

ДОЦІЛЬНІСТЬ ІМУНОЦИТОХІМІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРА MUM1 У ПАП-ТЕСТАХ МЕТОДОМ РІДИННОЇ ЦИТОЛОГІЇ З МЕТОЮ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО ЦЕРВІЦИТУ

ВСТУП

Хронічний цервіцит (ХЦ) – патологічний стан, що характеризується персистувальним запаленням тканини шийки матки та може бути спричинений як інфекційними збудниками, які передаються статевим шляхом (у переважній більшості випадків), так і неінфекційними причинами, зокрема механічним подразненням [1].

Загальну поширеність ХЦ у популяції оцінити важко, що, з одного боку, пояснюється відсутністю стандарту діагностики, а з іншого – низьким рівнем діагностики ХЦ у зв'язку з тим, що захворювання має переважно безсимптомний перебіг [2, 3]. Попри це, ХЦ є досить поширеним захворюванням, особливо у жінок дорослого віку [1, 4, 5].

Як уже зазначено вище, більшість випадків ХЦ мають безсимптомний перебіг та випадково діагностуються під час рутинного гінекологічного огляду, кольпоскопічного дослідження, ПАП-тестування або патогістологічного дослідження. У частині випадків ХЦ клінічно може проявлятися тривалими вагінальними виділеннями сірого кольору з неприємним запахом, диспареунією, відчуттям болю, тиску та важкості в ділянці промежини, болем у попереку, печінням і свербіжем [1].

Важливість діагностики ХЦ, а особливо з безсимптомним перебігом, пояснюється значною кількістю ускладнень, що можуть виникати на тлі поширення запального процесу у верхні відділи генітального тракту. До таких ускладнень належать, зокрема, ендометрит, сальпінгіт та інші запальні захворювання органів малого таза, синдром хронічного тазового болю, безпліддя, підвищений ризик позаматкової вагітності [6].

Варто зауважити, що довготривале запалення тканини шийки матки може підвищити рівень сприйнятливості до інфікування вірусом імунодефіциту людини [3]. Існують дослідження, що демонструють залежність між довготривалим запаленням шийки матки та розвитком інтраепітеліальних уражень, зокрема диспластичних змін та раку шийки матки [3, 7–9].

За підозри на наявність у пацієнтки ХЦ як

один із методів діагностики застосовується ПАП-тест. У процесі цитологічного дослідження визначається змішаноклітинний запальний інфільтрат, представлений лімфоцитами на різних стадіях дозрівання разом із макрофагами, що містять фагоцитовані клітинні залишки; також можуть виявлятися поодинокі плазматичні клітини [10].

Для диференційної діагностики гострого та хронічного запального процесу під час цитологічного дослідження можливе використання імуноцитохімічного методу з визначенням експресії маркера MUM1 (multiple myeloma 1), також відомого як регуляторний фактор інтерферону 4 – білка, що кодується однойменним геном, належить до транскрипційних факторів сімейства регуляторних факторів інтерферону [11]. MUM1 – ядерний маркер, що в нормі експресується плазматичними клітинами, активованими В- та Т-лімфоцитами, а також меланоцитами [12–14]. У рутинній практиці експресія маркера MUM1 використовується в диференційній діагностиці злоякісних новоутворень, зокрема лімфом та меланоми в складі імуногістологічного дослідження [12, 15].

Мета дослідження: вивчення доцільності проведення імуноцитохімічного дослідження з визначенням експресії маркера MUM1 в ПАП-тестах методом рідинної цитології для діагностики ХЦ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено цитологічний матеріал від 50 пацієнток віком від 23 до 60 років, у яких під час гінекологічного огляду в дзеркалах визначалися запальні зміни шийки матки (незважаючи на наявність або відсутність клінічних скарг) та яким виконувався ПАП-тест методом рідинної цитології з наступним цитологічним висновком за системою Бетезда (2014).

Усім учасницям дослідження проведено гінекологічний огляд у дзеркалах із забором цитологічного матеріалу, цитологічне дослідження зразків методом світлової мікроскопії, імуноцитохімічне дослідження зразків із клоном антитіл до MUM1 із подальшою світло-

І.І. ДАЙНЕКО

лікарка акушер-гінеколог філії №2
КНП «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

Контакти:

Дайнеко Інна Іванівна
Email: daynekoinna@gmail.com
Тел.: +380505969555

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2026.84.49-56>

вою мікроскопією зразків, ПЛР-тестування на вірус папіломи людини (ВПЛ), виявлення специфічних збудників захворювань, що передаються статевим шляхом, зокрема збудника трихомоніазу – *Trichomonas vaginalis* (методом InPouch), збудника хламідіозу – *Chlamydia trachomatis* (методом ПЛР), збудника бактеріального вагінозу – *Gardnerella vaginalis* (методом ПЛР), збудників аеробного вагініту – *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Enterococcus* (бактеріологічним методом), збудників кандидозу – *Candida spp.* (бактеріологічним методом) та інших збудників (*Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae* – методом ПЛР); в окремих пацієнток за наявності показань була проведена кольпоскопія з біопсією та подальшим патогістологічним дослідженням.

Усім жінкам було призначене двоетапне лікування та проведений повторний гінекологічний огляд у дзеркалах із забором цитологічного матеріалу та цитологічне дослідження зразків методом світлової мікроскопії через 3 місяці після початку етіотропної терапії. Перший етап лікування виконувався відповідно до чинних протоколів. На другому етапі призначався ад'ювант до основного лікування та відновлення мікрофлори піхви: вагінальні супозиторії Фоліаль (містять полісахариди з алое вера, ефірну олію шавлії, ефірну олію чайного дерева, екстракт насіння грейпфрута, молочну кислоту, суміш тригліцеридів) на ніч протягом 10 діб та Максіаланс (містить *Lactic acid bacillus* (*Lactobacillus sporogenes*), *Streptococcus faecalis* T-110, *Clostridium butyricum* TO-A, *Bacillus mesentericus* TO-A) по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 30 днів із подальшим переходом після менструації на схему по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 10 днів два менструальні цикли поспіль.

Статистичний аналіз результатів імуноцитохімічного дослідження охоплював визначення середнього значення вибірки, середнього відхилення, коефіцієнта варіації та медіани вибірки.

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

РЕЗУЛЬТАТИ

З-поміж 50 пацієнток досліджуваної групи на момент гінекологічного обстеження лише у 22 (44%) пацієнток виявлялися скарги на вагінальні виділення (слизуваті, слизовато-гнійні, з неприємним запахом), скарги на тазові (біль, важкість у ділянці промежини) та вагінальні (печіння, свербіж) розлади.

У всіх пацієнток під час гінекологічного обстеження в дзеркалах визначалися запальні зміни шийки матки (рис. 1а, 1б), зокрема почервоніння, набряк, точкові червоні плями («полунична» шийка матки), ділянки ерозування, ознаки цервікальної ектопії тощо.

В усіх учасниць дослідження за результатами цитологічного дослідження, виконаного відповідно до системи Бетезда (2014), було встановлено висновок ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) – атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення. Водночас

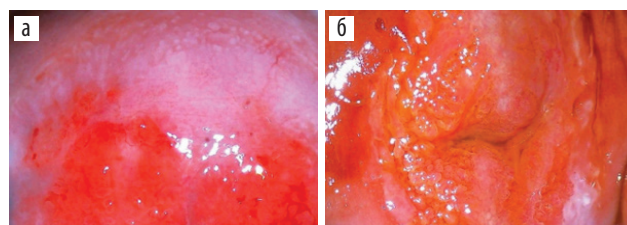


Рис. 1. Шийка матки з ознаками запальних змін під час огляду в дзеркалах

а – виражена гіперемія шийки матки;

б – набряк та гіпертрофічні зміни шийки матки на тлі запалення.

в усіх випадках визначалася значна кількість запальних клітин, переважно сегментоядерних гранулоцитів (рис. 2а, 2б). Висновок ASC-US був встановлений на підставі наявності ознак клітинної атипії, які важко піддаються диференціації між реактивними змінами епітелію на тлі запалення та койлоцитоподібними змінами епітелію, характерними для легкого ступеня інтраепітеліального ураження – LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) на тлі ВПЛ-інфекції. Серед таких ознак фіксувалися збільшення ядер клітин плоского епітелію у 2–3 рази (рис. 3а–в), гіперхромність та нерівні контури ядер (рис. 4а, 4б), наявність перинуклеарних просвітлень (рис. 5), а також двоядерні клітини плоского епітелію (рис. 6).

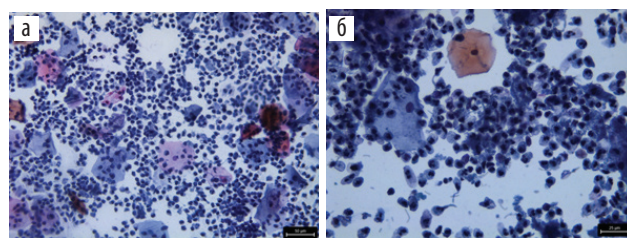


Рисунок 2. Виразена запальна інфільтрація в цитологічних препаратах

а – ПАП-тест методом рідинної цитології, збільшення $\times 20$;

б – ПАП-тест методом рідинної цитології, збільшення $\times 40$.

Під час мікроскопічного дослідження в 11 (22%) випадках визначалися ознаки, характерні для бактеріального вагінозу (рис. 7а–в), а саме: наявність «ключових клітин» та зсув у флорі (з переважанням кокової флори). Цитоморфологічні ознаки бактеріального вагінозу у всіх випадках підтвердилися результатами ПЛР *Gardnerella vaginalis*.

У 6 випадках (12%) під час мікроскопічного дослідження в цитологічних препаратах визначалася значна кількість грибків, морфологічно подібних до *Candida spp.* (рис. 8а, 8б), що підтвердилося подальшими дослідженнями бактеріологічним методом.

За результатами мікробіологічного дослідження та дослідження зразків методом ПЛР серед усіх випадків були виявлені наступні специфічні інфекційні агенти: збудник трихомоніазу (*Trichomonas vaginalis*) – у 18 (36%) жінок, збудники аеробного вагініту (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Enterococcus*) – у 12 (24%) осіб, збудник бактеріального вагінозу (*Gardnerella vaginalis*) – у 11 (22%) випадках, збудники кандидозу (*Candida spp.*) – у 6 (12%) пацієнток, збудник хламідіозу (*Chlamydia trachomatis*) – в 1 (2%) випадку (рис. 9). Жодних інших збудників, визначення яких проводилося (*Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria*

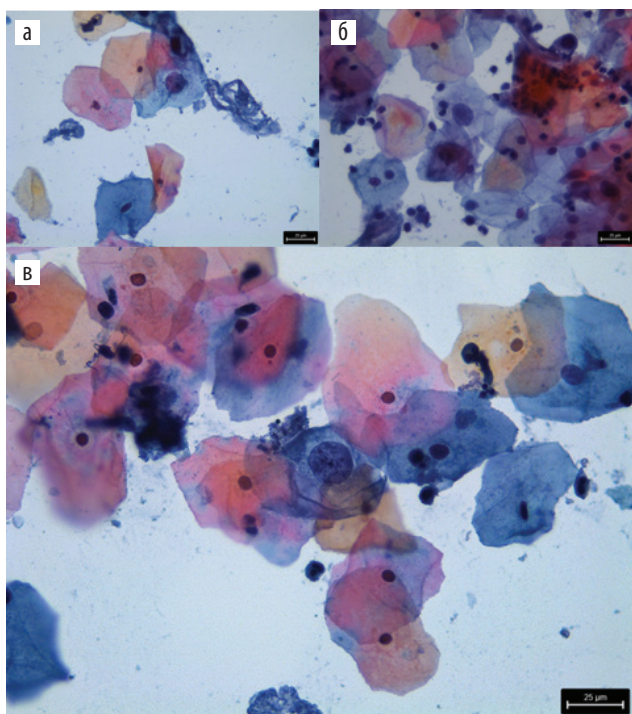


Рисунок 3. Збільшені розміри ядер клітин проміжного шару плоского епітелію

а, б, в – ПАП-тест методом рідинної цитології, збільшення $\times 40$.

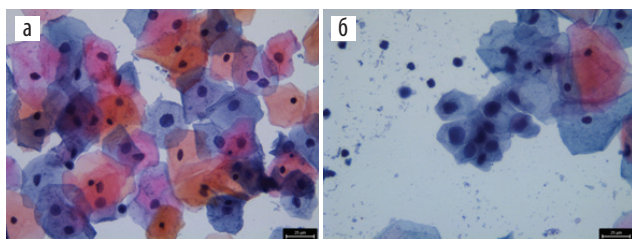


Рисунок 4. Гіперхромні, збільшені в розмірах ядра з нерівними контурами

а, б – ПАП-тест методом рідинної цитології, збільшення $\times 40$.

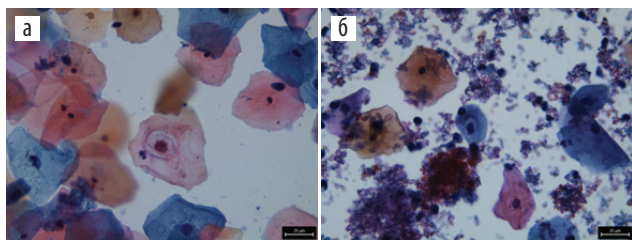


Рисунок 5. Перинуклеарні просвітлення в клітинах плоского епітелію.

а – перинуклеарне просвітлення у клітині плоского епітелію поверхнього шару, ПАП-тест методом рідинної цитології, збільшення $\times 40$;

б – перинуклеарне просвітлення у клітині плоского епітелію проміжного шару, ПАП-тест методом рідинної цитології, збільшення $\times 40$.

gonorrhoeae), виявлено не було. У 2 (4%) учасниць жодних збудників з-поміж тих, визначення яких проводилося, виявлено не було.

За результатами дослідження на ВПЛ методом ПЛР, у 8 (16%) пацієнток було виявлено ВПЛ різних генотипів – як високо-, так і низькоонкогенних (рис. 10). У решти жінок ВПЛ методом ПЛР не виявлено.

З 8 випадків підтвердженої ВПЛ-інфекції у 6 (75%) випадках було виявлено поєднання ВПЛ- з іншим інфекційним захворюванням: у 2 (25%) жінок ВПЛ-інфекція поєднувалася

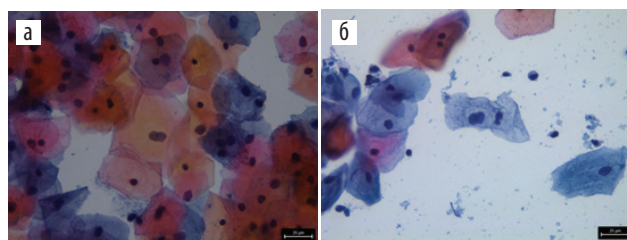


Рисунок 6. Двоядерні клітини плоского епітелію

а – двоядерна клітина плоского епітелію поверхнього шару, ПАП-тест методом рідинної цитології, збільшення $\times 40$;

б – двоядерна клітина плоского епітелію проміжного шару, ПАП-тест методом рідинної цитології, збільшення $\times 40$.

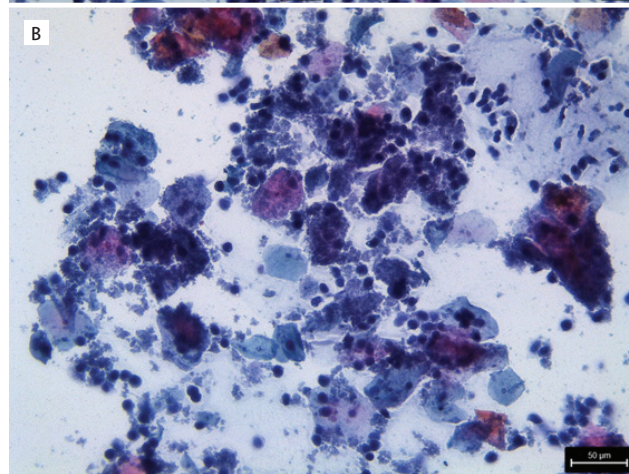
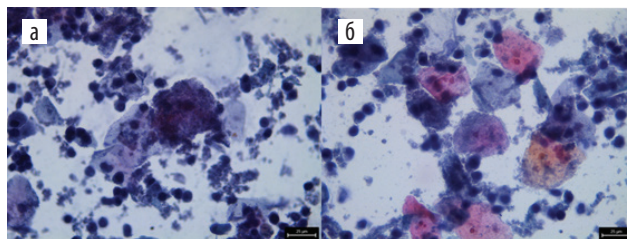


Рисунок 7. Цитоморфологічні ознаки бактеріального вагінозу: наявність «ключових клітин» та зсув флори з переважанням кокової флори

а, б – «ключові клітини» та кокова флора, ПАП-тести методом рідинної цитології, збільшення $\times 40$;

в – «ключові клітини» та кокова флора, ПАП-тест методом рідинної цитології, збільшення $\times 20$

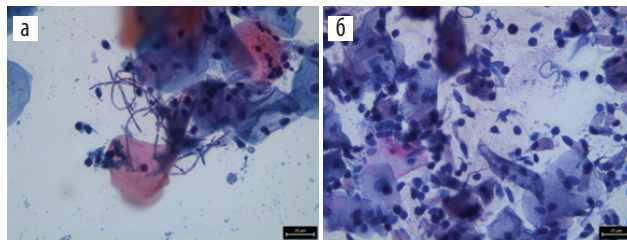


Рисунок 8. Грибки, морфологічно подібні до *Candida spp.*

а, б – ПАП-тест методом рідинної цитології, збільшення $\times 40$.

з аеробним вагінітом, у 2 (25%) пацієнток – з трихомоніазом, в 1 (12,5%) випадку – з хламідіозом, в 1 (12,5%) випадку – з бактеріальним вагінозом. У 2 (25%) осіб ВПЛ-інфекція була ізольованою (рис. 11).

Усім жінкам було проведено імуноцитохімічне дослідження з маркером MUM1. Під час мікроскопії матеріалу в ході цього дослідження визначалася кількість клітин, які демон-

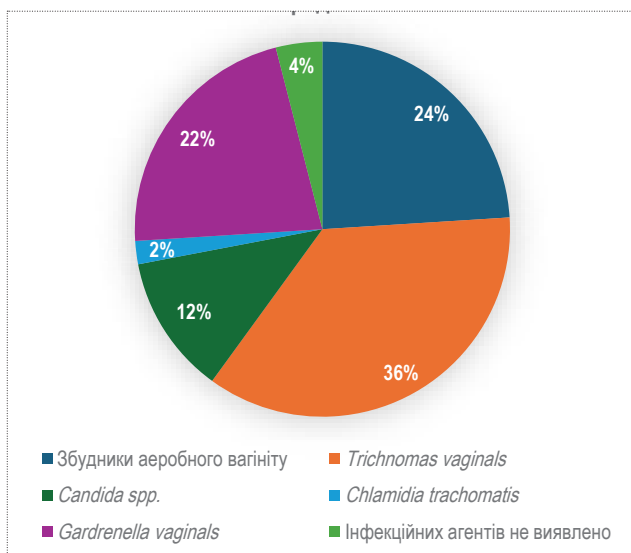


Рисунок 9. Розподіл інфекційних агентів серед досліджуваних випадків

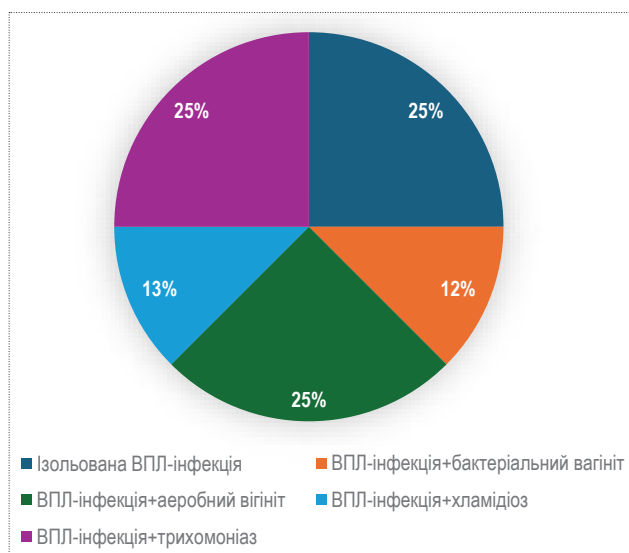


Рисунок 11. Розподіл поєднаних випадків ВПЛ-інфекції

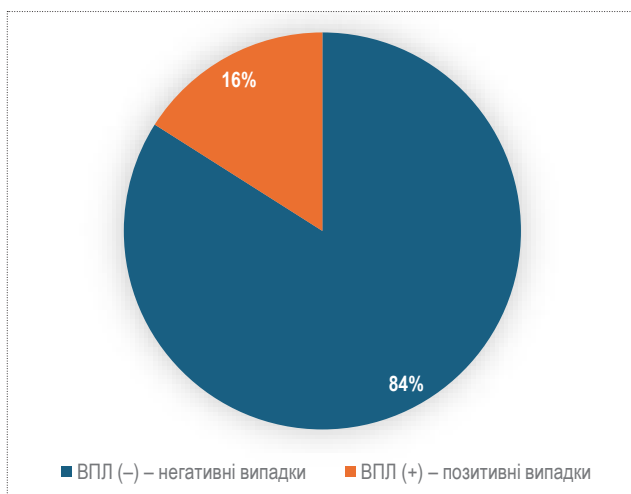


Рисунок 10. Результати ПЛР-тестування на ВПЛ

струють позитивну реакцію з маркером MUM1, на 10 довільних полів зору за збільшення $\times 40$ (high power field (HPF)).

За результатами імуноцитохімічного дослідження у 27 (54%) пацієток із 50 реакція з маркером MUM1 була негативною (рис. 12а). Позитивна реакція з різною кількістю клітин, що експресують MUM1, спостерігалася загалом у 23 випадках (46%) (рис. 12б–г). Водночас досить значною була різниця в кількості клітин, які демонстрували позитивну реакцію з маркером MUM1 (рис. 12б). Так, серед 23 позитивних реакцій в 11 випадках визначалася лише одна MUM1-позитивна клітина на 10 HPF (22% від загальної кількості випадків), у 10 випадках – 3 і більше MUM1-позитивних клітин на 10 HPF (20%). У решті 2 (4%) випадках було виявлено всього 2 MUM1-позитивні клітини на 10 HPF.

Відповідно до розподілу випадків по групах залежно від інфекційних збудників найбільша кількість позитивних реакцій визначалася в групах хламідіозу (1 позитивна реакція / 1 випадок, 100%), трихомоніазу (10/18, 55,56%) та аеробного вагініту (6/12, 50%). Найбільша кількість негативних реакцій спостерігалася в групі ізольованих випадків ВПЛ-інфекції

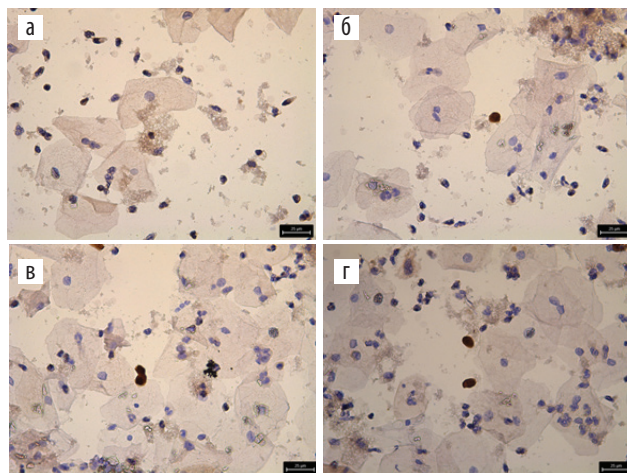


Рисунок 12. Результати імуноцитохімічного дослідження з маркером MUM1

а – негативна реакція з маркером MUM1, збільшення $\times 40$;
б – позитивна реакція з маркером MUM1 (одна MUM1-позитивна клітина/HPF), збільшення $\times 40$;
в – позитивна реакція з маркером MUM1 (дві близько розташовані MUM1-позитивні клітини / HPF), збільшення $\times 40$;
г – позитивна реакція з маркером MUM1 (дві MUM1-позитивні клітини/HPF), збільшення $\times 40$.

(2/2, 100%), кандидозу (4/6, 66,67%) та бактеріального вагінозу (7/11, 63,64%) (табл. 1).

За результатами статистичної обробки даних імуноцитохімічного дослідження з маркером MUM1, середнє значення (AV) з-поміж усіх досліджених випадків становило 1,14 MUM1-позитивних клітин на 10 HPF. Показник стандартного відхилення (SD) перевищував показник середнього значення і становив загалом 1,78. Водночас коефіцієнт варіації (CV) становив 1,57, а медіана – 0.

Коефіцієнт варіації для групи ізольованих випадків ВПЛ-інфекції не піддавався підрахунку у зв'язку з однойменними результатами в цій групі (в обох випадках кількість MUM1-позитивних клітин становила 0). Показники стандартного відхилення та коефіцієнта варіації для групи хламідіозу не піддавались підрахунку у зв'язку з тим, що вибірку

Таблиця 1. Результати імуноцитохімічного дослідження з маркером MUM1 з урахуванням розподілу випадків по групах залежно від інфекційних збудників

Досліджувана група	Кількість випадків	Негативна реакція		Позитивна реакція (1 клітина / 10 HPF)		Позитивна реакція (2 клітини / 10 HPF)		Позитивна реакція (3 і більше клітин / 10 HPF)		Загальна кількість випадків	%
		Кількість випадків	%	Кількість випадків	%	Кількість випадків	%	Кількість випадків	%		
Трихомоніаз	18	8	44,44	5	27,78	1	5,56	4	22,22	10	55,56
Аеробний вагініт	12	6	50,00	2	16,67	0	0,00	4	33,33	6	50,00
Бактеріальний вагіноз	11	7	63,64	2	18,18	1	9,09	1	9,09	4	36,36
Кандидоз	6	4	66,67	1	16,67	0	0,00	1	16,67	2	33,33
ВПЛ	2	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Хламідіоз	1	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00
Загалом	50	27	54,00	11	22,00	2	4,00	10	20,00	23	46,00

Таблиця 2. Результати статистичної обробки даних імуноцитохімічного дослідження з маркером MUM1

Досліджувана група	Кількість випадків	Середнє значення	Стандартне відхилення	Коефіцієнт варіації	Медіана
Трихомоніаз	18	1,28	1,67	1,31	1
Аеробний вагініт	12	1,17	1,40	1,20	0,5
Бактеріальний вагіноз	11	1,00	2,10	2,10	0
Кандидоз	6	1,33	2,80	2,10	0
ВПЛ	2	0,00	0,00	-	0
Хламідіоз	1	1,00	-	-	1
Загалом	50	1,14	1,78	1,57	0

в цій групі становить єдиний випадок. Результати статистичної обробки даних імуноцитохімічного дослідження з маркером MUM1 наведені в таблиці 2.

Через 3 місяці після проведеного етіотропного лікування у всіх жінок виконано контрольний ПАП-тест, за результатами якого у 42 (84%) осіб за системою Бетезда (2014) було встановлено висновок NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy) – зразок був негативний щодо інтраепітеліальних злоскісних уражень або новоутворень. У 8 (16%) пацієнток з урахуванням результатів ПЛР-дослідження на ВПЛ цитологічний висновок за системою Бетезда (2014) відповідав LSIL (плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня) (рис. 13).

ОБГОВОРЕННЯ

Серед можливих причин виникнення ХЦ виділяють інфекційні та неінфекційні. До потенційних інфекційних збудників ХЦ належать *Neisseria gonorrhea*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, ВПЛ, вірус простого герпесу, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp*, *Gardnerella vaginalis*, збудників аеробного вагініту, сифілісу [16] та туберкульозу [6, 17]. Більшість із перелічених вище збудників передаються статевим шляхом, тому чинниками, що сприяють виникненню ХЦ, є часта зміна статевих партнерів та незахищені статеві акти [6].

Серед неінфекційних причин ХЦ найбільш поширеними є механічне та хімічне подразнення шийки матки. Меха-

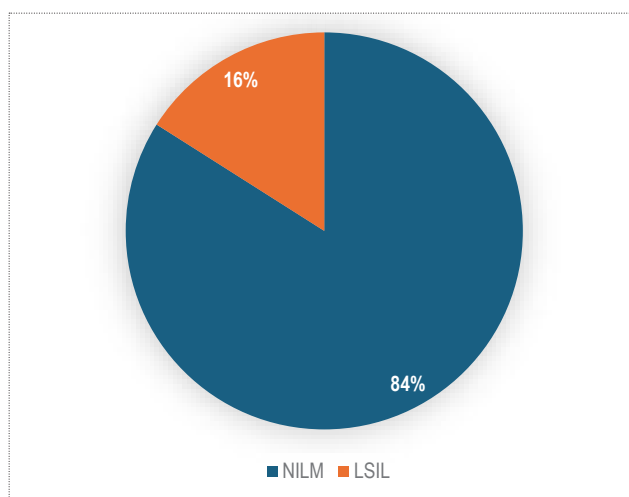


Рисунок 13. Результати контрольного ПАП-тесту після проведеного лікування

нічне подразнення може бути спричинене використанням внутрішньоматкових спіралей, тампонів, маткових ковпачків тощо. До групи хімічних факторів виникнення ХЦ можна віднести використання контрацептивних кремів, сперміцидів, засобів для особистої гігієни, латексних презервативів, на тлі чого в тканині шийки матки може виникати алергічно-опосередкований запальний процес [3].

Варто також зауважити, що ХЦ може проявлятися за системних запальних захворювань, зокрема, саркоїдозу, гра-

нулематозу Вегенера, системного червоного вовчака, плоского лишая, запальних захворювань кишечника тощо [3], а також на тлі променевої терапії [10].

Важливим фактором, що запобігає розвитку запального процесу в тканині шийки матки, є адекватний гормональний статус, насамперед нормальний рівень естрогену. Цей гормон відіграє важливу роль у підтримці цілісності цервіко-вагінального слизу, який виконує бар'єрну функцію та захищає шийку матки від проникнення інфекційних збудників. У випадку зниження рівня естрогену, що спостерігається в менопаузі, після пологів, у жінок з критично низьким індексом маси тіла, а також за умов прийому андрогенних препаратів, захисна спроможність місцевого імунітету значно знижується [6].

У зв'язку з неспецифічністю клінічних проявів захворювання, а в багатьох випадках й із взагалі безсимптомним перебігом, ХЦ часто діагностується акцидентально під час рутинного ПАП-тесту в контексті скринінгу раку шийки матки в жінок.

Відповідно до протоколів Американського коледжу акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)) для жінок віком від 21 до 29 років рекомендується проведення ПАП-тесту кожні 3 роки у віці від 30 до 65 років – котестування (ПАП-тест у поєднанні з ПЛР тестуванням на ВПЛ) – кожні 5 років або ж лише ПАП-тест кожні 3 роки [18]. Відповідно до Наказу МОЗ України від 18.06.2024 року №1057 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги "Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки"», цитологічне дослідження шийки матки за інформованої згоди пацієнтки слід проводити кожні 3 роки у жінок у віці 21–65 років або первинне тестування на ВПЛ із генотипуванням (для визначення ВПЛ високого онкогенного ризику) кожні 10 років у віці від 35 до 65 років [13].

За ХЦ під час цитологічного дослідження у мазках визначається змішаноклітинний запальний інфільтрат. У разі інфекційної етіології запального процесу специфічні збудники можуть і не виявлятися мікроскопічно. Водночас на тлі запального інфільтрату та відсутності достовірних морфологічних ознак наявності специфічних інфекційних збудників у мазку можуть визначатися реактивні зміни клітин, зокрема плоского епітелію.

До таких змін належать перинуклеарні просвітлення (псевдокойлоцитоз), вакуольна дегенерація цитоплазми, порушення зафарбовування цитоплазми (патологічна еозино- та оранжифілія), легке збільшення в розмірах ядер (а отже, і підвищення ядерно-цитоплазматичного індексу) у поєднанні з блідо зафарбованим хроматином, анізонукеоз, наявність чітко контурованих ядерець, гіперхромазія, наявність дво- та/або багатоядерних клітин, дискератоз, паракератоз, гіперкератоз епітелію тощо [19]. Досить часто ці реактивні зміни, пов'язані із персистувальним запальним процесом, нагадують ВПЛ-асоційовані (койлоцитоподібні) зміни, достовірна диференційна діагностика яких у процесі мікроскопічного дослідження неможлива.

У нашому дослідженні у всіх 50 випадках за системою Бе-

тезда (2014) цитологічний висновок відповідав ASC-US, що характеризується наявністю в мазку перелічених вище койлоцитоподібних змін, а це не дозволяє виключити плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження шийки матки легкого ступеня.

Завдяки додатково проведеним мікробіологічним дослідженням із визначення специфічних інфекційних агентів, а також ВПЛ-скринінгу, з-поміж 50 жінок ВПЛ-інфекція підтвердилася лише у 8 осіб. Це свідчить про те, що в 42 випадках койлоцитоподібні зміни клітин шийки матки мали реактивне походження на тлі персистувального запального процесу та не були асоційованими з ВПЛ-інфекцією і плоскоклітинною інтраепітеліальною дисплазією. Ці результати були підтверджені контрольним ПАП-тестом після проведення етіотропної протизапальної терапії з подальшим відновленням мікрофлори піхви: у 42 випадках, у яких у процесі першого дослідження визначалися койлоцитоподібні (реактивні) зміни плоского епітелію, під час контрольного дослідження реактивні зміни епітелію були відсутні або ж значно менш виражені, що дало змогу встановити за системою Бетезда (2014) висновок NILM.

Результати контрольного ПАП-тесту підтверджують важливість диференційної діагностики потенційних койлоцитоподібних змін плоского епітелію шийки матки з реактивними змінами, що виникають на тлі запального процесу, зокрема, завдяки ПЛР-тестуванню на ВПЛ, а також проведенню додаткових мікробіологічних досліджень для виявлення специфічних збудників. Важливо також зазначити роль специфічної етіотропної та протизапальної терапії у поєднанні з подальшим відновленням мікрофлори піхви для ефективного лікування ХЦ.

У контексті імуноцитохімічного визначення експресії маркера MUM1 в ПАП-тестах методом рідинної цитології з метою діагностики ХЦ варто зауважити, що в рутинній медичній практиці проводять саме імуногістохімічні дослідження з використанням маркера MUM1. Це ядерний маркер, що в нормі експресується в активованих В- та Т-лімфоцитах, плазматичних клітинах та меланоцитах, а також бере участь у диференціації В- та Т-лімфоцитів [11]. Експресію MUM1 рутинно визначають у різних пухлинах лімфоїдної тканини (наприклад, при лімфомі Ходжкіна [20], дифузній В-великоклітинній лімфомі [21], множинній мієломі [22] тощо) та інших пухлинних захворюваннях (наприклад, меланомі [23]).

Новизною нашої роботи є дослідження експресії маркера MUM1 як в контексті непухлинних захворювань, так і в контексті постановки реакції саме із цитологічним матеріалом.

За результатами імуноцитохімічного дослідження в усіх випадках істинного ХЦ (за винятком випадків ВПЛ-інфекції) середнє значення кількості клітин, що експресують MUM1 на 10 HPF, становило ≥ 1 (загалом для усіх груп: $AV = 1,14$). У групі випадків ВПЛ-інфекцій AV становило 0, що свідчить про специфічність цього методу (кількість хибнопозитивних випадків – 0).

Водночас значна частка негативних випадків реакції в групах з істинним ХЦ (окрім випадків ВПЛ-інфекцій), яка становила від 44 до 66,7% залежно від інфекційного збудника, може свідчити про низьку чутливість даного методу. На користь цих висновків також свідчить той факт, що показник

середнього відхилення (SD) є більшим за середнє значення (AV) як для кожної окремо взятої досліджуваної групи, так і загалом (загалом: AV = 1,14, SD = 1,78).

Серед усіх позитивних реакцій у групах випадків істинного ХЦ не було виявлено кореляції між кількістю клітин, що експресують MUM1, та специфічним збудником.

ВИСНОВКИ

Провідним лабораторним методом діагностики ХЦ залишається ПАП-тест у поєднанні з визначенням інфекційних збудників мікробіологічним методом та методом ПЛР. За умови сумнівного результату цитологічного дослідження (ASC-US) із метою виключення можливої ВПЛ-інфекції та диференційної діагностики койлоцитоподібних змін плоского

епітелію з реактивними змінами, пов'язаними із запаленням, важливим є проведення ПЛР-тестування на ВПЛ. Імуноцитохімічне дослідження з маркером MUM1 є потенційним альтернативним методом диференційної діагностики ХЦ та гострого запального процесу, вивчення чутливості та специфічності якого потребує подальших досліджень із залученням більшої вибірки пацієнток.

З метою лікування запального процесу шийки матки, а також реактивних змін епітелію шийки матки важливо призначати специфічну етіотропну та протизапальну терапію з подальшим відновленням мікрофлори піхви.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jain M, Jain S. Chronic cervicitis: role of adult autologous stem cells. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(6):2202–06. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20172048>
- Ortiz-de la Tabla V, Gutiérrez F. Cervicitis: Etiology, diagnosis and treatment. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2019;37(10):661–7. DOI: 10.1016/j.eimce.2018.12.011
- Iqbal U, Carlson K, Wills C. Cervicitis. 2025 Jan 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan—. PMID: 32965864
- Бурка ОА, Лигирда НФ, Куцовол ВВ, Свінціцька АВ. Цитологічна складова скринінгу на рак шийки матки: причини хибнонегативних і хибнопозитивних результатів, шляхи їх уникнення. *Репродуктивна ендокринологія.* 2021;1(57):61–7. Burka OA, Lygyrda NF, Kutsovol VV, Svintsitska AV. The cytological component of cervical cancer screening: causes of false negative and false positive results, and ways to avoid them. *Reproductive Endocrinology.* 2021;1(57):61–7. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.61-67>
- Alrajjal A, Pansare V, Choudhury MSR, Khan MYA, Shidham VB. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. *Cytojournal.* 2021 Jul 17;18:16. DOI: 10.25259/Cytojournal_24_2021
- Hester EE, Middleman AB. A Clinical Conundrum: Chronic Cervicitis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019 Jun;32(3):342–4. DOI: 10.1016/j.jpap.2018.12.004
- Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal.* 2022 Apr 30;19:28. DOI: 10.25259/CMAS_03_07_2021
- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 3rd ed. New York: Springer; 2015.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021 Jul 23;70(4):1–187. DOI: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- Miranda AE, Silveira MFD, Pinto VM, Alves GC, Carvalho NS. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections, 2020: infections that cause cervicitis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021 May 17;54(suppl 1):e2020587. DOI: 10.1590/0037-8682-587-2020
- Kamal MM. The Pap smear in inflammation and repair. *Cytojournal.* 2022 Apr 30;19:29. DOI: 10.25259/CMAS_03_08_2021
- 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 [Internet]. WHO (2021). Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240121744>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for Cervical Cancer [Internet]. ACOG, 2026 Number 28. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-statement/articles/2026/07/screening-for-cervical-cancer>
- Wang T, Zhang H, Liu Y, Zhao C. Updates in Cervical Cancer Screening Guidelines, The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, and Clinical Management Recommendations. *J Clin Transl Pathol.* 2023 Jun;3(2):75–83. DOI: 10.14218/jctp.2023.00004
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours: Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press. 2024
- Diagnostic Accuracy of MUM1 (IRF4) Immunohistochemistry in Chronic Endometritis: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. (2025).
- Huang W, Xie J, Xu X, Gao X, Xie P, Zhou X. MUM-1 expression differentiates AITL with HRS-like cells from cHL. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Sep 1;8(9):11372–8.
- Ollendorff AT. Cervicitis. [Internet]. Medscape. 2022, 15 Feb. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/253402-overview>
- Наказ МОЗ України від 18.06.2024 № 1057 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки»» [Интернет].
- МОЗ України, 2024. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-18-06-2024-1057-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-skrining-raku-shijki-matki-vedennya-pacyentok-z-anomalnimi-rezultatami-skriningu-ta-peredrakovimi-standami-shijki-matki>
- Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 18.06.2024 No. 1057
- “On approval of the Standard of Medical Care “Cervical Cancer Screening. Management of patients with abnormal screening results and precancerous conditions of the cervix”” [Internet]. Ministry of Health of Ukraine, 2024. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-18-06-2024-1057-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-skrining-raku-shijki-matki-vedennya-pacyentok-z-anomalnimi-rezultatami-skriningu-ta-peredrakovimi-standami-shijki-matki>
- Iqbal F, Lyapichev KA. MUM1/IRF4. [Internet]. Pathology Outlines PathologyOutlines.com. 2022 Apr 19. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsmum1.html>
- Yan X, Jiao J, Wang X. The pathogenesis, diagnosis, and treatment of chronic endometritis: a comprehensive review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Jun 12;16:1603570. DOI: 10.3389/fendo.2025.1603570
- Rahimi H, Jafarian A, Samadi A, Meamar B, Rahmani S. Evaluation of BCL6 and MUM1 expression in patients with diffuse large B cell lymphoma and their correlations with staging and prognosis in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(1):83–6. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.1.83
- Riemma G, Parry JP, De Francis P, Carugno J, Lettieri D, Cobellis L, et al. Hysteroscopic criteria for the diagnosis of chronic endometritis: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2025 Jul;233(1):12–24.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2025.03.005

ДОЦІЛЬНІСТЬ ІМУНОЦИТОХІМІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРА MUM1 У ПАП-ТЕСТАХ МЕТОДОМ РІДИННОЇ ЦИТОЛОГІЇ З МЕТОЮ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО ЦЕРВІЦИТУ

І.І. Дайнеко, лікарка акушер-гінеколог філії №2 КНП «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

Мета дослідження: вивчення доцільності використання імуноцитохімічного дослідження з визначенням експресії маркера MUM1 в ПАП-тестах методом рідинної цитології для діагностики хронічного цервіциту.

Матеріали та методи. Досліджено цитологічний матеріал від 50 пацієнток віком 23–60 років із запальними змінами шийки матки. Усім пацієнткам проведено гінекологічний огляд із забором цитологічного матеріалу, цитологічне дослідження зразків методом світлової мікроскопії, імуноцитохімічне дослідження зразків із клоном антитіл до MUM1 з подальшою світловою мікроскопією зразків, ПЛР-тестування на вірус папіломи людини (ВПЛ), виявлення збудників захворювань, що передаються статевим шляхом; за показаннями виконана кольпоскопія з біопсією та подальшим патогістологічним дослідженням.

Усім пацієнткам призначалося етіотропне лікування, через 3 місяці після якого був проведений повторний гінекологічний огляд та цитологічне дослідження.

Результати. У всіх 50 пацієнток за результатами цитологічного дослідження відповідно до системи Bethesda (2014) встановлено ASC-US. ПЛР-тестування підтвердило ВПЛ лише у 8 (16,0%) жінок, тоді як у 42 (84,0%) результати були негативними, що свідчило про реактивний характер цитологічних змін на тлі хронічного запалення. Після етіотропної протизапальної терапії та відновлення мікробіоценозу піхви у всіх ВПЛ-негативних пацієнток цитологічний висновок змінився на NILM, підтвердивши запальне, а не ВПЛ-асоційоване походження виявлених змін.

Імуноцитохімічне дослідження на MUM1 виявило позитивну ядерну експресію плазматичних клітин за істинного хронічного цервіциту (середня кількість MUM1-позитивних клітин становила 1,14 на 10 полів зору), тоді як у пацієнток із ВПЛ-інфекцією експресія була відсутня. Це свідчить про високу специфічність даного маркера щодо хронічного цервіциту. Водночас значна частка негативних результатів (44,0–66,7%) і висока варіабельність показників (середнє значення 1,14, середнє відхилення 1,78) вказують на недостатню чутливість методу. Статистично значущого зв'язку між кількістю MUM1-позитивних клітин та етіологією інфекційного процесу не встановлено.

Висновки. Поєднання рідинної цитології, ПЛР-тестування на ВПЛ, мікробіологічного дослідження та імуноцитохімічного визначення експресії MUM1 може покращити диференційну діагностику хронічного цервіциту та реактивних змін епітелію шийки матки.

Етіотропне та протизапальне лікування з подальшим відновленням нормальної вагінальної мікробіоти залишається важливим для лікування запальних захворювань шийки матки.

Ключові слова: хронічний цервіцит, ПАП-тест, імуноцитохімічний метод, MUM1, кольпоскопія, вірус папіломи людини, полімеразна ланцюгова реакція.

THE FEASIBILITY OF IMMUNOCYTOCHEMICAL ASSESSMENT OF MUM1 MARKER EXPRESSION IN LIQUID-BASED PAP TESTS FOR THE DIAGNOSIS OF CHRONIC CERVICITIS

I.I. Daineko, obstetrician-gynecologist, Department No. 2, Municipal non-profit enterprise «Consultative and Diagnostic Centre of Dniprovsky District of Kyiv», Kyiv

N.V. Kosei, DSc, professor, head of the Reproductive Health Department, SSI «Center of Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine»; chief researcher, Department of Endocrine Gynecology, SI «Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv

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

Objective of the study: to evaluate the clinical utility of immunocytochemical assessment of MUM1 expression in liquid-based Pap tests for the diagnosis of chronic cervicitis.

Materials and methods. Cytological specimens obtained from 50 women aged 23–60 years with inflammatory cervical lesions were examined. All patients underwent gynecological examination with cervical sample collection, conventional cytological evaluation by light microscopy, immunocytochemical staining using a monoclonal antibody against MUM1 followed by light microscopic assessment, polymerase chain reaction (PCR) testing for human papillomavirus (HPV), and microbiological testing for sexually transmitted pathogens. Colposcopy with cervical biopsy and subsequent histopathological examination were performed when clinically indicated.

All patients received etiological treatment. Three months after the initiation of therapy, follow-up gynecological examination and repeat cytological assessment were performed.

Results. According to the 2014 Bethesda System, all 50 patients were diagnosed with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). PCR testing confirmed HPV infection in only 8 (16.0%) women, whereas 42 (84.0%) patients were HPV-negative, indicating that the observed cytological abnormalities represented reactive changes associated with chronic inflammation rather than HPV-related epithelial lesions.

Following etiological anti-inflammatory therapy and restoration of the normal vaginal microbiota, all HPV-negative patients were reclassified as negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM), confirming the inflammatory rather than HPV-associated origin of the cytological abnormalities.

Immunocytochemical analysis demonstrated positive nuclear MUM1 expression in plasma cells in cases of true chronic cervicitis, with a mean of 1.14 MUM1-positive cells per 10 high-power fields, whereas no MUM1 expression was detected in patients with HPV infection. These findings indicate high specificity of MUM1 for chronic cervicitis. However, the substantial proportion of negative immunostaining results (44.0–66.7%) and considerable variability of MUM1-positive cell counts (average value 1.14; standard deviation 1.78) indicate limited sensitivity of the method. No statistically significant association was found between the number of MUM1-positive cells and the etiological agent of the infectious process.

Conclusions. The combination of liquid-based cytology, HPV PCR testing, microbiological examination, and immunocytochemical assessment of MUM1 expression may improve the differential diagnosis of chronic cervicitis and reactive cervical epithelial changes.

Etiological and anti-inflammatory treatment followed by restoration of the normal vaginal microbiota remains an important component of the management of inflammatory diseases of the cervix.

Keywords: chronic cervicitis, Pap test, liquid-based cytology, immunocytochemistry, MUM1, colposcopy, human papillomavirus, polymerase chain reaction.