентов азооспермия сохранялась через 12 лет после окончания лечения. У большинства пациентов лечение схемами OPRA/COPP также приводило к стерильности [27]. Терапия 6–8 циклами ChlVPP или COPP стерилизует 99–100 % излеченных пациентов на длительный срок [18, 19, 28].

Особую роль в терапии ЛХ занимают высокодозные схемы лечения, используемые при распространенных стадиях заболевания. Так, например, после терапии схемой BEACOPP Base азооспермия отмечена у 93 %, а после BEACOPP Esc — у 87 % пациентов. Стоит отметить, что исследования, проводимые после лечения с целью прогностической оценки вероятности азооспермии, не увенчались успехом и до сих пор однозначного ответа на этот вопрос не получено [20].

Интересным вопросом является длительность проявлений гонадотоксичности у больных, получивших терапию ЛХ, а также возможность восстановления сперматогенеза, описанная у ряда больных. В цитируемом выше исследовании у больных, которым проводилась терапия по схеме MOPP, в 14 % случаев признаки восстановления сперматогенеза наблюдались в интервале от 1,5 до 5 лет, в других случаях частичное восстановление сперматогенеза определялось позднее 10 лет от окончания терапии [29]. Терапия 6–8 циклами ChlVPP или COPP также приводит к длительным нарушениям сперматогенеза, даже спустя 10 лет после окончания терапии признаки восстановления сперматогенеза наблюдаются не у всех пациентов [18, 19, 28]. После терапии по схеме ABVD у большинства пациентов восстановление с возвращением к исходным показателям сперматогенеза наблюдалось через 12–18 мес [17, 30–33]. Предполагается, что способность к восстановлению сперматогенеза соотносится с возрастом и количеством уцелевших стволовых клеток сперматогенеза [34].

Нарушения сперматогенеза могут возникать как при направленном, так и при рассеянном облучении, исходящем от затронутых основным патологическим процессом тканей. Например, при ЛТ брюшной полости и малого таза рассеянная лучевая нагрузка на гонады может достигать 1–2 % от общей дозы [13, 35]. Морфологические нарушения и изменения концентрации сперматозоидов выявляются при разовом облучении гонад в дозах < 0,1 Гр, в интервале от 2 до 3 Гр отмечается значительное снижение количества сперматоцитов и сперматид. Разовое лучевое воздействие в дозах от 4 до 6 Гр приводит к тотальной гибели сперматид, являясь

причиной необратимой азооспермии [36]. Отмечено, что после разового облучения гонад в дозе < 1 Гр восстановление сперматогенеза с возвращением к исходным показателям наблюдалось через 9–18 мес, после облучения в интервале 2–3 Гр — через 30 мес и при дозе облучения > 4 Гр — через 5 и более лет [37].

Фракционированное облучение (ФО) в дозах 1,4–2,6 Гр индуцирует азооспермию в 100 % случаев без признаков восстановления сперматогенеза через 17–43 мес. В редких случаях после облучения гонад в дозе 1,2 Гр сперматогенез может восстанавливаться [38]. Малые дозы ФО (< 0,2 Гр) вызывают повышение уровня ФСГ в сочетании с падением показателей сперматогенеза. В дозах от 0,2 до 0,7 Гр ФО стимулирует транзиторную элевацию уровня ФСГ, сочетающуюся со снижением концентрации сперматозоидов на 1–2 года [39].

Значительная распространенность и актуальность проблемы возникновения бесплодия у излеченных от ЗН мужчин отчасти нашла свое решение в возможности криоконсервации спермы (КС) до начала ХТ. Указанная методика в настоящее время является единственным действенным методом сохранения фертильности перед началом терапии [42, 43]. Вследствие своей высокой эффективности и надежности КС получила широкое распространение во всем мире [44–47]. Основой технологии является использование криопротектора, позволяющего сперматозоидам сохранить жизнеспособность после замораживания и оттаивания. Большинство используемых в настоящее время криопротекторов сочетают в себе комбинации глицерина, яичного желтка и буферных растворов. Впервые защитные свойства глицерина были открыты в 1940 г., когда было установлено, что сперматозоиды животных, смешанные с глицерином и замороженные при $t = -79^{\circ}\text{C}$, способны выживать после размораживания [48–50]. Тогда же было выяснено, что криопротекторы уменьшают образование кристаллического льда внутри клетки [51], а так как концентрация внутриклеточной воды в сперматозоиде равна приблизительно 50 %, при замораживании не происходит полного разрушения клеточного содержимого. В дальнейшем использование жидкого азота для проведения КС дало начало развитию этой технологии в разных странах, в том числе и в коммерческих целях [44–47]. Но даже ступенчатое замораживание в жидком азоте не исключает возникновения повреждений после оттаивания, проявляющихся гибелью как минимум 50 % сперматозоидов [48, 49]. Влияние КС на целостность хроматина ядра сперматозоидов обсуждается [52, 53], но достоверно известно, что низкое качество хроматина сперматозоидов (фрагментация хроматина) после проведенной ХТ снижает вероятность самостоятельного оплодотворения [54]. Однако восстановление сперматогенеза после терапии ЛХ не исключает наступления беременностей естественным путем [55–57].

В настоящее время исследуются альтернативные способы КС (лиофилизация, витрификация) и их

возможности до конца не изучены [50, 51]. Оптимизация технологии КС будет способствовать снижению степени повреждений структур сперматозоидов и наследственного материала, что позитивно скажется на количестве жизнеспособных клеток после оттаивания и позволит увеличить вероятность наступления беременности [58].

Подготовка к КС требует 2–4 дня, что может повлечь за собой незначительную отсрочку в начале терапии. Как правило, это связано с необходимостью повторного сбора материала при его изначально низком качестве [59]. Также стоит отметить, что созревающие сперматозоиды имеют низкую митотическую активность, что в исключительных случаях дает возможность провести КС сразу после или через непродолжительное время от начала ХТ.

Заготовленные образцы эякулята могут находиться в криобанке длительный период времени. Часто возникает вопрос о безопасности воздействия низких температур на генетический материал и возможность его последующего использования. Проведенные исследования показали, что даже продолжительное хранение (до 30 лет) [60, 61] не сказывается на возможности зачатия [62–64].

Нельзя отрицать, что терапия ЗН может стать для пациента травмирующим психологическим фактором, тогда как своевременно проведенная КС дает положительный психологический эффект, предоставляя ему в дальнейшем возможность появления потомства [65]. Кроме этого, проведенные опросы показали, что более половины всех пациентов после окончания лечения ЗН планируют рождение первого или второго ребенка [66–68].

Заключение

ЛХ — заболевание, наиболее часто возникающее у пациентов репродуктивного возраста, среди которых половина заболевших — мужчины до 35 лет. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, большинство использующихся схем ХТ по-прежнему включают препараты, применение которых сопряжено с выраженной гонадотоксичностью (алкилирующие препараты). Курбельность ЛХ и возраст, в котором возникает заболевание, делают особенно значимой возможность сохранения фертильности среди пациентов этой группы. Однако низкая информированность врачей и больных зачастую исключает своевременное проведение КС. Следствием этого являются серьезные нарушения или полная утрата сперматогенеза, что может негативно повлиять на дальнейшую судьбу излеченных мужчин. С другой стороны, не меньшим препятствием служит длительное хранение образцов спермы (особенно подростков), требующее финансовых затрат, непосильных для некоторых пациентов.

Как уже было упомянуто, в некоторых случаях возникшие после лечения расстройства эндокринной регуляции и функции органов репродуктивной системы могут потребовать квалифицированной помощи врача-эндокринолога или андролога. Поэтому наблюдение и своевременное решение вопроса о необходимости коррекций нарушений должны стать неотъемлемой частью дальнейшего контроля здоровья пациентов. Подводя итог, хотелось бы отметить, что успех лечения ЛХ складывается не только из достижений ХТ и ЛТ, но также и из показателей качества жизни излеченных пациентов, где одну из важнейших ролей играет сохранение фертильности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семочкин С.В., Лория С.С., Румянцев А.Г. и соавт. Лечение лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Онкогематология 2008;1–2:18–26.
2. De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Volume 2–6. Chapter 45. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2001, p. 917.
3. Ries L.A.G., Miller B.A., Hankey B.F., National Cancer Institute. NIH Publication Number 94, 1994, p. 2789.
4. Bleyer W.A., O'Leary M., Barr R. & Ries L.A., eds. (2006). Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15–29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival, 1975–2000. Oncologist;11:590–601.
5. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ в 1994 г. (в 2 ч.). М., 1995.
6. Armitage J.O. Early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010 Aug 12;363(7):653–62.
7. Hewitt M., Weiner S.L., Simone J.V. Childhood Cancer survivorship: improving care and quality of life: institute of Medicine. Washington DC: The National Academy Press;2003:20–36.
8. Bailliere's Clinical Haematology. Int Pract and Res. Hodgkin's Disease/ V. Diehl. London-Philadelphia-Sydney: Bailliere Tindal, 1996, p. 232.
9. Donaldson S.S., Link M.P. Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin disease. J Clin Oncology 1987;5:742–9.
10. Armitage J.O. Long-term toxicity of the treatment of Hodgkin's disease. Ann Oncol 1998;9(Suppl 5):133–6.
11. Swerdlov A.J., Barber J.A., Hudson G.V. et al. J Clin Oncol 2000;18(3):498–508.
12. Meistrich M.L., Vassilopoulou-Sellin R., Lipshultz L.I. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction. In: De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., eds. Cancer: principles and practice of oncology. ed. 7. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 2560–74.
13. Schrader M., Muller M., Straub B., Miller K. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. Reprod Toxicol 2001;15:611–7.
14. Myrehaug S., Pintilie M. et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. Blood 2010 Sep 30;116(13):2237–40. Epub 2010 Jul 1.
15. Нишлаг Э., Бере Г. и др. Андрология. М.: МИА, 2005. Стр. 35–39.
16. Нишлаг Э., Бере Г. и др. Андрология. М.: МИА, 2005. Стр. 48–49.
17. Muller H.L., Klinkhammer-Schalkie M. et al. Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood or adolescence. Eur J Pediatr 1996;155(9):763–9.
18. Thomson A.B., Critchley H.O., Kelnar C.J., Wallace W.H. (2002). Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 16:311–34.
19. Brougham M.F., Kelnar C.J., Sharpe R.M., Wallace W.H. Male fertility following childhood cancer: current concepts and future therapies. Asian J Androl 2003 Dec;5(4):325–37.
20. Sieniawski M., Reineke T., Nogova L.,

- Josting A., Pfister A., Diehl V., Engert A. Fertility in male patients with advanced HL treated with BEACOPP. *Blood* 2008 Jan 1;111(1):71–6.
21. Schwartz C.L., Hobbie W.L. et al. Survivors of Childhood And Adolescent Cancer, ed 2. Chapter 3, p. 17–34.
22. Vogel E.W., Nivard M.J. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. The subtlety of alkylating agents in reactions with biological macromolecules. *Mutat Res* 1994 Feb 1;305(1):13–32.
23. Vogel E.W., Barbin A., Nivard M.J., Bartsch H. Nucleophilic selectivity of alkylating agents and their hypermutability in *Drosophila* as predictors of carcinogenic potency in rodents. *Carcinogenesis* 1990 Dec;11(12):2211–7.
24. Ehrenberg L. Covalent binding of genotoxic agents to proteins and nucleic acids. *IARC Sci Pub* 1984;(59):107–14.
25. Angerer J., Ewers U., Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health* 2007 May;210(3–4):201–28.
26. Puschek E., Philip P.A., Jeyendran R.S. Male fertility preservation and cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2004 Apr;30(2):173–80.
27. Hamilton V.M., Norris C., Bunin N., Goldwein J.W., Bunin G.R., Lange B., Meadows A.T. 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.
28. Thomson A.B., Critchley H.O., Kelnar C.J., Wallace W.H. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:311–34.
29. Marmor D., Duyck F. Male reproductive potential after MOPP therapy for Hodgkin's Disease. *Andrologia* 1995;27:99–106.
30. Viviani S., Ragini G., Santoro A. et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur J Cancer* 1991;27:1389–92.
31. Bonadonna G., Santoro A., Viviani S., Lombardi G., Ragini G. Gonadal Damage in Hodgkin's disease for cancer chemotherapeutic regimens. *Arch Toxicol* 1984;1:140–5.
32. Tal R., Botchan A., Hauser R., Yegor L., Paz G., Yavevetz H. Follow-up sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod* 2000 Sep;15(9):1985–8.
33. Donaldson S.S., Hudson M.M., Lamborn K.R., Link M.P., Kun L., Billett A.L., Marcus K.C., Hurwitz C.A., Young J.A., Tarbell N.J., Weinstein H.J. VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3081–7.
34. Hansen P.V., Trykker H. et al. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol* 1990;18:117–25.
35. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917–31.
36. Kinsella T.J., Trivette G. et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7:718–24.
37. Howell S.J., Shalett S.M. Spermatogenesis After Cancer Treatment: Damage and Recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:12–7.
38. Hahn E.W., Ringold S.M., Nisce L. Aspermia and recovery of spermatogenesis in cancer patients following incidental gonadal irradiation during treatment: a progress report. *Radiology* 1976;119:223–5.
39. Kinsella T.J., Trivette G., Rowland J., Sorace R., Miller R., Fraass B. et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7:718–24.
40. Anserini P.C.S., Spinelli S., Costa M., Conte N., Copello F., Bacigalupo A.T. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:447–51.
41. Socie G., Salooja N. et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373–85.
42. Res U., Res P., Kastelic D., Stanovnik M., Kmetec A., Merlo A. Birth after treatment of a male with seminoma and azoospermia with cryopreserved-thawed testicular tissue. *Hum Reprod* 2000 Apr;15(4):861–4.
43. Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B. et al. Guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2005;48:703–11.
44. Perloff W.H. et al. Conception with human spermatozoa frozen by nitrogen vapor technic. *Fertility and Sterility* 1964;15:501–4.
45. David G. et al. The success of A.I.D. and semen characteristics: study of 1489 cycles and 192 ejaculates. *International Journal of Andrology* 1980;3:613–9.
46. Clarke G.N. et al. Artificial insemination and in-vitro fertilization using donor spermatozoa: a report on 15 years of experience. *Human Reproduction* 1997;12:722–6.
47. Leibo S.P. et al. Cryopreservation of human spermatozoa. In: Vayena E. et al., eds. Current practices and controversies in assisted reproduction. Geneva, World Health Organization, 2002, p. 152–65.
48. Keel B.A., Webster B.W. Semen cryopreservation methodology and results. In: Barratt C.L.R., Cooke I.D. (eds). Donor insemination. Cambridge University Press. Cambridge, 1993, p.71–96.
49. Watson P.F. Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. *Reproduction Fertility and Development* 1995;7:871–91.
50. Bagchi A., Woods E.J., Critser J.K. Cryopreservation and vitrification: recent advances in fertility preservation technologies. *Expert Rev Med Devices* 2008 May;5(3):359–70.
51. Sherman J.K. Cryopreservation of human semen. In: Keel B.A., Webster B.W., eds. CRC handbook of the laboratory diagnosis and treatment of infertility. Boca Raton, CRC Press: 229–259.
52. Vutyavanich T., Piromlertamorn W., Nunta S. Rapid freezing versus slow programmable freezing of human spermatozoa. Vol. 93, issue 6, p. 1921–8.
53. Zribi N., Feki Chakroun N., El Euch H. et al. Effects of cryopreservation on human sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil Steril* 2010 Jan;93(1):159–66.
54. O'Flaherty C., Hales B.F. Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or Hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertility and Sterility*, vol. 94, issue 4, p. 1374–9.
55. Van der Kaaij M.A., Heutte N. et al. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. *Haematologica* 2009 Dec;94(12):1691–7.
56. Kulkarni S.S., Sastry P.S. et al. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol* 1997 Aug;20(4):354–7. *Hum Reprod* 2004 Nov;19(11):2680.
57. Horne G., Atkinson A.D., Pease E.H. et al. Live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment: case report. *Hum Reprod* 2004 Jun;19(6):1448–9.
58. Woods E.J. et al. Fundamental cryobiology of reproductive cells and tissues. *Cryobiology* 2004;48:146–56.
59. Shin D., Lo K.C., Lipshultz L.I. Treatment options for the infertile male with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:48–50.
60. Feldschuh J. et al. Successful sperm storage for 28 years. *Fertility and Sterility* 2005;84:1017.
61. Horne G., Atkinson A.D., Pease E.H., Logue J.P., Brison D.R., Lieberman B.A. Live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment: case report. *Hum Reprod* 2004 Jun;19(6):1448–9.
62. Clarke G.N. et al. Recovery of human sperm motility and ability to interact with the human zona pellucida after more than 28 years of storage in liquid nitrogen. *Fertility and Sterility* 2006;86:721–2.
63. Agarwal A., Ranganathan P., Kattal N., Pasqualotto F., Hallak J., Khayal S., Mascha E. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril* 2004 Feb;81(2):342–8.
64. Saito K., Suzuki K., Iwasaki A., Yumura Y., Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005;104:521–4.
65. Schover L.R., Brey K., Lichtin A. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002;20:1880–9.
66. Reinmuth S., Liebeskind A.K., Wickmann L., Bockelbrink A., Keil T., Henze G., Borgmann A. Having children after surviving cancer in childhood or adolescence — results of a Berlin survey. *Klin Paediatr* 2008 May–Jun;220(3):159–65.
67. Schover L.R., Rybicki L.A., Martin B.A. Having children after cancer: a pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999;86:697–709.
68. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2007. С. 1120.