

На правах рукописи

КУРОЧКИНА ДАРЬЯ НИКОЛАЕВНА

Прогнозирование инфертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук **Кулева Светлана Александровна**

Официальные оппоненты: **Виноградова Юлия Николаевна**, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник

Турабов Иван Александрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2020 г. в _____ ч на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.nioncologii.ru> и на официальном сайте ВАК

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Лимфома Ходжкина (ЛХ) - высокозлокачественное заболевание лимфоидной ткани, поражающее все возрастные группы населения. Доля ЛХ составляет приблизительно 6% от всех детских злокачественных новообразований (PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, 2002).

Эффективность химиотерапии при ЛХ достаточно высока. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) больных при применении современных методов лечения достигает 98% (Феоктисов Р.И. и соавт., 2010). Лимфома Ходжкина стала первым онкологическим заболеванием, при котором выявилась возможность полного излечения большей части больных, что сделало эту опухоль уникальной моделью для изучения отдаленных последствий противоопухолевого лечения (Демина Е.А., 2006, Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н., 2007). Данная когорта пациентов может прожить жизнь, сравнимую по длительности со сверстниками. Эти пациенты растут, получают образование, работают, создают семьи и, разумеется, стараются реализовать себя в репродуктивной сфере, поэтому на первый план выходят вопросы качества жизни онкологических больных и отдаленные последствия противоопухолевой терапии (Колыгин Б.А., Кулева С.А., 2011).

Оптимальным решением в лечении лимфомы Ходжкина у детей является создание программных режимов, которые при высокой эффективности не будут иметь отдаленные нежелательные последствия. Однако, несмотря на растущее понимание биологии рака и выявление молекулярных мишеней, специфичных для злокачественной клетки, концепция таргетной терапии, влияющей только на злокачественный клон и не повреждающей нормальные ткани, остается в клинической практике, скорее, исключением, чем правилом, и большинство излеченных от лимфомы Ходжкина в детстве, по-прежнему, подвергаются повышенному риску токсичности, включая гонадотоксичность (Michaeli J. et al., 2012). Снизить этот риск позволяют попытки отказа от лучевой терапии, применения алкилирующих агентов (циклофосфида, прокарбазина) в схемах химиотерапии, адаптация лечения на основании объективного ответа на химиотерапию (Mauz-Körholz C. et al., 2015).

Степень разработанности темы. В исследовании DAL-HD-90 ([D]eutsche [A]rbeitsgemeinschaft für [L]eukaemieforschung und Behandlung im Kindesalter – Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкозий у детей) показано, что этопозид в схеме ОЕРА ([O]ncovin, [E]toposide, [P]rednisolone, [A]driamycin) – онковин, этопозид, преднизолон, адриамицин) может успешно заменить прокарбазин в схеме первой линии ОРРА ([O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednisolone, [A]driamycin – онковин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин), при этом значительно снижается риск возникновения мужского бесплодия у пациентов с ранними стадиями лимфомы Ходжкина (Schellong et al., 1999). Важным с точки зрения

уменьшения гонадной токсичности является исследование GPOH-HD-2002 ([G]erman Society of [P]ediatric [O]ncology and [H]ematology – [H]odgkin's [D]isease – Немецкое общество детской онкологии и гематологии, направление – болезнь Ходжкина), в результате которого разработан новый режим COPDAC ([C]yclophosphamide, ([O]ncovin, [P]rednisolone, [D]acarbazine – циклофосфамид, онковин, преднизолон, дакарбазин), в котором гонадотоксичный для мальчиков прокарбазин заменен на гораздо менее токсичный дакарбазин. В результате эффективность стандартных режимов OPRA-COPP (получали девочки) и OERA-COPDAC (получали мальчики) для лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина схожа (5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в группе с распространенными стадиями у девочек составила 90,2%, у мальчиков – 84,7% ($p = 0,12$), и режимы признаны взаимозаменяемыми (Mauz-Körholz et al., 2010).

Таким образом, все работы, посвященные оценке гонадотоксичности и фертильности после противоопухолевого лечения ЛХ, сводятся, в основном, к сравнительному анализу между схемами терапии, маркерам гипофункции гонад и методам возможной профилактики этого состояния. В исследованиях не затрагиваются вопросы о кумулятивной нагрузке цитостатиками, режимах облучения и т.д. В настоящей работе проведена попытка не только выделения и ранжирования предикторов риска бесплодия с учетом их весовых индексов и прогностических коэффициентов, но и создание оригинальной шкалы риска снижения фертильности у детей и подростков с лимфомой Ходжкина после риск-адаптированного лечения.

Цель исследования – разработка способа прогнозирования инфертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков.

Задачи исследования

1. Оценить показатели выживаемости больных лимфомой Ходжкина после риск-адаптированной терапии.
2. Создать корреляционно-регрессионные модели с оценкой детерминант (параметров), влияющих на функцию гонад.
3. Проанализировать прекоцептивные переменные с определением для них весовых индексов, прогностических коэффициентов и факторных нагрузок.
4. Разработать шкалу риска снижения фертильности у детей и подростков с лимфомой Ходжкина.

Научная новизна

Впервые на когорте детей и подростков с лимфомой Ходжкина проведен анализ прогностической значимости параметров риска снижения фертильности после риск-адаптированной терапии.

На основании весовых индексов и прогностических коэффициентов рисков детерминант созданы методологические подходы к индивидуальному прогнозированию гипофункции гонад у больных лимфомой Ходжкина.

Разработанная с использованием балльной системы коэффициентов параметров шкала риска снижения фертильности после терапии лимфомы Ходжкина позволяет прогнозировать и профилактировать развитие данного состояния.

Теоретическая и практическая значимость работы

Создание прогностической карты возможности снижения фертильности после риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков с выделенными в ней на основании статистического анализа прогностическими коэффициентами позволяет ранжировать параметры риска согласно их сумме баллов, и, тем самым, прогнозировать вероятность овариальной и тестикулярной недостаточности.

Градация суммы прогностических коэффициентов факторов на три группы и разработка шкалы риска снижения фертильности после терапии лимфомы Ходжкина дает возможность клиницисту уже на этапе стратификации пациентов и определения объема первичного лечения злокачественного процесса предвидеть риск возникновения инфертильности в отдаленном после терапии периоде и принять меры по компенсации данного состояния.

Апробация прогностической карты и созданной шкалы риска снижения фертильности проводится в детском онкологическом отделении, материалы диссертации используются в лекционном цикле учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы включила в себя определение цели и задач, создание плана исследования, сопоставление результатов работы с литературными данными. Сведения о пациентах с лимфомой Ходжкина, получивших противоопухолевое лечение по риск-адаптированным программам, были обработаны с помощью специальных статистических программ. В результате статистического анализа выделены предикторы риска гонадной недостаточности, которые были ранжированы и использованы в созданной в данном исследовании оригинальной шкале RSI ([R]isk [S]core [I]nfertility – шкала риска инфертильности). Кроме того, при использовании факторного анализа с применением главных компонент и метода нормализованного воримакса был получен двумерный график нагрузок с выделением совокупности прекоцептивных переменных риска, объясняющих 71,7 % всей дисперсии.

Из общенаучных методов при проведении исследования использованы логико-интуитивный метод, индуктивный и дедуктивный анализы.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков уменьшает, но не исключает развитие гонадной недостаточности в отдаленном после лечения периоде.
2. Прогнозирование вероятности инфертильности дает возможность предупреждать данное состояние уже на этапе подготовки к проведению гонадотоксичного противоопухолевого лечения.
3. Использование созданной на основании статистического анализа шкалы риска снижения фертильности позволяет ранжировать пациентов на группу низкого риска, группу внимания и группу повышенного внимания согласно прогностическому коэффициенту и прогнозировать несостоятельность репродуктивной функции после воздействующих на нее повреждающих факторов (полихимиотерапии и облучения).

Степень достоверности и апробация результатов

Современные методы статистической обработки репрезентативного материала доказывают достоверность данного диссертационного исследования.

Основные положения работы доложены и обсуждены на Петербургском онкологическом форуме (IV Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием) «Белые Ночи, Санкт-Петербург (2018); IX и X Совещаниях Национального общества детских онкологов и гаматологов «НОДГО» (2018, 2019), мастер-классе «Риск-адаптированная терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков», Санкт-Петербург (2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход: особенности междисциплинарного взаимодействия в лечении онкологических больных», Санкт-Петербург (2018).

Работа обсуждена и рекомендована к защите 6 августа 2019 года на совместном заседании детского онкологического отделения, отделений радиотерапии и радионуклидной диагностики, лучевой диагностики, химиотерапии и инновационных технологий, онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, клинико-диагностического отделения, хирургического онкогинекологического отделения, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, научного отдела опухолей органов репродуктивной системы, отдела учебно-методической работы, лаборатории эндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 статей, напечатанных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях, 6 – опубликованы в материалах конгрессов и конференций. Получен патент на изобретение № 2688313 «Способ прогнозирования infertility после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков», дата приоритета 02.10.2018 г., заявка № 2018134893, дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 21.05.2019 г.

Личный вклад автора

Автором диссертационного исследования лично проведены анализ детерминант, снижающих функциональный гонадный потенциал, и оценка репродуктивного здоровья пациентов с лимфомой Ходжкина, получавших в детском и подростковом возрасте риск-адаптированное лечение. Используя полученные в ходе обработки материала прогностические карты и индексы, автором лично проведена градация и создана шкала infertility у таких пациентов.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала – 100%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – «онкология», пункту 7.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из следующих традиционных глав: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы» и 4 глав результатов исследования с обсуждением. Завершают работу главы «Заключение», «Выводы» и «Практические рекомендации». Информация изложена на 125 страницах машинописи, текст иллюстрирован 47 таблицами и 33 рисунками. Список литературы включает 104 источника отечественных и зарубежных авторов.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о 191 больном, лечившемся в детском онкологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1989 по 2015 гг. Средний возраст пациентов составил 11 лет (от 2 до 17 лет), медиана – 13 лет. Половина больных была в возрасте от 9 до 15 лет.

Лечение всех пациентов осуществлялось по двум риск-адаптированным протоколам: DAL-ND и СПбЛХ, разработанному Санкт-Петербургской группой ученых ([С]анкт-[П]етербургская группа по изучению лечения [Л]имфомы [Х]оджкина у детей). Восемьдесят три

пациента (43,5%) лечились по программе DAL-HD, 108 (56,5%) – по СПбЛХ. В табл. 1 представлена характеристика больных, вошедших в исследование.

Мужской пол преобладал в выборке детей, лечившихся по протоколу DAL-HD (53 или 63,9%). В этой же выборке значимо чаще выявлена III стадия заболевания (43 или 51,8%). В группе детей, получавших терапию по протоколу СПбЛХ, чаще диагностировались морфологический вариант нодулярного склероза (83 или 76,9%) и статистически достоверно – «bulky» (88 или 81,5%) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика пациентов	DAL-HD (n=83)		СПбЛХ (n= 108)		P
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Возраст на момент лечения Средний возраст ± среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	9 ± 3 9 [6; 13]		13,75 ± 2,3 15 [13; 16]		-
Пол					
Мальчики	53	63,9	47	43,5	0,04
Девочки	30	36,1	61	56,5	0,07
Стадия заболевания					
I	4	4,8	6	5,6	-
II	28	33,7	48	44,4	0,36
III	43	51,8	25	23,1	0,02
IV	8	9,6	29	26,9	0,3
Группа риска					
1	27	32,5	46	42,6	0,39
2	33	39,8	28	25,9	0,25
3	23	27,7	33	30,6	0,81
В-симптомы					
Есть	24	28,9	42	38,9	0,41
нет	59	71,1	66	61,1	0,24
в-симптомы					
есть	39	47	71	65,7	0,06
нет	44	53	37	34,3	0,09
Морфологический вариант*					
ЛП	11	13,3	2	1,9	-
НС	44	53	83	76,9	0,01
СК	25	30,1	21	19,4	0,41
ЛИ	-	-	-	-	-
не определен	3	3,6	2	1,9	-
«Bulky» disease					
нет	39	47	20	18,5	0,03
есть	44	53	88	81,5	0,0006

* ЛП – [Л]имфоидное [П]реобладание, НС – [Н]одулярный [С]клероз, СК- [С]мешанно[К]леточный вариант, ЛИ – [Л]имфоидное [И]стощение

Режимы индукционной полихимиотерапии этих программ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Индукционная полихимиотерапия

Недели (дни)	DAL-HD (n=83)				СПБЛХ (n=108)			
	№ курса	Схема			№ курса	Схема		
		1 группа риска	2 группа риска	3 группа риска		1 группа риска	2 группа риска	3 группа риска
0 (1)	1 курс	ОРПА/ОЕРА	ОРПА/ОЕРА	ОРПА/ОЕРА	1 курс	VBVP	VBVP	VBVP
1 (8)		ОРПА/ОЕРА	ОРПА/ОЕРА	ОРПА/ОЕРА		VBVP	VBVP	VBVP
2 (15)		ОРПА/ОЕРА	ОРПА/ОЕРА	ОРПА/ОЕРА		Перерыв 21 день		
3 (22)	Перерыв 28 дней				2 курс	VBVP	ABVD	ABVD
4 (29)	2 курс	ОРПА/ОЕРА	VBVP	ОРПА/ОЕРА		VBVP		
5 (36)		ОРПА/ОЕРА	ОРПА/ОЕРА	ОРПА/ОЕРА			ABVD	ABVD
6 (43)		ОРПА/ОЕРА	ОРПА/ОЕРА	ОРПА/ОЕРА	Перерыв 28 дней			
7 (50)	Перерыв 28 дней				3 курс	-	VBVP	VBVP
8 (57)	3 курс	-	СОРР	СОРР		-	VBVP	VBVP
9 (64)		-	СОРР	СОРР	Перерыв 21 день			
10 (71)		-	СОРР	СОРР	4 курс	-	ABVD	ABVD
11 (78)	Перерыв 28 дней							
12 (85)	4 курс	-	СОРР	СОРР		-	ABVD	ABVD
13 (92)		-	СОРР	СОРР	Перерыв 28 дней			
14 (99)		-	СОРР	СОРР	5 курс	-	-	VBVP
15 (106)	Перерыв 28 дней					-	-	VBVP
16 (112)	5 курс	-	-	СОРР	Перерыв 21 день			
17 (119)		-	-	СОРР	6 курс	-	-	ABVD
18 (126)		-	-	СОРР		-	-	ABVD
19 (133)	Перерыв 28 дней							
20 (140)	6 курс	-	-	СОРР	Перерыв 28 дней			
21 (147)		-	-	СОРР				
22 (154)		-	-	СОРР				
23 (161)	Перерыв 28 дней							

ОРПА ([O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednisolone, [A]driamycin): онковин 2 мг/м² в 1, 8 и 15 дни, прокарбазин 100 мг/м² в 1-15 дни, преднизолон 60 мг/м² в 1-15 дни, адриамицин 40 мг/м² в 1и 15 дни

ОЕРА ([O]ncovin, [E]toposide, [P]rednisolone, [A]driamycin): онковин 2 мг/м² в 1, 8 и 15 дни, этопозид 125 мг/м² в 3-6 дни, преднизолон 60 мг/м² в 1-15 дни, адриамицин 40 мг/м² в 1и 15 дни

СОРР ([C]yclophosphamide, [O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednisolone): циклофосфамид 500 мг/м² в 1 и 8 дни, онковин 2 мг/м² в 1 и 8 дни, прокарбазин 100 мг/м² в 1-15 дни, преднизолон 40 мг/м² в 1-15 дни

VBVP ([V]inblastine, [B]leomycin, [V]epeside, [P]rednisolone): винбластин 6 мг/м² в 1 и 8 дни, блеомицин 10 мг/м² в 1 день, вепезид 100 мг/м² в 1 и 8 дни, преднизолон 40 мг/м² в 1-8 дни

ABVD ([A]driamycin, [B]leomycin, [V]inblastine, [D]acarbazine): адриамицин 25 мг/м² в 1 и 8 дни, блеомицин 10 мг/м² в 1 и 8 дни, винбластин 6 мг/м² в 1 и 8 дни, дакарбазин 375 мг/м² в 1 и 8 дни

Отличия их заключались в системе стратификации и, соответственно, в стратификационных дефинициях, схемах полихимиотерапии и дизайне консолидирующей лучевой терапии. Для стратификации в протоколе DAL-HD использованы данные о стадии и общих симптомах заболевания, в

протоколе СПБЛХ – прогностический индекс, являющийся арифметической суммой числа неблагоприятных прогностических для отдаленных результатов факторов (возраст больного 11 лет и старше; наличие общих симптомов; биологической активности процесса; размеры наибольшего конгломерата лимфатических узлов 5 см и более и/или медиастинально-торакальный индекс более 0,33; стадия IVb или наличие любого экстранодального поражения (E); морфологический вариант лимфоидного истощения). Схемами DAL-HD были OPPA/OEPA и COPP, СПБЛХ – VBVP и ABVD (табл. 2).

Консолидирующая лучевая терапия в DAL-HD зависела от стратификационной группы риска, в СПБЛХ – от полноты ремиссии (Кулева С.А., 2010).

С целью оценки репродуктивного резерва у выживших пациентов (как мальчиков, так и девочек) в исследовании было использовано определение маркеров фертильности антимюллерового гормона (АМГ) методом иммуноферментного анализа (AMG Gen II ELISA производства Beckman Coulter, Inc. USA), ингибина В (ИВ) с помощью тест-систем ELISA (США), а также фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормонов (ЛГ) и эстрадиола в сыворотке крови с использованием метода ИФА.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica Version 10 (StatSoft, USA). Для нормально распределенных признаков описательная статистика представлена в виде средних значений (M) \pm среднее квадратическое отклонение; при распределении, отличающимся от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Сравнение частот проведено при помощи критерия χ^2 и точного критерия Фишера, различия считались достоверными при $< 0,05$.

Соотношение между исходными и характерными детерминантами и их влияние на фертильность пациентов в отдаленном после лечения периоде изучалось с помощью факторного анализа методом главных компонент с последующим Varimax normalized вращением. Наглядная интерпретация факторных нагрузок была представлена рисунками. В качестве значимых для интерпретации принимались факторные нагрузки $> 0,7$.

В исследовании был проведен ROC анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) с использованием статистического пакета программ для биомедицинских наук «Medcalc», версия 12.2.1.0 (Zweig М.Н., 1993). Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывалась площадь под ROC кривыми (AUC – Area Under Curve) и сравнение значений с опытными шкалами.

Кроме того, для каждого значимого параметра были рассчитаны коэффициенты правдоподобия, а прогностический коэффициент представлял собой логарифмированный коэффициент правдоподобия:

Прогностический коэффициент = $\log(\text{коэффициент правдоподобия}) \times 10$

Информативность созданной в диссертационном исследовании шкалы риска снижения фертильности вычислялась по формулам, представленным ниже:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{истинноположительные (ИП)}}{\text{истинноположительные} + \text{ложноотрицательные (ЛО)}}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{истинноотрицательные (ИО)}}{\text{истинноотрицательные} + \text{ложноположительные (ЛП)}}$$

$$\text{Точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{все}}$$

$$\text{Предсказательная ценность положительного результата} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ЛП}}$$

$$\text{Предсказательная ценность отрицательного результата} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛО}}$$

В качестве проверки шкалы использовалось определение гормонального фона у излеченных от ЛХ пациентов в отдаленном периоде. Истинно положительными результатами являлись случаи совпадения диагноза гипогонадизма по шкале риска снижения фертильности и концентрации гормонов в крови, истинно отрицательными – отрицательные тесты по шкале у способных к зачатию людей. Ложноположительный результат (гипердиагностика) выставлялся при высокой вероятности гипогонадизма по шкале риска и нормальной концентрации маркеров тестикулярной и овариальной недостаточности, ложноотрицательный (гиподиагностика) – при несовпадении отрицательного результата по шкале и положительным маркерам в крови.

При обработке материала с целью определения взаимосвязи между факторами-предикторами и фертильностью был использован корреляционно-регрессионный анализ. С помощью построенных уравнений регрессии выявлены коэффициенты регрессии (Айвазян С.А., Мхитарян В.С., 2001).

Для оценки силы связи двух переменных был использован коэффициент детерминации, который представлял собой квадрат коэффициента корреляции Пирсона (R^2). Для оценки степени взаимовлияния детерминант на гипофункцию гонад использован многомерный анализ.

Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана-Мейера (Kaplan E.I., 1958), при этом анализировались показатели общей, безрецидивной (БРВ) и бессобытийной выживаемости.

Результаты

Средний период наблюдения за больными был 6 лет, общая выживаемость при этом составила $94,5 \pm 1,8\%$, безрецидивная – $91,8 \pm 2,1\%$ и бессобытийная – $85,5 \pm 2,6\%$ (рис. 1).

Отдаленные результаты лечения больных лимфомой Ходжкина. Показатели ОВ, БРВ и БСВ у пациентов, лечившихся по протоколу DAL-HD, составили $93,3 \pm 2,9\%$, $90,9 \pm 3,3\%$ и $79,9 \pm 4,5\%$ соответственно, у больных, получивших терапию по протоколу СПБЛХ, они были несколько выше: ОВ, БРВ и БСВ составили $95,8 \pm 2,1\%$, $92,5 \pm 2,7\%$ и $89,6 \pm 3,1\%$ соответственно. Все рассчитанные показатели не имели значимой разницы между протоколами лечения (табл. 3).

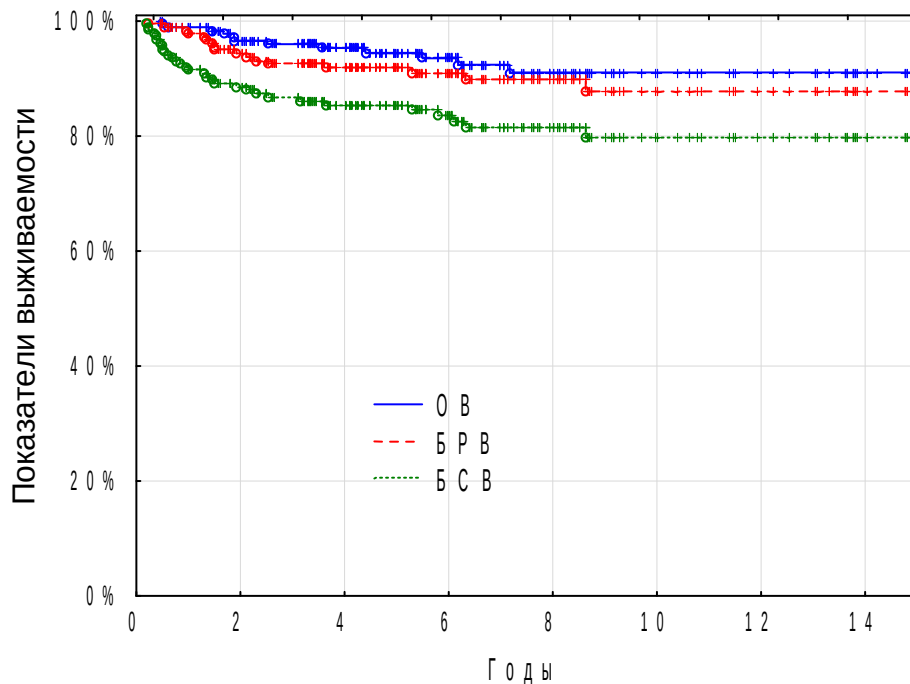


Рис. 1. Показатели выживаемости исследуемой группы пациентов

Таблица 3. Показатели 5-летней выживаемости в зависимости от программы лечения (%)

Лечение	DAL-HD	СПБЛХ	p
Выживаемость ОВ	93,3	95,8	0,41
БРВ	90,9	92,5	0,7
БСВ	79,9	89,6	0,09

Характеристика пациентов, подвергшихся оценке фертильности после лечения в детстве от лимфомы Ходжкина. У 52 пациентов, в детстве переболевших лимфомой Ходжкина, удалось оценить фертильность. С целью оценки репродуктивного резерва у данных пациентов в исследовании было использовано определение маркеров фертильности: антимюллерового гормона, ингибина В а также фолликулостимулирующего,

лютеинизирующего гормонов и эстрадиола. Период наблюдения составил 8,5 лет, медиана наблюдения – 7 [2,6; 13,4]. Согласно программе DAL-HD было пролечено 14 (26,9%) человек, согласно СПБЛХ – 38 (73,1%). Группы больных не отличались существенно по полу, возрасту, стадии заболевания (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика пациентов в зависимости от программы лечения

Характеристика пациентов	DAL-HD (n=14)		СПБЛХ (n= 38)		P
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Возраст на момент лечения Средний возраст ± среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	11 ± 3 14 [12; 14]		13 ± 2 14 [13; 15]		-
Пол					
Мальчики	6	42,9	17	44,7	0,94
Девочки	8	57,1	21	55,3	0,93
Стадия заболевания					
I	2	14,3	1	2,6	-
II	8	57,1	22	57,9	0,97
III	3	21,4	9	23,7	0,93
IV	1	7,1	6	15,8	-
Группа риска					
1	6	42,9	5	13,2	0,28
2	1	7,1	23	60,5	-
3	7	50	10	26,3	0,32
Лучевая терапия ниже диафрагмы					
Проводилась	10	71,4	14	36,8	0,09
Не проводилась	4	28,6	24	63,2	0,19
Период наблюдения Средний возраст ± среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	17 ± 2 17 [15; 18]		5 ± 3 3 [1,5; 9]		-
Дети в семье					
да	6	42,9	8	21,1	0,38
нет	8	57,1	30	78,9	0,21

В программе DAL-HD гонадотоксичным действием обладали прокарбазин и циклофосфамид. Их дозы колебались от 3 до 8,7 г/м² для прокарбазина и от 2 до 3 г/м² для ЦФ. Среди использованных препаратов в протоколе СПБЛХ на функцию гонад влияли дакарбазин и винбластин.

Кумулятивные дозы их также зависели от группы риска, в которую был стратифицирован пациент, и ранжировались от 1,5 до 2,25 г/м² для дакарбазина и от 24 до 72 мг/м² для винбластина.

В табл. 5 представлены значения уровней гормонов, определенные в отдаленном периоде после завершения лечения.

Уровень АМГ варьировал от 0 до 8 нг/мл, при этом его среднее значение составляло $2,6 \pm 2$ нг/мл, а медиана – 1,8 [1,2; 3,6] нг/мл. Эти же показатели для ИВ были равны 0-124,1 нг/мл, $53,5 \pm 27,1$ нг/мл и 50,7 [35,3; 71,5] нг/мл соответственно. Диапазон значений ФСГ составлял 0,88-97,6 мМЕ/мл, среднее значение – $16,3 \pm 17,4$ мМЕ/мл, а медиана – 6,7 [3,8; 8,8] мМЕ/мл. ЛГ был представлен в диапазоне от 0,1 до 9,84 мМЕ/мл со средним значением $12,86 \pm 12,26$ мМЕ/мл и медианой 6,4 [4,1; 9,9] мМЕ/мл. Значения эстрадиола были от 0 до 817,5 пг/мл, средний показатель – $179,8 \pm 162,1$ пг/мл, медиана – 90,42 [20,94; 236] пг/мл. У мужчин также определялось отношение ингибина В к ФСГ (табл. 5). Диапазон этого значения варьировал от 0,02-1,53 нг/мМЕ, среднее значение – $0,25 \pm 0,28$ нг/мМЕ, медиана – 0,1 [0,08; 0,16] нг/мМЕ.

Таблица 5. Значения гормонального статуса у пациентов, излеченных от ЛХ

Гормон	Диапазон	Среднее значение \pm среднее квадратичное отклонение	Медиана [интерквартильный размах]
АМГ, нг/мл	0-8	$2,6 \pm 2$	1,8 [1,2; 3,6]
ИВ, нг/мл	0-124,1	$53,5 \pm 27,1$	50,7 [35,3; 71,5]
ФСГ, мМЕ/мл	0,88-97,6	$16,3 \pm 17,4$	6,7 [3,8; 8,8]
ИВ/ФСГ, нг/мМЕ	0,02-1,53	$0,25 \pm 0,28$	0,1 [0,08; 0,16]
ЛГ, мМЕ/мл	0,1-98,84	$12,86 \pm 12,26$	6,4 [4,1; 9,9]
Эстрадиол, пг/мл	0-817,5	$179,8 \pm 162,1$	90,42 [20,94; 236]

Угнетение фертильной функции отмечено у 6 из 14 (42,9%) обследованных, получивших лечение по протоколу DAL-HD, у 8 из 14 (57,1%) уровень половых гормонов был в пределах нормы. Гипофункция гонад была больше характерна для мужчин (5 человек из 14 или 35,7%), снижение овариального резерва зарегистрировано у одной пациентки (7,1%).

Из 38 обследованных, леченных по протоколу СПБЛХ, снижение фертильной функции было выявлено у 5 (13,2%) пациентов: у 3 (7,9%) молодых мужчин и 2 (5,3%) женщин (при нормальном менструальном цикле). У остальных 33 (86,8%) пациентов нарушений фертильной функции выявлено не было.

ROC анализ для выявления порогового значения категориальных переменных. В настоящем исследовании был проведен ROC анализ с целью двоичного кодирования признаков. Наглядные характеристические кривые были построены для 9 детерминант, однако, только 6 прекоцептивных параметра риска, играющих роль в развитии гипогонадизма, были выделены:

возраст 12 лет и старше, использование программы DAL-HD, 3-я группа риска при стратификации объема противоопухолевого лечения, кумулятивная доза ЦФ 2 г/м^2 и выше, прокарбазина – 3 г/м^2 и выше, облучение лимфоколлекторов ниже диафрагмы (табл. 6).

Определение системы предикторов, являющихся прогностическими для фертильности пациентов с лимфомой Ходжкина. При построении корреляционной матрицы определены парные коэффициенты корреляции фертильности и каждого анализируемого предиктора, а также коэффициенты степени тесноты между ними (табл. 7). Оказалось, что связь между всеми предикторами и гипофункцией гонад является значимой.

Таблица 6. ROC анализ для выявления порогового значения категориальных переменных, влияющих на фертильность пациентов

Признак	AUC	95% доверительный интервал	p
Возраст ≥ 12 лет	0,716	0,574-0,833	0,0378
Программа DAL-HD	0,681	0,537-0,803	0,0301
3-я группа риска	0,758	0,620-0,866	0,0102
Доза ЦФ $\geq 2 \text{ г/м}^2$	0,799	0,665-0,898	0,0001
Доза прокарбазина $\geq 3 \text{ г/м}^2$	0,833	0,703-0,922	$< 0,0001$
Облучение ниже диафрагмы	0,726	0,585-0,841	0,0017

Таблица 7. Основные параметры для уравнения линейной регрессии с предикторами риска инфертильности после химиолучевого лечения ЛХ

Параметры	B-параметры	Стандартная ошибка B	t	p
Y-пересечение	1,362777	0,180939	7,53168	0,000000
Возраст ≥ 12 лет	-0,034475	0,004979	-6,92484	0,000000
3-я группа риска	0,090649	0,025750	3,52040	0,000460
Программа DAL-HD	-0,509350	0,083253	-6,11813	0,000000
Доза ЦФ $\geq 2 \text{ г/м}^2$	0,862719	0,126474	6,82130	0,000000
Доза прокарбазина $\geq 3 \text{ г/м}^2$	-0,514559	0,098822	-5,20692	0,000000
Облучение ниже диафрагмы	0,096774	0,027072	3,57473	0,000376

Кроме того, в матрице не обнаружено коллинеарных параметров, поэтому в модели для создания уравнения регрессии могут быть использованы все. Применяя данные табл. 7, было построено уравнение множественной регрессии: $\bar{y} = 1,362777 - 0,034475[\text{возр}] + 0,090649[\text{гр.риска}] - 0,509350[\text{DAL-HD}] + 0,862719[\text{ЦФ}] - 0,514559[\text{прокарбазин}] + 0,096774[\text{ЛТ}]$, $R^2 = 0,383945424$.

Таким образом, получилась шестифакторная модель со значимыми параметрами. Вариация фертильности в 38,4% объясняется вариациями этих факторов.

Создание шкалы риска инфертильности. Следующим этапом выполнен расчет коэффициента правдоподобия и прогностического коэффициента для каждого из выявленных параметров (табл. 8).

Таблица 8. Прогностическая карта фертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина

Параметры	Коэффициент правдоподобия	Прогностический коэффициент	Округленный прогностический коэффициент (баллы)
Возраст ≥ 12 лет	5,22	7,17671	7
Программа DAL-HD	2,8	4,47158	4
Облучение ниже диафрагмы	2,24	3,50248	4
Доза ЦФ ≥ 2 г/м ²	5,96	7,75246	8
Доза прокарбазина ≥ 3 г/м ²	3,73	5,71709	6
3-я группа риска	4,19	6,22214	6

Ранжирование параметров по округленному прогностическому коэффициенту представлено в табл. 9.

Таблица 9. Распределение предикторов риска инфертильности после лечения ЛХ по рангу

Ранг	Фактор	Округленный прогностический коэффициент
1	Доза ЦФ ≥ 2 г/м ²	8
2	Возраст ≥ 12 лет	7
3	Доза прокарбазина ≥ 3 г/м ²	6
	3-я группа риска	6
4	Программа DAL-HD	4
	Облучение ниже диафрагмы	4

Таким образом, при сумме всех баллов получилась цифра 35 (диапазон от 0 до 35). Разбив ее на 3 градации, мы получаем шкалу риска снижения фертильности (рис. 2). Путем арифметического сложения баллов (округленных прогностических коэффициентов) получается численное выражение степени риска снижения фертильности после риск-адаптированной терапии ЛХ. Все эти значения нашли отражение в созданной нами шкале риска инфертильности. Это позволяет прогнозировать данное состояние и проводить профилактические мероприятия для предотвращения токсической гипофункции гонад.

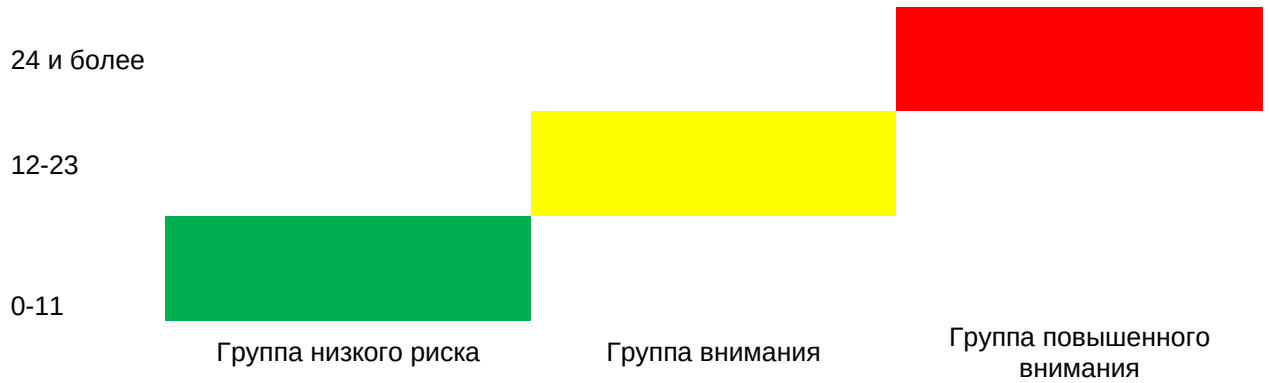


Рис. 2. Шкала RSI после риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков

В табл. 10 представлены значения уровней гормонов фертильности в зависимости от группы риска infertility, определенные после лечения. Из табл. 10 видно, что уровни АМГ и ИВ снижаются в группах внимания и повышенного внимания. Минимальные значения АМГ в этих группах даже ниже 1 нг/мл (0,95 нг/мл и 0,7 нг/мл соответственно). Эта же тенденция наблюдается и при определении ИВ, что говорит о правильности ранжирования и выделения данных групп риска infertility.

Таблица 10. Гормональный фон пациентов в зависимости от группы риска infertility

Значения гормонов		Группа низкого риска (0-11 баллов)	Группа внимания (12-23 балла)	Группа повышенного внимания (≥24 баллов)
АМГ, нг/мл	Диапазон	1–35,1	0,95–10,9	0,7–12,5
	Среднее значение ± среднее квадратичное отклонение	7,3 ± 4,1	4,5 ± 3,3	3,8 ± 2,6
	Медиана [интерквартильный размах]	5 [3,9; 8,2]	2,5 [1,4; 6,5]	2,3 [1,7; 5,9]
ИВ, нг/мл	Диапазон	28,5–228,2	7,1–324,6	11,5–142,4
	Среднее значение ± среднее квадратичное отклонение	77,8 ± 33,4	116,1 ± 91	46,8 ± 38,6
	Медиана [интерквартильный размах]	64,8 [43,7; 100,5]	82 [10,2; 204,5]	17,3 [13; 78,4]

Информативность этой шкалы представлена в табл. 11. Чувствительность использования RSI составила 81,8%, специфичность – 85,4%, диагностическая точность - 84,6%, предсказательная ценность положительного результата – 60%, предсказательная ценность отрицательного результата – 94,6%.

Таблица 11. Диагностические показатели шкалы риска снижения фертильности

Диагностические показатели	%
Чувствительность	81,8
Специфичность	85,4
Диагностическая точность	84,6
Предсказательная ценность положительного результата	60
Предсказательная ценность отрицательного результата	94,6

Факторный анализ для выборки пациентов со сниженной функцией гонад. Далее был проведен факторный анализ с использованием главных компонент и метода нормализованного воримакса, при этом был получен двумерный график нагрузок. Численно нагрузки визуализированы в табл. 12. В ней есть решение, которое можно интерпретировать по нагрузкам. Фактор 1 теснее всего связан с 3-ей группой риска при стратификации пациента (факторная нагрузка 0,86), кумулятивными дозами циклофосфида ≥ 2 г/м² (факторная нагрузка 0,93) и прокарбазина ≥ 3 г/м² (факторная нагрузка 0,76); фактор 2 – с возрастом ≥ 12 лет (факторная нагрузка 0,72) и программой DAL-HD (факторная нагрузка 0,81). Фактор 1 составлял 41,6% общей дисперсии, фактор 2 – 30,1%. В итоге, два выявленных фактора объясняют 71,7 % всей дисперсии (все остальное приходится на неучтенные факторы).

Таблица 12. Факторные нагрузки переменных инфертильности после использования нормализованного воримакса

Параметр	Фактор 1	Фактор 2
Возраст ≥ 12 лет	0,156728	0,728164
3-я группа риска	0,855306	0,340245
Программа DAL-HD	-0,264117	0,807279
Доза ЦФ ≥ 2 г/м ²	0,931209	-0,143290
Доза прокарбазина ≥ 3 г/м ²	0,761303	-0,570531
Облучение ниже диафрагмы	0,472683	-0,399922
Объяснимая дисперсия	2,496031	1,803663
Доля дисперсии	0,416005	0,300611

В практической работе можно ограничиться несколькими прекоцептивными переменными риска. Для этого, используя критерий «каменистой осыпи», построим график значений (рис. 3). В точках с координатами 1, 2 «осыпание» несколько замедляется, третья переменная

незначительно увеличивает долю общей дисперсии. Эти же две детерминанты дают собственные значения больше 1, т.е. выделяют дисперсию, эквивалентную дисперсии одной переменной. Следовательно, можно теоретически ограничиться двумя переменными (двумя главными компонентами).

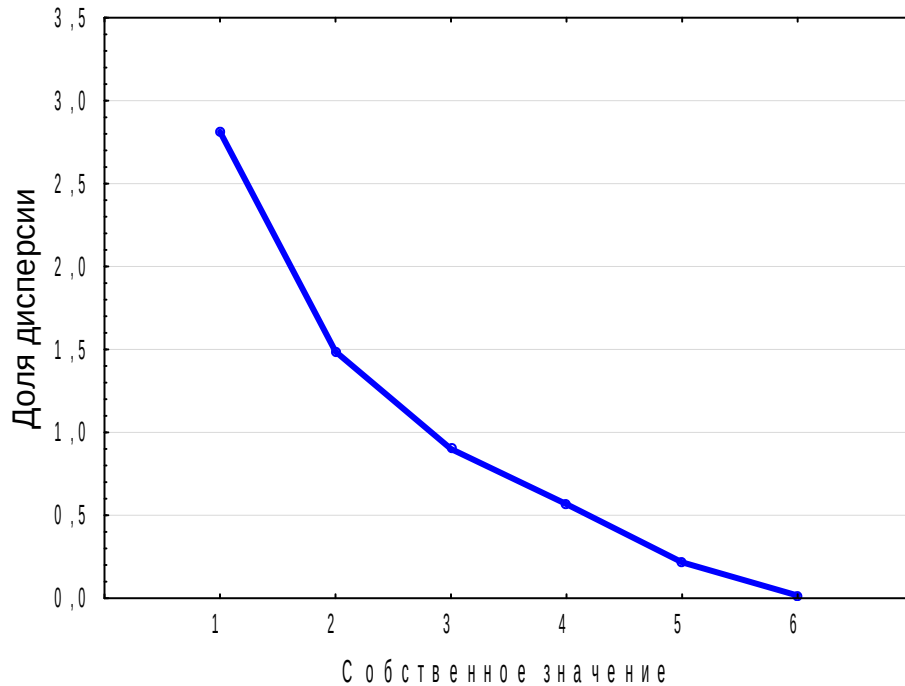


Рис. 3. График собственных значений предикторов риска инфертильности и их доля в общей дисперсии

Заключение

Созданная прогностическая шкала риска инфертильности помогает оценить возможную вероятность развития данного состояния в отдаленном после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина периоде. Сама лимфома Ходжкина является курабельной, поэтому качество жизни и возможные осложнения противоопухолевой терапии стоят на первом месте у практикующих врачей. Преимуществами прогностических шкал можно назвать унификацию принятия решения, возможность количественной оценки прогноза гипофункции гонад, контроля использования, осуществимость автоматического подсчета при электронной истории болезни. Ранжирование пациентов по степени риска гонадной недостаточности возможно и, не прибегая к универсальным шкалам, а используя триггерные предикторы этого состояния. В любом случае, оценка прогностических возможностей шкал позволяет предсказывать и профилактировать неполноценность герминативной и эндокринной функций организма.

Выводы

1. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина в возрасте до 18 лет составила $94,5 \pm 1,8\%$, безрецидивная – $91,8 \pm 2,1\%$ и бессобытийная – $85,5 \pm 2,6\%$. Показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости у больных, лечившихся по протоколу DAL-HD, составили $93,3 \pm 2,9\%$, $90,9 \pm 3,3\%$ и $79,9 \pm 4,5\%$ соответственно; при использовании протокола СПБЛХ – $95,8 \pm 2,1\%$, $92,5 \pm 2,7\%$ и $89,6 \pm 3,1\%$ соответственно; различия между показателями были недостоверны ($p > 0,05$).
2. При корреляционно-регрессионном анализе выявлено, что вариация фертильности в $38,4\%$ объясняется шестью значимыми предикторами риска инфертильности (возраст ≥ 12 лет, 3-я группа риска при первичной стратификация больного, проведение лечения по протоколу DAL-HD, дозы ЦФ ≥ 2 г/м² и прокарбазина ≥ 3 г/м² и облучение лимфоколлекторов ниже диафрагмы), уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом: $\bar{y} = 1,362777 - 0,034475[\text{возр}] + 0,090649[\text{гр.риска}] - 0,509350[\text{DAL-HD}] + 0,862719[\text{ЦФ}] - 0,514559[\text{прокарбазин}] + 0,096774[\text{ЛТ}]$.
3. При факторном анализе выборки пациентов с гипофункцией гонад составлена двухфакторная модель: фактор 1 теснее всего связан с 3-ей группой риска при стратификации пациента (факторная нагрузка 0,86), кумулятивными дозами циклофосфамида ≥ 2 г/м² (факторная нагрузка 0,93) и прокарбазина ≥ 3 г/м² (факторная нагрузка 0,76); фактор 2 – с возрастом ≥ 12 лет (факторная нагрузка 0,72) и программой DAL-HD (факторная нагрузка 0,81), при этом два выявленных фактора объясняют 71,7% всей дисперсии (все остальное приходится на неучтенные факторы).
4. На основании весовых индексов и прогностических коэффициентов создана шкала риска инфертильности, позволяющая прогнозировать данное состояние и проводить профилактические мероприятия для предотвращения токсической гипофункции гонад.

Практические рекомендации

По-прежнему, идеальный подход в терапии лимфомы Ходжкина у детей заключается в разработке режимов лечения, которые будут обеспечивать высокую скорость элиминации опухолевой ткани при уменьшении или исключении лекарственных агентов с выраженной токсичностью. Современным стандартом выбора лечебного режима лимфомы Ходжкина в детском возрасте является концепция риска-адаптированной терапии. В зависимости от наличия факторов риска пациента можно отнести к прогностической группе, согласно которой выбирается режим лечения. Оптимальным для профилактики гипофункции гонад является программа СПБЛХ с отсутствием в терапевтических режимах алкилирующих препаратов.

Из 5 параметров, выделенных при статистическом анализе методом нормализованного воримакса (3-я группа риска при стратификации пациента, кумулятивные дозы циклофосфида ≥ 2 г/м² и прокарбазина ≥ 3 г/м², возраст больного ≥ 12 лет и использование в терапии протокола DAL-HD), для выявления у излеченных повышенного риска гонадотоксичности и развития бесплодия и проведения активного динамического наблюдения можно использовать любые две прекоцептивные детерминанты.

У пациента с морфологически верифицированной ЛХ перед инициальной стратификацией на лечебные группы с определением объема противоопухолевого лечения необходимо подсчитывать сумму прогностических коэффициентов (баллов) предикторов риска инфертильности и проводить градацию больного в определенную группу риска согласно шкале RSI (группу низкого риска бесплодия, группу внимания и группу повышенного внимания). Девочкам старше 12 лет, ранжированным в первую группу, необходима лишь «защита» яичников с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг гормона. У мальчиков в этом возрасте профилактика бесплодия не проводится. Вторая и третья группы по шкале риска инфертильности требует обязательной дополнительной информации о методах сохранения фертильности, а именно, криоконсервации ооцитов, ткани яичников у девочек или спермы у мальчиков, пункции ткани яичка с целью хирургического извлечения спермы. Для защиты ткани яичников и яичек при облучении малого таза должен применяться метод экранирования гонад. У мальчиков до наступления пубертатного возраста стандартов по сохранению репродуктивной функции не существует, у девочек – рассматривается возможность криоконсервации ткани яичников, начиная с годовалого возраста, с последующей ее имплантацией уже взрослой женщине.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Звягинцева Д.А., Кулева С.А., Курочкина Д.Н. Состояние репродуктивной функции у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина в детском возрасте // Материалы Петербургского онкологического форума (IV Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи - 2018», 5-8 июля 2018 г. - С. 38.
2. Звягинцева Д.А., Кулева С.А., Курочкина Д.Н. Сравнение гонадотоксичности программной терапии лимфомы Ходжкина в детском и подростковом возрасте // Материалы Петербургского онкологического форума (IV Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи - 2018», 5-8 июля 2018 г. - С. 44.
3. Курочкина Д.Н., Звягинцева Д.А., Кулева С.А., Иванова С.В., Цырлина Е.В. Предпосылки для создания шкалы риска инфертильности после риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и

- подростков // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Мультидисциплинарный подход: особенности междисциплинарного взаимодействия в лечении онкологических больных», 11-12 октября 2018 г. – С. 46.
4. **Курочкина Д.Н., Звягинцева Д.А., Кулева С.А., Цырлина Е.В. Гонадотоксичность риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина, проведенной в детском и подростковом возрасте // Фарматека. – 2018. - №4. – С. 66-73.**
 5. **Курочкина Д.Н., Кулева С.А. Фертильность взрослых, излеченных в детском возрасте от лимфомы Ходжкина // Проблемы репродукции. – 2018. – № 4. – С. 22-27.**
 6. Иванова С.В., Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Цырлина Е.В. Создание шкалы риска инфертильности для детей и подростков с лимфомой Ходжкина // Материалы Петербургского онкологического форума (V Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи - 2019», 20-23 июня 2019 г. - С. 259.
 7. **Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Звягинцева Д.А., Иванова С.В., Цырлина Е.В. // Патент на изобретение «Способ прогнозирования инфертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков», дата приоритета 02.10.2018 г., № 2018134893/14.**
 8. Кулева С.А., Иванова С.В., Звягинцева Д.А., Курочкина Д.Н., Цырлина Е.В. Определение системы факторов, являющихся прогностическими для фертильности пациентов с лимфомой Ходжкина // Сборник материалов X Конгресса НОДГО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации», Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – С. 146-147.
 9. **Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Звягинцева Д.А., Иванова С.В., Цырлина Е.В. Онкофертильность у женщин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 176-183.**
 10. **Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Звягинцева Д.А., Иванова С.В., Цырлина Е.В. Онкофертильность у мужчин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина // Медицинский совет. – 2019. – № 10. – С. 164-170.**
 11. Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Иванова С.В. Факторный анализ прекоцептивных переменных у детей и подростков с лимфомой Ходжкина // Евразийский Союз Ученых. – 2019. - № 4 (61). – С. 31-37.
 12. **Курочкина Д.Н., Кулева С.А. Исходы беременности женщин, излеченных от злокачественных опухолей в детстве // Русский медицинский журнал. - 2019. - №6. - С. 53–56.**