

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ
МАТКИ: Ki-67, PD-L1, HPV**

Хамраева Ойбегим Рустамовна

ojbegimhamraeva@gmail.com

Зухра Сайфудиновна Абдурашидова

Научный руководитель: доцент PhD

Аннотация. *Предопухолевые поражения шейки матки являются важным этапом многоступенчатого процесса цервикального канцерогенеза, в котором ключевую роль играет персистирующая инфекция онкогенными типами вируса папилломы человека (HPV). Одной из актуальных задач современной морфологической диагностики является определение биологических признаков, позволяющих дифференцировать поражения с высоким риском персистирования и прогрессии от изменений, склонных к регрессии. В связи с этим перспективным является комплексное исследование HPV-статуса, цитоморфологических характеристик и иммуногистохимических маркеров клеточной пролиферации и иммунного микроокружения.*

Ключевые слова: *шейка матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, CIN, HPV, высокоонкогенный HPV, Ki-67, PD-L1, цитоморфология, иммуногистохимия, биомаркеры, прогрессия.*

Abstract. *Persistent infection with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) is a major etiological factor in cervical carcinogenesis. However, HPV positivity alone does not fully distinguish cervical intraepithelial lesions with a high probability of persistence or progression from lesions that may regress. Therefore, an integrated assessment of HPV status, cytomorphological features, cellular proliferation and immune-related biomarkers may improve risk stratification.*

Keywords: *cervix, cervical intraepithelial neoplasia, CIN, HPV, high-risk HPV, Ki-67, PD-L1, cytomorphology, immunohistochemistry, biomarkers, progression.*

Annotatsiya. *Bachadon bo'yni saratoni rivojlanishining asosiy omillaridan biri yuqori xavfli inson papilloma viruslari (HPV) bilan uzoq davom etuvchi infeksiya hisoblanadi. Bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziyasi (CIN) bo'lgan bemorlarda kasallikning regressiyasi yoki progressiyasini oldindan aniqlash zamonaviy laborator va morfologik diagnostikaning muhim vazifalaridan biridir. Shu sababli HPV genotiplash, sitomorfologik belgilar hamda hujayra proliferatsiyasi va immun mikro-muhitini aks ettiruvchi immunogistokimyoviy markerlarni kompleks baholash ilmiy va amaliy jihatdan muhimdir.*

Kalit so'zlar: *bachadon bo'yni, servikal intraepitelial neoplaziya, CIN, HPV, yuqori xavfli HPV, Ki-67, PD-L1, sitomorfologiya, immunogistokimyo, biomarkerlar.*

ВВЕДЕНИЕ.

Рак шейки матки остается значимой проблемой общественного здравоохранения, несмотря на наличие эффективных методов профилактики, скрининга и лечения предраковых поражений. Современные подходы к профилактике основаны прежде всего на выявлении инфекции HPV высокого риска и последующей стратификации женщин в зависимости от вероятности наличия или развития клинически значимого предракового поражения. В обновленных рекомендациях ВОЗ 2026 года отдельно рассматривается использование генотипирования HPV для уточнения риска развития высокоградусных поражений и рака. Персистирующая инфекция HR-HPV является необходимым, но не единственным условием развития цервикальной неоплазии.

У части женщин HPV-инфекция элиминируется иммунной системой, тогда как у других развивается персистенция вируса с последующим формированием CIN различной степени. Цитологическое и гистологическое исследования остаются основой морфологической оценки поражений. Однако определение степени CIN не всегда позволяет однозначно прогнозировать индивидуальную динамику заболевания. Особенно сложной диагностической категорией является CIN1, поскольку данное поражение может регрессировать, сохраняться или, в меньшей части случаев, прогрессировать.

Одним из наиболее изученных маркеров клеточной пролиферации является Ki-67. При нормальном эпителии пролиферирующие клетки преимущественно локализуются в базальном и парабазальном слоях. При неопластической трансформации Ki-67-позитивные клетки могут распространяться в более поверхностные отделы эпителия. Исследования показали связь количественных характеристик Ki-67 с тяжестью CIN и HR-HPV-инфекцией.

Другим потенциально значимым маркером является PD-L1 — лиганд программируемой клеточной смерти 1, участвующий в регуляции взаимодействия между опухолевыми/диспластическими клетками и иммунной системой. В опубликованных исследованиях экспрессия PD-L1 обнаруживалась при CIN и была связана с HPV-статусом и некоторыми признаками персистенции поражения. При этом результаты различных исследований показывают, что PD-L1 не следует рассматривать как самостоятельный универсальный прогностический маркер; его значение целесообразнее оценивать в комплексе с другими биологическими характеристиками.

Современные подходы также демонстрируют перспективность комбинирования различных биомаркеров. В частности, ВОЗ рассматривает двойное окрашивание p16/Ki-67 как один из методов триажа HPV-положительных женщин, поскольку совместное выявление p16 и Ki-67 в одной клетке отражает нарушение клеточного цикла, связанное с воздействием онкогенных HPV. В связи с этим представляет интерес разработка интегрального диагностического подхода, объединяющего вирусологические, цитоморфологические и иммуногистохимические показатели.

Цель исследования: определить взаимосвязь между HPV-статусом, цитоморфологическими характеристиками, экспрессией Ki-67 и PD-L1 при различных степенях CIN и разработать модель комплексной стратификации риска прогрессии предопухолевых поражений шейки матки.

Задачи исследования

1. Определить частоту выявления HR-HPV у женщин с различными степенями CIN.
2. Провести генотипирование HPV и определить распространенность отдельных онкогенных генотипов.
3. Оценить основные цитоморфологические признаки дисплазии. Определить индекс пролиферации Ki-67.
4. Изучить распределение Ki-67-положительных клеток по слоям эпителия.
5. Определить экспрессию PD-L1 в эпителиальных и иммунных клетках.
6. Установить взаимосвязи между HPV, Ki-67, PD-L1 и морфологической степенью CIN.
7. Сравнить диагностическую информативность отдельных и комбинированных показателей.
8. Разработать интегральную модель стратификации риска CIN2+.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Предлагается провести сравнительное клинимо-морфологическое исследование с включением женщин, которым по клиническим показаниям выполняются цитологическое исследование, кольпоскопия и биопсия шейки матки. Для анализа целесообразно сформировать четыре основные группы:

Группа 1 — контрольная: отсутствие CIN;

- **Группа 2 — CIN1;**
- **Группа 3 — CIN2;**
- **Группа 4 — CIN3.**

При достаточном количестве материала может быть сформирована дополнительная группа HPV-положительных женщин без морфологических признаков CIN. Это

позволит разделить влияние самой HPV-инфекции и уже сформировавшегося неопластического поражения.

Цитологическое исследование

Цитологический материал получают из зоны трансформации шейки матки.

1. Оцениваются:
2. клеточная атипия;
3. гиперхромия ядер;
4. увеличение ядерно-цитоплазматического отношения;
5. анизоцитоз;
6. анизокариоз;
7. нарушения
8. созревания эпителия;
9. койлоцитоз;

патологические митозы;

10. увеличение количества незрелых клеточных элементов. Результаты могут быть классифицированы согласно принятой системе Bethesda.

Гистологическое исследование

Биопсийный материал фиксируют в 10% нейтральном формалине, проводят стандартную гистологическую обработку и окрашивание гематоксилином и эозином. Степень поражения определяют морфологически:

CIN1 — поражение нижней трети эпителия;

CIN2 — поражение до двух третей толщины эпителия;

CIN3 — поражение более двух третей или практически всей толщины эпителия без признаков инвазии.

Определение HPV

Выявление HR-HPV проводится методом ПЦР.

Целесообразно выделить:

HPV16;

HPV18;

другие HR-HPV;

отсутствие HR-HPV.

При наличии технической возможности желательно проводить расширенное генотипирование.

Современные рекомендации ВОЗ 2026 года подчеркивают значение генотипирования для более точной оценки риска высокоградусных предраковых поражений. ([Всемирная организация здравоохранения](#))

Иммуногистохимическое исследование Ki-67

Для Ki-67 проводится иммуногистохимическое окрашивание парафиновых срезов.

Оцениваются:

процент Ki-67-положительных клеток;

интенсивность окрашивания;

локализация позитивных клеток;

распределение позитивных клеток по нижней, средней и верхней трети эпителия.

Особое значение имеет определение «расширения» пролиферативной зоны в направлении поверхностных слоев. Подобный количественный подход был исследован ранее и продемонстрировал связь Ki-67 с тяжестью CIN и HR-HPV-инфекцией.

Иммуногистохимическое исследование PD-L1

PD-L1 оценивается в:

эпителиальных клетках;

диспластических клетках;

моноклеарных иммунных клетках стромы.

Регистрируются:

процент позитивных клеток;

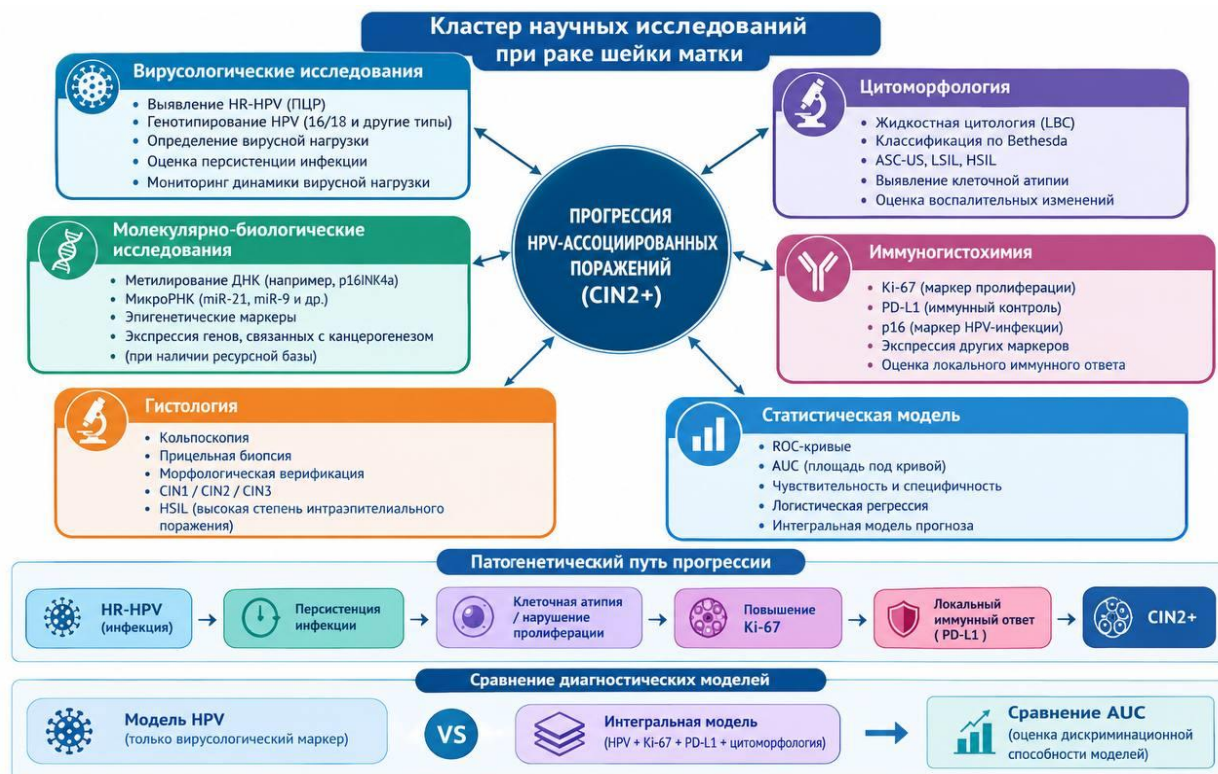
интенсивность окрашивания;

локализация;

наличие перичеселлюлярного/мембранного окрашивания;

суммарный полуколичественный показатель.

Поскольку PD-L1 может экспрессироваться как эпителиальными, так и иммунными клетками, желательно анализировать эти два компонента отдельно. Исследования показали, что экспрессия PD-L1 в CIN может быть связана с HR-HPV, степенью поражения и персистенцией поражения, однако результаты требуют дальнейшей валидации в разных популяциях. ([PubMed](#))



Статистический анализ

Планируется использовать:

χ^2 -критерий;

точный критерий Фишера;

t-критерий или Mann–Whitney;

ANOVA или Kruskal–Wallis;

корреляцию Spearman;

ROC-анализ;

расчет AUC;

чувствительность и специфичность;

положительную и отрицательную прогностическую ценность;

многофакторную логистическую регрессию.

Основной конечной точкой целесообразно определить наличие CIN2+, поскольку именно высокоградусные поражения имеют наибольшее клиническое значение для дальнейшей тактики. Для формирования интегральной модели в регрессионный анализ могут быть включены:

HPV16/18 + другие HR-HPV + Ki-67 + PD-L1 + цитоморфологический индекс. При достаточной выборке дополнительно рекомендуется внутренняя валидация модели методом bootstrap или k-fold cross-validation.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Примечание: ниже представлены формулировки ожидаемых результатов исследовательского проекта. Числовые значения должны быть заменены фактическими данными после обследования пациентов. Предполагается, что частота HR-HPV будет увеличиваться от контрольной группы к группам CIN1–CIN3, причем в структуре HR-HPV может преобладать HPV16. Подобная тенденция соответствует опубликованным данным о связи высокоонкогенных типов HPV с более выраженными степенями CIN. Ожидается, что по мере увеличения степени CIN будет возрастать выраженность цитоморфологических изменений: гиперхромии ядер, анизокариоза, увеличения ядерно-цитоплазматического отношения и нарушения созревания эпителия.

Наиболее выраженная динамика предполагается для Ki-67. В контрольных образцах позитивные клетки должны преимущественно располагаться в базальном и парабазальном слоях. При CIN1 возможно умеренное увеличение количества позитивных клеток, тогда как при CIN2–CIN3 ожидается расширение зоны Ki-67-позитивных клеток в средние и поверхностные отделы эпителия. Такая закономерность согласуется с результатами ранее опубликованного исследования, в котором количественная оценка Ki-67 различалась между степенями CIN, а более выраженное распределение Ki-67-позитивных клеток в средних и верхних слоях наблюдалось при HR-HPV-положительных поражениях. Для PD-L1 предполагается постепенное увеличение частоты и/или интенсивности экспрессии при наличии HR-HPV и более выраженных неопластических изменениях. При этом ожидается, что экспрессия PD-L1 в моноклеарных клетках может оказаться более информативной для характеристики персистенции поражения, чем оценка только эпителиального компонента. Подобная связь описана в предыдущих исследованиях CIN.

Предполагаемая интегральная модель

Концептуально модель может иметь следующий вид:

HR-HPV → персистенция инфекции → цитоморфологическая атипия → нарушение пролиферации → повышение Ki-67 → изменение локального иммунного ответа → PD-L1 → увеличение вероятности CIN2+.

Предполагается, что модель, включающая только HPV, будет иметь меньшую дискриминационную способность, чем модель:

HPV + Ki-67 + PD-L1 + цитоморфология.

Для проверки данной гипотезы необходимо сравнить AUC отдельных маркеров с AUC интегральной модели.

Важно подчеркнуть, что PD-L1 не следует интерпретировать как самостоятельный и универсальный маркер прогрессии: современные исследования демонстрируют

неоднородность его экспрессии и необходимость комплексной оценки с другими биомаркерами.

ВЫВОД

Комплексное исследование HPV-статуса, цитоморфологических характеристик, экспрессии Ki-67 и PD-L1 представляет собой перспективное направление для совершенствования диагностики и стратификации риска при предопухолевых поражениях шейки матки. Наиболее информативным предполагается не изолированное определение одного маркера, а их интеграция в единую диагностическую модель. Ki-67 может характеризовать нарушение пролиферативного контроля, HPV — вирусологическую основу процесса, цитоморфология - степень клеточной атипии, а PD-L1 - особенности локального иммунного микроокружения. Предлагаемая модель HPV + цитоморфология + Ki-67 + PD-L1 требует клинической проверки, статистической валидации и определения пороговых значений. При подтверждении диагностической эффективности она может стать основой для персонализированной стратификации риска женщин с CIN.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of human papillomavirus (HPV) DNA genotyping. Geneva: WHO; 2026. ([Всемирная организация здравоохранения](#))
2. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of dual-stain cytology to triage women after a positive test for HPV. Geneva: WHO; 2024. ([Всемирная организация здравоохранения](#))
3. Mimica M, Tomić S, Kardum G, et al. Ki-67 quantitative evaluation as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection. International Journal of Gynecological Cancer. 2010. ([PubMed](#))
4. Mezquita G, et al. Enhanced expression of PD-L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. ([PubMed](#))
5. Overexpression of programmed death ligand 1 in patients with CIN and its correlation with human papillomavirus infection and CIN persistence. Journal of Gynecologic Oncology. 2020. ([PubMed](#))