

## Сравнительный анализ результатов спермиологического исследования у пациентов с азооспермией, вызванной муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков

М.И. Штаут<sup>1</sup>, Т.М. Сорокина<sup>1</sup>, Л.Ф. Курило<sup>1</sup>, Г.В. Шмарина<sup>1</sup>, Е.Г. Марнат<sup>2</sup>,  
С.А. Репина<sup>1,2</sup>, С.А. Красовский<sup>3</sup>, В.Б. Черных<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115 522 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>2</sup>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, 115 682 Москва, Ореховый бульвар, 28

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

**Цель исследования** — сравнительный анализ параметров спермы при синдроме врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков (CBAVD) и муковисцидозе.

**Материалы и методы.** В исследование включен 91 пациент с азооспермией, из них 38 — с CBAVD и 53 — с муковисцидозом.

**Результаты.** Не выявлено значимых различий групп пациентов по спермиологическим показателям (объему, вязкости и pH семенной жидкости, количеству сперматозоидов и лейкоцитов). В большинстве образцов осадка эякулята, исследованных с помощью количественного кариологического анализа, обнаружены половые клетки, что указывает на частичное сохранение проходимости семявыносящих путей как при синдроме CBAVD, так и при муковисцидозе, сопровождающемся азооспермией.

**Заключение.** Полученные данные опровергают общепринятое мнение об отсутствии семявыносящих протоков у данных пациентов, поэтому требуется пересмотр терминологии и дальнейшее изучение патогенеза аномалии развития семявыносящих протоков и семенных пузырьков.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, синдром CBAVD, мужское бесплодие, обструктивная азооспермия, семявыносящие протоки, семенные пузырьки, сперматогенез, сперматозоиды, незрелые половые клетки, эякулят

**Для цитирования:** Штаут М.И., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф. и др. Сравнительный анализ результатов спермиологического исследования у пациентов с азооспермией, вызванной муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(1):82–90.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-82-90

### Comparative analysis of the results semen examination in patients with azoospermia caused by cystic fibrosis and congenital bilateral aplasia of vas deferens syndrome

M.I. Shtaut<sup>1</sup>, T.M. Sorokina<sup>1</sup>, L.F. Kurilo<sup>1</sup>, G.V. Shmarina<sup>1</sup>, E.G. Marnat<sup>2</sup>, S.A. Repina<sup>1,2</sup>, S.A. Krasovskiy<sup>3</sup>, V.B. Chernykh<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115 522, Russia;

<sup>2</sup>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 115 682, Russia;

**The study objective** is to compare the results of semen examination in patients with the congenital bilateral aplasia of vas deferens (CBAVD) syndrome and patients with cystic fibrosis.

**Materials and methods.** Ninety-one patients with azoospermia were included in the study, 38 of them with CBAVD and 53 with cystic fibrosis. There were no significant differences in semen parameters (volume, viscosity and pH of the seminal fluid, the count of sperm and leukocytes) between the patients' groups. In most samples of the ejaculate sediment, investigated by quantitative karyological analysis, spermatozoa and/or immature germ cells were found, indicating a partial preservation of patency of the vas deferens in most of CBAVD patients, also as azoospermic men with CF. Obtained data refute the generally accepted opinion about the absence of vas deferens in these patients, therefore, it is necessary to revise the terminology and further study the pathogenesis of abnormalities of vas deferens and seminal vesicles.

**Key words:** cystic fibrosis, CBAVD syndrome, male infertility, obstructive azoospermia, vas deferens, seminal vesicles, spermatogenesis, sperm, immature germ cells, ejaculate

**For citation:** Shtaut M.I., Sorokina T.M., Kurilo L.F. et al. Comparative analysis of the results semen examination in patients with azoospermia caused by cystic fibrosis and congenital bilateral aplasia of vas deferens syndrome. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(1):82–90.

## Введение

Мутации гена муковисцидоза (*CFTR*) считаются одной из частых генетических причин мужского бесплодия, связанного с азооспермией [1–3]. Муковисцидоз – довольно распространенное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, частота которого в России в среднем составляет 1 случай на 10 тыс. человек [4]. Он характеризуется системным прогрессирующим поражением желез внешней секреции и хроническим воспалением органов бронхолегочной системы (легочная форма), которое может сочетаться с поражением поджелудочной железы (смешанная форма). Форма, клинические проявления и тяжесть заболевания и его осложнений в значительной мере зависят от генотипа [4].

Белок МВТР (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), кодируемый геном *CFTR*, функционирует в составе цАМФ-зависимого ионного канала, обеспечивая трансмембранный транспорт ионов хлора, натрия, бикарбоната и некоторых молекул. В результате мутаций *CFTR* нарушается функция МВТР в регуляции водно-электролитного обмена в эпителиальных клетках, выстилающих просветы протоков внешней секреции, в том числе органы репродуктивной системы [2, 4]. Экспрессия гена *CFTR* обнаружена в семявыносящих протоках и их производных – семенных пузырьках, в эпидидимисе, предстательной железе, клетках Сертоли и незрелых мужских половых клетках [3]. Помимо влияния на проходимость семявыносящих путей и движение жидкости по половым путям МВТР оказывает влияние на спермато- и спермиогенез, созревание сперматозоидов в придатке яичка, секрецию в придаточных половых железах и другие процессы в органах мужской половой системы [2, 3]. Более 95 % мужчин с муковисцидозом страдают бесплодием, в большинстве случаев из-за обструктивной азооспермии [5–9]. Для муковисцидоза характерно поражение семявыносящих протоков и семенных пузырьков, диагностируемое у 79 и 100 % пациентов с легочной и смешанной формами соответственно [5]. Часто обнаруживают аномалии развития и кисты эпидидимиса, гипоплазию тестикул и микролитиаз предстательной железы [5, 10–13].

Помимо муковисцидоза мутации гена *CFTR* могут вызывать и другие болезни, называемые *CFTR*-ассоциированными заболеваниями, в том числе синдром врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков (congenital bilateral absence of vas deferens, CBAVD), составляющий около 25 % случаев обструктивной азооспермии, и часто встречающийся в симп-

томокомплексе муковисцидоза у мужчин [2, 3, 14–16]. Этиология данного генетически обусловленного заболевания различна, и помимо мутаций гена *CFTR*, обнаруживаемых у 80 % пациентов с синдромом CBAVD [2], небольшая часть случаев (менее 10 %) может быть вызвана мутациями X-сцепленного гена *ADGRG2* (синдром CBAVDX) [17]. В остальных случаях причина аномалии развития семявыносящих протоков остается неустановленной, при этом часто обнаруживают пороки развития мочевыделительной системы, например аплазию или агенезию почки. Следует отметить, что клинических различий аутосомной и X-сцепленной форм CBAVD не выявлено. Описано и одностороннее нарушение проходимости семявыносящих протоков – синдром CUAVD (congenital unilateral absence of vas deferens), который обычно не связан с мутациями гена *CFTR* и часто сопровождается аномалиями развития мочеполовой системы на стороне поражения; этиология синдрома не установлена [15, 16].

Хотя причина бесплодия при муковисцидозе и синдромах CBAVD ясна, их патогенез и генофенотипические закономерности поражения семявыносящих путей недостаточно изучены. В научной литературе опубликованы результаты исследования параметров спермы у пациентов, страдающих муковисцидозом, а также синдромом CBAVD, однако их сравнительный анализ ранее не выполнялся.

**Цель** настоящего исследования – сравнительный анализ показателей эякулята у мужчин с азооспермией, вызванной муковисцидозом и синдромом CBAVD.

## Материалы и методы

В исследовании принял участие 91 пациент с азооспермией. В 1-ю группу вошли 53 пациента в возрасте 17–39 лет, имеющие клинически и генетически подтвержденный диагноз муковисцидоза; из них 36 мужчин имели смешанную форму, а 17 – легочную форму. Во 2-ю группу включены 38 пациентов в возрасте 22–57 лет, у которых в ходе комплексного андрологического и генетического обследования по поводу бесплодия диагностирован синдром CBAVD.

У всех пациентов проводили стандартный спермиологический анализ согласно руководству Всемирной организации здравоохранения (2010) [18]. Для детекции и исследования половых клеток в осадке эякулята применяли количественный кариологический анализ незрелых половых клеток (ККА НПК) [19]. Данный метод позволяет оценивать процесс сперматогенеза и выявлять его нарушения на различных стадиях без проведения биопсии яичка. В каждом образце осадка

эякулята по возможности анализировали 200–300 ядер НПК, при меньшем количестве – все обнаруженные. Детально методика ККА НПК описана ранее [20].

Биохимическое определение содержания фруктозы в семенной плазме выполняли по общепринятой методике согласно вышеупомянутому руководству Всемирной организации здравоохранения (2010) [18]. Применяли коммерческий диагностический набор FertiPro Fructose Test (FertiPro NV, Бельгия), анализ проводили по протоколу производителя. В качестве референсных значений количества фруктозы в семенной жидкости (13 мкмоль, или 2,4 мг на эякулят) использовали данные из вышеупомянутого руководства [18].

Статистический анализ результатов осуществляли в программе StatSoft Statistica 8 (Dell Technologies, США). Сравнительный анализ выполняли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни, статистически значимыми считали различия при уровне вероятности  $p < 0,01$ .

### Результаты

Исследованы 105 образцов семенной жидкости (60 образцов эякулята, полученных от пациентов с му-

ковисцидозом и 45 образцов – от пациентов с синдромом CBAVD). У 78 пациентов спермиологическое обследование выполнено однократно, у 13 – неоднократно (2–3 раза). Некоторые показатели спермограммы (объем, *pH*, вязкость эякулята) и ККА НПК (количество сперматозоидов и НПК, обнаруженных в осадке эякулята, доля сперматоцитов II порядка и сперматид от числа найденных НПК) приведены в табл.

**Объем эякулята** выраженно варьировал в исследованных образцах (от 0,05 до 5 мл), в большей степени в группе мужчин с муковисцидозом (см. табл.). Олигоспермия (объем эякулята менее нормативных значений, т. е. <1,5 мл) выявлена в 97 (92,4 %) из 105 образцов семенной жидкости. Ее частота в 1-й и 2-й группах статистически значимо не различалась: у пациентов с муковисцидозом олигоспермия выявлена в 55 (91,7 %) из 60 образцов эякулята, у пациентов с синдромом CBAVD – в 42 (93,3 %) из 45 образцов. В 85 % образцов, полученных от мужчин с муковисцидозом, и в 91 % образцов, полученных от мужчин с синдромом CBAVD, объем семенной жидкости не превышал 1 мл. В обеих группах олигоспермия наблюдалась у пациентов

*Результаты стандартного спермиологического исследования и количественного кариологического анализа незрелых половых клеток у пациентов с азооспермией, имеющих муковисцидоз или синдром врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков*

*Results of standard spermiological study and quantitative karyological analysis of immature germ cells in patients with azoospermia and cystic fibrosis or congenital bilateral aplasia of the vas deferens*

Показатель Parameter	Пациенты с муковисцидозом Patients with cystic fibrosis	Пациенты с синдромом CBAVD Patients with CBAVD	Уровень статистической значимости различий <i>p</i> Significance, <i>p</i>
Объем эякулята*, мл Ejaculate volume*, ml	0,7 ± 0,8 (0,05–5,00)	0,7 ± 0,4 (0,2–1,9)	0,58
<i>pH</i> * <i>pH</i> *	6,1 ± 0,3 (5,5–7,3)	6,2 ± 0,4 (5,5–7,0)	0,55
Вязкость эякулята*, мм Ejaculate viscosity*, mm	15,8 ± 15,6 (2–60)	16,3 ± 21,6 (0–100)	0,88
Количество лейкоцитов в эякуляте*, млн Ejaculate leukocyte count*, million	0,23 ± 0,57 (0,003–4,000)	0,32 ± 0,60 (0,0–3,0)	0,064
Количество сперматозоидов в осадке эякулята** Number of spermatozoa in ejaculate sediment**	32,1 ± 40,6 (0–160)	36,9 ± 49,2 (0–156)	0,90
Количество незрелых половых клеток в осадке эякулята**, абс. Number of immature germ cells in ejaculate sediment**, abs.	65,2 ± 81,1 (0–483)	79,4 ± 84,8 (4–218)	0,73
Сперматоциты II порядка и сперматиды (доля от всех подсчитанных незрелых половых клеток)***, % Secondary spermatocytes and spermatids (percentage of all counted immature germ cells)***, %	91,0 ± 9,7 (63–100)	93,8 ± 6,8 (75–100)	0,49

\*Исследовано 60 образцов пациентов с муковисцидозом и 45 образцов пациентов с синдромом CBAVD.

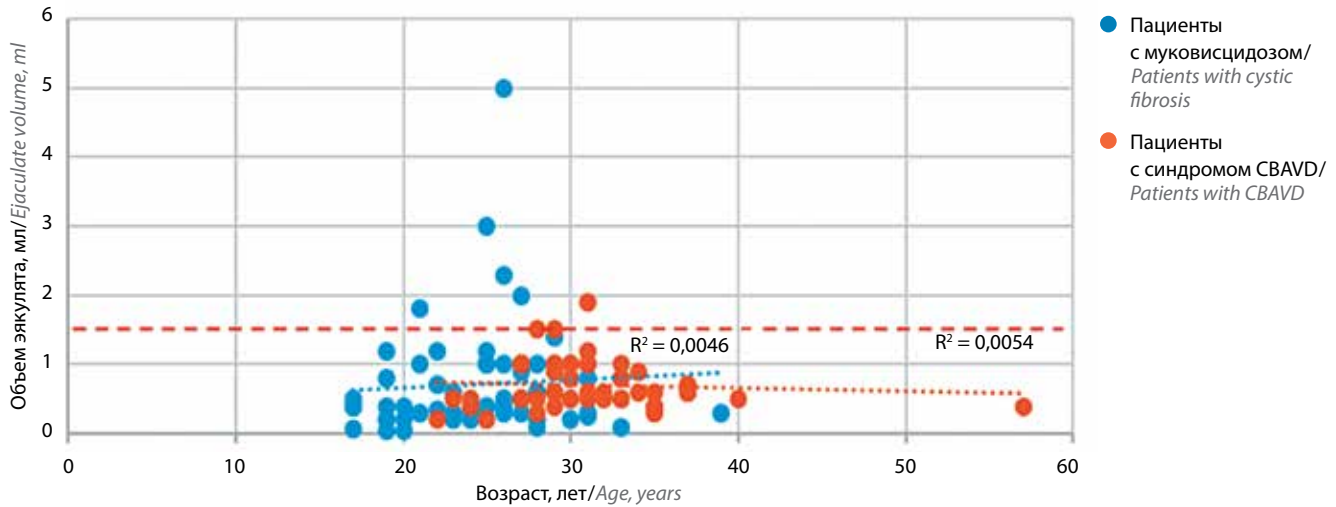
\*\*Исследовано 46 образцов пациентов с муковисцидозом и 13 образцов пациентов с синдромом CBAVD.

Примечание. CBAVD – врожденная двусторонняя аплазия семявыносящих протоков.

\*Sixty (60) samples from patients with cystic fibrosis and 45 samples from patients with CBAVD were examined.

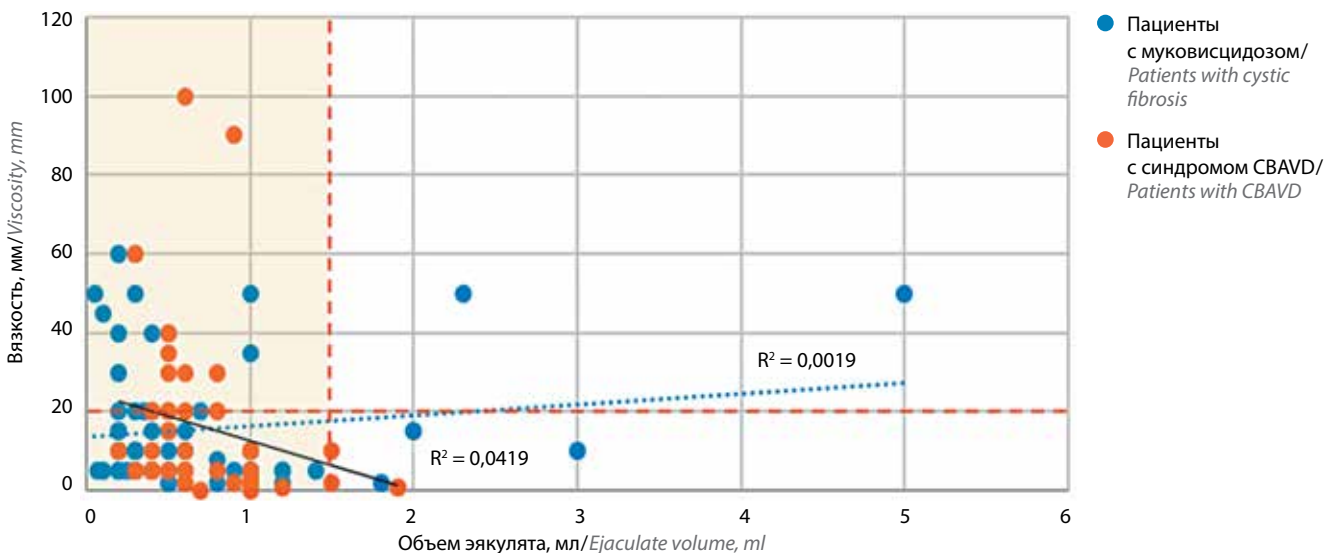
\*\*Forty-six (46) samples from patients with cystic fibrosis and 13 samples from patients with CBAVD were examined.

Note. CBAVD stands for congenital bilateral aplasia of the vas deferens.



**Рис. 1.** Распределение значений объема эякулята в зависимости от возраста пациентов с муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков (CBAVD). Красной горизонтальной пунктирной линией указана нижняя граница нормы объема эякулята (1,5 мл)

**Fig. 1.** Distribution of ejaculate volume depending on age of patients with cystic fibrosis and congenital bilateral aplasia of vas deferens (CBAVD). Red horizontal dashed line shows the lower margin of the norm (1.5 ml)



**Рис. 2.** Распределение значений вязкости эякулята в зависимости от его объема у пациентов с муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков (CBAVD). Красной горизонтальной пунктирной линией указана верхняя граница нормы вязкости эякулята (20 мм), красной вертикальной пунктирной линией — нижняя граница нормы объема эякулята (1,5 мл). Бежевый сектор — значения при олигоспермии

**Fig. 2.** Distribution of ejaculate viscosity depending on its volume in patients with cystic fibrosis and congenital bilateral aplasia of vas deferens (CBAVD). Red horizontal dashed line shows the upper margin of the norm for ejaculate viscosity (20 mm), red vertical dashed line — the lower margin of the norm for ejaculate volume (1.5 ml). Beige sector corresponds to oligospermia values

старше 31 года. Однако не выявлено корреляции объема эякулята и возраста в исследованной выборке в целом и в каждой группе по отдельности (рис. 1).

**Вязкость семенной жидкости** варьировала от 0 до 100 мм (см. табл.). Повышенная (>20 мм) вязкость семенной жидкости наблюдалась в 18,1 % образцов; ее частота у мужчин с муковисцидозом (18,3 %) и па-

циентов с CBAVD (17,8 %) не имела статистически значимых различий. Зависимость объема и вязкости семенной жидкости не выявлена, при этом объем эякулята был нормальным в 7 % образцов, имевших вязкость ≤20 мм, и в 10,5 % образцов с повышенной вязкостью, преимущественно у пациентов с муковисцидозом (рис. 2).

**Кислотность** исследованных образцов эякулята варьировала от 5,5 до 7,3 (см. табл.), при этом в 96,2 % образцов семенной жидкости pH составил  $<7,0$ , а в 91,4 % образцов выявлено выраженное снижение кислотности ( $pH$  5,5–6,6). В 92,4 % образцов отмечено одновременное наличие низких значений объема (олигоспермии) и  $pH$ , но корреляции данных показателей эякулята не обнаружено (рис. 3). Нормальная или близкая к нормальной кислотность семенной жидкости ( $pH \geq 7,0$ ) выявлена только в 4 (3,8 %) образцах, полученных от пациента с легочной формой муковисцидоза, и в 2 образцах, полученных от мужчин с CBAVD.

**Концентрация лейкоцитов** варьировала от 0 до 6 млн/мл. Повышенное количество лейкоцитов в семенной жидкости (лейкоспермия с концентрацией 1,3, 3,0 и 6,0 млн/мл) выявлено в 3 (6,7 %) из 45 образцов в группе CBAVD и не обнаружено в группе пациентов с муковисцидозом. В связи с олигоспермией представлялось целесообразным сравнить общее количество лейкоцитов в объеме эякулята. Среднее значение данного показателя было выше в группе CBAVD, но различия между группами не достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,064$ ) (см. табл.).

**ККА НПК** проведен на 59 образцах эякулята, полученных от 46 пациентов с муковисцидозом и 13 пациентов с CBAVD. Выполнение ККА НПК было невозможным у остальных пациентов вследствие отсутствия достаточного количества семенной жидкости или недоступности биологического материала.

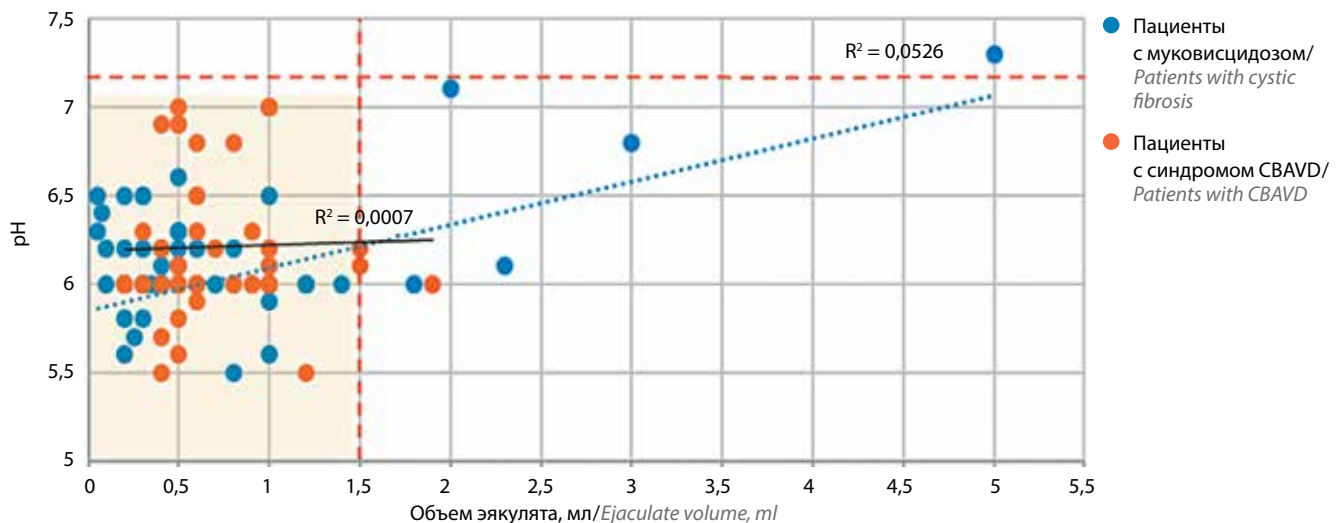
Половые клетки (сперматозоиды и/или НПК) обнаружены в осадке во всех образцах эякулята, исследованных с помощью ККА НПК.

Количество найденных в препаратах половых клеток варьировало от единиц до десятков и сотен (см. табл.). Среднее количество сперматозоидов и НПК, обнаруженных в осадке эякулята в 1-й и 2-й группах, не имело статистически значимых различий. Большинство обнаруженных НПК являлись сперматоцитами II порядка или сперматидами, составляя от 63 до 100 % от всех НПК в образце, также без статистически значимых различий между группами (см. табл.).

Следует отметить, что помимо наличия азооспермии/криптозооспермии, олигоспермии и низкого  $pH$  ( $<7,2$ ) для образцов семенной жидкости пациентов с CBAVD и муковисцидозом характерны непрозрачность или полупрозрачность и белый цвет эякулята, как и для азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени другой этиологии.

**Биохимическое исследование семенной жидкости** выполнено у 27 пациентов, в том числе у 25 с муковисцидозом и у 2 с синдромом CBAVD. У остальных пациентов биохимическое исследование не проводили вследствие недоступности биологического материала или малого количества эякулята.

Содержание фруктозы в эякуляте у пациентов с муковисцидозом варьировало от 0 до 3,54 мг и в среднем составило  $0,29 \pm 0,69$  мг, у пациентов с CBAVD – соответственно  $0,12–0,47$  и  $0,59 \pm 0,25$  мг. Только в 1 исследованном образце (полученном от мужчины с легочной формой муковисцидоза) ее количество было нормальным – 3,54 мг (норма  $\geq 2,4$  мг), в остальных образцах оно не превышало 0,6 мг. У данного пациента



**Рис. 3.** Распределение значений pH эякулята в зависимости от его объема у пациентов с муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков (CBAVD). Красной горизонтальной пунктирной линией указана нижняя граница нормы pH эякулята ( $pH$  7,2), красной вертикальной пунктирной линией – нижняя граница нормы объема эякулята (1,5 мл). Бежевый сектор – значения при олигоспермии

**Fig. 3.** Distribution of ejaculate pH depending on its volume in patients with cystic fibrosis and congenital bilateral aplasia of vas deferens (CBAVD). Red horizontal dashed line shows the lower margin of the norm for ejaculate pH ( $pH$  7,2), red vertical dashed line – the lower margin of the norm for ejaculate volume (1.5 ml). Beige sector corresponds to oligospermia values

спермиологическое обследование, выполненное двукратно, не выявило олигоспермии (объем эякулята составил 2 и 5 мл) и выраженного снижения кислотности эякулята ( $pH$  7,1 и 7,3), что вместе с нормальным количеством фруктозы свидетельствовало о сохранной секреции в семенных пузырьках.

### Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о высоком сходстве сперматологических изменений при муковисцидозе и синдроме CBAVD. Обструктивная форма азооспермии или криптозооспермия, диагностируемая у всех пациентов с CBAVD и у большинства пациентов с муковисцидозом, вызвана двусторонней непроходимостью семявыносящих путей на уровне придатка яичка и/или семявыносящих протоков. Олигоспермия, обнаруженная у 93 % пациентов с муковисцидозом и CBAVD, обусловлена нарушением развития семенных пузырьков, секрет которых составляет 2/3 объема семенной жидкости. Сперматологическими признаками, характерными для данной обструкции и аплазии/гипоплазии семенных пузырьков, являются азооспермия/криптозооспермия, олигоспермия,  $pH < 7,0$  и низкое содержание фруктозы в семенной жидкости [6, 9, 21, 22].

Другие авторы также указывают на высокую частоту олигоспермии и кислую реакцию эякулята у пациентов с CBAVD и муковисцидозом [7–9]. С. R. Denning и соавт. обследовали 8 мужчин с муковисцидозом в возрасте 20–29 лет, из которых 7 имели недостаточность функции поджелудочной железы. От них было получено 15 образцов эякулята, по результатам анализа которых у всех пациентов диагностирована азооспермия, при этом объем эякулята составил 0,1–1,6 мл, вязкость и мутность были умеренно повышены в 20 и 60 % образцов соответственно, фруктоза обнаружена (только качественно) во всех исследованных образцах [7]. В работе Е. Карпан и соавт. обследована группа из 25 мужчин в возрасте от 17 до 36 лет с муковисцидозом [8]. У всех пациентов выявлена азооспермия, сниженная кислотность ( $pH$  5,5–7,0, в среднем  $6,6 \pm 0,4$ ) и объем семенной жидкости (0,3–3,5 мл, в среднем  $1,0 \pm 0,9$  мл), без зависимости показателей от возраста. У 82 и 79 % мужчин выявлен  $pH < 7,0$  и объем эякулята  $< 1,5$  мл соответственно. Концентрация фруктозы также была низкой (0,375–0,800 мг/мл), а концентрация лимонной кислоты (0,023 мг/мл) и активность кислой фосфатазы – повышенными [8].

Комплексное биохимическое исследование эякулята пациентов с муковисцидозом показало, что количество лимонной кислоты и кислой фосфатазы, а также электролитов (калия, кальция, магния и цинка) в семенной жидкости у мужчин, имеющих обструктивную форму азооспермии, примерно в 3–6 раз превышает таковые в контроле – у здоровых мужчин [23].

Это обусловлено снижением объема семенных пузырьков и относительным увеличением доли секрета предстательной железы, который при аплазии семенных пузырьков составляет основную часть эякулята.

A. de la Taille и соавт. сообщили, что у 63 % из 41 пациента с азооспермией вследствие синдрома CBAVD наблюдалась триада спермиологических изменений: уменьшение объема спермы ( $< 2$  мл),  $pH (< 7,2)$  и концентрации фруктозы ( $< 1$  мг/мл), при этом у 73 % пациентов с такой триадой выявлены мутации в гене *CFTR* [15].

M. Daudin и соавт. также обследовали 41 мужчину с синдромом CBAVD в возрасте от 23 до 42 лет (средний возраст 31,5 года) [22]. Мутации и/или аллель 5T гена *CFTR* были обнаружены у 75,6 % пациентов. Средний объем эякулята у них составил  $0,9 \pm 0,1$  мл,  $pH - 6,5 \pm 0,1$ , при этом не выявлено значимого различия между группами пациентов, имеющих и не имеющих мутаций гена *CFTR*. У 78 % пациентов объем эякулята не превышал 1 мл, при этом не обнаружено значимых различий частоты выявления низкого объема эякулята ( $\leq 1$  мл) у мужчин с мутациями и без мутаций, а также длительности полового воздержания у пациентов с объемом эякулята  $\leq 1$  мл и  $> 1$  мл [22].

Количество фруктозы в эякуляте обследованных мужчин составило в среднем  $5,3 \pm 1,3$  мкмоль. Выраженное снижение количества фруктозы в семенной жидкости у пациентов с обструктивной азооспермией и синдромом CBAVD отмечено и в других исследованиях. Так, у мужчин с бесплодием, не страдающих муковисцидозом, наличие азооспермии в сочетании с низким объемом эякулята ( $\leq 1$  мл) и  $pH (< 7,0)$ , а также малым количеством фруктозы в эякуляте ( $< 1$  мг) в 79–90 % случаев свидетельствует о наличии синдрома CBAVD, вызванного мутациями гена *CFTR* [22, 23].

В нашем исследовании нормальная концентрация лейкоцитов в эякуляте выявлена у 100 % пациентов с муковисцидозом и у 93 % пациентов с CBAVD, что согласуется с данными других ученых о том, что лейкоспермия не характерна для муковисцидоза [7–9]. Отсутствие лейкоспермии и нормальная вязкость эякулята, выявленные у большинства пациентов, свидетельствуют о невоспалительном характере поражения семявыносящих путей и придаточных половых желез у взрослых мужчин с муковисцидозом и с синдромом CBAVD. Однако при этом следует помнить, что пациенты с муковисцидозом проходят регулярную, а иногда очень длительную антибиотикотерапию.

Обнаруженная у большинства пациентов обследованной выборки частичная проходимость семявыносящих путей свидетельствуют не о первичном отсутствии (агенезии), а о нарушении развития этих производных вольфовых протоков при муковисцидозе и синдроме CBAVD. Это согласуется с результатами патоморфологического исследования, проведенного на аутопсийном

материале, полученном от 15 мальчиков с муковисцидозом, у половины из которых обнаружено наличие сохранных семенных пузырьков [10]. В отличие от них у взрослых мужчин, страдающих муковисцидозом, аномалия развития семенных пузырьков выявлена в 80–90 % случаев, при этом они полностью отсутствуют примерно у 50 % пациентов с муковисцидозом [13]. Нормальные семенные пузырьки обнаружены менее чем у 10 % взрослых с муковисцидозом [12], их одно- или двусторонняя аплазия выявлена у 60–80 % пациентов с синдромами CBAVD и CUAVD, а их отсутствие с одной или обеих сторон по данным трансректального ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии обнаруживают у 27–67 % пациентов с CBAVD или CUAVD [14–16, 22, 25].

Исследование динамики и механизмов поражения семявыносящих протоков, выполненное на мышах с нокаутированным геном *CFTR* [25], установило, что у самцов мышей развитие семявыносящих путей не отличалось от такового в контрольной группе до 20-го дня постнатального развития (наступление полового созревания у мышей происходит на сроке 30–35 дней), но к 40-му дню выявлены морфологические изменения семявыносящих протоков, при этом отмечено наличие в них густого секрета и сперматозоидов в их люминальной зоне [25]. Эти данные наглядно демонстрируют возникновение признаков поражения семявыносящих протоков в постнатальном периоде и подтверждают представление о том, что муковисцидоз и синдром CBAVD не приводят к агенезии, а вызывают прогрессирующее с возрастом нарушение развития *vas deferens* и семенных пузырьков. Очевидно, что их аплазия возникает после половой дифференциации и обусловлена генетическими причинами. Однако механизмы и срок возникновения нарушений развития дериватов воль-

фовых протоков при муковисцидозе и синдроме CBAVD у человека остаются неясными.

Отметим также, что синдромы CBAVD и CUAVD, в отличие от муковисцидоза, практически всегда диагностируются только у взрослых мужчин, как правило, в ходе обследования по поводу бесплодия в браке. Выявить данные заболевания в детском возрасте возможно только при медико-генетическом обследовании с проведением соответствующего молекулярно-генетического исследования.

### Заключение

Выявленные сперматологические изменения при муковисцидозе и синдроме CBAVD обнаруживают высокую степень сходства. Группа пациентов с муковисцидозом, сопровождающимся азооспермией, и группа пациентов с CBAVD принципиально не различаются по степени выраженности обструкции семявыносящих протоков и нарушений в семенных пузырьках, которая определена по характерным параметрам эякулята (азоо-/криптозооспермия, олигоспермия, низкий *pH* и пониженное содержание фруктозы). Наличие сперматозоидов (криптозооспермия) и НПК, найденных в осадке эякулята, указывает на частичное сохранение проходимости семявыносящих протоков у большинства пациентов с муковисцидозом и CBAVD. Это свидетельствует о несостоятельности имеющегося описания механизма поражения семявыносящих протоков как врожденного их отсутствия и требует замены соответствующего термина на термин «аплазия». Генетическая причина данного нарушения установлена, но патогенетический механизм поражения семявыносящих путей при муковисцидозе и синдромах CBAVD и CUAVD и другие этиологические факторы требуют дальнейшего исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.)].
2. Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2005;10(1):14–41. PMID: 15705292.
3. 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.)].
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. 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):31–9. [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):31–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-31-39.
6. 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.
7. Denning C.R., Sommers S.C., Quigley H.J.Jr. Infertility in male patients

- with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1968;41(1):7–17. PMID: 5635490.
8. Kaplan E., Shwachman H., Perlmutter A.D. et al. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1968;279(2):65–9. DOI: 10.1056/NEJM196807112790203. PMID: 5657013.
9. McCallum T.J., Milunsky J.M., Cunningham D.L. et al. Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes. *Chest* 2000;118(4):1059–62. DOI: 10.1378/chest.118.4.1059.
10. Olson J.R., Weaver D.K. Congenital mesonephric defects in male infants with mucoviscidosis. *J Clin Pathol* 1969;22(6):725–30. DOI: 10.1136/jcp.22.6.725.
11. Landing B.H., Wells T.R., Wang C.I. Abnormality of the epididymis and vas deferens in cystic fibrosis. *Arch Pathol* 1969;88(6):569–80. PMID: 5357715.
12. Cornud F., Belin X., Delafontaine D. et al. Imaging of obstructive azoospermia. *Eur Radiol* 1997;7(7):1079–85. DOI: 10.1007/s003300050258. PMID: 9265680.
13. Rathaus V., Werner M., Freud E. et al. Sonographic findings of the genital tract in boys with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2006;36(2):162–6. DOI: 10.1007/s00247-005-0055-4. PMID: 16322978.
14. Anguiano A., Oates R.D., Amos J.A. et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens: a primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA* 1992;267(13):1794–7. PMID: 1545465.
15. De la Taille A., Rigot J.M., Mahe P. et al. Correlation between genito-urinary anomalies, semen analysis and CFTR genotype in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Br J Urol* 1998;81(4):614–9. PMID: 9598638.
16. Casals T., Bassas L., Egozcue S. et al. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2000;15(7):1476–83. PMID: 10875853.
17. Patat O., Pagin A., Siegfried A. et al. Truncating mutations in the adhesion G protein-coupled receptor G2 gene ADGRG2 cause an X-linked congenital bilateral absence of vas deferens. *Am J Hum Genet* 2016;99(2):437–42. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.012.
18. 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. Makarov. Scientific ed. by L.F. Kurilo. 5<sup>th</sup> ed. Moscow: Kapital Print, 2012. (In Russ.)].
19. Патент на изобретение № 2328736/10.07.2008. Бюл. № 19. Курило Л.Ф. Способ цитологической диагностики нарушения сперматогенеза. [Patent RUS № 2328736/10.07.2008. Bull. № 19. Kurilo L.F. Method of cytogenetic diagnosis of spermatogenesis violation. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.freepatent.ru/patents/2328736>. Ссылка активна на 20.01.2019.
20. Андреева М.В., Хаят С.Ш., Шилейко Л.В. и др. Количественный кариологический анализ незрелых половых клеток из эякулята как часть протокола обследования мужчин с бесплодием в браке. *Андрология и генитальная хирургия* 2017;18(1):62–9. [Andreeva M.V., Khayat S.Sh., Schileiko L.V. et al. Quantitative karyological analysis of immature germ cells from ejaculate as part of examination of patients with infertility in marriage. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(1):62–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-62-69.
21. 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. DOI: 10.1016/S0015-0282(00)00516-1. PMID: 10856487.
22. Daudin M., Bieth E., Bujan L. et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertil Steril* 2000;74(6):1164–74. DOI: 10.1016/S0015-0282(00)01625-3. PMID: 11119745.
23. Rule A.H., Kopito L., Shwachman H. Chemical analysis of ejaculates from patients with cystic fibrosis. *Fertil Steril* 1970;21(6):515–20. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)37568-9. PMID: 5508518.
24. Chiang H.S., Lin Y.H., Wu Y.N. et al. Advantages of magnetic resonance imaging (MRI) of the seminal vesicles and intra-abdominal vas deferens in patients with congenital absence of the vas deferens. *Urology* 2013;82(2):345–51. DOI: 10.1016/j.urology.2013.03.038.
25. Reynaert I., Van Der Schueren B., Degeest G. et al. Morphological changes in the vas deferens and expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in control, deltaF508 and knock-out CFTR mice during postnatal life. *Mol Reprod Dev* 2000;55(2):125–35. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2795(200002)55:2%3C125::AID-MRD1%3E3.0.CO;2-Q. PMID: 10618651.

#### Вклад авторов

- М.И. Штаут: получение данных для анализа (спермиологическое исследование), анализ полученных данных, написание текста статьи;  
Т.М. Сорокина: клиническое обследование пациентов;  
Л.Ф. Курило: разработка методов спермиологического исследования (ККА НПК), редактирование текста статьи;  
Г.В. Шмарина: получение данных для анализа (биохимическое исследование эякулята), статистический анализ данных;  
Е.Г. Марнат: сбор и обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
С.А. Репина: клиническое обследование пациентов с муковисцидозом, анализ полученных данных;  
С.А. Красовский: клиническое обследование пациентов с муковисцидозом;  
В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, клиническое обследование пациентов, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи.

#### Authors' contributions

- M.I. Shtaut: obtaining data for analysis (spermiological examination), analysis of the data, article writing;  
T.M. Sorokina: obtaining data for analysis (clinical examination of patients);  
L.F. Kurilo: development of methods of spermiological research (QKA of IGCs), editing the text of the article;  
G.V. Shmarina: obtaining data for analysis (biochemical analysis), statistical analysis;  
E.G. Marnat: data collection and processing, review of publications on the topic of the article, article writing;  
S.A. Repina: clinical examination of patients with cystic fibrosis, analysis of the obtained data;  
S.A. Krasovskiy: clinical examination of patients with cystic fibrosis;  
V.B. Chernykh: developing the research design, obtaining data for analysis (clinical examination of patients), analysis of the data, reviewing of publications of the article's theme, writing and editing of the article.





**ORCID авторов/ORCID of authors**

М.И. Штаут/M.I. Shtaut: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>

Т.М. Сорокина/T.M. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>

Л.Ф. Курило/L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>

Г.В. Шмарина/G.V. Shmarina: <https://orcid.org/0000-0003-4851-8987>

Е.Г. Марнат/E.G. Marnat: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4486>

С.А. Репина/S.A. Repina: <https://orcid.org/0000-0001-5244-3901>

С.А. Красовский/S.A. Krasovsky: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>

В.Б. Черных/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.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

**Financing.** The study was performed in the framework of the state task of the Ministry of education and science.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.