



## Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формами муковисцидоза

С.А. Репина<sup>1,2</sup>, С.А. Красовский<sup>3</sup>, Р.В. Роживанов<sup>4</sup>, Т.М. Сорокина<sup>1</sup>, Л.В. Шилейко<sup>1</sup>, М.И. Штаут<sup>1</sup>,  
Л.Ф. Курило<sup>1</sup>, Г.В. Шмарина<sup>1</sup>, Т.А. Адян<sup>1,2</sup>, Н.Ю. Каширская<sup>1</sup>, А.В. Поляков<sup>1</sup>, В.Б. Черных<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>2</sup>кафедра молекулярной генетики и клеточной генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117437 Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>3</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

**Контакты:** Вячеслав Борисович Черных [chernykh@med-gen.ru](mailto:chernykh@med-gen.ru)

**Введение.** Муковисцидоз – частое моногенное заболевание, вызванное мутациями гена CFTR. У большинства мужчин с муковисцидозом наблюдается бесплодие из-за обструктивной азооспермии, однако механизмы снижения фертильности у пациентов с муковисцидозом без обструкции семявыносящих путей, а также влияние генетических и средовых факторов на этот процесс недостаточно изучены.

**Цель исследования** – изучить влияние генотипа по гену CFTR, клинической формы муковисцидоза и возраста на мужскую репродуктивную систему и фертильность, гормональные и спермиологические показатели.

**Материалы и методы.** Обследован 71 мужчина 17–39 лет (средний возраст  $24,9 \pm 5,3$  года) с легочной ( $n = 34$ ) и смешанной ( $n = 37$ ) формами муковисцидоза. Выполнено клиническое, андрологическое и лабораторно-инструментальное обследование (ультразвуковое исследование органов мошонки, стандартное и биохимическое спермиологическое исследование и определение уровня гормонов).

**Результаты.** Гипоплазия яичек выявлена у 40,5 % мужчин с муковисцидозом. У 62 % пациентов обнаружены диффузные изменения придатков яичек, кисты придатков и/или яичек, у 10 % – симптомы гипогонадизма. У 88 % пациентов обнаружены спермиологические признаки двусторонней обструкции семявыносящих путей на уровне семявыносящих протоков и эпидидимиса, аплазии семенных пузырьков (азооспермия, олигоспермия, низкий pH и уровень фруктозы эякулята). Для смешанной формы муковисцидоза характерна обструкция семявыносящих протоков, более частые морфологические изменения в мошонке. У 23 % пациентов моложе 25 лет и у 72 % носителей мутации  $3849+10kbC>T$  сохранялась проходимость семявыносящих протоков.

**Заключение.** Легочная форма муковисцидоза, молодой возраст и наличие мутации  $3849+10kbC>T$  способствуют сохранению проходимости семявыносящих протоков и возможной фертильности у мужчин с муковисцидозом.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, ген CFTR, мужское бесплодие, обструктивная азооспермия, сперматогенез

**Для цитирования:** Репина С.А., Красовский С.А., Роживанов Р.В. и др. Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формами муковисцидоза. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):31–39.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-31-39

### Andrology examination of patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis

S.A. Repina<sup>1,2</sup>, S.A. Krasovsky<sup>3</sup>, R.V. Rozhivanov<sup>4</sup>, T.M. Sorokina<sup>1</sup>, L.V. Shileiko<sup>1</sup>, M.I. Shtaut<sup>1</sup>, L.F. Kurilo<sup>1</sup>, G.V. Shmarina<sup>1</sup>,  
T.A. Adyan<sup>1,2</sup>, N.Y. Kashirskaya<sup>1</sup>, A.V. Polyakov<sup>1</sup>, V.B. Chernykh<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Department of molecular genetics and cell genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russia;

<sup>3</sup>Pulmonology Research Institute; Federal Medical Biological Agency; 28 Orekhoviy Ave., Moscow 115682, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia

**Introduction.** Cystic fibrosis (CF) is common monogenic disease resulted from CFTR gene mutations. A most of CF male patients are infertile due to the obstructive azoospermia, however, the mechanisms of the reduced fertility in male patients without the obstruction of seminal ducts, also as the influence of CFTR genotype on their development is understudied.

**Objective** is to assess an influence the effect of CFTR genotype, clinical form of CF and age on men reproductive system organs, fertility, and testosterone level and semen parameters in male patients with CF.



**Materials and methods.** We examined 71 Russian men (17–39 years old, mean  $24.9 \pm 5.3$ ) with CF (pancreatic-sufficient,  $n = 34$ , and pancreatic-insufficient,  $n = 37$ ). Clinical, andrology, laboratory and instrumental examination, including scrotal ultrasonography, biochemical semen, and hormonal analyses were performed.

**Results.** Testicular hypoplasia was revealed in 40,5 % CF patients. Diffuse alterations of epididymis, of epididymal and/or testicular cysts were detected in 62 % patients; 10 % of the patients presented symptoms of hypogonadism. As many as 88 % patients showed spermiological signs of bilateral obstruction of seminal ducts at the level of the vas deferens and epididymis, aplasia of the seminal vesicles (azoospermia, oligospermia, low pH and fructose level of the ejaculate). Pancreatic-insufficient CF is an unfavorable prognostic sign for the obstruction of vas deferens, morphological changes in the scrotum. Patients until 25 years (23 %) as 3849+10kb C>T mutation's carriers (72 %) significantly more frequently presented preserved vas deferens.

**Conclusion.** Pancreatic-sufficient CF, young age and 3849+10kbC>T mutation are favorable factors presented preserved vas deferens and the possible fertility in men with CF.

**Key words:** cystic fibrosis, CFTR, male infertility, obstructive azoospermia, spermatogenesis

**For citation:** Repina S.A., Krasovskiy S.A., Rozhivanov R.V. et al. Andrology examination of patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(2):31–39.

## Введение

Мутации гена *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) — один из наиболее частых генетических факторов мужского бесплодия [1–3]. Наличие 2 мутаций приводит к развитию муковисцидоза или ассоциированных заболеваний (*CFTR*-патий): врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков (congenital bilateral aplasia of vas deferens, CBAVD), изолированной обструктивной азооспермии, хронического панкреатита, диссеминированных бронхоэктазов. Выделяют легочную и смешанную (с панкреатической недостаточностью) формы муковисцидоза. У 97–98 % мужчин с муковисцидозом и у всех пациентов с синдромом CBAVD наблюдается бесплодие вследствие обструктивной азооспермии [3–5].

Ген *CFTR* располагается на хромосоме 7 (локус 7q31.2), имеет размер около 250 т. п. н. и состоит из 27 экзонов [1, 4, 6]. Белок цАМФ-зависимого хлорного канала, кодируемый данным геном, участвует в регуляции трансмембранного транспорта хлора, натрия, бикарбоната и других ионов [4, 6]. Хлорный канал располагается на апикальной поверхности мембраны эпителиальных клеток и состоит из 2 АТФ-гидролитических (нуклеотид-связывающих) доменов, регуляторного домена и 2 трансмембранных доменов. Причиной нарушения работы хлорного канала являются мутации или сочетания полиморфизмов (комплексные аллели) в гене *CFTR* [1]. В зависимости от степени нарушения продукции/функционирования белка *CFTR* мутации в гене *CFTR* подразделяют на «тяжелые» и «мягкие». Для легочной формы муковисцидоза характерны генотипы с наличием 1 или 2 «мягких» *CFTR*-мутаций. Для смешанной формы характерно наличие 2 «тяжелых» мутаций [1, 7].

Нарушение фертильности у большинства мужчин с муковисцидозом возникает в результате нарушения проходимости семявыносящих путей вследствие аплазии семявыносящих протоков, семенных пузырьков, эпидидимиса [3]. Семявыносящие протоки имеют наи-

большую чувствительность к снижению доли функционального белка хлорного канала, кодируемого геном *CFTR*, поэтому поражаются в первую очередь по сравнению с другими органами и тканями-мишенями для данного гена [1]. Нарушение фертильности у мужчин без муковисцидоза/CBAVD, имеющих мутации гена *CFTR*, чаще подразумевает патозооспермию, сниженное количество сперматозоидов и их худшие свойства [1, 8–10].

**Цель исследования** — изучить влияние генотипа по гену *CFTR*, клинической формы муковисцидоза и возраста на мужскую репродуктивную систему и фертильность, гормональные и спермиологические показатели.

## Материалы и методы

Обследован 71 российский мужчина с муковисцидозом. Возраст пациентов составил от 17 до 39 лет (в среднем  $24,9 \pm 5,3$  года). Пациенты были разделены на 2 группы: с легочной ( $n = 34$ ) и смешанной ( $n = 37$ ) формами заболевания, в зависимости от сохранности функции поджелудочной железы.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое одобрено локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Выполнены анамнестическое и генеалогическое исследование, осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки, стандартное и биохимическое спермиологическое исследование и анализ уровня гормонов (тестостерона) в сыворотке крови.

УЗИ проводили на аппарате Aloka ProSound SSD- $\alpha$  10 (Hitachi Aloka, Япония) с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц.

Результаты стандартного спермиологического исследования и биохимического анализа эякулята (на уровень фруктозы, лимонной кислоты,  $\alpha$ -гликозидазы) оценивали согласно рекомендациям и нормативам Руководства Всемирной организации здравоохранения

(2010) [11]. Использовали коммерческие диагностические наборы: для лимонной кислоты – FertiPro Citric Acid Test, для фруктозы – FertiPro Fructose Test, для нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы – EpiScreen Plus Neutral Alpha-Glucosidase, исследование проводили в соответствии с протоколами производителя (FertiPro NV, Бельгия). В качестве референсных значений использованы данные T.G. Соорег и соавт.: уровень фруктозы в семенной жидкости – 13 мкмоль (2,4 мг в эякуляте), лимонной кислоты – 2,4 мкмоль (10 мг в эякуляте) и нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы (20 мМЕ в эякуляте) [12].

Концентрацию тестостерона определяли на автоматическом анализаторе Vitros Eci (Johnson & Johnson, Великобритания) методом усиленной хемилюминесценции. Уровень общего тестостерона исследовали в 3 аликвотах сыворотки крови. Кровь забирали в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены. Гипогонадизм диагностировали при уровне общего тестостерона крови менее 12 нмоль/л [13].

Молекулярно-генетическое исследование проведено на геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови. Анализировали наличие 30 частых мутаций в гене *CFTR*. Для регистрации точечных мутаций использовали метод мультиплексного аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией (multiplex ligation probe-dependent amplification); небольшие инсерционно-делеционные мутации определяли методом анализа полиморфизма длин амплифицированных фрагментов (amplified fragment length polymorphism), и в случае необнаружения мутации выполняли секвенирование ДНК по Сэнгеру.

Статистический анализ результатов осуществляли с помощью программы StatSoft Statistica 8.0 (Dell Technologies, США). Сравнение данных проводили, применяя точный критерий Фишера и критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты

В зарегистрированном или гражданском браке состоял 31 из 71 (43,7 %) мужчины с муковисцидозом. Из анамнеза известно, что у 2 пациентов фертильность ранее была сохранена (беременность супруг в анамнезе). У 3 пациентов с легочной формой муковисцидоза, имевших азооспермию, после успешной тестикулярной биопсии и прохождения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), использующих технологию интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI), у супруг наступила беременность и родились здоровые дети.

У всех пациентов развитие половых органов соответствовало возрасту и полу. У 21 % пациентов в анамнезе были паховая грыжа ( $n = 9$ ), варикоцеле ( $n = 4$ ), гидроцеле ( $n = 2$ ), крипторхизм ( $n = 1$ ), перекрут яичка ( $n = 1$ ); 6 пациентов с паховой грыжей имели

смешанную форму муковисцидоза. Средний возраст наступления пубертата составил  $15,0 \pm 1,8$  года (у пациентов с легочной формой –  $14,6 \pm 0,8$  года; со смешанной формой –  $15,4 \pm 1,7$  года). Пубертат был поздним (позже 14 лет) у 54 % пациентов – у 43 % ( $n = 6$ ) пациентов с легочной формой и у 65 % ( $n = 17$ ) со смешанной формой муковисцидоза.

УЗИ органов мошонки проведено у 35 пациентов. Средний объем яичек составил  $27,4 \pm 7,8$  см<sup>3</sup> (левое яичко –  $13,0 \pm 4,0$  см<sup>3</sup>; правое –  $14,4 \pm 4,3$  см<sup>3</sup>) (рис. 1). Односторонняя или двусторонняя гипоплазия яичек выявлена у 40,5 % пациентов с муковисцидозом, немного чаще у пациентов со смешанной формой, чем с легочной – 41,7 % против 38,5 % (см. таблицу). Морфологические изменения отмечены у 62 % пациентов. Диффузные изменения эпидидимиса и кисты эпидидимиса и/или яичек обнаружены у 33,3 и 23,0 % соответственно; у 11,4 % пациентов присутствовали оба изменения. У пациентов со смешанной формой чаще, чем у больных с легочной формой (66,7 % против 53,9 %) обнаружены диффузные изменения придатков, кисты яичек или придатков яичек. У 2 мужчин (у 1 с легочной и у 1 со смешанной формой муковисцидоза) при обследовании выявлены объемные образования яичек. При дополнительном андрологическом обследовании (магнитно-резонансная томография (МРТ) органов мошонки, анализ наличия онкомаркеров: лактатдегидрогеназы, хорионического гонадотропина человека, альфа-фетопротеина) данных, указывающих на наличие новообразований тестикул, не получено (результаты исследования не приведены).

Стандартное спермиологическое исследование выполнено у 69 пациентов; из них у 5 – двукратно (у 3 с легочной формой и у 2 со смешанной); 2 пациента со смешанной формой муковисцидоза не смогли сдать эякулят.

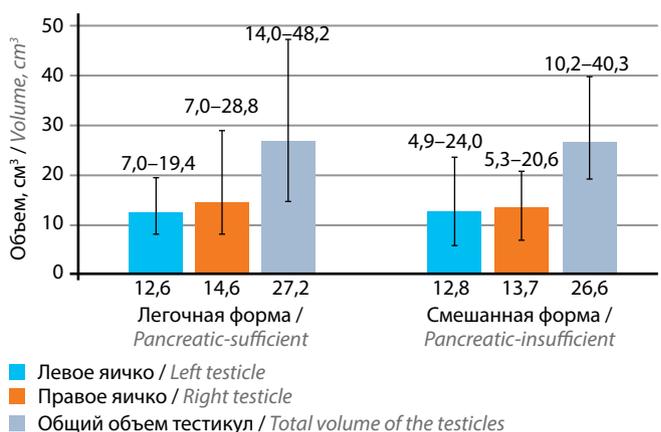


Рис. 1. Объем тестикул у мужчин с легочной и смешанной формами муковисцидоза. Результаты представлены в виде средних значений с указанием диапазона (минимальное – максимальное значение)

Fig. 1. Testicular volume in men with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. The results are presented as averages with a range (minimum–maximum)

Изменения мужских половых органов, выявленные при ультразвуковом исследовании у пациентов с легочной и смешанной формой муковисцидоза

Changes of male genital organs revealed during ultrasound examination in patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis

Структурные изменения Structural changes	Число пациентов, % Number of patients	
	с легочной формой, n = 13 with pancreatic-sufficient	со смешанной формой, n = 24 with pancreatic-insufficient
Одно-/двусторонняя гипоплазия яичек Unilateral/bilateral testicular hypoplasia	38,5	41,7
Диффузные изменения придатков яичек Diffuse changes of testicular appendages	23,0	33,3
Кисты эпидидимиса и/или яичек Epididymal or/and testicular cysts	15,4	25,0
Диффузные изменения придатков яичек + кисты эпидидимиса и/или яичек Diffuse changes of testicular appendages + epididymal or/and testicular cysts	15,4	8,3

Олигоспермия и азооспермия/криптозооспермия выявлены соответственно в 80 и 88,4 % образцов эякулята. Олиго-/астенозооспермия и нормозооспермия обнаружены соответственно у 7 и 1 пациента; все они имели легочную форму муковисцидоза. Азооспермия и криптозооспермия зафиксированы соответственно у 26 (78,8 %) пациентов с легочной и у 33 (100 %) с легочно-кишечной формой. Олигоспермия обнаружена соответственно в 76,7 и 100 % образцов данных групп. Выявлено статистически значимое различие встречаемости азооспермии/криптозооспермии и олигоспермии у пациентов с разными формами муковисцидоза ( $p = 0,002$ ). Таким образом, установлено, что частота сохранения проходимости семявыносящих путей зависела от клинической формы заболевания.

«Мягкие» формы патозооспермии ( $n = 7$ ) или нормозооспермия ( $n = 1$ ) выявлены у 8 из 14 пациентов с мутацией 3849+10kbC>T, характерной для легочной формы муковисцидоза. Данная мутация обнаружена у 9,8 % пациентов с обструкцией семявыносящих путей и у 100 % пациентов без обструкции (рис. 2). У 2 мужчин с мутацией 3849+10kbC>T беременность супруги в анамнезе наступила естественным путем, 1 беременность закончилась родами, а 2-я прервана медицинским абортom по желанию.

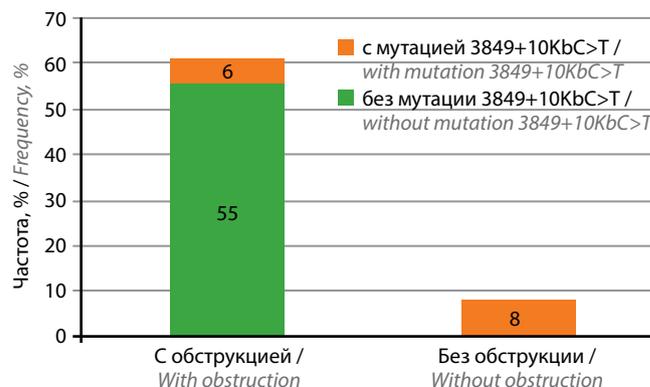


Рис. 2. Частота обструкции семявыносящих протоков у пациентов с муковисцидозом, имеющих и не имеющих мутацию 3849+10kbC>T ( $p < 0,0001$ ). Расчет выполнен на группе из 69 пациентов, поскольку у 2 пациентов эякулят не получен

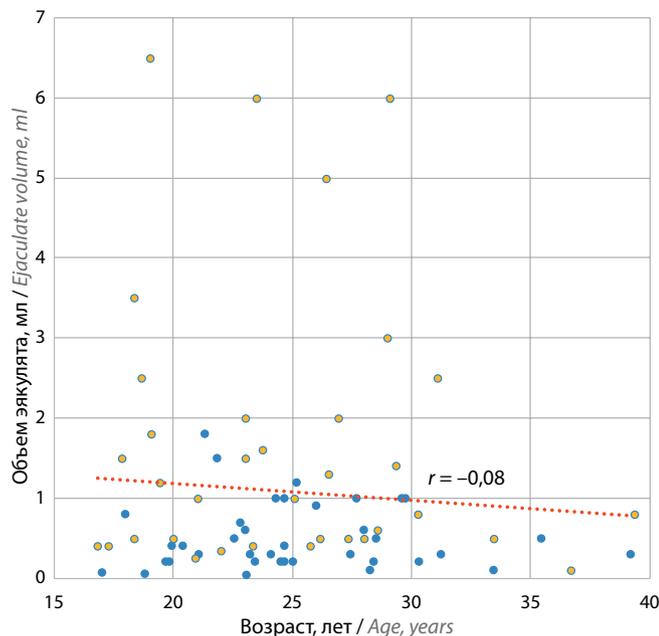
Fig. 2. Frequency of obstruction of the vas deferens in patients with cystic fibrosis who have and do not have mutation 3849+10kbC>T ( $p < 0,0001$ ). The calculation was performed on a group of 69 patients, as in 2 patients ejaculate was not received

Частота сохранения проходимости и наличия двусторонней обструкции vas deferens зависела от возраста пациентов (рис. 3). Среди пациентов в возрасте от 17 до 24 лет ( $n = 36$ ) «мягкие» формы патозооспермии выявлены у 4 (11,4 %), нормальный объем эякулята — у 8 (22,9 %). Среди пациентов в возрасте 25 лет и старше ( $n = 32$ ) «мягкие» формы патозооспермии диагностированы у 3 (9,7 %), нормальный объем эякулята — у 4 (12,9 %).

Изменения в показателях спермограммы у повторно сдавших эякулят (с интервалом 1–5 лет) позволили констатировать ухудшение показателей эякулята, у 2 из 5 пациентов — уменьшение объема (олигоспермию). У 2 мужчин с мутацией 3849+10kbC>T, у которых диагностирована азооспермия, в анамнезе отмечена беременность супруги.

Биохимическое исследование семенной жидкости выполнено у 27 пациентов. Снижение уровня фруктозы обнаружено в 26 (96 %) из 27 образцов, нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы — в 16 (73 %) из 22, цитрата — в 8 (50 %) из 16. Это указывает на непроходимость семявыносящих протоков, аплазию или гипоплазию семенных пузырьков и нарушение секреции предстательной железы у мужчин с муковисцидозом. Наблюдали выраженное снижение уровня фруктозы у пациентов со смешанной формой муковисцидоза. У остальных мужчин биохимическое исследование эякулята не выполнено вследствие недоступности биологического материала или малого объема эякулята.

Уровень общего тестостерона в сыворотке крови определен у 32 пациентов. Средний уровень тестостерона составил  $19,1 \pm 5,7$  нмоль/л (норма 12,0–33,3 нмоль/л). Снижение этого показателя имело место в 3 (9,7 %) случаях (у 1 мужчины с легочной формой муковисцидоза



**Рис. 3.** Объем эякулята у пациентов с муковисцидозом разного возраста. Желтым цветом обозначены показатели пациентов с легочной формой муковисцидоза, голубым — со смешанной формой

**Fig. 3.** Ejaculate volume in patients of different ages with cystic fibrosis. Yellow color indicates the characteristics of patients with pancreatic-sufficient form of cystic fibrosis, blue color — pancreatic-insufficient form

и у 2 со смешанной); из них двусторонняя гипоплазия тестикул отмечена у обоих пациентов со смешанной формой муковисцидоза и не отмечена у пациента с легочной формой.

### Обсуждение

Результаты представленного и предыдущих исследований [1, 14, 15] свидетельствуют о том, что мутации в гене *CFTR* не влияют на дифференцировку пола и внутриутробное развитие половых органов. У мужчин с муковисцидозом наблюдается не отсутствие, а аплазия семявыносящих протоков. Наличие единичных сперматозоидов в эякуляте может свидетельствовать о неполном нарушении проходимости семявыносящих путей, а прогрессирование поражения семявыносящих протоков и семенных пузырьков с возрастом требует дальнейшего исследования патогенетических механизмов обструкции при муковисцидозе и синдроме CBAVD.

Очевидно, что на фертильность у мужчин с муковисцидозом оказывает влияние не только отсутствие или выраженное снижение количества нормального белка *CFTR*, но и сопутствующая антибиотикотерапия, низкий индекс массы тела и другие генетические и средовые факторы. Негативное воздействие муковисцидоза на половую систему у мальчиков-подростков с муковисцидозом проявляется и задержкой полового созревания в среднем на 1–1,5 года. Однако задержка полового созревания наблюдается не у всех и зависит от формы муковисцидоза и генотипа. Поздний пубер-

тат более характерен для пациентов со смешанной формой муковисцидоза и низким индексом массы тела, поскольку при гипотрофии метаболизм стероидных гормонов замедляется. По результатам УЗИ органов мошонки и малого таза, выполненного у мальчиков с муковисцидозом в возрасте от 2 до 12 лет, семенные пузырьки выявлены у 5 из 12 пациентов (у 8 из 16 в контроле), в то время как двустороннюю аплазию/гипоплазию семявыносящих протоков и семенных пузырьков диагностируют более чем у 98 % взрослых мужчин с муковисцидозом [14].

Нами выявлена статистически значимая зависимость состояния репродуктивной системы от формы муковисцидоза, генотипа, возраста пациентов. Наличие в генотипе 2 «тяжелых» *CFTR*-мутаций («тяжелого» генотипа), смешанная форма муковисцидоза являются неблагоприятными прогностическими признаками в отношении обструкции семявыносящих путей и повышения частоты морфологических изменений органов мошонки. Легочная форма муковисцидоза, молодой возраст, наличие мутации 3849+10kbC>T — благоприятные факторы для сохранения проходимости семявыносящих путей и фертильности у мужчин с муковисцидозом.

В других исследованиях также отмечены тестикулярный микролитиаз у пациентов со смешанной формой муковисцидоза (в 4 из 18 тестикул у 12 мальчиков), наличие кист, гипо- или гиперэхогенность головки эпидидимиса (при смешанной форме — в 5 из 18 тестикул, при легочной форме — в 1 из 6) [14]. При клиническом обследовании 25 мужчин с муковисцидозом установлены характерные андрологические нарушения: отсутствие хвоста эпидидимиса и семявыносящих протоков, азооспермия, олигоспермия и низкий pH, низкие показатели маркеров семенных пузырьков и придатка яичка, при этом отмечен нормальный объем тестикул [16]. Авторы не выявили взаимосвязь между характеристикой эякулята и генотипом, зарегистрировали нормальные показатели секреторной функции предстательной железы (уровень лимонной кислоты). У обследованных нами пациентов с муковисцидозом также обнаружены характерные УЗИ-признаки нарушения проходимости семявыносящих путей и секреторной функции придаточных половых желез (гипоплазия яичек, диффузные изменения придатков яичек, кисты придатков и/или яичек), спермиологических показателей (азооспермия, олигоспермия, низкий pH), биохимических показателей семенной жидкости (низкий уровень фруктозы), эпидидимиса (низкий уровень  $\alpha$ -глюкозидазы) и предстательной железы (низкий уровень лимонной кислоты) [17, 18].

Мутация 3849+10kbC>T относится к «мягким» мутациям гена *CFTR*. У носителей и компаунд-гетерозигот по данной мутации в сочетании с «тяжелой» мутацией могут быть сохранены проходимость семявыносящих

путей и репродуктивная функция [1, 7]. У большинства обследованных нами носителей мутации 3849+10kbC>T также сохранена проходимость семявыносящих путей.

Возрастной фактор негативно влияет на состояние репродуктивной системы многих пациентов с нарушением фертильности, в том числе мужчин с муковисцидозом. Так, у более молодых чаще наблюдаются мягкие формы патозооспермии и сохранный объем эякулята, свидетельствующие о проходимости семявыносящих путей и нормальной секреторной функции половых желез. Негативные изменения в спермограмме указывают на возможное ухудшение ее показателей с возрастом. Выявленное снижение концентрации тестостерона у 10 % мужчин с муковисцидозом указывает на наличие гипогонадизма, однако вопрос о необходимости терапии препаратами мужских половых гормонов остается открытым [19].

С появлением новых подходов в лечении, включая генотерапию, медиана продолжительности жизни пациентов с муковисцидозом в США, Западной Европе, Москве, Московской области увеличилась и приблизилась к 40 годам [4, 20]. Возросло число мужчин, достигших репродуктивного возраста, и возникли вопросы об их репродуктивном и сексуальном здоровье. Вопрос о фертильности и контрацепции у мужчин с муковисцидозом должен быть поставлен в 16–18 лет [8]. Рекомендовано обследование состояния репродуктивной системы мальчиков с муковисцидозом с 12 лет, так как характерно раннее возникновение урогенитальных аномалий и их прогрессирование. При сохраненной фертильности у мальчиков-подростков с муковисцидозом может быть рекомендована оценка в динамике показателей сперматогенеза и при их ухудшении — криоконсервация сперматозоидов для последующего деторождения с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО/ICSI).

Согласно полученным нами сведениям, 44 % взрослых мужчин с муковисцидозом состояли в официальном или гражданском браке, малое их число имеет собственное потомство — 7 %. В Великобритании 26 % мужчин с муковисцидозом состоят в браке, и только у 1,3 % есть дети [21]. Существует несколько вариантов получения потомства у пациентов с муковисцидозом: 1) самопроизвольное; 2) с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (биопсии яичек для получения сперматозоидов и программ ЭКО/ICSI); 3) искусственное оплодотворение донорской спермой;

4) усыновление. Исследование, проведенное во Франции, продемонстрировало хорошую эффективность применения ЭКО/ICSI в парах, где мужчина болен муковисцидозом, — в 40 % случаев наступала беременность, которая в 47 % случаев закончилась рождением ребенка [16]. Важно правильное ведение таких пациентов, применение новых технологий лечения бесплодия, таких как ЭКО/ICSI, чтобы с успехом сравнивать понятия качества и продолжительности жизни [21].

Прекоцепционная профилактика муковисцидоза у пациентов и супружеских пар с муковисцидозом при планировании беременности должна включать медико-генетическое консультирование, так как у них повышен риск рождения ребенка с муковисцидозом [21–23]. Рекомендуется проведение анализа частых мутаций гена *CFTR* у супруга пациента с муковисцидозом, а в случае выявления носительства патогенных вариантов гена *CFTR* — проведение преимплантационной и/или пренатальной диагностики [8, 21].

#### Заключение

У мужчин с муковисцидозом наблюдается гетерогенность поражения репродуктивной системы — от сохраненной функции до явного поражения. Состояние репродуктивной системы зависит от фенотипических (возраст, степень поражения органов бронхолегочной системы) и генетических факторов. Легочная форма муковисцидоза, молодой возраст, наличие мутации 3849+10kbC>T являются благоприятными факторами для сохранения проходимости семявыносящих путей и фертильности у мужчин с муковисцидозом. При планировании беременности рекомендовано молекулярно-генетическое обследование супруги на наличие частых мутаций гена *CFTR*, раннее решение вопроса репродукции.

Выявленные случаи объемных образований тестикул у пациентов с муковисцидозом требуют онкологической настороженности и проведения соответствующего обследования (МРТ, определение уровня лактатдегидрогеназы, хорионического гонадотропина человека, альфа-фетопротеина). Остается открытым вопрос о гормональной терапии у пациентов с муковисцидозом. Алгоритмы ведения этих пациентов с решением проблем репродукции требуют разработки. Деторождение у мужчин с обструкцией семявыносящих протоков возможно при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (криоконсервации сперматозоидов в молодом возрасте, биопсии яичка для получения сперматозоидов, программ ЭКО/ICSI).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Черных В.Б. Ген муковисцидоза и нарушение фертильности у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2010;(4):23–31. [Chernykh V.B. Cystic fibrosis gene and fertility disorders in men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2010;(4):23–31. (In Russ.)].
2. Черных В.Б., Степанова А.А., Бескоровайная Т.С. и др. Частота и спектр мутаций и IVS8-Т-полиморфизма гена *CFTR* среди российских мужчин с бесплодием. Генетика 2010;46(6):844–52. [Chernykh V.B., Stepanova A.A., Beskorovainaya T.S. et al. The frequency and spectrum of mutations and the IVS8-T polymorphism of the *CFTR* gene in Russian infertile men. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2010;46(6):844–52. (In Russ.)].
3. Claustres M. Molecular pathology of the *CFTR* locus in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2005;10(1):14–41. PMID: 15705292.
4. Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: Медпрактика-М, 2014. [Cystic fibrosis. Ed. by N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya. Moscow: Medpraktika-M, 2014. (In Russ.)].
5. Bombieri C., Claustres M., De Boeck K. et al. Recommendations for the classification of diseases as *CFTR*-related disorders. *J Cyst Fibros* 2011;10(2):86–102. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60014-3. PMID: 21658649.
6. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. Под ред. Т.Э. Иващенко, В.С. Баранова. СПб.: Интермедика, 2002. [Biochemical and molecular genetic basis of cystic fibrosis pathogenesis. Ed. by T.E. Ivashchenko, V.S. Baranov. Saint Petersburg: Intermedica, 2002. (In Russ.)].
7. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А. и др. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей «мягких» мутаций. Пульмонология 2012;(6):5–11. [Krasovsky S.A., Petrova N.V., Stepanova A.A. et al. Clinical course of cystic fibrosis on adult patients carrying “mild” mutations. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2012;(6):5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-6-5-11.
8. Thorpe-Beeston J.G. Contraception and pregnancy in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2009;102(1):3–10. DOI: 10.1258/jrsm.2009.s19002. PMID: 19605868.
9. Xu W.M., Chen J., Chen H. et al. Defective *CFTR*-dependent CREB activation results in impaired spermatogenesis and azoospermia. *PLoS One* 2011;6(5):e19120. DOI: 10.1371/journal.pone.0019120. PMID: 21625623.
10. Li C.Y., Jiang L.Y., Chen W.Y. et al. *CFTR* is essential for sperm fertilizing capacity and is correlated with sperm quality in humans. *Hum Reprod* 2010;25(2):317–27. DOI: 10.1093/humrep/dep406. PMID: 19923167.
11. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. [WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Trans. from English by N.P. Makarova. Scientific ed. by L.F. Kurilo. 5<sup>th</sup> ed. Moscow: Kapital Print, 2012. (In Russ.)].
12. Cooper T.G., Weidner W., Nieschlag E. The influence of inflammation of the human male genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. *Int J Androl* 1990;13(5):329–36. PMID: 2283178.
13. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology, 2015. 24 p. Available at: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism\\_LR1.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf).
14. Blau H., Freud E., Mussaffi H. et al. Urogenital abnormalities in male children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2002;87(2):135–82. PMID: 12138064.
15. Marcotelles P., Gillet D., Friocourt G. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression in the male excretory duct system during development. *Hum Pathol* 2012;43(3):390–7. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.04.031. PMID: 21840567.
16. Hubert D., Patrat C., Guibert J. et al. Results of assisted reproductive technique in men with cystic fibrosis. *Hum Reprod* 2006;21(5):1232–6. DOI: 10.1093/humrep/dei453. PMID: 16431902.
17. Штаут М.И., Шилейко Л.В., Репина С.А. и др. Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(4):69–76. [Shtaut M.I., Schileiko L.V., Repina S.A. et al. Comprehensive semen examination in patients with cystic fibrosis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(4):69–76. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76.
18. Von Eckardstein S., Cooper T.G., Rutscha K. et al. Seminal plasma characteristics as indicators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene mutations in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2000;73(6):1226–31. PMID: 10856487.
19. Green H.D., Barry P.J., Jones A.M. Anabolic agent use in adults with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2015;16(1):28–30. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.07.014. PMID: 26410285.
20. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. Пульмонология 2012;(3):79–86. [Krasovsky S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L. et al. Survival trends of cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992–2001 and 2002–2011. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2012;(3):79–86. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86>.
21. Boyd J.M., Mehta A., Murphy D.J. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. *Hum Reprod* 2004;19(10):2238–43. DOI: 10.1093/humrep/deh405. PMID: 15243000.
22. Llabador M.A., Pagin A., Lefebvre-Maunoury C. et al. Congenital bilateral absence of vas deference: the impact of spermatogenesis quality on intracytoplasmic sperm injection outcomes in 108 men. *Andrology* 2015;3(3):473–80. DOI: 10.1111/andr.12019. PMID: 25755137.
23. Radpour R., Gourabi H., Dizaj A.V. et al. Genetic investigations of *CFTR* mutations in congenital absence of vas deferens, uterus and vagina as a cause of infertility. *J Androl* 2008;29(5):506–13. DOI: 10.2164/jandrol.108.005074. PMID: 18567645.

**Вклад авторов**

С.А. Репина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов), анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
С.А. Красовский: получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов);  
Р.В. Роживанов: получение данных для анализа (ультразвуковое исследование);  
Т.М. Сорокина: получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов);  
Л.В. Шилейко: получение данных для анализа (спермиологическое исследование);  
М.И. Штаут: получение данных для анализа (спермиологическое исследование);  
Л.Ф. Курило: разработка дизайна исследования;  
Г.В. Шмарина: получение данных для анализа (биохимическое исследование эякулята, анализ крови на содержание гормонов), статистический анализ данных;  
Т.А. Адян: получение данных для анализа (молекулярно-генетическое исследование);  
Н.Ю. Каширская: разработка дизайна исследования, отбор пациентов;  
А.В. Поляков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа (разработка молекулярно-генетического исследования);  
В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов), анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

S.A. Repina: developing the research design, obtaining data for analysis (clinical examination of patients), analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
S.A. Krasovsky: obtaining data for analysis (clinical examination of patients);  
R.V. Rozhivanov: obtaining data for analysis (ultrasound examination);  
T.M. Sorokina: obtaining data for analysis (clinical examination of patients);  
L.V. Shileiko: obtaining data for analysis (spermiological examination);  
M.I. Shtaut: obtaining data for analysis (spermiological examination);  
L.F. Kurilo: developing the research design;  
G.V. Shmarina: obtaining data for analysis ((biochemical study of ejaculate, blood test for hormones), statistical analysis);  
T.A. Adyan: obtaining data for analysis (molecular genetic research);  
N.Y. Kashirskaia: developing the research design, selection of patients;  
A.V. Polyakov: developing the research design, obtaining data for analysis (development of molecular genetic research);  
V.B. Chernykh: developing the research design, obtaining data for analysis (clinical examination of patients), analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

**ORCID авторов**

С.А. Репина: <https://orcid.org/0000-0001-5244-3901>  
С.А. Красовский: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>  
Р.В. Роживанов: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>  
Т.М. Сорокина: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>  
Л.В. Шилейко: <https://orcid.org/0000-0001-7895-8751>  
М.И. Штаут: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>  
Л.Ф. Курило: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>  
Г.В. Шмарина: <https://orcid.org/0000-0003-4851-8987>  
Т.А. Адян: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>  
Н.Ю. Каширская: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>  
А.В. Поляков: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>  
В.Б. Черных: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

**ORCID of authors**

S.A. Repina: <https://orcid.org/0000-0001-5244-3901>  
S.A. Krasovsky: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>  
R.V. Rozhivanov: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>  
T.M. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>  
L.V. Shileiko: <https://orcid.org/0000-0001-7895-8751>  
M.I. Shtaut: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>  
L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>  
G.V. Shmarina: <https://orcid.org/0000-0003-4851-8987>



T.A. Adyan: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>  
N.Y. Kashirskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>  
A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>  
V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 10.02.2018. **Принята к публикации:** 25.02.2018.  
**Article received:** 10.02.2018. **Accepted for publication:** 25.02.2018.