

¹ Российский университет медицины

² Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Роль иммуноцитохимического исследования с определением p16INK4a в современной диагностике предраковых поражений шейки матки: клиническое наблюдение и обзор современных подходов

Т.В. Симонова¹, О.В. Максимова, к.м.н.¹, С.О. Смирнова, к.м.н.¹, Т.П. Захарова, к.м.н.¹, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3}, П.О. Никифорова^{2,3}

Адрес для переписки: Полина Олеговна Никифорова, pol_nikiforova@mail.ru

Для цитирования: Симонова Т.В., Максимова О.В., Смирнова С.О. и др. Роль иммуноцитохимического исследования с определением p16INK4a в современной диагностике предраковых поражений шейки матки: клиническое наблюдение и обзор современных подходов. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (34): 136–140.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-34-136-140

В статье проанализирована роль иммуноцитохимических и иммуногистохимических маркеров клеточного цикла, прежде всего p16INK4a, в комплексной диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии и стратификации риска поражений высокой степени. На клиническом примере 53-летней пациентки с расхождением результатов кольпоскопического, цитологического и гистологического исследований продемонстрировано, что интерпретация данных должна носить мультимодальный характер. Современные клинические рекомендации рассматривают p16INK4a как вспомогательный маркер, а двойное окрашивание p16/Ki-67 – как инструмент триажа пациенток с положительным результатом теста на вирус папилломы человека (ВПЧ), но только при определенных клинических сценариях. Принципиально важно различать диагностический триаж и первичный скрининг: тест p16/Ki-67 не заменяет ВПЧ-тестирование и не должен применяться у всех женщин без учета индивидуального риска. Представленный клинический случай иллюстрирует возможные неблагоприятные последствия неполного диагностического алгоритма и подчеркивает необходимость согласованной оценки данных ВПЧ-тестирования, жидкостной цитологии, кольпоскопии, морфологического заключения, а также иммуноцитохимического и иммуногистохимического анализа.

Ключевые слова: шейка матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ВПЧ, p16INK4a, p16/Ki-67, иммуноцитохимия, иммуногистохимия, жидкостная цитология, кольпоскопия, скрининг

Введение

Рак шейки матки – заболевание, развитие которого в значительной степени связано с персистирующей инфекцией онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ). Современная концепция профилактики смещается от изолированной цитологической оценки к ВПЧ-ориентированному скринингу с последующей стратификацией риска и рациональным использованием методов триажа. В Российской Федерации действующие клинические рекомендации 2024 г. (применяются с 2025 г.) рассматривают цитологию как один из базовых методов выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), а ВПЧ-тестирование – как важнейший инструмент определения группы риска [1, 2]. Одной из диагностических проблем остается расхождение между цитологическим заключением, кольпоскопической картиной и результатами морфологического исследования. Особенно сложны случаи с неполной визуализацией

зоны трансформации, железистыми изменениями, пограничными цитологическими категориями и подозрением на поражение высокой степени. В этих ситуациях биомаркеры, отражающие нарушение клеточного цикла, могут повышать воспроизводимость оценки. Наиболее изученным считается p16INK4a, а сочетанное выявление p16 и Ki-67 позволяет идентифицировать клетки, в которых одновременно присутствуют признаки нарушения регуляции клеточного цикла и пролиферации [3–6]. Биологическая основа гиперэкспрессии p16 при трансформирующей ВПЧ-инфекции схематически представлена на рис. 1.

При этом важно разграничивать три диагностические задачи: первичный скрининг, триаж пациенток с положительным ВПЧ-тестом или аномальной цитологией и морфологическую верификацию. p16/Ki-67 относится преимущественно к последним двум задачам и не является универсальной заменой первичного ВПЧ-скрининга.

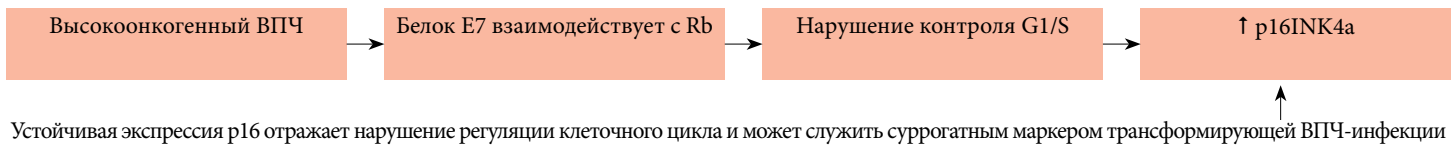


Рис. 1. Биологическая основа экспрессии p16INK4a при трансформирующей ВПЧ-инфекции (схематично показана связь белка E7 высокоонкогенного ВПЧ с нарушением контроля клеточного цикла)

Роль основных методов в комплексной диагностике предраковых поражений шейки матки

Метод	Основная задача	Сильная сторона	Ограничение
ВПЧ-тестирование	Определение риска ВПЧ-ассоциированного поражения	Высокая клиническая значимость для первичного скрининга	Положительный результат не равен CIN 2+/CIN 3+
Жидкостная цитология	Морфологический триаж	Оценка клеточной атипии и категории Bethesda	Возможны ложноотрицательные и пограничные результаты
p16INK4a	Уточнение биологической природы поражения	Поддерживает интерпретацию отдельных морфологических находок	Не заменяет ВПЧ-тест, кольпоскопию и гистологию
p16/Ki-67	Триаж ВПЧ-положительных пациенток	Повышает специфичность стратификации риска по сравнению с одним ВПЧ-тестом в ряде сценариев	Применяется по показаниям, а не как универсальный скрининг
Кольпоскопия + биопсия	Топографическая и морфологическая верификация	Позволяет получить ткань из подозрительного участка	Зависит от качества осмотра и визуализации зоны трансформации

Такое уточнение принципиально для корректного клинического применения метода и для подготовки публикации, соответствующей современным требованиям доказательной медицины [1, 3, 4].

Цель – определить место p16INK4a и p16/Ki-67 в схеме комплексного обследования пациенток с подозрением на CIN, оценить клиническую значимость мультимодального подхода на клиническом примере и сформулировать практический диагностический алгоритм с учетом актуальных отечественных и международных рекомендаций.

Материал и методы

Работа выполнена в формате клинического наблюдения с аналитическим обзором современной литературы и действующих клинических рекомендаций. В основу клинической части легли данные 53-летней пациентки, без жалоб, носительницы внутриматочной системы с левоноргестрелом в течение четырех лет. При расширенной кольпоскопии выявлена зона трансформации 2-го типа с участками ацетобелого эпителия, пунктацией и мозаикой. При исследовании отмечалась контактная кровоточивость.

Для цитологического исследования использован материал жидкостной цитологии. В исходном наблюдении описано применение иммуноцитохимического метода с антителами к p16INK4a и визуализацией реакции диаминобензидином. В переработанной версии методологически разделены два подхода:

- 1) p16 как иммуногистохимический/иммуноцитохимический маркер клеточной регуляции;
- 2) двойное окрашивание p16/Ki-67, которое в современных рекомендациях рассматривается как отдельный цитологический тест триажа [1, 3].

При подготовке статьи сопоставлены данные клинических рекомендаций Минздрава России 2024 г., рекомендаций Всемирной организации здравоохранения по ВПЧ-ориентированному скринингу и двойному

окрашиванию p16/Ki-67, а также актуальных документов ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – Американское общество по кольпоскопии и цервикальной патологии) [1–6].

Результаты

В исходном клиническом наблюдении цитологическое исследование выявило койлоцитоз и скопления клеток с признаками CIN 1–2, что было интерпретировано как плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) по системе Bethesda. ВПЧ-тестирование на этом этапе не выполнялось. С учетом кольпоскопической картины пациентке выполнена конизация шейки матки. Гистологическое исследование выявило цервикальную железистую интраэпителиальную неоплазию, соответствовавшую аденокарциноме *in situ*. При последующем пересмотре материала в специализированном онкологическом учреждении подтверждена картина цервикальной железистой интраэпителиальной неоплазии высокой степени.

Таким образом, в одном клиническом случае наблюдалось существенное расхождение между исходной цитологической оценкой плоскоклеточного поражения низкой степени и окончательной морфологической оценкой железистого предрака. Это расхождение имеет принципиальное значение: отрицательный или низкостепенный цитологический результат не должен рассматриваться как достаточное основание для игнорирования подозрительной кольпоскопической картины, особенно при ограниченной визуализации зоны трансформации и наличии железистых изменений [1, 7].

Сравнительная характеристика основных методов, используемых в комплексной диагностике, представлена в таблице. Интеграция этих методов в единый риск-стратифицированный подход отражена в предлагаемом алгоритме (рис. 2).

Клиническое наблюдение

Пациентка, 53 года, жалоб не предъявляла. В течение четырех лет использовала внутриматочную систему с левоноргестрелом. При расширенной кольпоскопии



Рис. 2. Предлагаемый алгоритм применения ВПЧ-тестирования, цитологии, p16/Ki-67 и кольпоскопии (алгоритм является схемой интеграции данных современных рекомендаций и не заменяет локальные клинические протоколы)

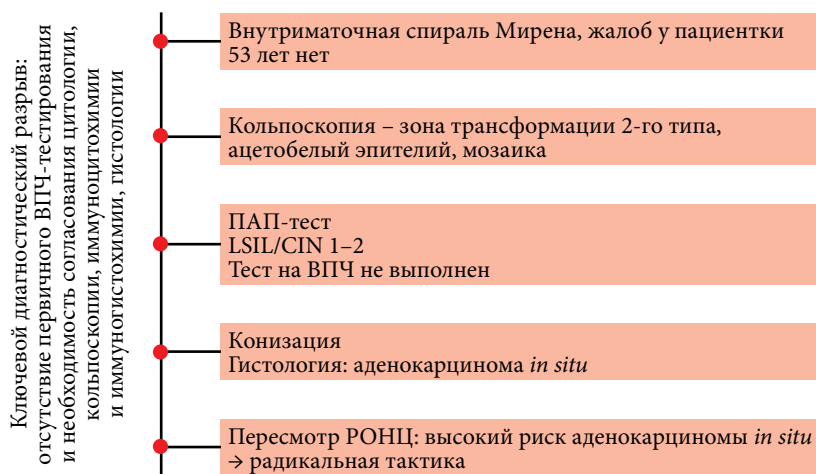


Рис. 3. Хронология диагностических этапов клинического наблюдения и точка, в которой могла быть усилена первичная риск-стратификация

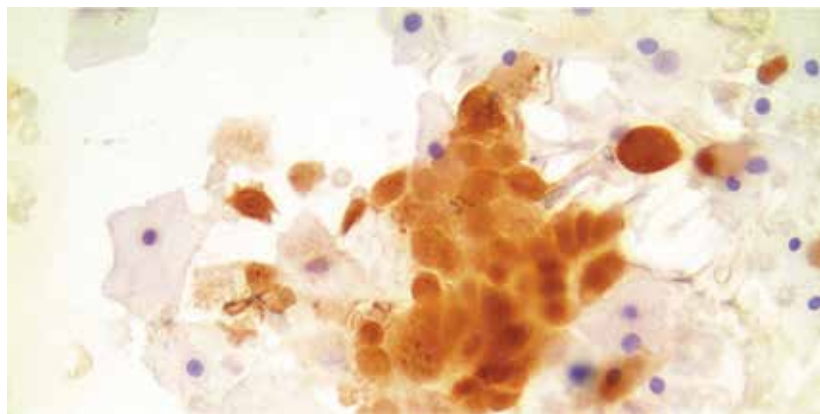


Рис. 4. Иммуноцитохимическое окрашивание p16INK4a из исходного клинического материала (изображение очищено от исходной подписи и увеличено; интерпретация должна проводиться специалистом с учетом морфологического контекста; источник: исходная версия статьи)

определялась зона трансформации 2-го типа с участками ацетобелого эпителия, пунктацией и мозаикой. В цервикальном канале визуализировались нити внутриматочной системы. Выполнен тест Папаниколау (ПАП-тест): в материале выявлены клетки плоского эпителия промежуточных и поверхностных слоев с признаками койлоцитоза и скопления клеток, расцененные как CIN 1–2; цитологическое заключение соответствовало LSIL. ВПЧ-тестирование на этом этапе не проводилось.

Впоследствии выполнены удаление внутриматочной системы, гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание и радиохирургическая конизация. Гистологически выявлена аденокарцинома *in situ*. При контрольной оценке в специализированном онкологическом учреждении подтверждено поражение высокой степени. После повторной оценки краев резекции и дальнейшего хирургического этапа пациентка наблюдалась у онколога (окончательный диагноз преинвазивного рака шейки матки TisN0M0).

Клиническая ценность данного наблюдения заключается не в доказательстве эффективности p16 как самостоятельного метода, а в демонстрации диагностической цепочки, в которой каждый последующий этап способен изменить оценку риска. Хронология диагностических этапов и точка, в которой могла быть усилена первичная риск-стратификация, показаны на рис. 3. В современных условиях отсутствие ВПЧ-теста в исходном алгоритме следует рассматривать как ограничение, поскольку именно ВПЧ-статус позволяет корректно распределить пациентку по категориям риска и выбрать необходимый триаж [1–2, 8, 9].

Морфологическая и иммуноморфологическая оценка

Белок p16INK4a является ингибитором циклин-зависимых киназ и участвует в регуляции перехода клетки из фазы G1 в S. При трансформирующей инфекции ВПЧ онкогенные белки вируса нарушают регуляцию белка ретинобластомы и связанных с ним механизмов контроля клеточного цикла. Компенсаторное накопление p16 становится более выраженным в клетках с нарушенной регуляцией клеточного цикла. Поэтому диффузная сильная экспрессия p16 в соответствующем морфологическом контексте может поддерживать диагноз поражения высокой степени, но не должна интерпретироваться изолированно от морфологии [10, 11].

Особое место занимает двойное окрашивание p16/Ki-67. Биологическая логика метода основана на совместном выявлении маркера нарушения клеточного цикла p16 и маркера пролиферации Ki-67 в одной клетке. Такая коэкспрессия позволяет выделять клетки с признаками дерегуляции клеточного цикла и используется прежде всего как рефлекс-триаж после получения положительного результата ВПЧ-теста. В 2024 г. ASCCP опубликовало специальные рекомендации по применению p16/Ki-67 у ВПЧ-положительных пациенток, а Всемирная организация здравоохранения в том же году выпустила отдельное руководство по использованию dual-stain cytology (двойное окрашивание p16/Ki-67) [3, 4].

Иммуноцитохимическое окрашивание p16INK4a из исходного клинического материала представлено на рис. 4, а цитологическое изображение – на рис. 5.

Обсуждение

Главным результатом переработки клинического материала является уточнение места иммуноцитохимического анализа в современной системе профилактики рака шейки матки. В исходной версии работы формулировка о необходимости проведения p16-исследования всем сексуально активным женщинам в возрасте 21–64 лет была чрезмерно широкой. Действующие российские рекомендации предусматривают цитологический скрининг женщин 21–65 лет, тогда как ВПЧ-тестирование используется как инструмент первичного скрининга и/или уточнения тактики в зависимости от возраста и клинической ситуации. p16/Ki-67 является методом триажа, а не универсальным самостоятельным скрининговым тестом [12, 13]. Важность корректной стратификации особенно очевидна при пограничных результатах. При положительном ВПЧ-тесте наличие p16/Ki-67-положительных клеток связано с более высоким риском CIN 2+/CIN 3+, чем отрицательный результат dual-stain. В исследованиях диагностическая эффективность метода зависела от популяции, конечной точки и дизайна исследования. Именно поэтому абсолютные показатели чувствительности и специфичности не следует переносить на любую клиническую ситуацию. Современные рекомендации используют риск-ориентированный подход, а не единый порог для всех пациенток [3, 5, 6].

В представленном клиническом случае особое значение имеет железистый компонент. Цитология и p16/Ki-67 не могут самостоятельно исключить аденокарциному *in situ*. При подозрении на железистое поражение необходимо полноценное морфологическое обследование, включая оценку эндоцервикального канала и гистологическую верификацию по показаниям.

Среди отечественных работ значимое место занимают работы Е.В. Сибирской и П.О. Никифоровой, посвященные ВПЧ-ассоциированным поражениям, дифференциальной диагностике патологии шейки матки и клиническим аспектам гинекологической онкологии. В частности, авторы подчеркивают значение ВПЧ-ориентированного подхода при оценке CIN и необходимость учитывать клинический аспект при расхождении результатов, полученных при использовании разных методов диагностики [14, 15].

Практическая значимость

На основании проведенного анализа клинического наблюдения и обзора современных рекомендаций можно сформулировать следующие ключевые практические положения:

- не использовать p16INK4a как универсальный самостоятельный скрининговый тест у всех женщин; его назначение должно соответствовать клиническому сценарию и локальному протоколу;
- при ВПЧ-положительном результате рассматривать p16/Ki-67 как потенциальный метод рефлекс-триажа в тех ситуациях, где он предусмотрен рекомендациями;
- при расхождении данных цитологии и кольпоскопии приоритет должен определяться риском поражения высокой степени и возможностью полноценной морфологической верификации;

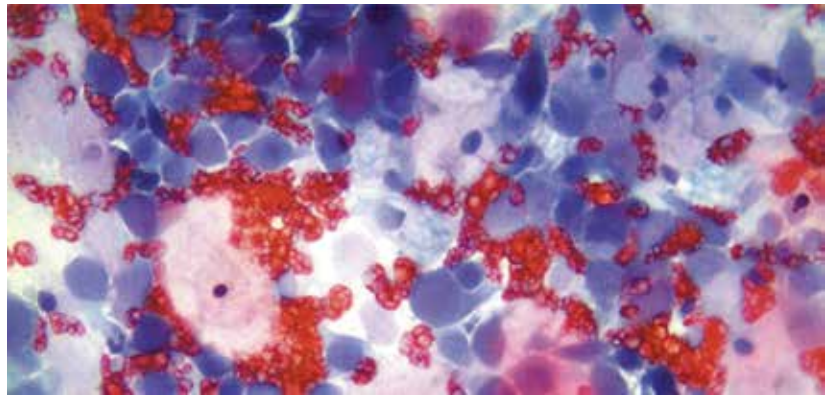


Рис. 5. Цитологическое изображение из исходного клинического материала после улучшения кадрирования и резкости (источник: исходная версия статьи)

- при подозрении на железистое поражение не ограничиваться цитологическим или dual-stain-исследованием; требуются полноценная оценка эндоцервикса и гистологическая верификация;
- результат p16 следует интерпретировать в совокупности с морфологией, ВПЧ-статусом, кольпоскопией и клиническими данными;
- после лечения CIN необходимо долгосрочное наблюдение с использованием рекомендованных методов контроля; один иммуномаркер не заменяет посттерапевтическое ВПЧ-тестирование и цитологический контроль.

Ограничения

Работа не является проспективным сравнительным исследованием диагностической точности. Клиническая часть представлена одним наблюдением, поэтому полученные выводы не могут использоваться для расчета чувствительности, специфичности, прогностической ценности или экономической эффективности p16 и p16/Ki-67. Роль биомаркеров в статье обоснована как часть мультимодального алгоритма, а не как самостоятельный метод.

Заключение

Имуноцитохимическое исследование с определением p16INK4a и при соответствующих клинических сценариях двойное окрашивание p16/Ki-67 являются полезными инструментами уточнения риска цервикальных интраэпителиальных поражений. Наиболее обоснованным считается не расширение показаний до универсального обследования всех женщин, а интеграция иммуномаркеров в ВПЧ-ориентированный риск-стратифицированный алгоритм. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что расхождение данных цитологии и кольпоскопии требует углубленного обследования и морфологической верификации, особенно при подозрении на железистую неоплазию. В современных условиях оптимальная диагностическая стратегия включает сочетание ВПЧ-тестирования, жидкостной цитологии, кольпоскопии, прицельной биопсии и по показаниям определение p16/Ki-67 или p16 с обязательной морфологической интерпретацией. 📌

Литература

1. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2024.
2. Рак шейки матки. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2024.
3. 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 human papillomavirus (HPV). Geneva: WHO, 2024.
4. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd ed. Geneva: WHO, 2021.
5. Evidence-informed guidance for the implementation of HPV-based cervical cancer screening programmes. Geneva: WHO, 2026.
6. Clarke M.A., Wentzensen N., Perkins R.B., et al. Recommendations for use of p16/Ki67 dual stain for management of individuals testing positive for human papillomavirus. J. Low. Genit. Tract Dis. 2024; 28 (2): 124–130.
7. Perkins R.B., Guido R.S., Castle P.E., et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: updates through 2023. J. Low. Genit. Tract Dis. 2024; 28 (1): 3–6.
8. Wentzensen N., Bergeron C., Cas F., et al. Triage of women with cervical cytology showing atypical squamous cells of undetermined significance with p16/Ki-67 dual-stained cytology. Journal of the National Cancer Institute. 2012; 104: 134–143.
9. Darragh T.M., Colgan T.J., Cox J.T., et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations / T. M. Darragh, Int. J. Gynecol. Pathol. 2012; 31 (1): 5–16.
10. Ebisch R.M.F., Prendiville W., Aslam S., et al. The clinical performance of p16/Ki-67 dual-stained cytology for the detection of cervical precancer in HPV-positive women. Int. J. Cancer. 2018; 143: 1963–1971.
11. 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 (2): e191–e203.
12. Perkins R.B., Fuzzell L.N. Evidence for cervical cancer screening in older women. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2020; 32 (1): 1–8.
13. Clarke M.A., Cheung L.C., MacLaughlin K.L., et al. Five-year risk of cervical precancer following p16/Ki-67 dual-stain testing among HPV-positive women. JAMA Oncol. 2019; 5 (2): 181–186.
14. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Корягина О.С. и др. Влияние вируса папилломы человека высокоонкогенного типа на развитие CIN и рака шейки матки у сексуально активных подростков и молодых девушек. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 40–43.
15. Сибирская Е.В., Никифорова П.О. Дифференциальная диагностика рака шейки матки в перименопаузе. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (7): 73–75.

The Role of Immunocytochemical Testing with p16INK4a Detection in the Modern Diagnosis of Cervical Precancerous Lesions: a Clinical Case Report and Review of Current Approaches

T.V. Simonova¹, O.V. Maksimova, PhD¹, S.O. Smirnova, PhD¹, T.P. Zakharova, PhD¹, E.V. Sibirskaia, PhD, Prof.^{1, 2, 3}, P.O. Nikiforova^{2, 3}

¹ Russian University of Medicine

² Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Polina O. Nikiforova, pol_nikiforova@mail.ru

The article analyzes the role of immunocytochemical and immunohistochemical markers of the cell cycle, primarily p16INK4a, in the comprehensive diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and risk stratification of high-grade lesions.

Using a clinical case of a 53-year-old female patient with discordant results from colposcopic, cytological, and histological examinations, it is demonstrated that data interpretation should be multimodal. Current clinical guidelines consider p16INK4a as an ancillary marker, and dual staining p16/Ki-67 as a triage tool for patients with a positive human papillomavirus (HPV) test result, but only in specific clinical scenarios. It is fundamentally important to distinguish diagnostic triage from primary screening: the p16/Ki-67 test does not replace HPV testing and should not be applied to all women regardless of individual risk.

The presented clinical case illustrates the potential adverse consequences of an incomplete diagnostic algorithm and emphasizes the need for coordinated assessment of HPV testing data, liquid-based cytology, colposcopy, morphological findings, as well as immunocytochemical and immunohistochemical analysis.

Keywords: cervix uteri, cervical intraepithelial neoplasia, HPV, p16INK4a, p16/Ki-67, immunocytochemistry, immunohistochemistry, liquid-based cytology, colposcopy, screening