ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ
History of Medicine and Pharmacy

Обзор
УДК 612.616.2
DOI: 10.14489/lcmp.2025.01.pp.063-067

ИСТОРИЯ АНАЛИЗА ЭЯКУЛЯТА: ОШИБКИ И ПРОТИВОРЕЧИЯ РУКОВОДСТВ ВОЗ 5-ГО И 6-ГО ИЗДАНИЙ. ЧАСТЬ II

Ж. Ю. Сапожкова[1], Д. Ю. Соснин[2]

[1]Международная Школа Цитологии&Медицинская Школа Инноваций, Москва, Россия, icsschool.2019@gmail.com
[2]ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия, sosnin_dm@mail.ru

В этом обзоре авторы приводят краткий фрагмент углубленного анализа 6-го издания Руководства ВОЗ (2021 г.) по процедурам проведения анализа эякулята человека в сравнении с 5-м изданием (2010 г.). Выделяя ошибки и противоречия, проясняют ключевые моменты проблем, тем самым отмечают наиболее эффективный путь для проведения базового исследования спермы в лабораториях России в настоящее время.

Ключевые слова: история анализа спермы, исследования эякулята в прошлом, лабораторное руководство по исследованию эякулята, 6-е руководство ВОЗ.

Для цитирования: Сапожкова Ж. Ю., Соснин Д. Ю. История анализа эякулята: ошибки и противоречия Руководств ВОЗ 5-го и 6-го изданий. Часть II // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2025. Т. 5, № 1. С. 63 – 67. DOI: 10.14489/lcmp.2025.01.pp.063-067

Review

SEMEN EXAMINATION HISTORY: PITFALLS OF WHO LABORATORY MANUAL OF THE FIFTH AND SIXTH EDITION. PART II

Zh. Yu. Sapozhkova[1], D. Yu. Sosnin[2]

[1]International Cytology School & Innovatory Medical School, Moscow, Russia
[2]E. A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Perm, Russia

In this review, authors conduct a short fragment of an in-depth analysis of the 6th Edition (2021) of the WHO procedural manual for human semen analyses comparing with 5th Edition (2010) one. Highlighting the pitfalls we clarify the key points of problems. Also, authors note the well way for basic semen examination for laboratory in Russia at the present time.

Keywords: semen examination history, 6th Edition WHO, procedural manual for human semen analyses, 5th Edition (2010).

For citation: Sapozhkova ZhYu, Sosnin DYu. Semen Examination History: Pitfalls of WHO Laboratory Manual of The Fifth and Sixth Edition. Part II. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2025;5(1):63-67. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2025.01.pp.063-067

На смену 5-го Лабораторного Руководства ВОЗ (2010 г.) по исследованию и обработке эякулята человека (далее – Руководство ВОЗ) [1] 20 июля 2021 года на вебинаре ВОЗ миру была представлена новая редакция 6-го издания Руководства (2021 г.) [2]. Спустя короткий срок после выхода нового издания были опубликованы и продолжают появляться критические обзоры [3], в том

числе и российских авторов [4]. Глубокий анализ этих глобальных справочников узкопрофильными специалистами лабораторной медицины России открывает профессиональному сообществу контент, содержащий ошибки и противоречия. Такая ситуация дезориентирует персонал медицинской лаборатории, тем самым создает проблемы интерпретации результатов исследования эякулята в нашей стране.

Ситуация усугубилась публикацией рекомендаций Минздрава России в Письме от 08.04.2024 №17-6/И/2-6434 «О направлении Методических рекомендаций по диспансеризации мужчин и женщин репродуктивного возраста с целью оценки репродуктивного здоровья» [5]. В документе подчеркивается: «Спермограмма должна выполняться вручную в соответствии с требованиями 6-го издания Лабораторного Руководства Всемирной организации здравоохранения по исследованию и обработке эякулята человека … При невозможности обеспечения соответствия требованиям 6-го издания Руководства ВОЗ, спермограмма может выполняться в соответствии с требованиями 5-го издания Руководства ВОЗ».

По какому пути идти правильно, чтобы не нарушить рекомендации Письма? Выбор сделать не просто, так как Руководства 5-го и 6-го издания имеют принципиальные отличия как в методологических подходах к исследованию эякулята, так и в оценочных требованиях к главным параметрам спермограммы. Более того, представленные прописи химических реагентов могут быть полезны для научно-производственных компаний в целях дальнейшей разработки реагентов. Практикующий специалист лабораторной медицины при изучении Руководств ВОЗ встречается с многоэтапными методиками, труднореализуемыми в практической деятельности обычных клинико-диагностических лабораторий Российской Федерации.

Главные отличия Руководств ВОЗ 5-го и 6-го изданий

В стандартных (*обязательных*) исследованиях в 6-м издании:

– произошел возврат к стратификации подвижности по 4-м категориям подвижности, т.е. восстановлена значимость категории медленно-подвижных сперматозоидов (B);

– оценку морфологии сперматозоидов рекомендуется выполнять по строгим критериям в тонких мазках материала, окрашенных по протоколу Папаниколау.

Глава расширенных (*дополнительных*) исследований в 6-м издании пополнилась:

– тестами на лейкоциты, незрелые половые клетки и антиспермальные антитела, которые были в 5-м издании в Главе «Стандартные исследования»;

– оценкой фрагментации ДНК сперматозоидов, которые были в 5-м издании в Главе «Научные исследования»;

– исследованием на интерлейкины, генетические и геномные тесты (анеуплоидии сперматозоидов и других нарушений генетического материала сперматозоидов).

Глава углубленных исследований в 6-ом издании пополнилась:

– CASA (Computer Assisted Semen Analyses), которая была в 5-м издании в Главе «Дополнительные исследования»;

– тестом оценки митохондриального мембранного потенциала, которого ранее не было в 5-ом издании.

Из Главы углубленных исследований в 6-ом издании удалили:

– тесты на оценку взаимодействия сперматозоидов с ооцитом человека и с ооцитами хомячка, лишенными зоны пеллюцида.

Приведенные отличия являются малой частью неидеального содержания изданий Руководств ВОЗ. Пять приведенных фактов представляются наиболее значимыми для понимания текущей ситуации.

№ 1. Возврат к 4-м категориям подвижности

В 6-м издании Руководства вновь было введено различие между прогрессивной подвижностью и двумя категориями (класс A и B). Таким образом, классификация подвижности сперматозоидов вернулась к быстро прогрессирующей, медленно прогрессирующей, непрогрессирующей подвижности и неподвижности (класс A, B, C или D соответственно), как указано в 4-м издании [6]. Для оценки 4-х категорий подвижности новое руководство рекомендует: «…предварительно инкубировать чистые предметные стекла при температуре 37 °C».

Однако, чтобы обосновать этот выбор, в 6-м Руководстве приводятся устаревшие публикации, в которых утверждается, что только быстрая подвижность (A) имеет клиническое значение [3].

Поскольку в 5-м издании Руководства эта оценка была отменена, то сравнительный анализ категорий A и B не проводился путем сличения данных, полученных от референсной популяции фертильных и субфертильных мужчин,

о чем свидетельствует отсутствие публикаций после 2010 г. и по н.в. В этой связи, за 11-летний период ценность медленно-подвижных сперматозоидов (B) в мире не была установлена. Мировое профессиональное сообщество отмечает эту новизну 6-го издания неубедительной, противоречивой и ошибочной, так как она не продемонстрировала свою полезность в андрологии или в рутинной диагностике [3].

В российских медицинских лабораториях рекомендуем по-прежнему проводить оценку по 3-м категориям подвижности.

№ 2. Окрашивание по Папаниколау сперматозоидов для оценки их морфологии

Валидирование методов и методик характерно для каждого национального регламента. В этой связи строгие рекомендации Руководств проводить окрашивание сперматозоидов многоступенчатой процедурой, состоящей из более чем 20 этапов на протяжении 1 часа и более согласно протоколу по Папаниколау, является спорным и неубедительным для нашей страны.

Во-первых, Руководство 6-го издания позиционирует инновации переходом на одношаговые процессы: «Basic Examination recommending ONE procedure», но вопреки сказанному, делает акцент на многоэтапную методику по Папаниколау (рис. 1).

На территории РФ валидированное окрашивание морфологии сперматозоидов – по Романовскому–Гимзе (рис. 2).

Улучшенный состав красителей в наборе «Спермограмма» позволяет достичь лучшего мультиколорного эффекта для отчетливой визуализации всех локусов сперматозоидов, по сравнению с окраской по Папаниколау. Протокол окрашивания короткий и состоит из двух шагов (фиксация и окраска), что занимает до 20 мин.

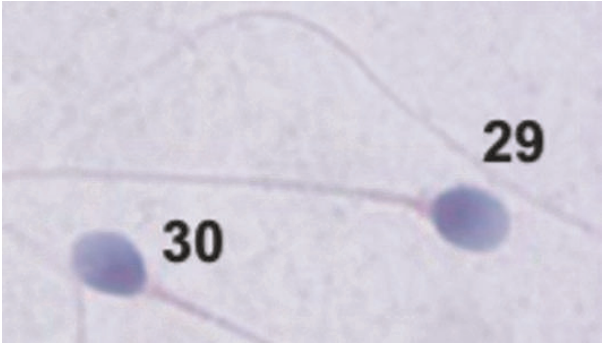

Рис. 1. Образец препарата эякулята для оценки морфологии сперматозоидов, окрашенного по Папаниколау, увеличение ×1000. Скриншот с вклейки Лабораторного руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, 6-е издание, 2021[1]

Fig. 1. Cytology Specimen of semen samples for morphology examination by PAP staining ×1000. The picture made by authors in WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 6th ed (2021)[1]

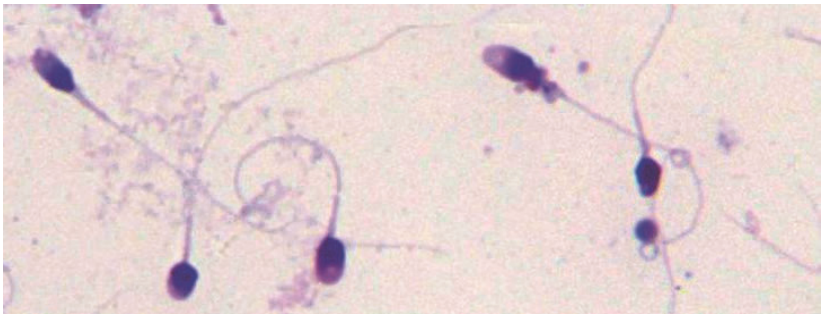

Рис. 2. Образец препарата эякулята для оценки морфологии сперматозоидов, окрашенного по Май-Грюнвальд–Гимзе (МГГ); увеличение ×900. Оригинальное фото сделано автором в облачном сервисе Vision Suite[2] (Медика Продакт, Россия)

Fig. 2. Cytology Specimen of semen samples for morphology examination by MGG staining ×900. The original picture made by authors in Vision Suite[2] (Medica Product, Russia)

[1] World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 6th ed.; WHO Press: Geneva, Switzerland, 2021. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787

[2] https://vision-suite.ru

№ 3. Тест на лейкоциты

В предыдущем 5-м Руководстве [1], лейкоциты (пероксидазо-положительные клетки/ППК) входили в перечень основных параметров спермограммы. В новом 6-м Руководстве ППК переместили в главу «Расширенные тесты», которые могут быть заказаны в определенных клинических ситуациях: «в настоящее время отсутствуют научные доказательства, основанные на фактических результатах для референтных диапазонов ППК в сперме фертильных мужчин» [2,3], однако сохраняется значение $1{,}0\times10^6$ ППК на мл в качестве предела принятия клинических решений (ППКР).

Национальные клинические рекомендации «Мужское бесплодие» (2021) (Россия) утверждают, что лабораторная диагностика мужского бесплодия должна начинаться с обязательного исследования спермограммы с оценкой концентрации ППК [7].

№ 4. Критерии назначения теста на жизнеспособность

Касаемо показаний для оценки жизнеспособности сперматозоидов, в 6-м Руководстве рассмотрено несоответствие, которое существовало в 5-м издании [3]. В предыдущем издании оценка жизнеспособности рекомендовалось, если прогрессивная подвижность была ниже 40 %, но сам порог в 40 % соответствовал порогу общей подвижности. В 6-м Руководстве оценка жизнеспособности сперматозоидов рекомендуется, когда общая подвижность ниже 40 % [2].

В российских медицинских лабораториях рекомендуем по-прежнему проводить оценку жизнеспособности всем пациентам. Такой подход способствует снижению субъективности подсчета категории неподвижной фракции сперматозоидов, согласно правилу: «доля мертвых сперматозоидов не должна быть больше, чем неподвижных».

№ 5. Отказ от референтных интервалов и лабораторных заключений

На протяжении 280 страниц текущего издания термины «нормозооспермия», «астенозооспермия», «некрозооспермия», «тератозооспермия» не используются. Термины были добровольно удалены, поскольку редакторы руководства объясняют, что референтные пороговые значения сами по себе бессмысленны и что для установления диагноза мужского бесплодия необходимо применять несколько критериев. К тому же, значения 5-го процентиля являются лишь одним из способов интерпретации результатов спермограммы и использование только 5-го процентиля недостаточно для диагностики мужского бесплодия [*3*].

К сожалению, на практике врачи могут столкнуться со сложностью в интерпретации результатов спермограммы без заключения по результатам исследования. Для того, чтобы опираться на другие значения, клиницистам придется все равно обращаться к другим литературным источникам. Такой подход является трудоемким и неэффективным, потому что стандартизация постаналитического лабораторного этапа становится невозможной. К тому же, остается вероятность, что клиницисты продолжат использовать значения 5-го процентиля, которые были разработаны в 5-м издании для сравнения референсной популяции фертильных и субфертильных мужчин, используя критерий «время наступления беременности до 12 месяцев».

Возможным решением такой дилеммы является определение «персональных» национальных пределов ППКР для интерпретации анализа эякулята у разных категорий пациентов на основе тщательной оценки их клинической ситуации и с учетом всех потенциальных источников вариативности результатов. Установление ППКР с учетом определенных специфических морфологических аномалий сперматозоидов, а также расовых и этнических различий могло бы заменить текущий низкий порог 4 %. Такой подход является важным для преодоления ограничений, которые в настоящее время сопровождают интерпретацию результатов анализа эякулята, что может повысить его диагностическую и прогностическую роль в лечении мужского бесплодия.

Текущая ситуация будет оставаться проблемной для лабораторий и врачей до тех пор, пока не будут отработаны и приняты нижние пороговые значения с доверительным интервалом национальной референсной популяции мужчин. Для российских специалистов это и должно являться первостепенной задачей наряду с разработкой национального регламента при совместной работе лидеров мнения междисциплинарного сообщества профильных клинических специалистов.

Продолжение следует.

Список литературы

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO Press: Geneva, Switzerland, 2010.

2. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2021.

3. Boitrelle F., ShahR., Saleh R., et al. The sixth edition of the WHO manual for human semen analysis: a criti-

cal review and SWOT analysis // Life. 2021. N11. P. 1368. DOI: 10.3390/life11121368

4. Сапожкова Ж.Ю. Исследование эякулята по национальным правилам // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2024. Т. 4, №4. С. 14-25. DOI: 10.14489/lcmp.2024.04.pp.014-025

5. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 апреля 2024 г. N 17-6/И/2-6434 О направлении методических рекомендаций по диспансеризации мужчин и женщин репродуктивного возраста с целью оценки репродуктивного здоровья.

6. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, 4th ed.; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1999. P. 96-99.

7. Клинические рекомендации «Мужское бесплодие» (утв. Минздравом России), разработчик: общероссийская общественная организация «Российское общество урологов», одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2021 г.

References

1. World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*. 5th ed. WHO Press: Geneva, Switzerland, 2010.

2. World Health Organization. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2021.

3. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, et al. The sixth edition of the WHO manual for human semen analysis: a critical review and SWOT analysis. *Life*. 2021;11:1368. DOI: 10.3390/life11121368

4. Sapozhkova ZhYu. Semen examination on the national way. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2024;4(4):14-25. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2024.04.pp.014-025

5. Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federacii ot 8 aprelya 2024 г. N 17-6/I/2-6434 '*O napravlenii metodicheskikh rekomendacij po dispanserizacii muzhchin i zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s cel'yu ocenki reproduktivnogo zdorov'ya*'. (In Russ).

6. World Health Organization. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1999. P. 96-9.

7. '*Klinicheskie rekomendacii* '*Muzhskoe besplodie*' (utv. Minzdravom Rossii), razrabotchik: obshcherossijskaya obshchestvennaya organizaciya 'Rossijskoe obshchestvo urologov', odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF, 2021г. (In Russ).

Поступила в редакцию / Received 15.02.2025
Принята к публикации / Accepted 18.02.2025

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 conducted without sponsorship.

Вклад авторов.
Ж. Ю. Сапожкова: концепция, дизайн исследования, обзор литературы, редактирование, перевод на английский.
Д. Ю. Соснин: идеологическая поддержка, редактирование.
Authors' contributions.
Zh. Y. Sapozhkova: main concept, design, review writing, articles review, editing, translation.
D. Y. Sosnin: ideology supporting, editing.

Сведения об авторах / Information about authors

Жанна Юрьевна Сапожкова – к.м.н, Главный редактор журнала Лабораторная и клиническая медицина. Фармация, руководитель Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций, Москва, Россия.
Zhanna Yu. Sapozhkova – MD, PhD, Editor-in-chief Laboratory and clinical medicine. Pharmacy journal, Head of International Cytology School, Senior Lecturer, Moscow, Russia.
E-mail: icsschool.2019@gmail.com. **SPIN РИНЦ:** 3191-4189
ORCID: 0000-0003-3068-2260

Дмитрий Юрьевич Соснин – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональных заболеваний и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия.
Dmitriy Y. Sosnin – MD, PhD, DSc, Professor at the Department of faculty therapy № 2, occupational pathology and clinical laboratory diagnostics of the Wagner state medical university, E. A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Perm, Russia.
E-mail: sosnin_dm@mail.ru. **SPIN РИНЦ:** 4204-6796
ORCID: 0000-0002-1232-8826. **Scopus Author ID:** 36020670100