

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ



https://elibrary.ru/sxyovv

© САПОЖКОВА Ж.Ю., ДОЛГОВ В.В., 2026

Сапожкова Ж.Ю.^{1,2}, Долгов В.В.¹

АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОСАДКА ЭЯКУЛЯТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, 125993, Москва, Россия;

² Международная Школа Цитологии и Медицинская Школа Инноваций, 111677, Москва, Россия

Актуальность. Для прерывания цепи трансмиссии вируса папилломы человека (ВПЧ), сокращения диагностических и репродуктивных потерь существует потребность в разработке доступных неинвазивных методов для диагностики ВПЧ-инфекции в мужской популяции, где клеточные параметры могут быть основополагающими.

Цель исследования - разработка алгоритма для диагностики ВПЧ у мужчин на основе нового технологического решения - цитологического исследования осадка эякулята (ЦОЭ).

Материал и методы. В период с 2019 по 2022 год на клиничко-лабораторной базе Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций было проведено одномоментное исследование 529 остаточных образцов эякулята мужчин (медиана возраста 38 лет). Критериями включения были: наличие сигнальных маркеров ВПЧ-инфекции по данным спермограммы: гипервязкость, гиповолемия, лейкоцитоспермия, pH > 7,8 и репродуктивные нарушения в анамнезе. Применены два метода диагностики: ЦОЭ с выявлением ВПЧ-ассоциированных клеточных изменений (ЦОЭ-ВПЧ) и метод амплификации нуклеиновых кислот с полимеразно-цепной реакцией в режиме реального времени с тестом «ВПЧ низкого и высокого канцерогенного риска 21 тип» (МАНК/ПЦР-РВ/ВПЧ 21 тип) с порогом детекции 10³ копий ДНК/10⁵ клеток. Результаты статистической обработки данных визуализированы в виде графических изображений с использованием открытого программного обеспечения jamovi (версия 2.7, The jamovi project, 2025).

Результаты. Отрицательный результат ЦОЭ снижает вероятность ВПЧ-инфекции до 1,6 % при исходной вероятности 14 %. Высокая прогностическая ценность отрицательного результата (NPV 98 %) и отношение правдоподобия отрицательного результата (NLR<0,1) позволяет использовать метод для надежного исключения диагноза и стратификации пациентов низкого риска. Положительный результат ЦОЭ повышает вероятность ВПЧ-инфекции до 49% при исходной вероятности 14 %, что требует обязательной верификации высокочувствительным методом. Необходимость подтверждения доказывается также умеренной прогностической ценностью положительного результата 49 %, при отношении правдоподобия положительного результата 5,8 и диагностической специфичности 84 %.

Заключение. Разработанный алгоритм ЦОЭ-ВПЧ диагностики обеспечивает надежное исключение инфекции при отрицательном результате и требует молекулярной верификации при положительных находках. Данный подход позволяет оптимизировать диагностику ВПЧ-инфекции у супружеских пар с репродуктивными нарушениями.

Ключевые слова: ВПЧ у мужчин; цитологическое исследование осадка эякулята

Для цитирования: Сапожкова Ж.Ю., Долгов В.В. Анализ диагностической ценности цитологического исследования осадка эякулята для выявления вируса папилломы человека. Клиническая лабораторная диагностика. 2026; 71 (1): 97-104.

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-1-97-104

EDN: SXYOVV

Для корреспонденции: Сапожкова Жанна Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент; e-mail: jannet72@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 20.10.2025

Принята к печати 08.12.2025

Опубликовано 25.12.2025

Sapozhkova Zh.Yu.^{1,2}, Dolgov V.V.¹

ANALYSIS OF DIAGNOSTIC VALUE OF SPERM SEDIMENT CYTOLOGY FOR HUMAN PAPILLOMAVIRUS DETECTION

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education 'Russian Medical Academy of Continuous Professional Education' of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia;

² International Cytology School and Innovative Medical School, 111677, Moscow, Russia

Background. To interrupt the chain of transmission of human papillomavirus (HPV) and reduce diagnostic and reproductive losses, there is an urgent need to develop accessible non-invasive methods for diagnosing HPV infection in the male population, where cellular parameters may be fundamental.

Aim. Development of an algorithm for diagnosing HPV in men based on a new technological solution—sperm sediment cytology (SSC).

Methods. Between 2019 and 2022, a one-time study of 529 residual ejaculate samples from men (median age 38 years) was conducted at the clinical laboratory facilities of the International Cytology School & Innovative Medical School. Inclusion criteria were the presence of signal markers of HPV infection according to basic semen examination report: hyperviscosity, hypovolemia, leukocytospermia, pH > 7.8 and a history of reproductive disorders. Two diagnostic methods were used: SSC with detection of HPV-associated cellular changes and the method of nucleic acid amplification with real-time polymerase chain reaction with the test "HPV

of low and high carcinogenic risk type 21" (PCR-RT/HPV type 21) with a detection threshold of 10^3 DNA copies/ 10^5 cells. The results of statistical data processing are visualized in the form of graphical images using the open-source software jamovi (version 2.7, The jamovi project, 2025).

Results. A negative SSC result reduces the probability of HPV infection to 1.6 % with a baseline probability of 14 %. The high negative predictive value (NPV 98 %) and negative likelihood ratio (NLR < 0.1) allow the method to be used for reliable exclusion of the diagnosis and stratification of low-risk patients. A positive SSC result increases the probability of HPV infection to 49 % with an initial probability of 14 %, which requires mandatory verification using a highly sensitive method. The need for confirmation is also supported by the moderate positive predictive value of 49 %, with a positive likelihood ratio of 5.8 and a diagnostic specificity of 84 %.

Conclusion. The developed algorithm for the SSC-HPV diagnostic method reliably excludes infection with a negative result and requires molecular verification with positive findings. This approach optimizes HPV infection diagnostics in couples with reproductive disorders.

Key words: HPV in men; sperm sediment cytology (SSC)

For citation: Sapozhkova Zh.Yu., Dolgov V.V. Analysis of diagnostic value of sperm sediment cytology for human papillomavirus detection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2026; 71 (1): 97-104 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-1-97-104>

EDN: SXYOVB

For correspondence: Zhanna Yu. Sapozhkova, MD, PhD, Assistant; e-mail: jannet72@mail.ru

Information about authors:

Sapozhkova Zh.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-3068-2260>;

Dolgov V.V., <https://orcid.org/0000-0003-1537-7444>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. The study had no sponsor support.

Received 20.10.2025

Accepted 08.12.2025

Published 25.12.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние десятилетия проблема вирус-ассоциированного мужского бесплодия привлекает все большее внимание исследователей. Наиболее изученными в данном контексте являются герпесвирусы, в частности, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2) [1, 2] и цитомегаловирус (ЦМВ) [3, 4]. В то же время, вирусу папилломы человека (ВПЧ) и ранней лабораторной диагностике вызываемой им инфекции у мужчин уделяется недостаточно внимания, несмотря на ее широкую распространенность. Доказано негативное влияние ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) на ключевые параметры фертильности, включая целостность хроматина сперматозоидов, процессы оплодотворения и раннее эмбриональное развитие [5–7]. Известно, что капсиды ВПЧ ВКР связываются с экваториальными участками поверхности головки сперматозоида, вызывая ВПЧ-ассоциированный апоптоз, что снижает качество генетического материала, необходимого для полноценного зачатия [8]. Согласно данным Информационного центра по исследованию ВПЧ-инфекции и рака, каждый 3-й мужчина в возрасте старше 15 лет инфицирован, по крайней мере одним типом ВПЧ, каждый 5-й – одним или несколькими типами ВПЧ ВКР, при этом инфекции протекают бессимптомно [9,10]. Мужчины являются резервуаром вируса, что поддерживает циркуляцию ВПЧ в популяции, способствует хронической персистенции вируса в репродуктивной системе, повышает риск повторного заражения женщин и развития у них рака шейки матки [11–14].

Ситуацию осложняют диагностические трудности при обнаружении вируса в традиционном локусе мужчин – «соскоб из уретры». Качественный отбор биологической пробы для исследования подразумевает строгое соблюдение преаналитического внелабораторного этапа пациента – подготовка к исследованию, отбор достаточного количества клеток при инвазивном, болезненном взятии соскоба, что зачастую проводится

с нарушениями. К тому же, содержимое материала из уретры ограничено многослойным плоским эпителием, цилиндрическим эпителием и уротелием дистальных отделов уретры и предстательной железы без возможности захвата эпителия проксимальной части и более глубоких отделов мужских дополнительных половых желез, куда также происходит проникновение ВПЧ.

Для прерывания цепи трансмиссии вируса, создания комплексной системы профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний у обоих полов, сокращения диагностических и репродуктивных потерь существует потребность в разработке доступных неинвазивных методов для диагностики этой инфекции в мужской популяции, где клеточные параметры могут быть основополагающими.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – разработка алгоритма для диагностики ВПЧ у мужчин на основе нового технологического решения – цитологического исследования осадка эякулята (ЦОЭ).

Главная задача настоящего исследования: осуществить комплексный анализ диагностической эффективности ЦОЭ на основе расчета операционных характеристик метода с последующим байесовским моделированием для верификации папилломавирусной инфекции у мужчин с идентифицированными сигнальными маркерами в спермограмме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На клиничко-лабораторной базе Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций с декабря 2019 по июнь 2022 года было исследовано 529 остаточных образцов эякулята после проведения спермограммы мужчин в возрасте 18–56 лет, медиана возраста составила 38 лет.

Пациенты приходили в клинику на этапе прегравидарной подготовки для проведения спермограммы. Все пациенты дали добровольное информированное согла-

сие на участие в исследовании. Одобрение корректности исследования получено НЭК (независимым этическим комитетом) ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Критериями включения в исследование на наличие ВПЧ в эякуляте были: наличие одного или нескольких сигнальных маркеров ВПЧ-инфекции по результатам спермограммы [9, 11, 13–15]: гипервязкость эякулята (> 2 см), гиповолемиа эякулята ($< 1,4$ мл), лейкоцитоспермия ($> 1,0$ мл/мл), pH эякулята более 7,8; наличие у пациентов жалоб на неудачные попытки спонтанного зачатия на протяжении 1 года и более, невынашивание беременности у супруги на ранних и поздних сроках, в том числе после ВРТ.

Критерии невключения в исследование: нормальные показатели вязкости эякулята (< 2 см), объема эякулята ($> 1,4$ мл), уровня лейкоцитов ($< 1,0$ мл/мл), pH эякулята менее 7,8.

В соответствии с рекомендациями STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) по составлению отчетов о проведении диагностических исследований [16] был определен: 1) одномоментный дизайн работы – поперечное исследование с контролем независимым референсным методом верификации; 2) ретроспективный анализ, включавший изучение медицинской документации в МИС (медицинская информационная система) и ЛИС (лабораторная информационная система).

Были использованы два диагностических лабораторных метода: 1) цитологический метод со стандартизацией преаналитического лабораторного, модификацией и стандартизацией аналитического, постаналитического лабораторного этапов – ЦОЭ [17]; предметом исследования ЦОЭ были ВПЧ-скомпроментированные клетки (ЦОЭ-ВПЧ «+» находки); 2) молекулярно-биологический метод с тестом ВПЧ на линейке 21-го типа папиллом высокого (HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) и низкого (6, 11, 44) канцерогенного типа с модификацией преаналитического внелабораторного этапа (далее, МАНК/ПЦР-РВ/ ВПЧ 21 тип) [18], который был контрольным методом; предметом исследования были результаты с клинически значимой концентрацией 10^3 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток человека (МАНК/ПЦР/ВПЧ «+» в осадке эякулята).

В обоих методах использовались остаточные образцы цельного эякулята. После проведения спермограммы, образцы подвергались следующей обработке:

1) **обогащение клеточной фракции, седиментация и отделение супернатанта:** стерильные конические полипропиленовые пробирки объемом 10–12 мл с цельным эякулятом центрифугировали при 1000 об/мин 15–20 минут, температурный режим 22 ± 2 °C, тип ротора swing-out с горизонтальным расположением пробирок на медицинских центрифугах серии СМ (ELMI SIA, Латвия); без захвата осадка отделяли надосадочную жидкость стерильной пипеткой Пастера (Минимед, Россия), угол наклона пробирки 45 ± 5 °, остаточный объем надосадочной жидкости $0,2 \pm 0,2$ мл;

2) **перенос аликвот осадка эякулята для ЦОЭ:** с помощью дозатора пипеточного одноканального (Лен-пипет, Россия) 5–10 мкл освобожденного от сперматозоидов осадка эякулята переносили на край предварительно подготовленного маркированного предметного стекла, с помощью устройства V-Sampler (West Medica,

Австрия) готовили тонкослойные препараты; мазки осадка эякулята высушивали до исчезновения влажного блеска в лотке на воздухе при температуре 20–25 °C в течение 15–20 мин при нормальной влажности помещения, при высокой влажности – в термостате сушевоз СПУ, Россия) при температуре не выше 37 °C до исчезновения влажного блеска;

3) **аппаратное окрашивание** в автоматическом стеинере V-Chromer III (West Medica, Австрия) с использованием фиксатора-красителя эозина метиленового синего по Май-Грюнвальду и водного раствора красителя азур-эозина по Романовскому «Премиум» (ГЕМСТАНДАРТ, Россия), согласно заданному протоколу устройства с общим временем экспозиции 15 минут;

4) **перенос аликвот для МАНК/ПЦР-РВ/ВПЧ 21 тип:** отбирали стерильным наконечником с помощью дозатора пипеточного одноканального (объем 20–200 мкл) не менее 50 мкл осадка эякулята со дна конусовидной одноразовой полипропиленовой пробирки, размещали пробу эякулята в пробирку типа Эппендорф с транспортной средой для проведения молекулярного анализа.

Процесс ЦОЭ занимал до 40 минут на 1 препарат и проводился с помощью неавтоматизированного комплекса диагностических ресурсов: светолопольного лабораторного микроскопа Meiji Techno MT4300L с окулярами $\times 10$ и объективами $\times 40$ и $\times 100$ (Meiji Techno, Япония), профессиональной цифровой камеры Vision CAM V500 (West Medica, Австрия), программного обеспечения Vision Cyto® Sperm Sediment (Медика Продакт, Россия) на USB-носителе персонального компьютера с доступом в сеть Интернет. Врач клинической лабораторной диагностики исследовал стеклопрепарат ЦОЭ, размещенный на столике микроскопа, под увеличением $\times 100$ и $\times 1000$, проводил фотодокументацию ЦОЭ-находок. Постаналитический лабораторный этап занимал до 15 минут, во время которого проходила валидация полученных результатов, оформлялся отчет согласно дорожной карте предустановленного алгоритма Cyto® Sperm Sediment.

Выделение ДНК из биологического материала проводили с помощью набора для выделения «ПРОБА-ГС-ПЛЮС» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) согласно инструкциям производителей. Для проведения ПЦР использовали детектирующие амплификаторы ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) и версию не ниже 7.3.5.84. программного обеспечения «КВАНТ-21 HPV». После прохождения амплификации по показателю индикаторного цикла программного обеспечения ДТ-96 проводился автоматический расчет вирусной нагрузки.

Для клинической интерпретации диагностических тестов и принятия решений в условиях клинической неопределенности, повышая обоснованность диагностической и лечебной тактики использовали номограмму Фагана – графическое воплощение теоремы Бейеса [17,18]. Этот инструмент позволил наглядно определить, каким образом результат теста изменяет до-тестовую (априорную) вероятность наличия заболевания, преобразуя её в после-тестовую вероятность (апостериорную) наличия заболевания с учётом отношения правдоподобия. До-тестовая вероятность заболевания основана на распространенности заболевания,

клинической картине и факторах риска. После-тестовая вероятность отражает окончательную вероятность заболевания с учетом результата теста. Отношение правдоподобия показывает, во сколько раз увеличивается или уменьшается вероятность заболевания при положительном или отрицательном результате теста.

Это позволяет принять обоснованное клиническое решение с учетом значений пост-тестовой вероятности: > 85 % – вероятность заболевания высока, рекомендуется инициировать терапию; < 5 % – заболевание маловероятно, диагноз можно исключить; от 5 до 85 % – зона диагностической неопределённости, когда требуется дополнительное обследование [19]. Обработку данных для расчета операционных характеристик лабораторных тестов и построения номограммы Фагана проводили с использованием открытого программного обеспечения jamovi (версия 2.7, The jamovi project, 2025) [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 529 образцов эякулята по сигнальным маркерам ВПЧ-инфекции в исследование ЦОЭ на выявление ВПЧ-инфекции было отобрано 169 образцов, у которых имелся хотя бы один из следующих признаков: гипervязкость эякулята (> 2 см), гиповолемия эякулята (< 1,4 мл), лейкоцитоспермия (> 1,0 мл/мл), pH эякулята > 7,8. В этих отобранных образцах в процессе проведения ЦОЭ были обнаружены изменения в эпителии, характерные для цитотоксического вирусного эффекта, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией [8,21–23] (рис. 1, 2, 3). Они отмечались у 45 субфертильных пациентов с идентифицированными сигнальными маркерами ВПЧ-инфекции в спермограмме (n = 169; 27 %).

На основании сопоставления данных при ЦОЭ и ПЦР была построена таблица сопряженности 2 × 2 (табл. 1).

На основании исходных данных были рассчитаны операционные характеристики исследуемого метода ЦОЭ-ВПЧ (табл. 2).

Таблица 1

Таблица сопряженности 2 x 2				
Параметры		МАНК/ПЦР-РВ/ВПЧ-21 тип/ заболевание		
		Присутствует	Отсутствует	Всего
ЦОЭ-ВПЧ	Присутствует	(a) 22	(b) 23	45
	Отсутствует	(c) 2	(d) 122	124
	Всего	24	145	169

Примечание. a - истинно положительные, b - ложноположительные, c - ложно- отрицательные; d - истинно отрицательные.

Расчет диагностической эффективности ЦОЭ-ВПЧ

Операционная характеристика	Формула расчета	Показатель
Диагностическая чувствительность (DSe)	$\frac{a}{a + c}$	92 %
Диагностическая специфичность (DSp)	$\frac{d}{b + d}$	84 %
Положительная прогностическая ценность (PPV)	$\frac{a}{a + b}$	49 %
Отрицательная прогностическая ценность (NPV)	$\frac{d}{c + d}$	98 %
Отношение правдоподобия положительного результата (PLR)	$DSe / (1 - DSp)$	5,8
Отношение правдоподобия отрицательного результата (NLR)	$(1 - DSe) / (DSp)$	0,1
Диагностическая эффективность (Ac)	$(a+d)/(a+b+c+d)$	72 %

Для построения номограммы Фагана (рис. 4), априорную вероятность рассчитывали по формуле:

Pre-test Probability = $\frac{a + c}{n} \times 100 \%$

где: a – число истинно положительных, c – число ложноотрицательных, n – общее число обследованных пациентов.

В нашем исследовании до-тестовая вероятность определялась распространенностью ВПЧ в исследуемой выборке (n = 169) и составила 14 %.

Полученные данные позволили провести клинико-лабораторную интерпретацию ЦОЭ-ВПЧ и определить перспективные направления для принятия клинических решений об использовании этого теста в диагностической и лечебной практике (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании представленных цитологических описаний (см. рис. 1, 2, 3), можно сформировать следующий ЦОЭ-паттерн ВПЧ-ассоциированного поражения эпителия МДПЖ (ЦОЭ-ВПЧ паттерн):

Патогномоничные ядерные изменения:

- Анизокариоз с клетками причудливой формы (койлоциты);
- Эксцентрическое расположение ядер;
- Грубая структура хроматина;

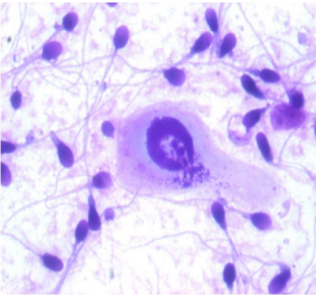


Рис. 1. Койлоцит: клетка уротелия причудливой формы, с эксцентрически расположенным гиперхромным ядром, нечетким ядерным контуром, с явлением кариорексиса, околядерной зоной просветления с неровными границами, зонами уплотнения и амфофилии цитоплазмы. Ув. x1000, окраска по Май-Грюнвальду-Гимзе (МГГ)

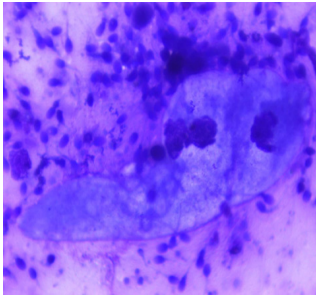


Рис. 2. Дискератоцит: клетка плоского эпителия вытянутой формы с одно-или двумя гиперхромными ядрами, нечетким ядерным контуром, с частичным кариорексисом, околядерными зонами просветления с неровными границами, зонами уплотнения цитоплазмы. Ув. x1000, окраска МГГ

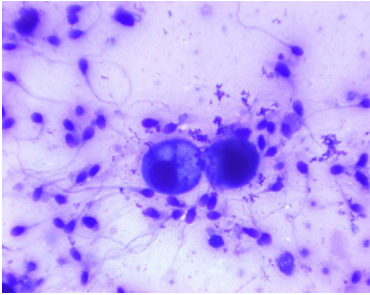


Рис. 3. Паракератоциты: мелкие клетки глубоких слоев МДПЖ-клетки семенных пузырьков, с одиночными ядрами, расположенными центрально (справа) и эксцентрически (слева) с блестящей плотной частично вакуолизированной цитоплазмой. Ув. x1000, окраска МГГ

Таблица 2

- Нечеткость ядерного контура;
 - Кариорексис (фрагментация ядер).
 - Характерные цитоплазматические изменения:
 - Околядерная зона просветления с неровными границами;
 - Чередование участков уплотнения и амфилии;
 - Вакуолизация различной степени выраженности.
 - Клеточный состав:
 - Эпителий дистальных и проксимальных отделов МДПЖ;
 - Выраженный клеточный полиморфизм, без гигантских клеток.
- На основе ЦОЭ-паттернов мы определили следующие дифференциально-диагностические критерии, описанные в табл. 3.

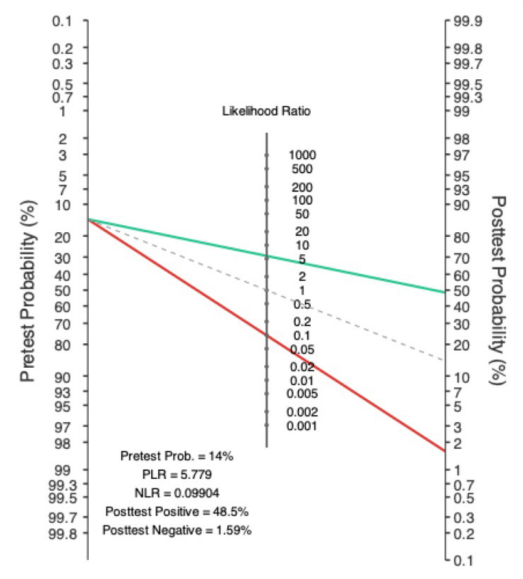


Рис. 4. Номограмма Фагана для оценки ЦОЭ-ВПЧ

Представленные цитологические признаки обладают высокой специфичностью для ВПЧ-инфекции и позволяют проводить надежную дифференциальную диагностику с другими вирусными поражениями. В отличие от герпетической инфекции, обусловленной ВПГ 1 и 2, для которой характерны многоядерные симпласты и внутриядерные включения типа Каудри, и ЦМВ с ее цитоплазматическими базофильными включениями и гигантскими клетками типа "совиный глаз", ВПЧ-поражение демонстрирует уникальный цитологический профиль.

Описанный ЦОЭ-паттерн высоко специфичен для ВПЧ-ассоциированного повреждения эпителия МДПЖ и позволяет проводить дифференциальную диагностику с другими вирусными поражениями.

Согласно номограмме Фагана, при до-тестовой вероятности 14 % отрицательный результат снижает вероятность заболевания до 1,6 %, что позволяет с высокой достоверностью исключать ВПЧ-инфекцию (< 5 % – заболевание маловероятно, диагноз можно исключить) [19]. Полученные данные подтверждают целесообразность использования отрицательного результата ЦОЭ-ВПЧ в качестве надежного критерия для стратификации пациентов с низким риском инфекции и оптимизации диагностических алгоритмов. Данные подтверждаются отношением правдоподобия отрицательного результата ($NLR < 0,1$), что можно расценивать как основу для принятия уверенного диагностического решения: в нашем случае тест ЦОЭ-ВПЧ практически не дает положительного заключения у пациентов без ВПЧ-инфекции МДПЖ. Отрицательный результат



Рис. 5. Алгоритм диагностики ВПЧ-инфекции у мужчин

Таблица 3

Цитологические критерии дифференциальной диагностики вирусных поражений эпителия

Признак	ВПЧ-инфекция	Другие вирусные поражения	
		ВПГ 1 и 2	ЦМВ
Клеточная и ядерная реакция	Одно или двоядерные клетки среднего и малого размера дистальных и проксимальных отделов МДПЖ	Гигантские многоядерные полигональные клетки плоского эпителия поверхностных и глубоких слоев с 6 и более складчатыми/ фасеточными ядрами, формирующие симпласты; внутриядерные включения (тельца Каудри)	Одно или двоядерные гигантские (цитомегалия) полигональные или овальные клетки с пикнотичным плотным гиперхромным ядром с halo-эффектом – клетки типа «совиный глаз»
Цвет цитоплазмы	Оксифильная Базофильная Оксифильно-базофильная	Оксифильная	Базофильная
Характер цитоплазмы	Чередование участков уплотнения, вакуолизации и амфилии, без включений	Грубая вакуолизация – крупные, неравномерно расположенные вакуоли; "мыльная" пена – множественные мелкие вакуоли, создающие пенистый вид; базофильная грануляция – мелкие гранулы сине-фиолетового цвета	Множественные, мелкие, базофильные гранулы, равномерно "насыпанные" по всей цитоплазме; цитоплазма может выглядеть "пенистой" или вакуолизированной вокруг включений; клеточные границы обычно хорошо сохранены, несмотря на гигантские размеры клетки
Расположение ядер	Эксцентрически	Равномерно по всей цитоплазме в виде конгломерата	Центрально
Я/ц*	В сторону цитоплазмы	Больше в сторону ядра: ядерный конгломерат занимает практически всю цитоплазму	В сторону цитоплазмы
Околядерная зона	Присутствует с неровными границами	Отсутствует	Присутствует с ровными границами

Примечание. Я/ц* – ядерно-цитоплазматическое соотношение.

теста ЦОЭ-ВПЧ сопровождается низкой вероятностью заболевания: прогностическая ценность отрицательного результата (NPV 98 %) может расцениваться как основа для окончательного диагностического решения.

Бейсовский анализ показал, что при до-тестовой вероятности 14 % положительный результат повышает вероятность заболевания до 49 % (от 5 до 85 % – зона диагностической неопределённости, когда требуется дополнительное обследование) [19]. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования положительного результата ЦОЭ-ВПЧ в качестве маркера, требующего высокочувствительных методов. Данные подтверждаются полученными операционными характеристиками теста: 1) отношение правдоподобия положительного результата (PLR) показывает, насколько вероятно, что положительный результат теста подтвердит наличие болезни; в нашем случае ЦОЭ-ВПЧ «+» находки в эпителиальных клетках МДПЖ повышает вероятность наличия заболевания в 5,8 раз (PLR 5,8); 2) диагностическая специфичность 84 % указывает на умеренную способность метода корректно идентифицировать здоровых; 3) прогностическая ценность положительного результата 49 % означает, что каждый второй положительный результат соответствует наличию патологии, вызванной ВПЧ. Полученные данные подтверждают целесообразность обязательной верификации положительного результата ЦОЭ-ВПЧ методами молекулярной диагностики (МАНК/ПЦР-ВПЧ).

Многочисленные исследования методом ПЦР выявляли вирусную ДНК внутри сперматозоидов или прикрепленной к их поверхности. Это говорит о том, что вирус не только находится в просвете протоков семявыносящих путей, но и преодолевает гематотестикулярный барьер [7, 9, 10].

Особый клинический интерес представляют случаи диссоциации результатов – наличие цитологических признаков ВПЧ-инфекции у пациентов с положительными сигнальными маркерами спермограммы при отрицательном результате ПЦР-исследования. Данный феномен может быть объяснен мимикрией повреждения эпителиальных клеток иной патологической причиной (инфекция другим вирусом, токсическое, оксидативное и т.д. воздействие), вызывающей повреждение семявыводящих путей [3, 4, 8].

Другая версия расхождения результатов ЦОЭ-ВПЧ и ПЦР-ВПЧ рассматривается с позиции двухфазной модели жизненного цикла вируса [10]. Так, в продуктивной фазе инфекции в клетке преобладают эписомальные формы вируса, которые эффективно детектируются МАНК/ПЦР. В интегративной фазе происходит встройка вирусной ДНК в геном клетки-хозяина, что приводит к прекращению репликации вирусных частиц и исчезновению эписомальных форм, обуславливая ложноотрицательные результаты ПЦР-исследования.

Ключевым следствием интеграции является непрерывная экспрессия вирусных онкогенов E6/E7, которые играют центральную роль в злокачественной трансформации инфицированных клеток и оставляют характерный «молекулярный отпечаток» ВПЧ [13, 24]. Для подтверждения интегративной формы ВПЧ-инфекции и оценки онкогенного потенциала показано применение комплекса альтернативных методов детекции, направленных на выявление последствий интеграции вируса:

1) иммуноцитохимическое исследование белка p16INK4a для выявления гиперэкспрессии супрессора опухолевого роста p16INK4a, которая является косвенным, но высокочувствительным маркером активности онкопротеинов E6/E7 ВПЧ высокого онкогенного риска; 2) анализ mRNA: прямое определение матричной РНК онкогенов E6/E7 с помощью ПЦР-РВ для подтверждения наличия активной вирусной интеграции, что ассоциировано с высоким риском неопластической прогрессии; 3) гибридизация *in situ*: метод обеспечивает визуализацию вирусной ДНК в клеточном ядре и позволяет дифференцировать интегрированные и эписомальные формы вируса, а также оценить вирусную нагрузку непосредственно в гистологическом или цитологическом препарате.

Помимо упомянутых дорогостоящих исследований, детальное цитологическое исследование морфологических маркеров клеточной трансформации в осадке эякулята (ЦОЭ), учитывая полученные результаты диагностической эффективности, остается важным компонентом диагностики, указывая на цитопатическое действие вируса.

Ограничением ЦОЭ-ВПЧ является морфологическая гомогенность клеток семявыносящих протоков, которые нередко демонстрируют значительное сходство с эпителиальными элементами дистальных отделов придатков яичков (эпидидимуса), выводных протоков предстательной железы и других более глубоких отделов МДПЖ. В этой связи, вспомогательными цитологическими паттернами осадка эякулята или ЦОЭ-ВПЧ-паттернами при возможном вовлечении семявыносящих протоков в патологический процесс могут быть лейкоциты $\geq 3/\text{п/з}$ (при увеличении $\times 400$), макрофаги или гистиоциты $\geq 2/\text{п/з}$ (при увеличении $\times 400$), гигантские многоядерные клетки (типа инородных тел) и десквамация эпителия $\geq 5/\text{п/з}$ (при увеличении $\times 400$) [25, 26].

Также установлено, при отсутствии вирусного поражения наблюдается физиологическая устойчивость эпителиального покрова к спонтанной десквамации клеток в просвет семявыносящих путей или явление лимитированной клеточной эксфолиации. Напротив, при вирусном поражении ВПЧ-ВКР наблюдается усиленная десквамация клеток семявыносящих путей, с накоплением 5 и более клеток эпителия в поле зрения при оценке ЦОЭ [25, 26].

Предложенный в нашем исследовании алгоритм ЦОЭ-ВПЧ диагностики проводится после выявления при первичном исследовании спермограммы хотя бы одного из маркеров, указывающих на наличие вирусной инфекции, в частности ВПЧ в МДПЖ: гиповолемии, повышении вязкости, лейкоцитоспермии или зашелачивании ($\text{pH} > 7,8$). Мы рассматриваем положительный результат ЦОЭ-ВПЧ (+) как показатель высокой вероятности того, что именно ВПЧ является причиной мужской субфертильности и рекомендуем ЦОЭ-ВПЧ (+) подтвердить методом ПЦР, в отдельных случаях – дополнительными молекулярно-генетическими исследованиями, с последующим противовирусным лечением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный алгоритм диагностики ВПЧ-инфекции на основе ЦОЭ демонстрирует высокую диагностическую эффективность и может быть реко-

мендован к внедрению в клиническую практику. Метод ЦОЭ-ВПЧ обладает выраженной исключительной способностью, позволяя надежно подтверждать отрицательный результат, что обеспечивает эффективную стратификацию пациентов низкого риска. Положительные результаты ЦОЭ-ВПЧ требуют обязательной молекулярной верификации, формируя персонализированный диагностический маршрут для верификации различных фаз ВПЧ-инфекции. Предложенный алгоритм представляет собой клинически значимое решение для прерывания цепи трансмиссии вируса и сокращения репродуктивных потерь у супружеских пар [27, 28].



ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-2, 4-5, 9-16, 19-20, 22 см. REFERENCES)

- Брагина Е.Е. Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 2. Герпесвирусы человека, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус Зика (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2020; 21 (4): 20-30. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-20-30.
- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Влияние вируса папилломы человека на параметры эякулята у мужчин с бесплодием // *Андрология и генитальная хирургия*. 2019; 20 (3): 57-63. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-3-57-63.
- Брагина Е.Е. Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 1. Вирус гепатита В, вирус папилломы человека (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2020; 21 (4): 12-9. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-12-19.
- Давидова Ж.Ю., Челикова Г.А. Роль цитологического исследования осадка эякулята в диагностике вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска. *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2023; 3 (4): 30-6. DOI: 10.14489/lcmr.2023.04.pp.030-036.
- Сапожкова Ж.Ю. Способ микроскопической диагностики качества спермы после седиментации эякулята. Патент РФ № 2686685; 2021.
- Давидова Ж.Ю. Способ исследования мужской репродуктивной функции. Патент РФ № 2819094; 2024.
- Брагина Е.Е., Абрамченко В.В. Цитоморфологическая оценка влияния вирусной инфекции на мужской фактор бесплодия. *Андрология и генетика*. 2021; 2 (1):17-25.
- Давидова Ж.Ю., Челикова Г.А. Цитологическое исследование осадка эякулята в диагностике нарушений репродуктивной функции. *Лабораторная служба*. 2023; 12(4): 53-6. DOI: 10.17116/labs20231204153.
- Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Оценка вирусной нагрузки у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом в процессе комплексного лечения. *Гинекология*. 2017; 19 (3): 45-8.
- Сапожкова Ж.Ю. Информативность комбинированного анализа эякулята человека в поисках причин нарушения репродуктивной функции: спермограмма и цитологическое исследование осадка эякулята (ЦОЭ). *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2023; 3 (1): 19-36. DOI: 10.14489/lcmr.2023.01.pp.019-036.
- Давидова Ж.Ю. Взаимосвязь семиологических диагнозов с ЦОЭ-бактериоспермией у мужчин с бесплодием. *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2023; 3 (2):19-36. DOI: 10.14489/lcmr.2023.02.pp.019-036.
- Сапожкова Ж.Ю., Долгов В.В. Новый лабораторный алгоритм для комплексного анализа эякулята (Часть 1). *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2025; 5 (3): 15-22. DOI: 10.14489/lcmr.2025.03.pp.015-022.
- Сапожкова Ж.Ю., Долгов В.В. Валидация нового лабораторного алгоритма для комплексного анализа эякулята. Серия клинических случаев (Часть 2). *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2025; 5 (3): 47 - 54. DOI: 10.14489/lcmr.2025.03.pp.047-054.



REFERENCES

- Nallella N.R., Swartz W., Mathur R., Keane K. Herpes simplex virus in semen and its effects on sperm parameters: a systematic review. *Fertil. Steril.* 2023; 119(5): 851-60.
- Wang T., Liu H., Chen J. Herpes simplex virus and male infertility: molecular mechanisms and clinical implications. *Andrology*. 2022; 10(3): 455-63.
- Bragina E.E. Viral infection of sperm. Part 2. Human herpesviruses, human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, Zika virus (literature review)]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2020; 21(4): 20-30. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-20-30. (in Russian)
- Moghim M., Khalili M.A., Farsi M.M. Cytomegalovirus infection and semen quality in infertile men: a prospective case-control study. *Andrologia*. 2020; 52(2): e13488.
- García-Rubio D., Pérez-Beteta J. Human cytomegalovirus in semen: an underestimated factor in male infertility. *J. Clin. Virol.* 2020; 125: 104292. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104292.
- Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. The influence of human papillomavirus on ejaculate parameters in men with infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2019; 20(3): 57-63. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-3-57-63. (in Russian)
- Bragina E.E. Viral infection of sperm. Part 1. Hepatitis B virus, human papillomavirus (literature review)]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2020; 21(4):12-9. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-12-19. (in Russian)
- Davidova Zh.Yu., Chelikova G.A. The role of cytological examination of ejaculate sediment in diagnosing high-risk human papillomavirus. *Laboratornaya i klinicheskaya meditsina. Farmatsiya*. 2023; 3(4): 30-6. DOI:10.14489/lcmr.2023.04.pp.030-036. (in Russian)
- Bruni L., Albero G., Rowley J. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*. 2023; 11(9): e1345-e1362.
- ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). <https://hpvcentre.net/>. Accessed November 2, 2025.
- Gimenes F., Souza R.P., Pereira M.W. Male infertility and genital human papillomavirus infection: new insights. *Andrology*. 2023; 11(2): 234-45. DOI: 10.1111/andr.13345.
- Schillaci R., Capra G., Bellavia C. Proinflammatory cytokines and oxidative stress in HPV-related semen hyperviscosity. *J. Reprod. Immunol.* 2023; 156: 103817. DOI: 10.1016/j.jri.2023.103817.
- Clementi C., D'Amore S., Palermo G. Longitudinal analysis of semen parameters in HPV-infected men: a 3-year follow-up study. *Hum. Reprod.* 2024; 39(1): 64-72. DOI: 10.1093/humrep/dead253.
- Kerns K., Zavadi J., Anderson R. Turbidity as potential marker for HPV persistence in semen. *J. Androl.* 2024; 45(1): 88-9. DOI: 10.2164/jandrol.2023.0005.
- ESHRE. *Guideline on Female and Male Infertility*. European Society of Human Reproduction and Embryology; 2023:98.
- Cohen J.F., Korevaar D.A., Altman D.G.. Recommendations for reporting diagnostic accuracy studies (STARD 2015): explanations and clarifications. *Digit. Diagn.* 2021; 2(3): 313-42. DOI: 10.17816/DD71031.
- Sapozhkova Zh.Yu. Method for microscopic diagnosis of sperm quality after ejaculate sedimentation. Patent RU 2686685; 2021. (in Russian)
- Davidova Zh.Yu. Method for studying male reproductive function. Patent RU 2819094; 2024. (in Russian)
- Bragina E.E., Abramchenko V.V. Cytomorphological assessment of the impact of viral infection on the male factor of infertility. *Andrologiya i genetika*. 2021; 2(1): 17-25. (in Russian)
- Sapozhkova Z., Kasoyan K., Kovalchuk E., Schabalova I. Sperm sediment cytology: a new technique for diagnosing occult urologic infections. *Acta Cytol.* 2017; 61(3): 247-51. DOI: 10.1159/000469653.
- Davidova Zh.Yu., Chelikova G.A. Cytological examination of ejaculate sediment in the diagnosis of reproductive dysfunction. *Laboratornaya sluzhba*. 2023; 12(4): 53-6. DOI: 10.17116/labs20231204153. (in Russian)
- Pestrikova T.Yu., Panfilova Yu.O., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. Evaluation of viral load in patients with HPV-associated cervicitis during complex treatment. *Ginekologiya*. 2017; 19(3):45-8. (in Russian)



РЕКЛАМА

КАШЕЛОТИК

**СИРОП
ДЛЯ ДЕТЕЙ С 3-Х ЛЕТ
И ВЗРОСЛЫХ**

**СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ
МОКРОТЫ**

**ОБЛАДАЕТ
ОБВОЛАКИВАЮЩИМ
ЭФФЕКТОМ**

**СПОСОБСТВУЕТ
УМЕНЬШЕНИЮ
РАЗДРАЖЕНИЯ КАШЛЕВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ**

**Покупайте
на маркетплейсах**



Распространяется на территории РФ

АО «ЭКОЛАБ»

142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский,
г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

23. Sapozhkova Zh.Yu. The informativity of the combined analysis of human ejaculate in the search for causes of reproductive dysfunction: spermogram and cytological examination of ejaculate sediment (CEE). *Laboratornaya i klinicheskaya meditsina. Farmatsiya.* 2023; 3(1): 19-36. DOI: 10.14489/lcmp.2023.01.pp.019-036. (in Russian)
24. Davidova Zh.Yu. The relationship between semiologic diagnoses and CEE-bacteriospermia in men with infertility. *Laboratornaya i klinicheskaya meditsina. Farmatsiya.* 2023; 3(2): 19-36. DOI: 10.14489/lcmp.2023.02.pp.019-036. (in Russian)
25. Sapozhkova Zh.Yu., Dolgov V.V. A new laboratory algorithm for comprehensive ejaculate analysis (Part 1). *Laboratornaya i klinicheskaya meditsina. Farmatsiya.* 2025; 5(3): 15-22. DOI: 10.14489/lcmp.2025.03.pp.015-022. (in Russian)
26. Sapozhkova Zh.Yu., Dolgov V.V. Validation of a new laboratory algorithm for comprehensive ejaculate analysis. A case series (Part 2). *Laboratornaya i klinicheskaya meditsina. Farmatsiya.* 2025; 5(3): 47-54. DOI: 10.14489/lcmp.2025.03.pp.047-054. (in Russian)

ВЕНЛАБ ЭКОЛАБ

- ✓ улучшение венозного кровотока, уменьшая застой крови в венах
- ✓ повышение прочности сосудистой стенки
- ✓ нормализация оттока лимфы



АО «ЭКОЛАБ»

142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский, г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958



покупайте
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ