

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ДИСПЛАЗІЄЮ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ

ВОРОБЕЙ Л.І.^{1,2} ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8969-228X>
СЕРГІЄНКО А. О.¹ ORCID ID <https://orcid.org/0009-0009-5159-3567>
ШАТОХІНА В. В.^{2,3} ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5036-9701>

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
²КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини»,
³Інститут післядипломної освіти Національного
медичного університету імені О.О. Богомольця

Невиношування вагітності залишається однією з найважливіших проблем сучасного акушерства, особливо у жінок із дисплазією епітелію шийки матки. **Метою** дослідження було встановити патогенетичні механізми, частоту ускладнень й особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з дисплазією епітелію шийки матки. **Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь 48 вагітних з дисплазією епітелію шийки матки (основна група) та 25 здорових вагітних без такої патології (контрольна група). Проводили цитологічне, кольпоцитологічне дослідження, молекулярно-генетичну діагностику ВПЛ методом ПЛР, дослідження мікробіому культуральними мікробіологічними методами, гормональні дослідження. **Результати.** При дисплазії епітелію шийки матки у вагітних зі статистично вищою частотою мали місце зміни мікробіому піхви з превалюванням умовно-патогенної та патогенної флори, також спостерігався гормональний дисбаланс в бік естрогенізації. Перебіг вагітності у жінок з дисплазією епітелію шийки матки ускладнювався істміко-цервікальною недостатністю (6,3%), викиднями у II триместрі (4,2%), загрозою передчасних пологів (20,8%), власне передчасними пологами (6,3%), допологовим розривом плодових оболонок (22,9%), хоріоамніонітом (6,3%) та низькою вагою при народженні (4,2%). **Висновки** результати дослідження свідчать, що нелікована дисплазія епітелію шийки матки є суттєвим фактором ризику невиношування вагітності, а своєчасна корекція виявленого гормонального дисбалансу та лікування вагінальних інфекцій може зменшити частоту не виношування та прогресування дисплазії епітелію шийки матки.

Ключові слова: невиношування вагітності, дисплазія епітелію шийки матки, передчасні пологи, ускладнення вагітності, вагінальний мікробом, гормони

На сьогодні невиношування вагітності є не тільки актуальною медичною проблемою, а й соціально-економічною, що призводить до довготривалих несприятливих наслідків для здоров'я матері та дитини [1, 2]. За світовою статистикою, 26% вагітностей закінчується викиднем, а кожна 10-та дитина народжується передчасно, що асоціюється з фізичною та психічною травмою матері та перинатальною патологією [3, 4]. Суттєвим фактором невиношування вагітності може стати дисплазія епітелію шийки матки (ДЕШМ), яка виявляється найчастіше як аномальна знахідка при проведенні цитологічного дослідження у 2-7% вагітних [5]. Одним з ймовірних ускладнень вагітності у жінок з ДЕШМ є істміко-цервікальна недостатність (ІЦН).

За міжнародними даними, ІЦН зустрічається всього у 1% жінок [6], однак є вагомою причиною невиношування вагітності, оскільки призводить до 25% випадків викиднів у II триместрі [7], 8% передчасних пологів [8] та до 20% випадків повторних втрат вагітностей [9]. Існують спільні процеси як для розвитку ДЕШМ, так і для розвитку ІЦН, а саме гормональний дисбаланс, специфічний вагінальний мікробіом та інші індивідуальні особливості, що призводять до перебудови позаклітинного матриксу епітелію шийки матки.

МЕТОЮ дослідження було встановити патогенетичні механізми, частоту ускладнень й особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з нелікованою дисплазією епітелію шийки матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» було проведено дослідження проблеми невиношування у вагітних з ДЕШМ із залученням 73 вагітних. Усі вони були розподілені на основну групу з 48 вагітних з ДЕШМ та контрольну групу з 25 вагітних без ДЕШМ. Наявність або відсутність ДЕШМ діагностувалась за допомогою результатів цитологічного дослідження, а також простого та розширеного кольпоскопічного обстеження вагітних у I триместрі. Цитологічне дослідження шийки матки було оцінено за класифікаціями ВООЗ (слабка, помірна, важка), Ріхтер (CIN 1,2,3) та Бетесда (LSIL, HSIL). Для визначення типу ВПЛ було проведено якісне визначення ДНК вірусу за допомогою ПЛР з виявленням 14 основних типів в режимі Realtime (реактиви CorbettResearch, Австралія). Кольпоцитологія проводилась шляхом мікроскопічної оцінки зафарбованого сумішшю Нікіфорова матеріалу з бічної стінки піхви. Мікроскопічне дослідження вагінальних виділень проводилось шляхом оцінки методом світлової мікроскопії зафарбованого за

Папенгеймом мазку вагінальних виділень на предметному скельці.

Дослідження вагінального мікробіому проводили культуральними мікробіологічними методами.

Вміст гормонів в сироватці крові визначали імуногістохімічним методом з електрохемилюмінесцентною детекцією ECLIA (естрадіол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін) і методом імуноферментного аналізу (плацентарний лактоген).

РЕЗУЛЬТАТИ

У вагітних основної групи тяжкості переважає дисплазія легкого ступеня (CIN 1, LSIL) - 35 (72,9 %) пацієнток, рідше - середнього (CIN 2, HSIL) - 11 (22,9 %) та важкого (CIN 2+3, HSIL) ступеня - 2 (4,2 %).

Всім вагітним була проведена проста та розширена кольпоскопія. У вагітних з дисплазією серед кольпоскопічних знахідок присутня ніжна та груба мозаїка, а також пунктація різного ступеня вираженості (табл. 1).

Таблиця 1. Кольпоскопічні знахідки у вагітних з ДЕШМ, абс.ч. (%).

Кольпоскопічні знахідки	Легка ДЕШМ (n=35)	Середня та тяжка ДЕШМ (n=13)
Поля мозаїки		
Ніжна мозаїка	22 (62,8)	-
Груба мозаїка	-	7 (53,8)
Папілярна зона		
Ніжна пунктація	9 (25,7)	-
Груба пунктація	-	3 (23,1)
Змішані знахідки (поля+папілярна зона)	-	8 (61,5)

Примітка. Для всіх показників встановлена статистично достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

У всіх вагітних з ДЕШМ виявлені різні високоонкогенні штами ВПЛ, основну частку серед яких займають 16, 45 та 39 штами (56%), менше -

18 тип та йому подібні 31, 33, 35, 52 та 58 (29%), рідше - 56 та інші типи (рис).

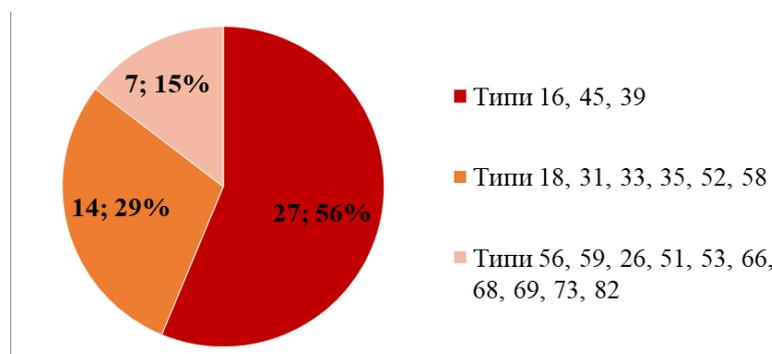


Рисунок. Структура основних високоонкогенних штамів ВПЛ, виявлених у вагітних з ДЕШМ.

Для розуміння вагінального мікробіому вагітних у I триместрі всім жінкам було проведено мікроскопічне дослідження виділень з піхви. У вагітних без ДЕШМ (контрольна група) у мазку виділень, зафарбованих за Папенгеймом, переважає мікробіом з лактобактерій, *Candidasp*, рідше зустрічаються коки та змішана флора. Вони є сприятливими та умовно-патогенними для піхви. У вагітних з легкою дисплазією превалює гарднерелла, стрептококи разом з коковою та змішаною флорою, а при вираженій ДЕШМ - *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus sp.*, *Candida sp.* Мікроорганізми, які були виявлені у вагітних основної групи, є умовно-патогенними та патогенними для піхви. Вони можуть провокувати висхідні інфекції та збільшу-

вати ризик розвитку хоріоамніоніту та інфекційно-індукованих передчасних пологів.

Всім вагітним разом з дослідженням мікробіому була проведена кольпоцитологія. У вагітних з ДЕШМ переважають пре- (при легкій ДЕШМ – 74,3%, при середній та важкій ДЕШМ – 7,7%, у контрольній групі - 16%, $p<0,05$) та корніфікаційні типи мазків (при легкій ДЕШМ – 25,7%, при середній та важкій ДЕШМ – 92,3%, у контрольній групі - 0%, $p<0,05$), а в контрольній групі – навікулярний (60% у контрольній групі проти 0% в основній групі, $p<0,05$) та цитолітичний типи (24% у контрольній групі проти 0% в основній групі, $p<0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2. Кольпоцитологічні дані досліджень вагітних з ДЕШМ та контрольної групи.

Тип мазка	Легка ДШМ (n=35)	Середня та тяжка ДШМ (n=13)	Контрольна група (n=25)
Навікулярний	-	-	15 (60,0)
Цитолітичний	-	-	6 (24,0)
Прекорніфікаційний	26 (74,3)	1 (7,7)	4 (16,0)
Корніфікаційний	9 (25,7)	12 (92,3)	-

Примітка. Для всіх показників встановлена статистично достовірна різниця відносно контрольної групи, $p<0,05$.

Це вказує на виражену загрозу переривання вагітності за рахунок естрогенізації в основній групі. Слід зазначити, що після лікування прогестинами в складі комплексної терапії вираженої загрози переривання вагітності вагітних з ДЕШМ естрогенний тип переходить в сприятливі типи.

Також була проведена оцінка вмісту рівнів гормонів у крові, таких як естрадіол, прогестерон, ХГЛ та плацентарний лактоген, що відіграють важливу роль у сприятливому перебігу вагітності

(табл.3). У вагітних з ДЕШМ спостерігається статистично значуще зниження рівнів основних гормонів таких як прогестерон ($153,57\pm 10,5$ проти $284,77\pm 12,3$ в контрольній групі, $p<0,05$), плацентарний лактоген ($122,7\pm 9,8$ та $317,4\pm 22,4$, $p<0,05$) та ХГЛ ($7370,1\pm 523,5$ та $14249\pm 992,6$, $p<0,05$), а також підвищений рівень естрадіолу ($56,12\pm 2,7$ та $38,8\pm 2,9$, $p<0,05$) в порівнянні з вагітними без ДЕШМ.

Таблиця 3. Результати дослідження гормонів у вагітних з ДЕШМ.

Показник	Основна група (n=48)	Контрольна група (n=25)
Естрадіол, нмоль/л	$56,12\pm 2,7$	$38,8\pm 2,9$
Прогестерон, нмоль/л	$153,37\pm 10,5$	$284,77\pm 12,3$
Плацентарний лактоген, нг/мл	$122,7\pm 9,8$	$317,4\pm 22,4$
Хоріонічний гонадотропін людини, МО/л	$7370,1\pm 523,5$	$14249\pm 992,6$

Примітка. Для всіх показників встановлена статистично достовірна різниця відносно контрольної групи, $p<0,05$.

Перебіг вагітності у жінок з ДЕШМ (табл.4) ускладнювався ІЦН (6,3%), викиднями у II триместрі (4,2%), загрозою передчасних пологів (20,8%), власне передчасними пологами (6.3%),

допологового розриву плодових оболонок (ДРПО) - 22.9%), хоріоамніонітом (6,3%) та низькою вагою при народженні (4.2%).

Таблиця 4. Клінічні наслідки вагітності у жінок з ДЕШМ, абс.ч. (%)

Клінічні наслідки	Основна група (n=48)	Контрольна група (n=25)
ЩН	3 (6,3)	-
Викидні у 14-21 тижнів вагітності	2 (4,2)	-
Загроза передчасних пологів	10 (20,8)	2 (8,0)
Передчасні пологи	3 (6,3)	-
ДРПО	11 (22,9)	2 (8,0)
Хоріоамніоніт	3 (6,3)	-
Низька вага при народженні (менше 2500 г)	2 (4,2)	-

Примітка. Для всіх показників встановлена статистично достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

ОБГОВОРЕННЯ

За даними сучасних досліджень, вагітні з ДЕШМ мають подібний до жінок з невиношуванням вагітності прозапальний та гормональний фон [11-15]. Саме тому ДЕШМ підвищує ризик втрати вагітності у II триместрі майже в 1,5 рази, а HSIL призводить до вищого ризику розвитку передчасних пологів, сепсису, хоріоамніоніту та ранньої неонатальної смерті. Першою ланкою розвитку обох станів є гормональний дисбаланс. У патогенезі ДЕШМ естрогени та гестагени можуть взаємодіяти з гормональними рецепторами, присутніми в тканині шийки матки, і впливати на природний перебіг інфекції ВПЛ. Естрогени активують розвиток ВПЛ-інфекції шляхом активації експресії онкогенів E6 і E7 ВПЛ 16, стимулюючи деградацію генів-супресорів пухлини p53 і підвищуючи здатність вірусної ДНК трансформувати клітини та індукувати канцерогенез. Гестагени також збільшують здатність ДНК ВПЛ трансформувати клітини [16]. Надмірна експресія статевих гормонів під час вагітності призводить до індукції плоскоклітинної метоплазії в зоні трансформації та модифікації місцевої імунної системи, що є передумовами для розвитку канцерогенезу. Як наслідок, вагітність є фактором ризику рецидиву чи прогресування ДЕШМ. [17]. Повідомляється, що спонтанний післяпологовий регрес спостерігається у 16,7–69,3% вагітних із CIN 2/3 [18]. Гормональний баланс також відіграє важливу роль у ремоделюванні шийки матки протягом вагітності та пологів. Перехід від періоду розм'якшення шийки матки до дозрівання (і подальших пологів) значною мірою регулюється зниженням функції прогестерону та підвищеною чутливістю до естрогенів [19]. Таким чином, збільшення чутливості до естрогенів та зменшення до прогестинів відповідальні як за прогресування ВПЛ-інфекції і дисплазії, так і за розвиток ЩН та невиношування

вагітності. Розуміння фізіологічних та патологічних змін рівнів гормонів у вагітних з ДЕШМ може допомогти у виборі лікувальної тактики.

Естрогени та прогестини також мають суттєвий вплив на мікробіоту піхви, що підтверджує комплексність проблеми розвитку ДЕШМ та невиношування вагітності [20]. Нові досягнення в розумінні причин передчасних пологів вказують на ще недостатньо вивчену роль мікробіому статевих шляхів людини у дисфункції шийки матки [21]. Інфекції шийки матки та піхви залишаються недостатньо діагностованими у вагітних, оскільки зазвичай протікають безсимптомно. Це призводить до хронічної субклінічної інфекції, що поширюється на верхні статеві шляхи та підвищує ризик несприятливих наслідків вагітності [21]. У вагітних з ВПЛ, що є основною причиною розвитку ДЕШМ, в 1,5 рази частіше розвиваються передчасні пологи, майже у 2 рази частіше зустрічається ДРПО, народження дітей з низькою масою тіла та антенатальна загибель плода [22]. З'являються докази того, що склад вагінального мікробіому при захворюванні шийки матки може впливати на персистенцію ВПЛ-інфекції та розвиток дисплазії, які в свою чергу можуть підвищувати ризик несприятливих наслідків вагітності. Враховуючи літературні дані, вагінальна мікробіота ВПЛ-позитивних жінок демонструє підвищену різноманітність у поєднанні зі зниженою відносною кількістю *Lactobacillus* spp. і вищим рН [20, 23]. Таке саме спостерігається й у жінок з ЩН: за нормальної вагітності цервікальний канал має мікробіом, відмінний від такого в піхві, втім при ЩН відбувається «обмін» представниками обох мікробіомів, що сприяє зниженню частки *Lactobacillus* spp. та збільшення різноманітності мікробіому [24, 25]. Порушення цілісності клітинного бар'єру епітелію шийки матки (зокрема при ЩН, травми шийки матки та пошкодженні шийки

матки внаслідок ДЕШМ) робить епітелій шийки матки більш сприйнятливими до інфекції, що може сприяти запаленню та розвитку передчасних пологів. Наявні спільні механізми розвитку ІЦН як прозапального процесу на тлі інфекції та розвитку ДЕШМ як наслідок персистенції ВПЛ, що теж може бути зумовлено ко-інфекцією. Тому протиінфекційна терапія у веденні вагітних з ДЕШМ є також важливою ланкою профілактики невиношування вагітності.

ВИСНОВКИ

Одним з ймовірних ускладнень вагітності у жінок з ДЕШМ є ІЦН та, як наслідок, невиношування вагітності.

У вагітних з ДЕШМ спостерігаються статистично значуще зниження рівнів основних гормонів таких як прогестерон, плацентарний лактоген та ХГЛ, а також підвищений рівень естрадіолу. Умовно-патогенні та патогенні для піхви збудники частіше виявляються за наявності ДЕШМ у вагітних. Вони можуть провокувати висхідні інфекції та збільшувати ризик розвитку хоріоамніоніту та інфекційно-індукованих передчасних пологів.

Наявні спільні механізми перебудови позаклітинного матриксу при ІЦН та ДЕШМ, на які впливають гормональний дисбаланс та специфічна вагінальна мікробіота.

Отже, комплексний вплив на профілактику та лікування інфекційних процесів при ДЕШМ, корекцію гормонального дисбалансу може сприяти зменшенню ризику невиношування вагітності і покращенню перинатальних наслідків.

Збільшення чутливості до естрогенів та зменшення - до прогестинів відповідальні як за прогресування ВПЛ-інфекції та ДЕШМ, так і за розвиток ІЦН та передчасних пологів. Саме тому, призначення прогестинів у вагітних з ДЕШМ за відповідних клінічних показань сприяє зменшенню ризику передчасних пологів.

Подяки: автори статті вдячні колективу КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за сприяння проведення дослідження, а також співробітникам кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я за сприяння проведенню клінічних та лабораторних досліджень на їхній базі.

Заява про інтереси: жоден з авторів не мав конфлікту інтересів при проведенні дослідження та опублікуванні його результатів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. (2017, Jun 6). Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 (6): CD008991. doi: 10.1002/14651858.CD008991.pub3. PMID: 28586127; PMCID: PMC6481522
2. Shunko, Y., Sirenko, O., Лакша, O., Starenka, S., & Baranovska, O. (2017). Risk factors associated with perinatal pathology in preterm infants with gestational age 34 0/7–36 6/7 weeks. *Perinatologija I Pediatria.* <https://doi.org/10.15574/pp.2017.71.65>
3. Born too soon: decade of action on preterm birth ISBN 978-92-4-007389-0, WHO 2023
4. Dugas C, Slane VH. Miscarriage. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992/>
5. Does mode of delivery impact the course of cervical dysplasia in pregnancy? A review of 219 cases. Bracic T, Reich O, Taumberger N, Tamussino K, Trutnovsky G. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;274:13–18.
6. Brown R, Gagnon R, Delisle M-F. No. 373-cervical insufficiency and cervical cerclage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41:233–47.
7. ACOG. (2014, Feb). Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 123; 2 (1): 372–379. doi:10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc. PMID: 24451674
8. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5. 371(9606):75-84.
9. Bender-Atik, R., Christiansen, O. B., Elson, J., Kolte, A. M., Lewis, S., Middeldorp, S., Mcheik, S., Peramo, B., Quenby, S., Nielsen, H. S., Van Der Hoorn, M., Vermeulen, N., & Goddijn, M. (2022). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Human Reproduction Open*, 2023(1). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002>
10. Rasmak Roepke, E., Matthiesen, L., Rylance, R. & Christiansen, O. B. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 96, 1365–1372 (2017)
11. Amabebe, E., Ogidi, H., & Anumba, D. O. (2022). Matrix metalloproteinase-induced cervical extracellular matrix remodelling in pregnancy and cervical cancer. *Reproduction & Fertility*, 3(3), R177–R191. <https://doi.org/10.1530/RAF-22-0015>
12. Quintero-Fabián S, Arreola R, Becerril-Villanueva E, Torres-Romero JC, Arana-Argáez V, Lara-Riegos J, Ramírez-Camacho MA, Alvarez-Sánchez ME. 2019 Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Frontiers in Oncology* 9:1370. (10.3389/fonc.2019.01370)
13. Mitra, A., MacIntyre, D. A., Marchesi, J. R., Lee, Y. S., Bennett, P. R., & Kyrgiou, M. (2016). The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?. *Microbiome*, 4(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0203-0>

14. Sun, M., Geng, H., Bai, J., Feng, J., Xu, N., Liu, Y., Li, X., & Liu, G. (2022). Characterization of cervical canal and vaginal bacteria in pregnant women with cervical incompetence. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.986326>
15. Oleshko, V. (2018). Modern view on the problem of optimization of therapy in pregnant women with functional cervical insufficiency. *Вісник Вінницького Національного Медичного Університету*, 22(1), 173–177. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(1\)-33](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-33)
16. Mitra, S., Lami, M. S., Ghosh, A., Das, R., Tallei, T. E., Fatimawali, Islam, F., Dhama, K., Begum, M. Y., Aldahish, A., Chidambaram, K., & Emran, T. B. (2022). Hormonal Therapy for Gynecological Cancers: How Far Has Science Progressed toward Clinical Applications?. *Cancers*, 14(3), 759. <https://doi.org/10.3390/cancers14030759>
17. Stuebs, F.A., Mergel, F., Koch, M.C. et al. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3: development during pregnancy and postpartum. *ArchGynecolObstet* 307, 1567–1572 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06815-7>
18. Grimm D, Lang I, Prieske K, Jaeger A, Müller V, Kuerti S et al (2020) Course of cervical intraepithelial neoplasia diagnosed during pregnancy. *ArchGynecolObstet* 301(6):1503–1512
19. Tripathy, S., Nallasamy, S., & Mahendroo, M. (2022). Progesterone and its receptor signaling in cervical remodeling: Mechanisms of physiological actions and therapeutic implications. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 223, 106137. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2022.106137>
20. Gardella, B., Pasquali, M. F., La Verde, M., Cianci, S., Torella, M., & Dominoni, M. (2022). The Complex Interplay between Vaginal Microbiota, HPV Infection, and Immunological Microenvironment in Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Literature Review. *International journal of molecular sciences*, 23(13), 7174. <https://doi.org/10.3390/ijms23137174>
21. Tantengco, O. a. G., & Menon, R. (2022). Breaking down the barrier: The role of cervical infection and inflammation in preterm birth. *Frontiers in Global Women S Health*, 2. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.777643>
22. Niyibizi, J., Zanré, N., Mayrand, M. H., & Trottier, H. (2020). Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of infectious diseases*, 221(12), 1925–1937. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa054>
23. Zeber-Lubecka, N., Kulecka, M., Lindner, B., Krynicki, R., Paziewska, A., Nowakowski, A., Bidzinski, M., & Ostrowski, J. (2022). Increased diversity of a cervical microbiome associates with cervical cancer. *Frontiers in oncology*, 12, 1005537. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1005537>
24. Brown, R. G., Chan, D., Terzidou, V., Lee, Y. S., Smith, A., Marchesi, J. R., MacIntyre, D. A., & Bennett, P. R. (2019). Prospective observational study of vaginal microbiota pre- and post-rescue cervical cerclage. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 126(7), 916–925. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15600>
25. Sun, M., Geng, H., Bai, J., Feng, J., Xu, N., Liu, Y., Liu, X., & Liu, G. (2022). Characterization of cervical canal and vaginal bacteria in pregnant women with cervical incompetence. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.986326>

SUMMARY

PATHOGENETIC MECHANISMS OF MISSING PREGNANCY IN WOMEN WITH CERVICAL EPITHELIAL DYSPLASIA

VOROBAY L.I., SERGIENKO A. O., SHATOKHINA V. V.

*Miscariasis remains one of the most important problems of modern obstetrics, especially in women with cervical epithelial dysplasia. The aim of the study was to establish the pathogenetic mechanisms, the frequency of complications and the features of the course of pregnancy and childbirth in women with cervical epithelial dysplasia. **Materials and methods.** The study involved 48 pregnant women with cervical epithelial dysplasia (the main group) and 25 healthy pregnant women without such pathology (the control group). Cytological, colpocytological studies, molecular genetic diagnostics of HPV by PCR, microbiome studies by cultural microbiological methods, and hormonal studies. **Results.** In case of cervical dysplasia in pregnant women, changes in the vaginal microbiome with a prevalence of opportunistic and pathogenic flora occurred with a statistically higher frequency, and hormonal imbalance towards estrogenization was also observed. The course of pregnancy in women with cervical dysplasia was complicated by isthmio-cervical insufficiency (6.3%), miscarriages in the second trimester (4.2%), the threat of premature birth (20.8%), premature birth itself (6.3%), antepartum rupture of the membranes (22.9%), chorioamnionitis (6.3%) and low birth weight (4.2%). **Conclusions.** The results of the study indicate that untreated cervical dysplasia is a significant risk factor for miscarriage, and timely correction of the identified hormonal imbalance and treatment of vaginal infections can reduce the incidence of miscarriage and progression of cervical dysplasia.*

Keywords: miscarriage, cervical dysplasia, preterm birth, pregnancy complications, vaginal microbiome, hormones

Надійшла 30.10.2025.

Прийнята до друку 26.11.2025.

Опубліковано 29.12.2025.