

**Винокуров Алексей Алексеевич**

**РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МУЖЧИН,  
ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА РАЗЛИЧНЫМИ ПРОТОКОЛАМИ  
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ**

**14.01.21 - «Гематология и переливание крови»**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва, 2016 г.**

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрий Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, доктор медицинских наук, профессор;

**Научный консультант:**

**Тарусин Дмитрий Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор.

**Официальные оппоненты:**

Рукавицын Олег Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра ФГКУ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко (Москва);

Голенков Анатолий Константинович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва).

**Ведущая организация:** НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.050.01 ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России [www.fnkc.ru](http://www.fnkc.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
Доктор медицинских наук, профессор

Чернов В.М.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей лимфоидной ткани. В настоящее время выделяют один пик заболеваемости, приходящийся на возраст 16–35 лет, с максимумом показателя заболеваемости в 25 лет [Волкова М.А., 2007, Vleyer A., 2006].

Создание и внедрение эффективных программ терапии за последние 20 лет существенно улучшили результаты лечения как у детей и подростков, так и у взрослых пациентов. Тем не менее, лечение продолжает оставаться токсичным и характеризуется развитием отсроченных побочных эффектов, основным, из которых является бесплодие [Viviani S., 1991, Bonadonna G., 1984]. Выраженность токсического воздействия на гонады и длительность гонадной дисфункции зависят от проводимого протокола противоопухолевой терапии [Puscheck E., 2004].

В литературе описана гонадотоксичность множества протоколов терапии, большинство которых не используются в настоящее время (MOPP, MOPP + ABVD и пр). При этом информации о гонадотоксичности современных противоопухолевых протоколов терапии недостаточно. Применяемый в последние годы противоопухолевый протокол BEACOPP имеет ряд модификаций: BEACOPP – 21, (базовый); BEACOPP-2 (усиленный) и BEACOPP-14. Изучение гонадотоксичности BEACOPP-21 и BEACOPP-2, показало распространенность бесплодия у 80-100% излеченных мужчин [Sieniawski M., 2008], тогда как данные о гонадотоксичности BEACOPP-14 отсутствуют.

Не меньший интерес вызывает распространенность эндокринных нарушений у излеченных пациентов, их продолжительность и влияние на качество их жизни. Согласно литературным данным, после терапии по протоколу BEACOPP-21 увеличение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона было обнаружено у 93% и 21% пациентов, а снижение тестостерона у 57% мужчин [Sieniawski M., 2008].

Учитывая возраст большинства заболевших и курбельность ЛХ, а так же распространенность репродуктивных и эндокринных нарушений, индуцированных противоопухолевой терапией, изучение проблемы гонадотоксичности и ассоциированных с ней нарушений является актуальной проблемой, решение которой позволит улучшить качество жизни излеченных пациентов.

**Цель исследования** - определить влияние различных протоколов комбинированной химиолучевой терапии ЛХ на мужскую репродуктивную функцию.

### Задачи исследования

1. Оценить показатели сперматогенеза у пациентов с ЛХ до и после лечения.

2. Проанализировать частоту и продолжительность бесплодия, индуцированного противоопухолевой терапией протоколами: BEACOPP-14, BEACOPP-esc, MOPP+ABVD, ABVD.

3. Охарактеризовать влияние противоопухолевых протоколов: BEACOPP-14, BEACOPP-esc, MOPP+ABVD, ABVD на показатели сперматогенеза излеченных мужчин.

4. Изучить влияние противоопухолевых протоколов терапии (BEACOPP-14, BEACOPP-esc, MOPP+ABVD, ABVD) на секрецию половых гормонов (ЛГ, ФСГ и тестостерона) после лечения.

5. Проанализировать факторы риска возникновения азооспермии у пациентов с ЛХ, получивших ПХТ по протоколам: BEACOPP-14, BEACOPP-esc, MOPP+ABVD, ABVD.

6. Оценить частоту естественных зачатий и рождений детей у излеченных от ЛХ пациентов.

### **Научная новизна исследования**

Выявлено негативное влияние лимфомы Ходжкина на сперматогенез до противоопухолевого лечения у 62% мужчин.

Показана частота бесплодия, после первой линии терапии лимфомы Ходжкина: BEACOPP-14 (43%), BEACOPP-esc (57%), MOPP + ABVD (40%). Определены противоопухолевые протоколы с наименьшим влиянием на мужскую репродуктивную функцию: ABVD (0%).

Показана распространенность нарушений сперматогенеза у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина (63%).

Определена распространенность эндокринных отклонений (75%), в т.ч. гипотестостеронемии (39%) у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина.

### **Практическая значимость**

Благодаря проведенному исследованию осуществлен комплексный анализ репродуктивных и эндокринных нарушений, возникающих у мужчин, излеченных от ЛХ, показана распространенность бесплодия (37%).

В результате исследования выявлены отклонения сперматогенеза (единичные и множественные) у пациентов, получавших терапию схемами: BEACOPP-14 (58%), BEACOPP-esc (67%), MOPP + ABVD (89%), ABVD (28%).

Исследование половых гормонов (ЛГ, ФСГ, Тс) позволило определить характерные отклонения эндокринной регуляции у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина (повышение концентрации ФСГ, снижение Тс).

Показано, что у пациентов с азооспермией выявлено статистически значимое снижение концентрации тестостерона и увеличение уровня ЛГ и ФСГ ( $p < 0,05$ ).

На основании полученных данных, обозначена необходимость диагностики и коррекции репродуктивных и эндокринных нарушений, у излеченных от лимфомы Ходжкина пациентов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Течение опухолевого процесса у пациентов с лимфомой Ходжкина оказывает влияние на сперматогенез до начала противоопухолевого лечения. Выявлено снижение показателей сперматогенеза, по сравнению с контрольной группой пациентов. Причины выявленных нарушений требуют изучения.
2. Терапия лимфомы Ходжкина, оказывает значительное влияние на сперматогенез у излеченных пациентов. Установлено, что индуцированное химиотерапией бесплодие часто является необратимым. Возобновление сперматогенеза, после полихимиотерапии сопряжено с отклонениями, способными снижать способность сперматозоидов к оплодотворению.
3. Частота нарушений сперматогенеза зависит от используемых противоопухолевых схем первой линии терапии, что следует учитывать при выборе схемы лечения пациентов репродуктивного возраста.
4. Комплексное исследование эндокринной регуляции сперматогенеза у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина, выявило изменения секреции исследуемых гормонов (снижение секреции Тс, увеличение секреции ФСГ).
5. Излеченные от лимфомы Ходжкина пациенты, в связи с необратимой утратой или нарушением репродуктивной функции нуждаются в использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ).

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты проведенной работы внедрены в клиническую практику Федерального государственного бюджетного учреждения «Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ.

### **Апробация диссертации**

Основные результаты проведенной работы изложены и обсуждены в виде устного доклада на Первой научно-практической конференции «Рак и Репродукция» в 2011г. (Москва); представлены в постерной сессии на 8-м международном симпозиуме Европейской гематологической ассоциации, посвященной лимфоме Ходжкина в 2010 г. (Кельн); представлены в виде тезисов на 16-м конгрессе Европейской гематологической ассоциации в 2011 г. (Лондон).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 6 работ в отечественных изданиях, включая 4 оригинальные статьи в журналах, рекомендованных в перечне ВАК.

### **Личное участие диссертанта**

Соискатель овладел всеми методами диагностики и лечения ЛХ, лабораторными и инструментальными методами диагностики репродуктивных нарушений, использованными при выполнении диссертационной работы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа содержит следующие разделы: введение (включающее актуальность проблемы, цели, задачи, научную новизну, практическую значимость, внедрение результатов работы в практику), обзор литературы, клинический материал и методы исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, заключение и список использованной литературы. Объем работы составляет 132 страницы машинописного текста. Рукопись проиллюстрирована 22 рисунками, 19 таблицами, 1 схемой и содержит 2 приложения. Список литературы содержит 249 ссылок, в том числе 15 на русском и 234 на иностранных языках.

Работа выполнена в отделе оптимизации лечения онкологических заболеваний у детей (зав. отделом – д.м.н. С.Р. Варфоломеева) ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (директор центра – академик РАН, д.м.н., проф. А.Г. Румянцев), на клинической базе Научно-практического центра детской андрологии Департамента здравоохранения г. Москвы (руководитель проф. д.м.н. Д.И. Тарусин).

Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие с обязательным разрешением на обработку персональных данных в научных целях.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Клинический материал и методы исследования**

За период с 2008 по 2015 гг. в Научно-практическом центре детской и подростковой андрологии 131 ДГП ДЗ г. Москвы (руководитель профессор Д.И. Тарусин) были обследованы 63 пациента, получившие противоопухолевое лечение в период с 1996 по 2011 гг. на базе отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ (руководитель отделения 1990–2002 гг. профессор А.В. Пивник; с 2002 г. по настоящее время к.м.н. С.К. Кравченко).

### ***Пациенты, включенные в исследование***

Медиана наблюдения за пациентами составила 26 мес (1–180 мес); медиана возраста пациентов к началу лечения — 22 года (14–35 лет); медиана возраста при обследо-

нии — 27 лет (19–37 лет) (табл. 1). Прочие характеристики пациентов указаны в таблице 2. Общий вид проведенного исследования показан на рис. 1.

**Таблица 1.** Возрастные характеристики и длительность наблюдения за обследованными группами пациентов

Обследуемые группы / Оцениваемый параметр	Обследованные пациенты	ABVD	BEACOPP-14	MOPP + ABVD	BEACOPP-esc
Возраст к началу терапии (лет), мед./разброс	22/ 14-35	20/ 14 — 29	23/ 18 — 35	19/ 16 — 34	25/ 17 — 28
Возраст при обследовании (лет), мед./разброс	27/ 19-37	27/ 21 — 33	25/ 19 — 35	31/ 19 — 35	31/ 19 — 37
Длительность наблюдения за группой (мес.), мед./Разброс	25/ 1-180	72/ 1 — 104	10/ 1 — 40	124/ 95 — 180	27/ 5 — 135



**Рисунок 1.** Протокол обследования пациентов с результатами наблюдения

Для стадирования ЛХ применялась классификация Ann-Arbor. Стадии II А-В и III А-В были установлены в равных соотношениях: 22 (35%) и 22 (35%); IV А-В стадия установлена у 18 (29%), I А-В стадия у 1 (1%) из 63 вошедших в исследование мужчин. Среди гистологических типов ЛХ определено преобладание нодулярного склероза – 52 (82%) из 63 пациентов. Смешанноклеточный вариант и лимфоидное истощение установлено у 6 (10%) и 5 (8%) из 63 человек включенных в исследование.

В период обследования не состояли в браке 33 (52%) и не имели рожденных детей 52 (82%) из 63 включенных в исследование мужчин. По данным опроса лишь 24 (38%) из 63 пациентов после окончания лечения были информированы о возможных репродуктивных нарушениях и направлены к профильным специалистам.

#### ***Критерии включения в исследование***

- 1) ремиссия ЛХ, достигнутая после первой линии терапии;
- 2) ремиссия ко времени обследования;
- 3) стандартные протоколы первой линии химиотерапии ЛХ и лучевой терапии;
- 4) отсутствие инфекционных заболеваний, таких как: ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В или С;
- 5) добровольное информированное согласие на обработку медицинских и личных данных.

#### ***Пациенты группы сравнения***

Для сравнения показателей сперматогенеза пациентов до терапии ЛХ со здоровой популяцией была сформирована контрольная группа из 21 мужчины с доказанной фертильностью.

#### ***Критерии включения в контрольную группу***

Критериями включения в контрольную группу явились: отсутствие инфекционных заболеваний (ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В или С); отсутствие травм и хирургических вмешательств на паховой области; отсутствие в анамнезе противоопухолевой или гормональной терапии; наличие не менее 1 родного ребенка.

#### ***Методы исследования***

В соответствии с полученными блоками терапии обследованные пациенты были разделены на четыре группы: 1-я — АВВД, 2-я — ВЕАСОРР-14, 3-я — МОРР+АВВД, 4-я — ВЕАСОРР-esc) и подгруппам: подгруппа А (Sp+) — *наличие сперматогенеза*, подгруппа В (Sp-) — *отсутствие сперматогенеза*.

До начала противоопухолевого лечения КС была проведена 58 (92%) из 63 пациентов, включенных в исследование. Если же этого не происходило, в исследовании учитывались результаты обследований пациентов, у которых до лечения уже были родные дети (фертильные мужчины), либо возникали беременности у партнерш 5 (8%) из 63.

Данные анамнеза формировались на основании документации лечебного учреждения, проводившего терапию, а также с помощью анкетирования.

Некоторые пациенты после окончания химиотерапии отказались от проведения обследования. Отказ был обусловлен рождением ребенка, доказанным фактом наступления беременности, либо проведенной ранее оценкой фертильности. Отказавшиеся были вклю-

ченны в исследование и отнесены к подгруппе пациентов, условно восстановивших нормальный сперматогенез [подгруппа А (Sp+)].

**Таблица 2.** Общие характеристики обследованных пациентов

Характеристики пациентов, абс.(%)		Обследованные пациенты	Протоколы лечения			
			ABVD	BEACOPP-14	MOPP + ABVD	BEACOPP-esc
Число пациентов		63 (100)	11 (100)	30 (100)	15 (100)	7 (100)
Число курсов ПХТ		–	5,5 (4–8)	6,3 (4–8)	6,1 (5–8)	6,6 (6–8)
Стадия опухоли	I	1 (1)	1 (9)	0	0	0
	II	22 (35)	7 (64)	6 (20)	6 (40)	3 (43)
	III	22 (35)	2 (18)	13 (43)	6 (40)	1 (12)
	IV	18 (29)	1 (9)	11 (37)	3 (20)	3 (43)
В-симптомы		41 (65)	5 (46)	20 (67)	11 (73)	5 (71)
Гистологический тип опухоли	Нод./скл.	54 (86)	8 (72)	27 (90)	14 (93)	5 (71)
	Смеш./кл.	7 (11)	2 (18)	2 (6)	1 (7)	2 (29)
	Лимф./истоц.	2 (3)	1 (10)	1 (4)	0	0
Лучевая терапия		56 (89)	11 (100)	23 (77)	15 (100)	7 (100)
Облуч. остат. очага в пах-подвзд. обл.		6 (10)	0	2 (6)	3 (20)	1 (14)

### ***Исследование эякулята***

Подготовку к выполнению спермограммы, получение и анализ эякулята осуществляли в соответствии с критериями ВОЗ 4-го издания.

Изменения в спермограмме с отклонением по одному из исследуемых параметров (объем, концентрация или пр.) трактовали как изолированные нарушения сперматогенеза, по двум и более — как сочетанные нарушения сперматогенеза. При отсутствии сперматозоидов эякулят центрифугировали в течение 15 мин на скорости 1500 об./мин с последующей микроскопией осадка. Выявление единичных сперматозоидов трактовали как восстановление сперматогенеза.

При ретроспективном анализе данных сторонних лабораторий учитывались следующие параметры: объем эякулята, концентрация сперматозоидов, суммарная подвижность сперматозоидов категорий А и В, линейная подвижность сперматозоидов категории А.

### ***Исследование половых гормонов***

Сбор образцов крови проводили в соответствии с общими правилами подготовки к лабораторным исследованиям половых гормонов и с тщательным соблюдением преаналитического этапа подготовки. Количественную оценку содержания гормонов осуществляли

методом иммуноферментного анализа на базе клинико-диагностической лаборатории «ФГУ Эндокринологический научный центр РАМН» (зав. А.В. Ильин).

Накануне исследования пациентов информировали о необходимости избегания физических нагрузок, физиотерапевтических процедур, половых сношений, приема лекарственных препаратов и алкоголя. Непосредственно перед взятием образцов крови пациенты не испытывали физических нагрузок и стрессов, находясь в спокойном состоянии. Сбор крови для исследования проводили в утренние часы с 8:00 до 11:00, строго натощак. Полученные образцы центрифугировали в вакуумных пробирках с гелем-разделителем и активатором свертывания, затем в транспортном контейнере доставляли в лабораторию. Полученные результаты трактовали в соответствии с референсными значениями, указанными лабораторией, проводившей исследование: ЛГ — 2,2–11,1 Ед/л, ФСГ — 1,6–9,7 Ед/л и Тс — 11,0–33,5 нмоль/л.

#### ***Статистическая обработка полученных результатов***

Статистический анализ выполняли с помощью программы STATISTICA 8.0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали  $\leq 0,05$ .

Проверка нормальности распределения вероятности количественных признаков с помощью критерия Колмогорова и критерия Шапиро–Уилка показала, что более 80% всех количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения. Поэтому для сравнения основных параметров групп были использованы непараметрические методы. Учитывая малую выборку пациентов, получавших протоколы BEACOPP-esc и ABVD, для описания результатов применяли дескриптивную статистику. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производили оценку средних, медианы, интерквартильного размаха. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводили с использованием анализа парных таблиц сопряженности с помощью критерия Хи-квадрат.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### ***Результаты исследования сперматогенеза***

До начала противоопухолевого лечения исследование сперматогенеза было проведено у 33% (21 из 63) мужчин; медиана возраста пациентов к началу исследования — 22 года (17–35 лет), в группе сравнения медиана возраста — 32 года (27–35 лет). Инициальные нарушения сперматогенеза были выявлены у 62% (13 из 21) пациента, что не противоречит данным van der Kaaij M. A. и G. Bahadur.

Дополнительные характеристики обследованных пациентов отражены в табл. 3 и 4; сравнительные показатели сперматогенеза до лечения и пациентов контрольной группы отражены в таб. 5.

**Таблица 3.** Возрастные характеристики и длительность наблюдения за обследованными группами пациентов, восстановившими и не восстановившими сперматогенез

Группа	Под-группа	Характеристики пациентов		
		Возраст к началу терапии, лет, медиана/разброс*	Возраст при обследовании, лет, медиана/разброс*	Длительность набл. за группой, мес, медиана/разброс*
Обследованные пациенты	Sp+	22 (14–35)	27 (19–36)	28 (1–156)
	Sp–	21 (16–33)	26 (19–37)	22 (1–180)
ABVD	Sp+	20 (14–29)	27 (21–33)	72 (1–104)
	Sp–	0	0	0
BEACOPP-14	Sp+	23 (18–35)	26 (19–35)	12 (1–40)
	Sp–	24 (18–33)	24 (20–35)	9 (1–29)
MOPP + ABVD	Sp+	19 (17–24)	32 (27–36)	124 (95–156)
	Sp–	19 (16–21)	30 (29–32)	126 (102–180)
BEACOPP-esc	Sp+	27 (25–28)	33 (31–35)	95 (27–95)
	Sp–	20 (17–25)	21 (19–37)	20 (5–135)

\*  $p < 0,05$  при всех вариантах сравнения (метод Мана–Уитни)

Таблица 4. Характеристики пациентов, восстановивших и не восстановивших сперматогенез

Группа		Обследованные пациенты, абс.(%)		Протоколы лечения							
				ABVD, абс.(%)		BEACOPP-14, абс.(%)		MOPP + ABVD, абс.(%)		BEACOPP- esc, абс.(%)	
Подгруппа		Sp+	Sp–	Sp+	Sp–	Sp+	Sp–	Sp+	Sp–	Sp+	Sp–
<b>Число пациентов в подгруппе</b>		40 (63)	23 (37)	11 (100)	0	17 (57)	13 (43)	9 (60)	6 (40)	3 (43)	4 (57)
<b>Число курсов химиотерапии</b>		–	–	6 (4–8)	0	6 (4–8)	6 (6–8)	6 (6–7)	6 (6–8)	7 (6–8)	7 (6–8)
<b>Стадии заболевания</b>	<b>I</b>	1 (1)	0	1 (9)	0	–	–	–	–	–	–
	<b>II</b>	18 (29)	4 (6)	7 (64)	0	5 (17)	1 (3)	4 (27)	2 (13)	2 (29)	1 (14)
	<b>III</b>	13 (21)	9 (14)	2 (18)	0	7 (23)	6 (20)	4 (27)	2 (13)	–	1 (14)
	<b>IV</b>	8 (13)	10 (16)	1 (9)	0	5 (17)	6 (20)	1 (7)	2 (14)	1 (14)	2 (29)
<b>В-симптомы</b>		27 (43)	14 (22)	5 (46)	0	14 (47)	6 (53)	6 (40)	5 (60)	2 (29)	3 (43)
<b>Гист. тип опухоли</b>	<b>Нод./скл</b>	22 (35)	21 (33)	8 (72)	0	15 (50)	12 (41)	8 (53)	6 (40)	2 (29)	3 (43)
	<b>Смеш/кл</b>	3 (11)	2 (3)	2 (18)	0	1 (3)	1 (3)	1 (7)	–	1 (14)	1 (14)
	<b>Лимф. истощение</b>	2 (3)	–	1 (10)	0	1 (3)	–	–	–	–	–
<b>Лучевая терапия</b>		38 (60)	18 (29)	11 (100)	0	15 (50)	8 (27)	6 (40)	3 (60)	3 (43)	4 (57)
<b>Облуч. остат. очага в пах-подвзд. обл.</b>		3 (5)	3 (5)	–	0	1 (6)	1 (6)	1 (7)	2 (14)	1 (14)	0

**Таблица 5.** Сравнительные показатели сперматогенеза у пациентов до лечения лимфомы Ходжкина и мужчин контрольной группы

Параметр оценки	Норма	Группа сравнения, медиана (разброс)	Пациенты с ЛХ, медиана (разброс)	<i>p</i>
Объем эякулята, мл	$\geq 2$	4 (2,0–10,3)	2,5 (1,0–5,5)	0,015
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$\geq 20$	85 (21–216)	35 (0,1–370)	0,002
Подвижность сперматозоидов категорий А + В (%)	$\geq 50$	71 (42–88)	58 (9–89)	0,001
Подвижность сперматозоидов категории А (%)	$\geq 25$	46 (7–70)	24 (3–87)	0,017

*Сравнение групп произведено с помощью непараметрического метода Манна–Уитни*

Излеченные пациенты были распределены по четырем основным группам в соответствии с полученным лечением (1-я — АВВД, 2-я — ВЕАСОРР-14, 3-я — МОРР+АВВД, 4-я — ВЕАСОРР-esc) и подгруппам: подгруппа А (Sp+) — *наличие сперматогенеза*, подгруппа В (Sp–) — *отсутствие сперматогенеза*.

После окончания терапии исследование сперматогенеза было проведено у 87% (55 из 63) пациентов, 13% (8 из 63) пациентов отказались от обследования по причине естественного зачатия и рождения здорового ребенка (по данным анкетирования). Учитывая восстановление сперматогенеза, приведшее к естественному оплодотворению, указанные мужчины были условно отнесены к подгруппе А как пациенты с нормальным сперматогенезом. Медиана продолжительности наблюдения от окончания лечения до обследования составила 25 мес (1–180 мес).

В подгруппу А (*наличие сперматогенеза*) были включены 40 из 63 мужчин (32 обследованных и 8 отказавшихся от обследования по причине рождения здоровых детей), что составило 63%, от общего числа обследованных.

Медиана возраста пациентов к моменту обследования составила 22 года (14–35 лет), медиана продолжительности наблюдения за пациентами от окончания лечения до обследования (медиана выявления сперматогенеза) составила 28 мес (1–156 мес). Нормальные показатели сперматогенеза были выявлены у 37% (15 из 40); нарушения сперматогенеза — у 63% (25 из 40), из которых: изолированные — 36% (9 из 25), сочетанные — 64% (16 из 25), табл. 6, 7.

**Таблица 6.** Показатели сперматогенеза после лечения в обследованных группах пациентов

Тип отклонений	Обследуемые группы	Обследованные пациенты	Протокол лечения			
			ABVD	BEACOPP-14	MOPP + ABVD	BEACOPP-esc
Норма, абс.(%)		15 (37)	8 (72)	5 (42)	1 (11)	1 (33)
Патология, абс.(%)		25 (63)	3 (28)	12 (58)	8 (89)	2 (67)

**Таблица 7.** Соотношения нарушений при патологии сперматогенеза

Тип отклонений	Обследуемые группы	Обследованные пациенты	Протокол лечения			
			ABVD	BEACOPP-14	MOPP + ABVD	BEACOPP-esc
Изолированные, абс.(%)		9 (36)	2(67)	3 (25)	4 (37)	0
Сочетанные, абс.(%)		16 (64)	1 (33)	9 (75)	5 (63)	2 (100)

Динамика изменений показателей сперматогенеза до и после лечения представлена в табл. 8. Сравнительный анализ показателей концентрации и подвижности сперматозоидов у обследованных пациентов до и после лечения выявил существенное снижение оцениваемых параметров по сравнению с исходными значениями ( $p=0,04$  и  $p<0,001$ , соответственно), тогда как объем эякулята статистически значимо не изменялся ( $p=0,8$ ).

**Таблица 8.** Сравнительные характеристики сперматогенеза у пациентов до и после лечения

Параметр оценки	Норма	До лечения, медиана (разброс)	После лечения, медиана (разброс)	P
Объем эякулята, мл	$\geq 2$	2,5 (1,0–5,5)	2,5 (1,5–3,5)	0,8
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$\geq 20$	35 (0,1–370)	4 (0–250)	0,04
Подвижность сперматозоидов категорий А + В (%)	$\geq 50$	58 (9–89)	15 (0–79)	$<0,001$
Подвижность сперматозоидов категории А (%)	$\geq 25$	24 (3–87)	2 (0–28)	$<0,001$

*Статистический анализ проведен методом Вальда–Вольфовица*

С использованием метода корреляции Спирмена была проанализирована связь возникновения азооспермии со следующими параметрами: стадией болезни, наличием В-симптомов, гистологическим типом опухоли и возрастом пациентов к началу терапии. Была выявлена связь стадии болезни с возникновением азооспермии после лечения ( $p<0,05$ ), тогда как В-симптомы, возраст пациентов, гистологический тип опухоли существенного влияния на риск возникновения азооспермии не оказывали.

В подгруппу В (отсутствие сперматогенеза) были включены 23 пациента из 63 (37%), из которых были обследованы 100%. Медиана возраста к моменту обследования составила 26 лет (19–37 лет), медиана продолжительности наблюдения от окончания лечения до обследования у пациентов с азооспермией составила 22 мес (1–180 мес). Частота встречаемости азооспермии, у излеченных пациентов составила 36% (23 из 63), см. табл. 9.

**Таблица 9.** Частота азооспермии после лечения

Обследуемые группы Сперматогенез	Обследованные пациенты	Протокол лечения			
		ABVD	BEACOPP-14	MOPP + ABVD	BEACOPP-esc
Sp (+), абс.(%)	40 (64)	11 (100)	17 (57)	9 (60)	3 (43)
Sp (-), абс.(%)	23 (36)	0	13 (43)	6 (40)	4 (57)

**Результаты исследования половых гормонов после лечения**

Оценку показателей половых гормонов (ЛГ, ФСГ, тестостерон) до противоопухолевого лечения не проводили. После лечения показатели половых гормонов исследованы у 78% (49 из 63) пациентов ( $p=0,03$ ). Нормальные показатели выявлены у 25% (12 из 49); отклонения от нормы выявлены у 75% (37 из 49), из которых: изолированные — 73% (27 из 37), сочетанные — 27% (10 из 37).

Снижение концентрации тестостерона выявили у 39% (19 из 49), из которых: изолированное снижение у 9, сочетанное — у 10 мужчин.

Распределение отклонений по группам и подгруппам показано в табл. 10, 11.

**Таблица 10.** Встречаемость нарушений показателей половых гормонов в группах

Исследуемые группы Характеристика параметра	Общее количество обследованных	Протокол терапии			
		ABVD	BEACOPP-14	MOPP + ABVD	BEACOPP-esc
Отклонения от нормы	37 (75)	4 (100)	22 (76)	8 (73)	3 (60)
Норма	12 (25)	0	7 (24)	3 (27)	2 (40)

Таблица 11. Распределение нарушений показателей половых гормонов в подгруппах

Исследуемые подгруппы  Характеристика параметра	Общее количество обследованных		Протокол лечения							
			ABVD		BEACOPP-14		MOPP + ABVD		BEACOPP-esc	
	Sp+	Sp-	Sp+	Sp-	Sp+	Sp-	Sp+	Sp-	Sp+	Sp-
Изолированные нарушения, чел. (%)	16 (43)	11 (30)	4 (100)	0	8 (36)	8 (36)	3 (38)	1 (12)	1 (25)	2 (75)
Сочетанные нарушения, чел. (%)	4 (11)	6 (16)	0	0	2 (10)	4 (18)	2 (25)	2 (25)	0	0

Азооспермия в сочетании со снижением уровня тестостерона выявлена у 42% (8 из 19) пациентов. У 91% (21 из 23) пациентов с возникшей азооспермией исследованы показатели половых гормонов. Превышение верхней границы уровня ФСГ ( $>9,7$  Ед/л) наблюдали у 67% (14 из 21), норма — у 33% (7 из 21).

У пациентов с азооспермией выявлено статистически значимое снижение концентрации тестостерона ( $p=0,03$ ) на фоне статистически значимого увеличения уровня ЛГ ( $p=0,002$ ) и ФСГ ( $p=0,008$ ).

Сравнительные показатели уровней гормонов и методы анализа обследованных пациентов отражены на рис. 2, 3, 4.

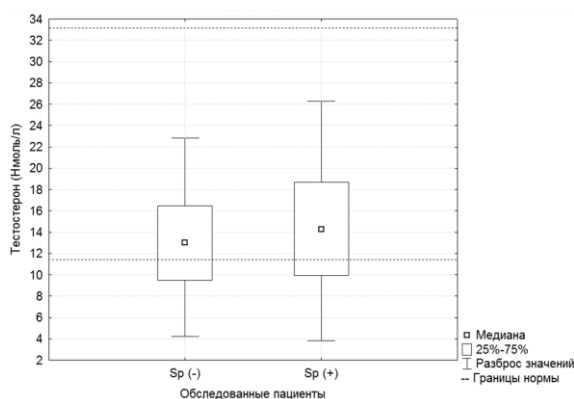
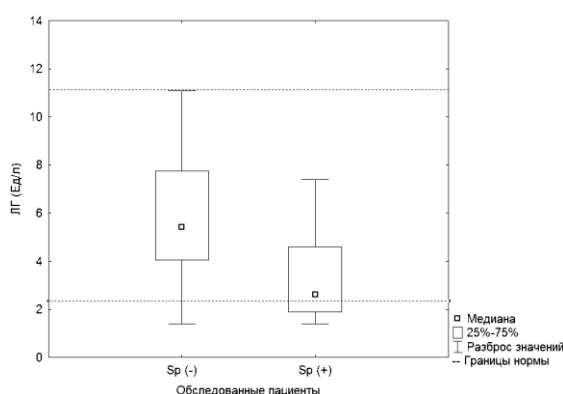
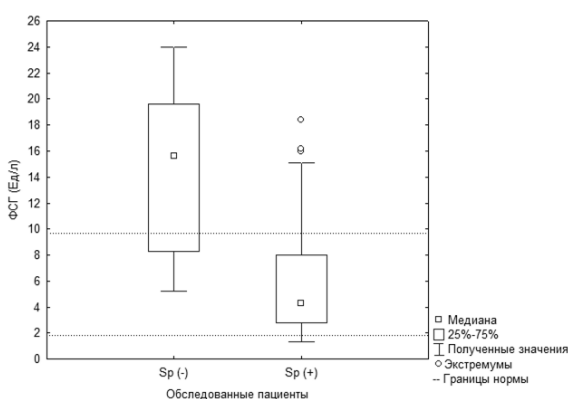


Рисунок 2. Показатели уровней тестостерона у излеченных пациентов, восстановивших сперматогенез (Sp+) и не восстановивших сперматогенез (Sp-),  $p < 0,05$  при всех вариантах сравнения



**Рисунок 3.** Показатели уровней лютеинизирующего гормона у излеченных пациентов, восстановивших сперматогенез (Sp+) и не восстановивших сперматогенез (Sp-),  $p < 0,05$  при всех вариантах сравнения



**Рисунок 4.** Показатели уровней фолликулостимулирующего гормона у излеченных пациентов, восстановивших сперматогенез (Sp+) и не восстановивших сперматогенез (Sp-),  $p < 0,05$  при всех вариантах сравнения

Сравнительный анализ влияния противоопухолевых протоколов (BEACOPP-14, MOFP + ABVD, BEACOPP-esc) на секрецию Тс, ЛГ и ФСГ у излеченных пациентов не выявил статистически значимых различий (тестостерон ( $p = 0,6$ ), ЛГ ( $p = 0,9$ ) и ФСГ ( $p = 0,1$ ); (медианный тест)).

#### ***Беременности и рождение детей***

До лечения 16% (10 из 63) мужчин были биологическими отцами 12 здоровых детей. После окончания лечения 19% (12 из 63) мужчин стали отцами 16 здоровых детей, 81% (13 из 16) из которых были зачаты естественным путем и 19% (3 из 16), с помощью ВРТ (ЭКО). Максимальное число естественных зачатий (5 детей) с последующим рождением ребенка было у пациентов, получавших противоопухолевый протокол ABVD.

#### **1-я группа (ABVD)**

#### ***Результаты исследования сперматогенеза до и после лечения***

До лечения показатели сперматогенеза исследовали у 36% (4 из 11) пациентов. Инициальные нарушения (изменения объема, подвижности или концентрации сперматозоидов) выявлены у 2 мужчин. После лечения у одного из пациентов с исходными нарушениями сперматогенеза наблюдалось возвращение показателей к норме.

Среди пациентов, получавших протокол ABVD, азооспермии, индуцированной противоопухолевой терапией, зафиксировано не было (см. табл. 9); 5 пациентов отказались от обследования по причине рождения здоровых детей и были условно отнесены к подгруппе А (с нормальным сперматогенезом).

В подгруппе А (наличие сперматогенеза) (n = 11) медиана возраста к моменту обследования составила 27 лет (21–33 года); медиана продолжительности наблюдения от окончания лечения до обследования составила 72 мес (1–104 мес); показатели сперматогенеза после лечения исследованы у 36% (4 из 11) пациентов; 5 пациентов отказались по причине рождения здоровых детей.

Сперматогенез в первый месяц после окончания лечения наблюдали у 45% (5 из 11) обследованных мужчин. Показатели, соответствующие норме, выявлены у 72% (8 из 11) пациентов; нарушения сперматогенеза у 28% (3 из 11) (см. табл. 6). Соотношение нарушений при патологии сперматогенеза составили: изолированные — 67% (2 из 3), сочетанные — 33% (1 из 3) пациентов (см. табл. 7).

#### ***Результаты исследования половых гормонов после лечения***

Исследование уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона проведено у 36% (4 из 11) пациентов. Норма не определена (см. табл. 10). У всех обследованных выявлены изолированные нарушения.

#### ***Беременности и рождение детей***

После окончания лечения 5 излеченных мужчин стали отцами 5 здоровых детей, зачатых естественным путем, 2 беременности возникли через 1 мес после химиотерапии.

#### **2-я группа (BEACOPP-14)**

##### ***Результаты исследования сперматогенеза до и после лечения***

До лечения показатели сперматогенеза исследовали у 43% (13 из 30) пациентов; медиана возраста пациентов при обследовании — 26 лет (22–35 лет). Инициальные нарушения (изменение объема, подвижности или концентрации сперматозоидов) выявлены у 69% (9 из 13) пациентов. После лечения у 67% (6 из 9) пациентов с инициальными нарушениями сперматогенеза возникла азооспермия, медиана продолжительности наблюдения от окончания лечения до обследования у пациентов с азооспермией составила 4 мес (3–29 мес).

Показатели сперматогенеза после лечения были исследованы у 93% (28 из 30) пациентов, 2 пациента отказались от обследования, по причине рождения здоровых детей и были условно отнесены к подгруппе (Sp+). Азооспермия была зафиксирована у 43% (13 из 30) пациентов (см. табл. 9).

В подгруппе А (наличие сперматогенеза) (n=17) медиана возраста к моменту обследования составила 26 лет (19–35 лет); медиана выявления сперматогенеза после лечения — 12 мес (1–29 мес); показатели сперматогенеза исследовали у 88% (15 из 17), (см. табл. 4); 2 пациента отказались от обследования по причине рождения здоровых детей. Нормальные показатели сперматогенеза наблюдали у 29% (5 из 17); нарушения сперматогенеза у 71% (12 из 17) (см. табл. 6).

Соотношения нарушений при патологии сперматогенеза составили: изолированные — 25% (3 из 12), сочетанные у 75% (9 из 12), (см. табл. 7).

Наличие сперматогенеза в первый месяц после окончания лечения наблюдали у 23% (4 из 17) мужчин.

В подгруппе В (отсутствие сперматогенеза) (n=13) были обследованы 13 пациентов, отказов от обследований не было. Медиана возраста пациентов к моменту обследования составила 23 года (18–33 года); медиана продолжительности наблюдения от окончания лечения до обследования у пациентов с азооспермией составила 9 мес (1–29 мес). Спонтанное восстановление сперматогенеза через 14 мес после окончания лечения наблюдали у 1 пациента.

В процессе статистического анализа было выяснено, что частота развития азооспермии не зависела от числа полученных курсов ПХТ ( $p=0,65$ ) и возраста заболевших ( $p=0,65$ ). Характеристики обследованных пациентов и число курсов химиотерапии отражены в табл. 2.

При анализе концентрации и подвижности сперматозоидов у излеченных пациентов выявлено статистически значимое уменьшение оцениваемых параметров, тогда как объем эякулята существенно не изменялся. Сравнительные показатели сперматогенеза во 2-й группе (BEACOPP-14) указаны в табл. 12.

**Таблица 12.** Сравнительные показатели сперматогенеза во 2-й группе BEACOPP-14

Параметр оценки	Норма	До лечения, медиана (разброс)	После лечения, медиана (разброс)	P
Объем эякулята, мл	$\geq 2$	2,4 (1–5)	3,0 (1,5–3,5)	0,77
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$\geq 20$	36 (0,8–100)	0,2 (0–150)	0,04
Подвижность сперматозоидов категорий А + В, %	$\geq 50$	58 (12–89)	15 (0–79)	0,04
Подвижность сперматозоидов категории А, %	$\geq 25$	22 (3–87)	1 (0–28)	0,04

*Статистический анализ проведен методом Вальда–Вольфовица.*

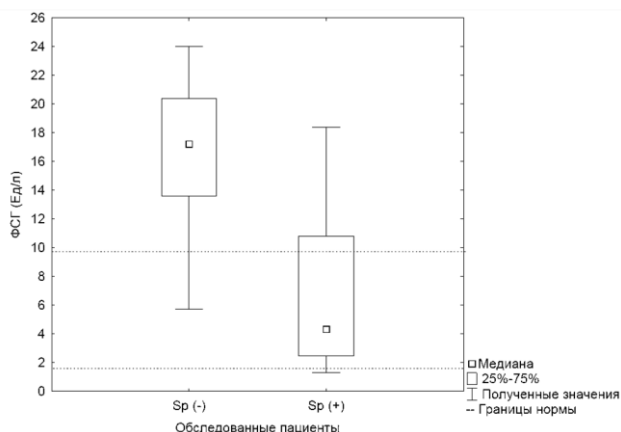
### **Результаты исследования половых гормонов после лечения**

Исследование уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона проведено у 97% (29 из 30) пациентов. Нормальные показатели выявлены у 24% (7 из 29) (см. табл. 17). Отклонения от нормы выявлены у 76% (22 из 29); из которых изолированные — 72% (16 из 22), сочетанные — 28% (6 из 22).

Снижение тестостерона выявили у 50% (11 из 22), из которых: изолированное снижение у 5, сочетанное — у 6 мужчин.

В подгруппе А (наличие сперматогенеза) уровни половых гормонов исследовали у 94% (16 из 17) (см. табл. 11).

При сравнительном анализе уровней тестостерона, ЛГ и ФСГ в подгруппах А (Sp+) и В (Sp-) было выявлено статистически значимое повышение ФСГ у пациентов с азооспермией (рис. 5), тогда как уровни тестостерона и ЛГ статистически значимо не изменялись ( $p=0,9$  и  $p=0,08$  соответственно).



**Рисунок 5.** Показатели уровней фолликулостимулирующего гормона у излеченных пациентов 2-й группы (BEACOPP-14), восстановивших сперматогенез (Sp+) и не восстановивших сперматогенез (Sp-),  $p<0,05$  при всех вариантах сравнения

Изолированные изменения выявлены у 50% (8 из 16); сочетанные — у 13% (2 из 16), норма 37% (6 из 16).

В подгруппе В (отсутствие сперматогенеза) ) были обследованы 100% (13 из 13) пациентов, изолированные отклонения выявили у 61% (8 из 13) пациентов; сочетанные отклонения — у 31% (4 из 13) человека, норма — у 8% (1 из 13) пациента

### **Беременности и рождение детей**

После окончания лечения 3 пациента стали отцами 3 здоровых детей. Все дети были зачаты естественным путем, через 8, 14 и 18 мес после химиотерапии. Четвертая беременность возникла в период проведения больному первым двух блоков химиотерапии,

протекала без осложнений и патологии, но была прервана на сроке 12 нед по решению родителей.

### **3-я группа (MOPP + ABVD)**

#### ***Результаты исследования сперматогенеза после лечения***

До лечения показатели сперматогенеза были исследованы у 2 пациентов, у одного из которых наблюдали инициальные нарушения с последовавшей азооспермией после окончания лечения. Учитывая малую выборку обследованных до начала лечения мужчин, сравнительный анализ показателей сперматогенеза до и после лечения не проводили.

Показатели сперматогенеза после лечения были исследованы у 93% (14 из 15) пациентов; один пациент отказался от обследования по причине рождения двух здоровых детей, зачатых естественным путем. Пациент был условно отнесен к восстановившим нормальные показатели сперматогенеза (подгруппа А).

Медиана возраста пациентов к моменту обследования составила 29 лет (27–36 лет); медиана обследования после лечения составила — 56 мес (95–180 мес). Сперматогенез выявили у 60% (9 из 15); азооспермию — у 40% (6 из 15) пациентов (см. табл. 9). Сперматогенез в первый месяц после окончания лечения наблюдали у 7% (1 из 15) мужчин.

В подгруппе А (наличие сперматогенеза) ( $n=9$ ) медиана обследования пациентов после лечения составила 124 мес (95–156 мес).

Показатели сперматогенеза исследовали у 89% (8 из 9) пациентов; один пациент отказался по причине естественного зачатия и рождения двух детей.

Нормальные показатели сперматогенеза наблюдали у 11% (1 из 9), нарушенные у 89% (8 из 9) (см. табл. 13). Соотношения нарушений при патологии сперматогенеза составили: изолированные — 37% (3 из 8), сочетанные — 63% (5 из 8) (см. табл. 7).

В подгруппе В (отсутствие сперматогенеза) ( $n=6$ ) медиана продолжительности наблюдения от окончания лечения до обследования у пациентов с азооспермией составила 126 мес (102–180 мес).

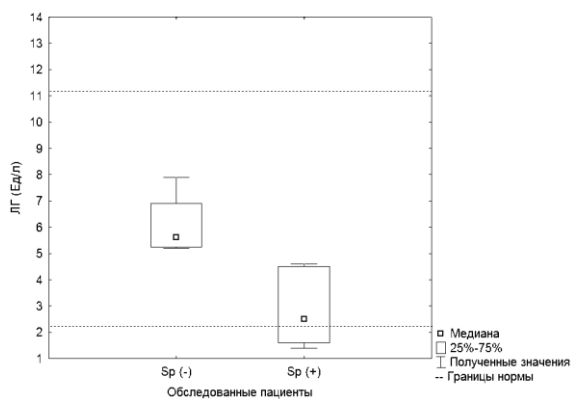
Повторную оценку показателей сперматогенеза у пациентов группы MOPP + ABVD не проводили.

#### ***Результаты исследования половых гормонов после лечения***

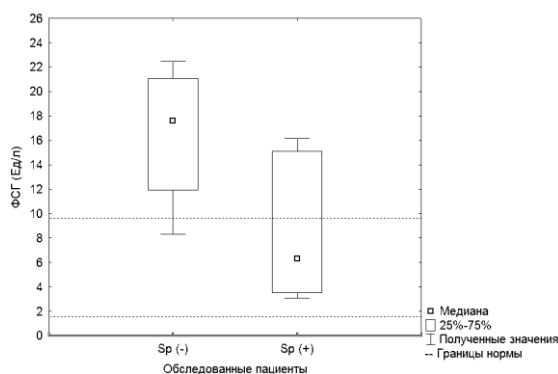
После лечения показателя ЛГ, ФСГ, тестостерона исследованы у 73% (11 из 15) пациентов. Нормальные показатели выявлены у 27% (3 из 11) (см. табл. 10). Отклонения от нормы выявлены у 73% (8 из 11), из которых изолированные — 50% (4 из 8); сочетанные — 50% (4 из 8) (см. табл. 11). Снижение тестостерона выявлено у 50% (4 из 8).

При сравнительном анализе уровней ЛГ, ФСГ и тестостерона подгрупп А (Sp+) и В (Sp-), у пациентов с азооспермией было выявлено статистически значимое повышение ФСГ ( $p=0,03$ ) и ЛГ ( $p=0,004$ ), тогда как уровень тестостерона значимо не изменялся ( $p=0,52$ ).

Сравнительные показатели уровней гормонов и методы анализа обследованных пациентов 3-й группы (MOPP+ABVD) отражены на рис. 6, 7.



**Рисунок 6.** Показатели уровней лютеинизирующего гормона у излеченных пациентов 3-й группы (MOPP + ABVD), восстановивших сперматогенез (Sp+) и не восстановивших сперматогенез (Sp-),  $p<0,05$  при всех вариантах сравнения



**Рисунок 7.** Показатели уровней фолликулостимулирующего гормона у излеченных пациентов 3-й группы (MOPP + ABVD), восстановивших сперматогенез (Sp+) и не восстановивших сперматогенез (Sp-),  $p<0,05$  при всех вариантах сравнения

В подгруппе А (наличие сперматогенеза) уровни половых гормонов были исследованы у 78% (7 из 9) пациентов. Изолированные отклонения выявлены у 3 человек; сочетанные — у 2 человек; показатели, соответствующие норме — у 2 человек.

В подгруппе В (отсутствие сперматогенеза) уровни половых гормонов были исследованы у 67% (4 из 6) пациентов. Изолированные нарушения — у 1 человека; сочетанные — у 2 человек; показатели, соответствующие норме — у 1 человека.

### ***Беременности и рождение детей***

После окончания лечения 4 пациента стали отцами 7 здоровых детей, 4 ребенка были зачаты естественным путем и 3 ребенка — с помощью ЭКО.

### **4-я группа (BEACOPP-esc)**

#### ***Результаты исследования сперматогенеза***

До лечения показатели сперматогенеза были исследованы у 29% (2 из 7) пациентов, у которых зафиксированы инициальные нарушения сперматогенеза. После лечения у обоих была выявлена азооспермия.

Учитывая малое число пациентов, обследованных до начала лечения, сравнительный анализ показателей сперматогенеза до и после лечения не проводили.

После противоопухолевого лечения показатели сперматогенеза были исследованы у всех пациентов 4-й группы. Азооспермию выявили у 57% (4 из 7), наличие сперматогенеза у 43% (3 из 7) (см. табл. 9). Повторную оценку показателей сперматогенеза в группе не проводили.

В подгруппе А (наличие сперматогенеза) ( $n=3$ ) медиана продолжительности наблюдения пациентов от окончания лечения до обследования 27 мес (27–95 мес). Показатели сперматогенеза, соответствующие норме, выявили у 33% (1 из 3), патологию сперматогенеза у 67% (2 из 3) (см. табл. 6). У обоих пациентов были выявлены сочетанные нарушения сперматогенеза (см. табл. 7). В подгруппе В (отсутствие сперматогенеза), ( $n=4$ ) медиана продолжительности наблюдения от окончания лечения до обследования у пациентов с азооспермией составила 20 мес (5–135 мес).

#### ***Результаты исследования половых гормонов после лечения***

После лечения уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона исследовали у 71% (5 из 7) пациентов. Нормальные показатели выявлены у 40% (2 из 5), отклонения от нормы — у 60% (3 из 5) (см. табл. 10); из которых изолированные — 100% (3 из 3) (см. табл. 11).

### ***Беременности и рождение детей***

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

### **Выводы**

1. Заболевание лимфомой Ходжкина ассоциировано с возникновением нарушений сперматогенеза до начала противоопухолевого лечения. Частота нарушений сперматогенеза у здоровых мужчин составила 9% (2 из 21), у пациентов с ЛХ — 62% (13 из 21),  $p=0,02$ . У пациентов с ЛХ было выявлено статистически значимое снижение объема ( $p=0,015$ ), концентрации ( $p=0,002$ ), суммарной ( $p=0,001$ ) и линейной подвижности сперматозоидов ( $p=0,017$ ) по сравнению с контрольной группой.

2. Протоколы первой линии терапии лимфомы Ходжкина обладают значительной гонадотоксичностью, приводя к необратимой утрате сперматогенеза (азооспермии). Частота азооспермии после BEACOPP-esc — 57%, MOPP + ABVD — 40%, BEACOPP-14 — 43%. Азооспермия после терапии по протоколу ABVD не возникала.

3. У излеченных от ЛХ мужчин наблюдаются нарушения сперматогенеза, наиболее часто проявляющиеся сочетанной патологией роста и созревания сперматозоидов. После MOPP + ABVD частота нарушений сперматогенеза (изолированных и сочетанных) — 89%, BEACOPP-esc — 67%, BEACOPP-14 — 58%, ABVD — 28%. Сочетанные нарушения сперматогенеза после MOPP+ABVD составили 63%, BEACOPP-esc — 100%, BEACOPP-14 — 75%, ABVD — 33%.

4. Терапия ЛХ вызывает нарушения эндокринной регуляции у большинства излеченных мужчин. Отклонения от нормы исследуемых гормонов выявлено у 75%, снижение тестостерона у 39% пациентов. После терапии по протоколу BEACOPP-14 отклонения выявлены у 76%, снижение содержания тестостерона — у 50% пациентов; MOPP + ABVD — у 73%; снижение тестостерона — у 50%; BEACOPP-esc — у 73%, снижение тестостерона — у 50%; ABVD — у 100%, снижение тестостерона — у 50% пациентов. У пациентов с азооспермией выявлено статистически значимое снижение концентрации тестостерона ( $p=0,03$ ), при статистически значимом увеличении уровня ЛГ ( $p=0,002$ ) и ФСГ ( $p=0,008$ ).

5. В результате анализа влияния на риск азооспермии исходных показателей сперматогенеза, стадии болезни, гистологического типа опухоли, наличия В-симптомов, возраста пациентов выявлена связь стадии болезни с риском азооспермии после лечения ( $p=0,05$ ).

6. Максимальное количество детей были рождены от излеченных мужчин с нормальными или минимальными изменениями показателей сперматогенеза. До начала лечения 16% мужчин были отцами 12 детей. После лечения у 19% родились 16 здоровых детей, 12 из них (75%) были зачаты естественным путем (ABVD — 5 детей, BEACOPP-14 — 3 ребенка, BEACOPP-esc — 1 ребенок, MOPP + ABVD — 4 ребенка) и 3 ребенка зачаты с помощью ВРТ (ЭКО).

### **Практические рекомендации**

1. Мужчины репродуктивного возраста с диагнозом лимфома Ходжкина должны информироваться о рисках бесплодия, после противоопухолевой терапии.

2. Мужчинам репродуктивного возраста необходимо проведение криоконсервации спермы до начала лечения, вне зависимости от планируемого протокола химиотерапии.
3. При выборе противоопухолевой схемы у пациентов репродуктивного возраста необходимо учитывать вероятность возникновения бесплодия, с целью минимизации влияния на репродуктивную систему.
4. Пациентам, излеченным от лимфомы Ходжкина, рекомендуется регулярно наблюдаться у эндокринолога с целью своевременной коррекции андрогенного дефицита.
5. Диагностика репродуктивных нарушений у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина должна включать комплексную оценку эндокринных показателей (ЛГ, ФСГ, Тс) и показателей сперматогенеза.
6. Излеченные пациенты, имеющие необратимые нарушения репродуктивной функции нуждаются в использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **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)12-18.
2. **Винокуров А.А.**, Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И., Моисеева Т.Н. Оценка гонадотоксичности терапии по схеме BEACOPP-14 у молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2011; 4(3): 250-264 .
3. **Винокуров А.А.**, Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И., Абдуллаев Р.Т., Пивник А.В., Моисеева Т.Н. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. Гематология и трансфузиология. 2013; 58(2):11-18
4. **Винокуров А.А.**, Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И., Пивник А.В., Луценко И.Н., Демина Е.А. Криоконсервация спермы у мужчин с лимфомой Ходжкина как осознанная необходимость. Рак и репродукция под ред. Пароконной А.А. Москва. Изд. Галенон. 2012:158 - 162
5. **А.А. Винокуров.** Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин. Обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2013;6(3): 258-273
6. **А.А.Винокуров**, С.Р.Варфоломеева, Д.И.Тарусин, Р.Т.Абдуллаев, Гретцов Е.М., Моисеева Т.Н., Луценко И.Н., Пивник А.В. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии «Злокачественные опухоли» Рак и репродукция. Специальный номер. 2013; 2(1):18-28

7. **А.А. Винокуров**, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев. Профилактика мужского бесплодия при лечении опухолей. Проблемы и решения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015, том 2, №4, стр. 42-50

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

<b>АП</b>	– алкилирующие препараты
<b>ГнРГ</b>	– гонадотропин-рилизинг гормон
<b>ГСГ</b>	– глобулин, связывающий половые гормоны
<b>ДГТ</b>	– 5 $\alpha$ -дигидротестостерон
<b>ЗНО</b>	– злокачественные новообразования
<b>КС</b>	– криоконсервация спермы
<b>КСФ-I</b>	– колониестимулирующий фактор I
<b>ЛГ</b>	– лютеинизирующий гормон
<b>ЛХ</b>	– лимфома Ходжкина
<b>НХЛ</b>	– Неходжкинская лимфома
<b>ОЛЛ</b>	– острый лимфобластный лейкоз
<b>ПХТ</b>	– полихимиотерапия
<b>СД</b>	– суммарная доза
<b>СКС</b>	– стволовые клетки сперматогенеза
<b>Сп</b>	– сперматогенез
<b>Тс</b>	– тестостерон
<b>ФО</b>	– фракционированное облучение
<b>ФРТ</b>	– вспомогательные репродуктивные технологии
<b>ФСГ</b>	– фолликулостимулирующий гормон
<b>ХГ</b>	– хорионический гонадотропин
<b>ХМЛ</b>	– хронический миелобластный лейкоз
<b>ЦНС</b>	– центральная нервная система
<b>ЭКО</b>	– экстракорпоральное оплодотворение
<b>Sp</b>	– сперматогенез