

ІМУНОЦИТОХІМІЧНИЙ СКРИНІНГ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ЖІНОК: ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.7.6.26-32>

І.І. ДАЙНЕКО

лікарка акушер-гінеколог жіночої консультації філії №2 Комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва», м. Київ

ORCID: 0009-0007-4424-1753

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професорка, завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», головна наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0003-3085-3285

Г.В. ВЕТОХ

к. мед. н., наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

ORCID: 0009-0005-2044-5108

Н.Ф. ЗАХАРЕНКО

д. мед. н., професорка, головна наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0003-2934-315

С.Г. ГИЧКА

д. мед. н., професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-6821-0085

Контакти:

Дайнеко Інна Іванівна

Тел.: +380505969555

Email: daynekoinna@gmail.com

ВСТУП

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – це група з більш ніж 200 безоболочкових дволанцюгових ДНК-вірусів, які мають просту будову, сферичну форму та розміри 55 нм. ВПЛ інфікують багат шаровий плоский епітелій і можуть спричиняти низку небезпечних для життя захворювань [1, 2]. Генітальні ВПЛ із загальною поширеністю близько 11–12% були визнані одними з найбільш розповсюджених у всьому світі інфекційних вірусних агентів, що передаються статевим шляхом [3]. За даними досліджень, від 50 до 80% жінок, які мають активне сексуальне життя, будуть інфіковані ВПЛ протягом свого життя [4].

ВПЛ, що передаються статевим шляхом, поділяються на дві групи: низького й високого онкоризику. ВПЛ високого онкоризику можуть спричиняти кілька типів раку. Існує 12 типів ВПЛ високого онкоризику: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 і 59. Два з них, ВПЛ-16 і ВПЛ-18, є причиною виникнення більшості ВПЛ-асоційованих онкологічних захворювань [5]. Виразений онкогенний потенціал мають ранні вірусні білки Е6 та Е7 [6, 7]. ВПЛ із низьким онкоризиком рідко стають причиною онкологічних захворювань [8], натомість вони призводять до утворення екзофітних кондилом, типових гострокінцевих кондилом, плоских кондилом, гігантських кондилом (Бушке-Левенштейна) та бовеноїдного папульозу [2, 9].

ВПЛ є основним чинником ризику розвитку раку шийки матки (РШМ). Щороку по всьому світу реєструється близько 500 000 нових інцидентів РШМ [10]. Вважається, що приблизно 98–99% усіх випадків РШМ спричинені онкогенними типами ВПЛ [1, 11]. Серед типів ВПЛ, що спричиняють РШМ, найбільш поширені та досліджені ВПЛ-16 і ВПЛ-18, які є причиною більш ніж 80% усіх випадків РШМ [12, 13]. До інших типів ВПЛ, які часто асоціюються з РШМ і аногенітальним раком, належать ВПЛ 31, 33, 45 і 58 типів [14].

З огляду на високий рівень поширеності ВПЛ у жінок та їхню значну онкогенність, діагностика наявності папіломавірусної інфекції в жінок у контексті прогнозування можливих онкологічних захворювань є надзвичайно важливою.

Один з альтернативних методів діагностики папіломавірусної інфекції – імуноцитохімічне (ІЦХ) виявлення ВПЛ із використанням антитіл до ВПЛ.

Мета дослідження: обґрунтування доцільності використання ІЦХ-скринінгу як альтернативного методу діагностики вірусного ураження епітелію шийки матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У роботі досліджувався цитологічний матеріал 60 пацієток віком 23–60 років.

Усі досліджувані випадки були поділені на дві групи:

- група 1 – 30 випадків у пацієток, у яких методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) був виявлений ВПЛ;
- група 2 – 30 випадків у пацієток, у яких ВПЛ методом ПЛР не був виявлений.

У процесі дослідження застосовувалися наступні методи: кольпоскопія; забір цитологічного матеріалу, ІЦХ-дослідження цитологічного матеріалу з клоном антитіл до ВПЛ BSB-66 з подальшою світловою мікроскопією зразків; ПЛР-тестування на ВПЛ; патогістологічне дослідження (за необхідністю). Статистична обробка була проведена за допомогою програмного забезпечення SPSS IBM Statistics v.29 із використанням критерію Пірсона та хі-квадрата.

Дослідження погоджене Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» відповідно до протоколу від 25.10.2023 р. № 4. Усі пацієтки надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Методологія імуноцитохімічного визначення антитіл до ВПЛ

1. Гідратація та промивка зразків:

1.1. Промивка дистильованою водою зі збільшенням температури:

- перший дистилат 25–30 °С протягом 15 хв;
- другий дистилат 45–60 °С протягом 15 хв.

1.2. Гідратація зразків із використанням буфера EDTA з розведенням 1:10 (25 мл буфера з 225 мл дистильованої чи деіонізованої води) протягом 40 хв (перші 30 хв нагрівання буфера до 100 °С, власне гідратація зразків для ІЦХ скринінгу триває 8–10 хв у розігрітому буфері).

1.3. Охолодження контейнера зі зразками до кімнатної температури для подальшої роботи.

2. Процедура із використанням системи для візуалізації:

2.1. Реагент для блокування пероксидази (Peroxidase Blocking Reagent):

- нанесення 50 мкл реагенту для блокування пероксидази на кожен зі зразків, щоб повністю покрити ділянку. Інкубація за кімнатної температури протягом 10 хв;
- промивка зразків у Tween тричі протягом 5 хв.

2.2. Інкубація первинного антитіла:

- нанесення 50 мкл первинного антитіла, із дотриманням рекомендацій виробника щодо концентрації та використання цього антитіла;
- інкубація не менше 1 год;
- промивка зразків у Tween тричі протягом 8–10 хв.

2.3. Інкубація з первинним підсилювачем антитіл (Primary Antibodies Amplifier Master):

- нанесення 50 мкл первинного підсилювача антитіл на кожний зі зразків, щоб повністю покрити ділянку. Інкубація за кімнатної температури протягом 60 хв;
- промивка зразків в Tween тричі протягом 5 хв.

2.4. Інкубація з полімером:

- нанесення 50 мкл Master Polymer Plus HRP на кожний зі зразків, щоб повністю покрити ділянку. Інкубація протягом 30 хв за кімнатної температури, без потрапляння світла;
- промивка зразків у Tween тричі протягом 5 хв.

2.5. Розведення та фарбування DAB для візуалізації реакції антитіло + антиген:

- підготовка хромогену (крапля концентрованого хромогену DAB до 1 мл буфера субстрату DAB). Інкубація за кімнатної температури протягом 5 хв;
 - промивка зразків дистильованою водою тричі протягом 5 хв.
3. Фарбування гематоксиліном та покриття зразків:
- фарбування гематоксиліном протягом 15–40 с;
 - промивка в дистильованій воді двічі по 5 хв;
 - промивка ізопропіловим спиртом двічі по 5 хв;
 - промивка в ксилолі двічі по 5 хв;
 - покриття скелець покривними скельцями після повного висихання зразків.

РЕЗУЛЬТАТИ

Результати кольпоскопічного дослідження 60 пацієнок показали: нормальна кольпоскопічна картина (НKK) була виявлена в 3 випадках, аномальна кольпоскопічна картина (АKK) і неспецифічні ознаки – у 17 випадках, аномальна кольпоскопічна картина 1-го ступеня – у 18 випадках, аномальна кольпоскопічна картина 2-го ступеня – у 2 випадках; у 20 пацієнок була виявлена інша кольпоскопічна картина (ІKK) – субепітеліальний ендометріоз, рубцеві зміни, ектопія циліндричного епітелію, деформація шийки матки тощо (рис. 1).

Водночас серед 30 пацієнок групи 1, у яких методом ПЛР був виявлений ВПЛ, НKK спостерігалася в одному випадку, АKK із неспецифічними ознаками – в 11 випадках, АKK 1-го ступеня – в 11 випадках, АKK 2-го ступеня – у 2 випадках та ІKK – у 5 випадках. Розподіл кольпоскопічної картини серед усіх випадків групи 1 наведений на рисунку 2.



Рисунок 1. Розподіл кольпоскопічної картини серед усіх досліджуваних випадків

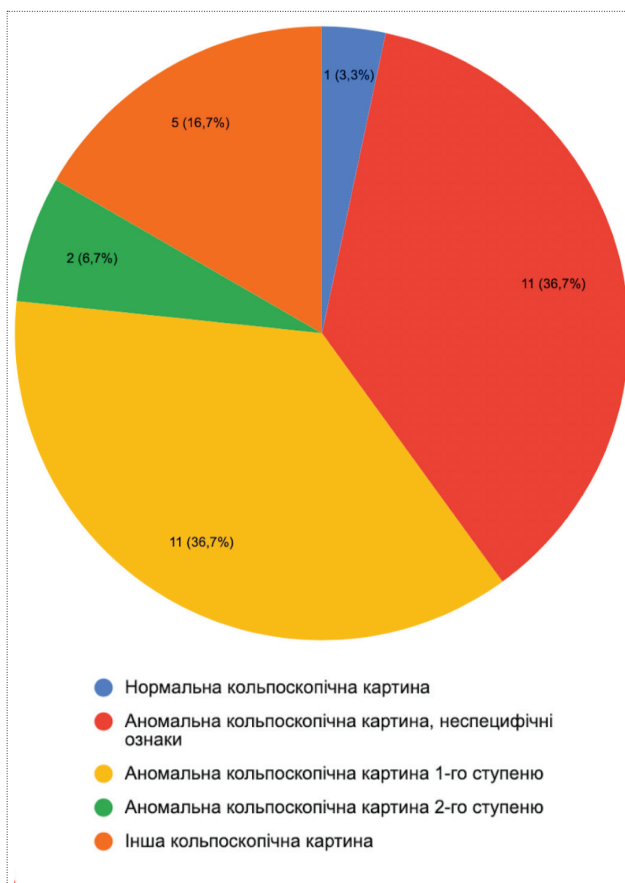


Рисунок 2. Розподіл кольпоскопічної картини в групі 1



Рисунок 3. Розподіл кольпоскопічної картини в групі 2

Серед 30 пацієток групи 2, у яких методом ПЛР не визначався ВПЛ, НКК спостерігалася у 2 випадках; АКК, неспецифічні ознаки – у 6 випадках; АКК 1-го ступеня – у 7 випадках та ІКК – у 15 випадках. АКК 2-го ступеня не була виявлена в жодній з пацієток цієї групи. Розподіл кольпоскопічної картини в групі 2 наведений на рисунку 3. Зведений розподіл кольпоскопічної картини в обох групах серед усіх досліджуваних випадків наведений у таблиці 1.

У всіх 60 пацієток було проведено забір цитологічного матеріалу з подальшим проведенням ІЦХ-визначення ВПЛ із використанням антитіл клону BSB-66.

Антитіла клону BSB-66 реагують з епітопом основного капсидного білка ВПЛ, який широко експресується різними підтипами ВПЛ. Вони виявляють реактивність до ВПЛ типів 1, 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 і 68 [15].

Діагностичні антитіла з мітками зв'язуються з вірусними білками ВПЛ у клітинах багат шарового плоского епітелію шийки матки, завдяки чому ідентифікуються саме інфіковані клітини.

За результатами ІЦХ-дослідження, в групі 1 виражена позитивна реакція (рис. 4) з маркером ВПЛ у частині епітеліальних клітин відзначалася в 1 із 30 випадків (3,33%), слабкопозитивна реакція (рис. 5) – в 11 випадках (36,67%). У 10 випадках (33,33%) була зафіксована сумнівна ІЦХ-реакція. У решті 8 випадків (26,67%) реакція була безсумнівно негативною (рис. 6). Результати ІЦХ-дослідження в групі 1 зображені на рисунку 7, у групі 2 – на рисунку 8.

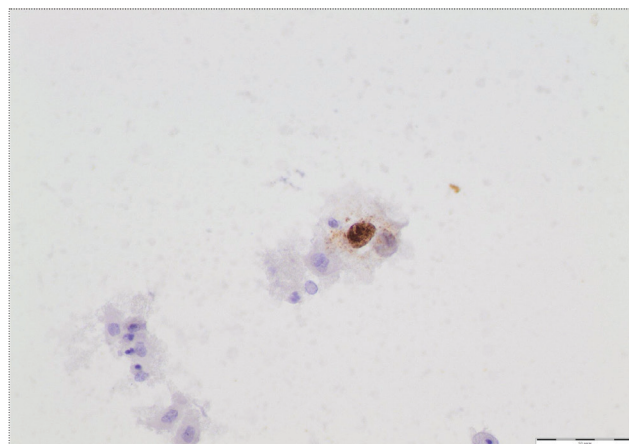


Рисунок 4. Виражена позитивна реакція з маркером ВПЛ у клітині плоского епітелію ектоцервікса

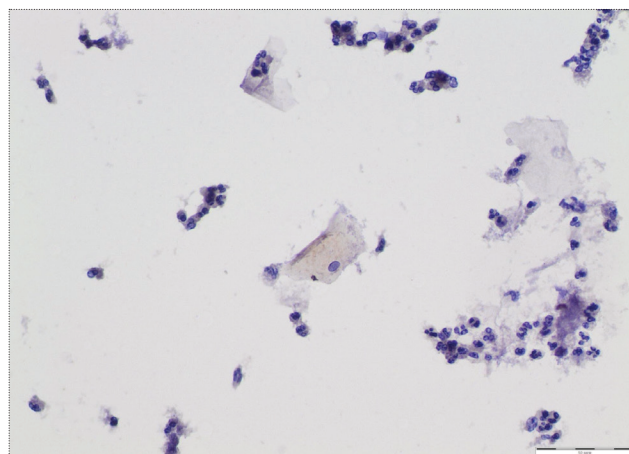


Рисунок 5. Слабопозитивна реакція з маркером ВПЛ у клітині плоского епітелію ектоцервікса

Водночас єдиний ІЦХ-позитивний випадок був асоційований з АКК 2-го ступеня. Патогістологічне підтвердження наявності ознак плоскоклітинного інтраепітеліального ураження висо-

Таблиця 1. Розподіл кольпоскопічної картини в обох групах серед усіх досліджуваних випадків

Кольпоскопічна картина	Загальна кількість випадків	Група 1 (ВПЛ+)		Група 2 (ВПЛ-)	
		Кількість випадків	% від загальної кількості випадків	Кількість випадків	% від загальної кількості випадків
НКК	3	1	33,33	2	66,67
АКК, неспецифічні ознаки	17	11	64,71	6	35,29
АКК 1-го ступеня	18	11	61,11	7	38,89
АКК 2-го ступеня	2	2	100,00	0	0,00
ІКК	20	5	25,00	15	75,00

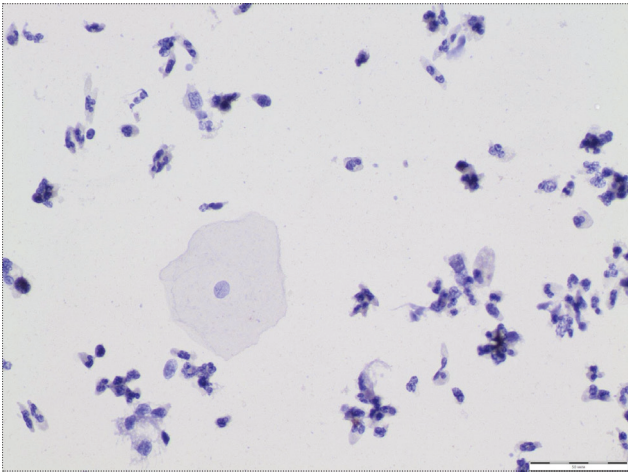


Рисунок 6. Негативна реакція з маркером ВПЛ у клітині плоского епітелію ектоцервікса

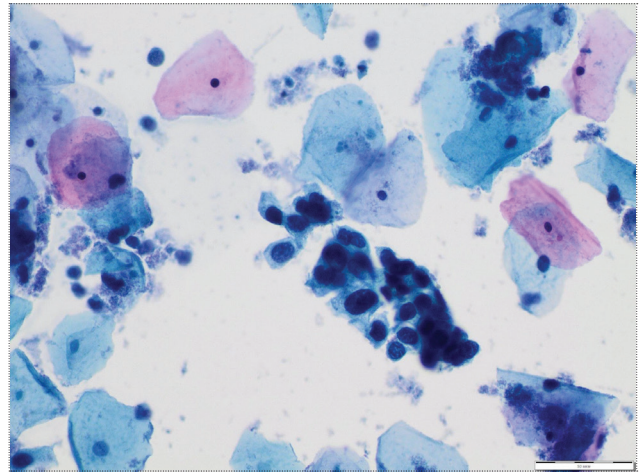


Рисунок 9. Клітини з ознаками HSIL

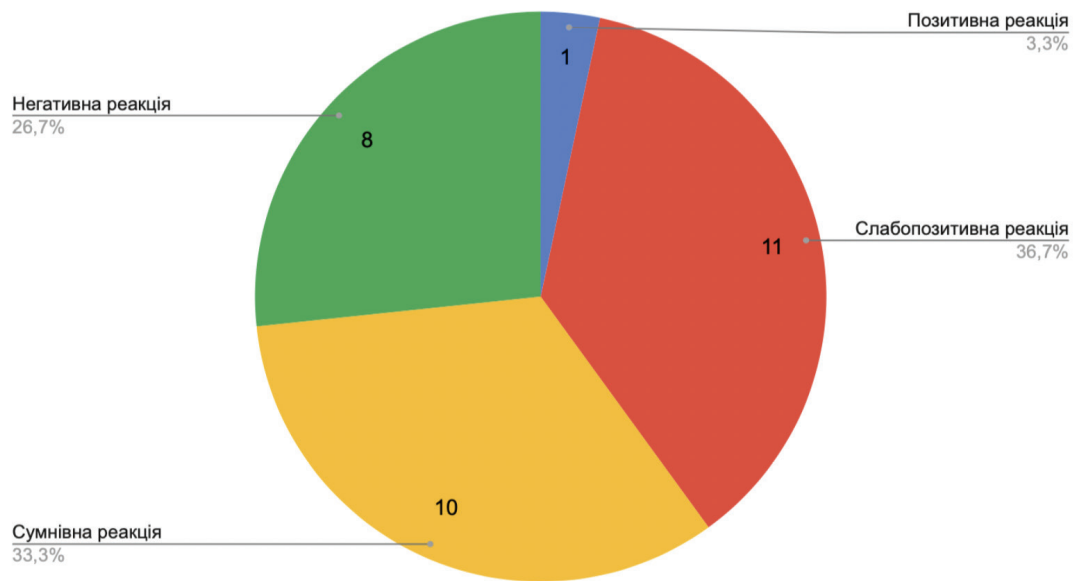


Рисунок 7. Результати ІЦХ-дослідження в групі 1

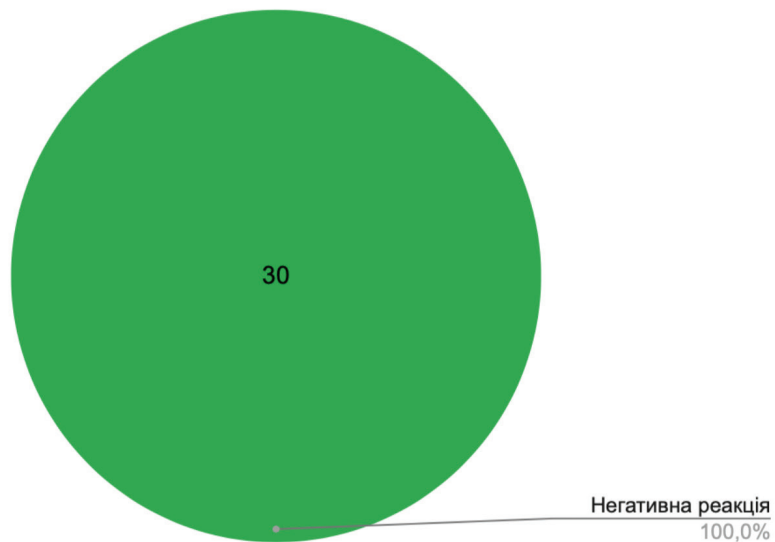


Рисунок 8. Результати ІЦХ-дослідження в групі 2

кого ступеня (HSIL – high grade squamous intraepithelial lesion) під час дослідження біопсійного матеріалу шийки матки у цієї пацієнтки з виражено позитивною реакцією за ВПЛ-тестування вказує на діагностичну значущість ІЦХ-методу визначення ВПЛ як індикатора саме внутрішньоепітеліального ураження клітин епітелію, а не лише персистенції вірусу (рис. 9).

Серед пацієнок, у яких було виявлено слабопозитивну ІЦХ-реакцію на ВПЛ, 1 випадок був асоційований з АКК 2-го ступеня, 6 випадків – з АКК 1-го ступеня, 3 випадки – з АКК, неспецифічні ознаки, 1 випадок – з ІКК. Серед сумнівних ІЦХ-реакцій 5 випадків були асоційовані з АКК 1-го ступеня, 4 випадки – з АКК, неспецифічні ознаки, та 1 випадок – із ІКК.

Окрім цього, серед 8 випадків, у яких була виявлена негативна ІЦХ-реакція, у 3 пацієнок була виявлена ІКК, у 4 пацієнок – АКК, неспецифічні ознаки, і лише в одній – НКК.

У всіх 30 випадках групи 2, у яких ВПЛ методом ПЛР виявлено не було, спостерігалася негативна ІЦХ-реакція. У цій групі ІКК було виявлено у 15 пацієнок, АКК 1-го ступеня – у 7 жінок, АКК, неспецифічні ознаки – у 6 пацієнок і лише у 2 осіб – НКК (табл. 2).

Статистичний аналіз виявив вірогідну закономірність між результатами ІЦХ-дослідження та ПЛР-тестування. Так, 100% негативних результатів ПЛР збіглися із негативними ІЦХ-результатами. Щодо позитивних результатів збіг було зафіксовано в 73,33% випадків. Результати аналізу за критеріями Пірсона та хі-квадрата представлені в табл. 3.

ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що ІЦХ-метод визначення ВПЛ дає можливість викреслити категорію жінок, у яких не лише спостерігається персистенція ВПЛ, але й відбулася його інкорпорація в клітини епітелію шийки матки, що може супроводжуватися певними змінами з ризиком

розвитку інтраепітеліальної неоплазії. Більший збіг позитивної ІЦХ-реакції на ВПЛ з аномальними даними кольпоскопії та підтвердженням наявності інтраепітеліальних змін за допомогою патогістологічних досліджень свідчить про інформативність методу як предиктора розвитку диспластичних змін шийки матки.

Відповідно до сучасних рекомендацій Американського онкологічного товариства (American Cancer Society, ACS), протокол скринінгу РШМ полягає в проведенні тесту на виявлення ВПЛ методом ПЛР кожні 5 років для жінок віком від 25 років [16].

У разі неможливості проведення первинного тестування на ВПЛ рекомендується поєднане тестування на ВПЛ разом із ПАП-тестом кожні 5 років або ж окремо проведення ПАП-тесту кожні 3 роки.

Варто зазначити, що попередні рекомендації ACS [17], на зміну яким у 2020 році прийшов оновлений протокол, передбачали проведення ПАП-тесту (тест Папаніколау) кожні 3 роки для жінок віком 21–29 років. Жінкам 30–65 років було рекомендовано проведення ВПЛ/ПАП-котестування кожні 3 роки або ж окремо ПАП-тесту кожні 3 роки, що теж вважалося прийнятним. Ці зміни зумовлені тим, що тести на ВПЛ методом ПЛР точніші й надійніші, ніж ПАП-тест [17, 18]. Хоча застосування ПАП-тесту зумовило значуще зниження частоти РШМ і смертей від даної хвороби, він має деякі обмеження. Так, для ПАП-тестів характерна менша чутливість порівняно з тестами на ВПЛ. Вони також виявляють низку аномальних змін клітин, включно з деякими незначними змінами, які абсолютно не пов'язані з ВПЛ. Отже, багато жінок, які отримують аномальний результат ПАП-тесту, насправді мають дуже низький ризик розвитку РШМ. Тестування ВПЛ/ПАП лише трохи чутливіше, ніж тестування на ВПЛ. Для пацієнок цей котест спричиняє додаткові зусилля і витрати.

Таблиця 2. Зв'язок між результатами ІЦХ-виявлення ВПЛ та кольпоскопічною картиною пацієнок обох груп

Кольпоскопічна картина	Загальна кількість випадків	Група 1 (ВПЛ+)				Група 2 (ВПЛ-)			
		Позитивна реакція	Слабопозитивна реакція	Сумнівна реакція	Негативна реакція	Позитивна реакція	Слабопозитивна реакція	Сумнівна реакція	Негативна реакція
НКК	3	0	0	0	1	0	0	0	2
АКК, неспецифічні ознаки	17	0	3	4	4	0	0	0	6
АКК 1-го ступеня	18	0	6	5	0	0	0	0	7
АКК 2-го ступеня	2	1	1	0	0	0	0	0	0
ІКК	20	0	1	1	3	0	0	0	15

Таблиця 3. Результати аналізу за критеріями Пірсона та хі-квадрата

Показники	Значення	Ступені свободи	Асимптотична значущість (2-стороння)	Точна значущість (2-стороння)	Точна значущість (1-стороння)	Значення ймовірності
Хі-квадрат Пірсона	11,699	1	<0,001	0,001	0,001	
Поправка (корекція) неперервності	9,643	1	0,002			
Відношення правдоподібності	10,838	1	<0,001	0,003	0,001	
Точний тест Фішера				0,001	0,001	
Лінійно-лінійний зв'язок	11,532	1	<0,001	0,001	0,001	0,001
Кількість досліджуваних випадків	60					

Водночас протокол скринінгу РШМ за рекомендаціями Американського коледжу акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) відрізняється від оновленого протоколу ACS. Так, ACOG рекомендує проведення ПАП-тесту кожні 3 роки для жінок віком від 21 до 29 років [19]. Для вікової категорії 30–65 років протоколи ACOG та ACS ідентичні.

Виявлення ВПЛ високого ризику було додано до національної системи скринінгу РШМ як основний підхід скринінгу в країнах Північної Америки та Європи [3]. Більшість ВПЛ-інфекцій є перехідними, і тест на виявлення ДНК ВПЛ не може відрізнити істинні інфекції, що призводять до трансформації епітелію шийки матки, від перехідних [20, 21].

Варто зазначити, що іншим недоліком виявлення ВПЛ методом ПЛР є відносно велика кількість хибнопозитивних результатів [18].

Більшість позитивних результатів аналізів не вказують на високий абсолютний ризик розвитку РШМ. Ці результати випробувань, по суті, є хибнопозитивними результатами скринінгу РШМ на підставі виявлення ВПЛ методом ПЛР [22].

Саме тому для об'єктивного сортування результатів первинного скринінгового тесту на ВПЛ може використовуватися ІЦХ-виявлення ВПЛ із різними імуномаркерами [23]. За результатами крос-секційних досліджень, ІЦХ-дослідження вважають досить точним інструментом для визначення наявності папіломавірусної інфекції [20, 24].

Проведене нами дослідження підтвердило, що перевагою цього методу є не лише можливість оцінити наявність ураження клітин ВПЛ, але й виявити цитологічну атипію, що виключає отримання хибнопозитивних результатів, що не супроводжуються патологічними змінами епітеліоцитів навіть за наявності папіломавірусної інфекції.

Варто зазначити, що ІЦХ-ідентифікація ВПЛ теж має певні недоліки. Так, імунологічному виявленню ВПЛ у клітинах або тканинах людини перешкоджають три основні причини: пізні капсидні білки експресуються тільки в продуктивних інфекціях; ранні білки часто експресуються в інфікованих тканинах у низьких кількостях; відсутність чутливих і специфічних антитіл високої якості проти вірусних білків [25]. Тому можна припустити, що ІЦХ-визначення ВПЛ на ранніх стадіях інфікування може залишитися поза увагою клініциста, що не дає підстав використовувати даний метод як скринінг, але позитивна реакція дає обґрунтовані підстави розглядати підвищений ризик справжнього інтраепітеліального ураження.

ВИСНОВКИ

ІЦХ-дослідження є перспективним методом діагностики папіломавірусної інфекції. Порівняно з традиційними методами, такими як ПАП-тест (цитологічний мазок), ПЛР, ІЦХ-дослідження дозволяє більш точно виявляти наявність активної вірусної інфекції, провести аналіз вірусного навантаження та визначити наявність клітинних змін, що дає змогу своєчасного втручання.

ІЦХ-метод діагностики дає змогу ідентифікувати специфічні білки, які продукуються високоонкогенними штамми ВПЛ. Це дозволяє виявити не просто наявність вірусу, а і його актив-

ність, і вплив на клітини плоского епітелію шийки матки, що має критичне значення для діагностики передракових змін.

ІЦХ-обстеження можна вважати особливо доцільним для жінок, що належать до групи ризику (активне статеве життя, часті зміни статевих партнерів, раніше виявлені диспластичні зміни шийки матки). Воно дає змогу не лише виявити інфекцію на ранніх стадіях, а й вчасно запобігти розвитку онкологічних захворювань.

Використання ІЦХ-дослідження дозволяє підбирати індивідуальні стратегії для кожної пацієнтки залежно від наявності вірусного інфікування та типу змін у клітинах, що допомагає оптимізувати тактику лікування.

Отже, можна зробити висновок, що ІЦХ-дослідження папіломавірусної інфекції є ефективним і корисним методом для виявлення штамів ВПЛ та пов'язаних із ними передракових змін у жінок. Цей метод забезпечує високу специфічність, що робить його доцільним для використання в рутинній практиці. На підставі отриманих результатів дослідження можна припустити, що впровадження ІЦХ-методу виявлення ВПЛ може покращити результати лікування інтраепітеліальних змін та, можливо, допомогти знизити рівень захворюваності на РШМ. Результати є обнадійливими й потребують подальших досліджень у цьому напрямку.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tesfaye E, Kumbi B, Mandefro B, et al. Prevalence of human papillomavirus infection and associated factors among women attending cervical cancer screening in setting of Addis Ababa, Ethiopia. *Sci Rep*. 2024 Feb 19;14(1):4053 DOI: 10.1038/s41598-024-54754-x
2. Дзюблик ІВ, Ковалюк ОВ. Папіломавірусна інфекція: погляд на проблему лікаря-вірусолога. Український хіміотерапевтичний журнал. 2012. 1–2(25):25–28. Dziublyk IV, Kovalyuk OV. Papillomavirus infection: view the problem from the perspective of doctor-virologist. *Ukrainian chemotherapeutic journal*. 2012. 1-2(25):25–28.
3. Ashaka OS, Omoare AA, James AB, et al. Prevalence and Risk Factors of Genital Human Papillomavirus Infections among Women in Lagos, Nigeria. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Nov 18;7(11):386. DOI:10.3390/tropicalmed7110386
4. Koutsky L. Epidemiology of Genital Human Papillomavirus Infection. *Am J Med*. 1997 May 5;102(5A):3–8. DOI:10.1016/s0002-9343(97)00177-0
5. HPV and Cancer. *Comprehensive Cancer Information*. [Internet]. NCI. 2025 Jan 31. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>
6. Vats A, Trejo-Cerro O, Thomas M, Banks L. Human papillomavirus E6 and E7: What remains? *Tumour Virus Res*. 2021 Jun;11:200213. DOI: 10.1016/j.tvr.2021.200213.
7. Mittal S, Banks L. Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-induced cell transformation. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017 Apr-Jun;772:23–35. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.08.001.
8. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res*. 2017;231:119–27. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.12.017.
9. Jensen JE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human Papillomavirus and Associated Cancers. A Review. *Viruses* 2024; 16:680. DOI: 10.3390/v16050680
10. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e191–e203. DOI:10.1016/S2214-109X(19)30482-6

11. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. J Obstet Gynaecol. 2020 Jul;40(5):602–608. DOI: 10.1080/01443615.2019.1634030.
12. Ramakrishnan S, Patricia S, Mathan G. Overview of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: pathogenesis to prevention. Biomed Pharmacother. 2015 Mar;70:103–10. DOI: 10.1016/j.biopha.2014.12.041.
13. Ahmed HG, Bensumaideh SH, Alshammari FD, et al. Prevalence of Human Papillomavirus subtypes 16 and 18 among Yemeni Patients with Cervical Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2017 Jun 25;18(6):1543–1548. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.6.1543.
14. Pešut E, Đukić A, Lulić L, et al. Human Papillomaviruses-Associated Cancers: An Update of Current Knowledge. Viruses. 2021 Nov 6;13(11):2234. DOI: 10.3390/v13112234
15. HPV Antibody (BSB-66) — Bio SB. [Internet]. Bio SB. Available from: <https://www.biosb.com/biosb-products/hpv-antibody-mmab-bsb-66/>
16. The American Cancer Society Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. Information and Resources about Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin [Internet]. American Cancer Society. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html>
17. New ACS Cervical Cancer Screening Guideline. [Internet]. Comprehensive Cancer Information - NCI. 2020. Sep 18. Available from: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/cervical-cancer-screening-hpv-test-guideline>
18. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 10;8(8):CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.
19. Updated Cervical Cancer Screening Guidelines. [Internet]. ACOG. 2024 Apr. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/04/updated-cervical-cancer-screening-guidelines>
20. Li YC, Zhao YQ, Li TY, et al. The Performance of Immunocytochemistry Staining as Triaging Tests for High-Risk HPV-Positive Women: A 24-Month Prospective Study. J Oncol. 2020 May 26;2020:6878761. DOI: 10.1155/2020/6878761
21. Huh WK, Ault KA, Chelmsow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Gynecol Oncol. 2015;136(2):178–182. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.12.022
22. Schiffman M, de Sanjose S. False positive cervical HPV screening test results. Papillomavirus Res. 2019 Jun;7:184–187. DOI: 10.1016/j.pvr.2019.04.012
23. Shidham VB. Role of immunocytochemistry in cervical cancer screening. Cytojournal. 2022 Jun 14;19:42. DOI: 10.25259/cmas_03_17_2022
24. Fei M, Yu Y, Hu X, et al. The Value of Immunocytochemical Staining for the HPV E7 Protein in the Diagnosis of Cervical Lesions. Int J Gen Med. 2023 Mar 24;16:1081–1089. DOI: 10.2147/IJGM.S402759
25. Villa LL, Denny L. CHAPTER 7 Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. Int J Gynecol Obstet. 2006 Nov;94 Suppl 1:S71–S80. DOI: 10.1016/s0020-7292(07)60013-7

ІМУНОЦИТОХІМІЧНИЙ СКРИНІНГ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ЖІНОК: ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ

І.І. Дайнеко, лікарка акушер-гінеколог жіночої консультації філії №2 Комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва», м. Київ

Н.В. Косей, д. мед. н., професорка, завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», головна наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

Г.В. Ветох, к. мед. н., наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., професорка, головна наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

С.Г. Гичка, д. мед. н., професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Обґрунтування. Вірус папіломи людини (ВПЛ) — основна причина виникнення раку шийки матки в жінок. Рання діагностика вірусного ураження багатоядерного плоского епітелію шийки матки є надзвичайно важливою для своєчасного лікування та запобігання розвитку раку. Для діагностики папіломовірусної інфекції та уражень шийки матки за сучасними європейськими та американськими протоколами проводиться визначення ВПЛ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та за допомогою традиційного ПАП-тесту.

Альтернативним методом діагностики папіломовірусної інфекції може слугувати імуноцитохімічний (ІЦХ) скринінг.

Мета роботи: обґрунтування доцільності використання ІЦХ-скринінгу як альтернативного методу діагностики вірусного ураження епітелію шийки матки.

Матеріали та методи. У роботі досліджувався цитологічний матеріал від 60 пацієнток віком 23–60 років. Усі випадки були поділені на дві групи: група 1 — 30 випадків у пацієнток, у яких методом ПЛР був виявлений ВПЛ, група 2 — 30 випадків у пацієнток, у яких ВПЛ методом ПЛР не був виявлений. Усім пацієнткам було проведено кольпоскопію із відбором цитологічного матеріалу, ІЦХ-дослідження цитологічного матеріалу з клоном антитіл до ВПЛ BSB-66 з подальшою світловою мікроскопією зразків, ПЛР-тестування на ВПЛ та, за необхідності, патогістологічне дослідження.

Результати. Виявлена статистично вірогідна закономірність між результатами ІЦХ та ПЛР-тестування: 100% негативних ПЛР результатів збіглися із негативними результатами ІЦХ-діагностики. Що ж до позитивних результатів, то збіг було зафіксовано в 73,33% випадків.

Висновки. Проведене дослідження показало, що ІЦХ-метод визначення ВПЛ дає можливість викреслити категорію жінок, у яких не лише спостерігається ВПЛ, але й відбулася його інкорпорація в клітини епітелію шийки матки, що може супроводжуватися певними змінами з ризиком розвитку інтраепітеліальної неоплазії. Більший збіг позитивної ІЦХ-реакції на ВПЛ з аномальними даними кольпоскопії та підтвердженням наявності інтраепітеліальних змін за допомогою патогістологічних досліджень свідчить про інформативність методу як предиктора розвитку диспластичних змін шийки матки.

Ключові слова: папіломовірусна інфекція, вірус папіломи людини, імуноцитохімічний скринінг, полімеразна ланцюгова реакція, ПАП-тест, кольпоскопія.

IMMUNOCYTOCHEMICAL SCREENING FOR PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN WOMEN: GENERAL CHARACTERISTICS AND JUSTIFICATION OF THE FEASIBILITY

I.I. Daineko, obstetrician-gynecologist, Women's consultation branch No. 2, Municipal Non-Profit Enterprise «Consultative and Diagnostic Center of the Dniprovsky District of Kiev», Kyiv

N.V. Kosey, MD, professor, chief researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine"; head of the Department of Reproductive Health, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

H.V. Vetokh, PhD, researcher, Department of Reproductive Health, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

N.F. Zakharenko, MD, professor, leading research fellow, Endocrine Gynecology Department, SI "All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine", Kyiv

S.G. Gychka, MD, professor, head of the Department of Pathological Anatomy, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Background. Human papillomavirus (HPV) is the leading cause of cervical cancer in women. Early diagnosis of a viral lesion of the multilayer cervical squamous epithelium is extremely important for timely treatment and prevention of cancer. To diagnose papillomavirus infection and cervical lesions according to modern European and American protocols, the determination of HPV by polymerase chain reaction (PCR) and the traditional PAP test are used. An alternative method of diagnosing papillomavirus infection can be immunocytochemical (ICH) screening.

Objective of the study: to justify the feasibility of ICH screening as an alternative method for diagnosing viral lesion of the cervical epithelium.

Materials and methods. In the study cytological material from 60 patients aged 23–60 years was examined. All cases were divided into two groups: Group 1 — 30 cases from patients with HPV which was detected by PCR, Group 2 — 30 cases from patients without HPV according to PCR. All patients underwent colposcopy with taking of cytological material, ICH examination of cytological material with a BSB-66 clone of anti-HPV antibodies followed by light microscopy of the samples, PCR testing for HPV and, if necessary, pathohistological examination.

Results. The statistically significant difference between the results of ICH and PCR testing was detected: 100% of negative PCR results coincided with negative IHC results. Regarding positive cases, a coincidence was recorded in 73.33% of cases.

Conclusions. The study has shown that the ICH method of detecting HPV makes it possible to exclude the category of women who not only have persistence of the HPV, but also have its incorporation into the cells of the cervical epithelium, which may be accompanied by certain changes with the risk of developing of intraepithelial neoplasia. A greater coincidence of positive ICH reaction to HPV with abnormal colposcopy data and confirmation of the intraepithelial changes by pathohistological studies indicates the informativity of the method as a predictor of dysplastic cervical changes.

Keywords: papillomavirus infection, human papillomavirus, immunocytochemical screening, polymerase chain reaction, PAP test, colposcopy.