

Інтегрована оцінка цитологічної картини та мікробіому піхви у вагітних із дисплазією епітелію шийки матки

Л. І. Воробей, А. О. Сергієнко

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Питання дисплазії епітелію шийки матки (ДЕШМ) при вагітності не втрачає актуальності й потребує вдосконалення і стандартизації методів скринінгу, діагностики та ведення таких жінок.

Мета дослідження: встановити особливості цитологічної картини та мікробіоценозу піхви у вагітних із ДЕШМ.

Матеріали та методи. Основну групу становили 95 вагітних із ДЕШМ, контрольну – 80 жінок без ДЕШМ. Наявність або відсутність ДЕШМ діагностували за допомогою простої та розширеної кольпоскопії, а також результатів цитологічного дослідження. Дані кольпоскопії оцінювали за класифікацією Ріо-де-Жанейро. Цитологічне дослідження оцінювали за класифікаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (слабкий, помірний та тяжкий ступені), the Bethesda System (TBS), Папаніколау, Richart. Мікробіологічні дослідження здійснювали за методиками, що використовуються для виділення та ідентифікації мікроорганізмів. Кольпоцитологічне дослідження проводили шляхом цитологічного оцінювання матеріалу з бічної стінки піхви, що був зафіксований в суміші Нікіфорова та пофарбований поліхромним методом за Папаніколау, з урахуванням еозинофільного й каріопікнотичного індексів. Визначення інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ) виконували методом полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу (real time).

Результати. У вагітних із ДЕШМ, згідно з даними цитологічних і кольпоскопічних досліджень, переважає легкий ступінь дисплазії – первікальна інтраепітеліальна неоплазія I (cervical intraepithelial neoplasia – CIN 1), що діагностовано у 73,7% жінок (LSIL / CIN 1); помірна (HSIL / CIN 2) та тяжка (HSIL / CIN 3) дисплазія спостерігається значно рідше – у 22,1% та 4,2% відповідно (LSIL та HSIL – Low- та High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion відповідно). У всіх вагітних із ДЕШМ виявляються високоонкогенні штами ВПЛ, найпоширенішими з яких є 16, 39 та 45 штами. У вагітних із ДЕШМ спостерігається зниження кількості типової грампозитивної паличкової флори та збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів, як-от епідермального стафілокока (*Epidermal Staphylococcus*), кишкової палички (*Escherichia coli*), ентерокока (*Enterococcus* spp.), клебсієли (*Klebsiella* spp.), гарднерели (*Gardnerella vaginalis*) та грибів *Candida* spp. Кольпоцитологічне дослідження демонструє у жінок із ДЕШМ переважання прекокрніфікаційних і корніфікаційних (естрогенних) типів при високих значеннях еозинофільних та каріопікнотичних індексів (понад 10, а в разі тяжкої дисплазії – більше ніж 50), що вказує на загрозу переривання вагітності. Перебіг вагітності у жінок із ДЕШМ частіше ускладнюється такими станами, як істміко-цервікальна недостатність (7,3%), викиднями у II триместрі (2,1%), загрозою передчасних пологів (22,1%). Передчасні пологи відбуваються у 4,2% жінок, допологовий розрив плодових оболонок – у 23,1%, хоріоамніоніт – у 3,1%; 9,5% дітей народжуються в стані асфіксії, 4,2% – з низькою вагою. Загалом перинатальні ускладнення відзначені у 28 (29,4%) пацієнток із ДЕШМ проти 8 (10,0%) жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Висновки. Жінки з ДЕШМ потребують поетапного мікробіологічного, ендокринологічного, цитологічного, кольпоскопічного і кольпоцитологічного обстеження та (за його результатами) відповідної корекції виявлених змін. Висока частота перинатальних ускладнень при ДЕШМ потребує розробки комплексу профілактичних заходів.

Ключові слова: дисплазія епітелію шийки матки, вагітність, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, цитологія, кольпоскопія, мікробіом піхви, передчасні пологи.

Integrated assessment of cytological pattern and vaginal microbiome in pregnant women with cervical epithelial dysplasia

L. I. Vorobey, A. O. Sergiienko

The issue of cervical epithelial dysplasia (CED) during pregnancy does not lose its relevance and requires improvement and standardization of screening, diagnostic and management methods for such women.

The objective: to establish the features of the cytological picture and vaginal microbiocenosis in pregnant women with CED.

Materials and methods. The main group consisted of 95 pregnant women with CED, the control group – 80 women without CED. The presence or absence of CED was diagnosed using simple and extended colposcopy, as well as the results of cytological examination. Colposcopy data were assessed according to the Rio de Janeiro classification. Cytological examination was assessed according to classifications of the World Health Organization (mild, moderate and severe degrees), TBS (The Bethesda System), Papanicolaou, Richart. Microbiological studies were performed using the methods used for the isolation and identification of microorganisms. Colpocytological examination was performed by cytological assessment of the material from the lateral wall of the vagina, which was fixed in Nikiforov's mixture and stained by the polychrome method according to Papanicolaou, taking into account the eosinophilic and karyopyknotic indices. Human papillomavirus (HPV) infection was determined by polymerase chain reaction with real-time detection of results.

Results. In pregnant women with CED, according to cytological and colposcopic studies, mild dysplasia prevails – cervical intraepithelial neoplasia I (CIN 1) was diagnosed in 73.7% of women (LSIL / CIN 1); moderate (CIN 2 / HSIL) and severe (CIN 3 / HSIL) dysplasia are observed much less often – in 22.1% and 4.2%, respectively (LSIL та HSIL – Low- та High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion respectively). In all pregnant women with CED, highly oncogenic HPV strains are detected, the most common of which are 16, 39 and 45 strains. Pregnant women with CED have a decreased number of typical gram-positive rod flora and an increase in opportunistic microorganisms, such as *Epidermal Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Gardnerella vaginalis*, and fungi of the *Candida* spp. Colpocytological examination demonstrates in women with CED the predominance of precornification and cornification (estrogenic) types with high values of eosinophilic and karyopyknotic indices (more than 10, and in severe dysplasia – more than 50), which indicates the threat of pregnancy termination. The course of pregnancy in women with CED is more often complicated by such conditions as cervical insufficiency (7.3%), miscarriages in the II trimester (2.1%), and the threat of premature birth (22.1%). Preterm birth occurs in 4.2% of women, preterm rupture of the membranes – in 23.1%, chorioamnionitis – in 3.1%; 9.5% of children are born in a state of asphyxia, 4.2% – with low birth weight. In general, perinatal complications were found in 28 (29.4%) patients with CED versus 8 (10.0%) women in the control group ($p < 0.05$).

Conclusions. Women with CED require a phased microbiological, endocrinological, cytological, colposcopic and colpocytological examination and, based on its results, appropriate correction of the detected changes. The high frequency of perinatal complications by CED requires the development of a complex of preventive measures.

Keywords: cervical epithelial dysplasia, pregnancy, cervical intraepithelial neoplasia, cytology, colposcopy, vaginal microbiome, premature birth.

Дисплазія епітелію шийки матки (ДЕПШМ), або внутрішньоепітеліальна неоплазія шийки матки (cervical intraepithelial neoplasia – CIN), передусім розглядається як попередник раку шийки матки. Проте окремо стоїть питання вагітності при ДЕПШМ, як особлива група щодо діагностики та лікування цієї патології, так і щодо підвищеного ризику невиношування вагітності, оскільки структурні зміни шийки матки при дисплазії, гормональний дисбаланс і супутні інфекції можуть призводити до істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) та невиношування [1, 2].

Згідно з нещодавнім дослідженням, стандартизований за віком рівень захворюваності на рак шийки матки (РШМ) у світі становить 13,1 на 100 000 жінок, а стандартизований за віком рівень смертності – 6,9 на 100 000 жінок [3]. У тому ж дослідженні РШМ був визнаний четвертим за поширеністю видом раку серед жінок у світі після раку молочної залози, колоректального раку та раку легень. Щороку реєструється близько 660 000 нових випадків захворювання та 350 000 смертей, що демонструє тенденцію до поступового зростання та уражує молоде населення, особливо в країнах, що розвиваються [4].

РШМ розвивається з уражень-попередників (CIN), до яких схильна персистуюча інфекція вірусу папіломи людини (ВПЛ) – поширеного збудника, що передається статевим шляхом. Було виявлено понад 200 видів ВПЛ, причому 13 штамів високого ризику визнані канцерогенними. Серед них ВПЛ-16 та ВПЛ-18 відповідають приблизно за 70% випадків РШМ, з вищою поширеністю у жінок із вірусом імунодефіциту людини [5]. Глобальна поширеність ВПЛ становить 11,7%, з найвищою поширеністю в Африці, Східній Європі та Карибському басейні [6].

Гістологічна класифікація, відома як CIN, являє собою 3-рівневу класифікацію CIN, що відповідає кількості шарів епітеліальних клітин, уражених атипічними клітинами [7]. Класифікація CIN замінює термінологію дисплазії: CIN 1 відповідає легкій дисплазії, CIN 2 – помірній та CIN 3 – тяжкій дисплазії. За модифікованою системою цитологічної класифікації Бетесди атипівні плоскоклетинні клітини поділяють на 2 категорії: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significan-

ce (ASC-US) та Atypical Squamous Cells – Cannot Exclude HSIL (ASC-H), тобто випадки, при яких не можна виключити наявність плоскоклетинного інтраепітеліального ураження високого ступеня (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion – HSIL) [8].

Тріадне тестування включає цитологію (метод Папаніколау або рідинна цитологія), візуальний огляд із використанням оцтової кислоти в поєднанні з кольпоскопією, тестування на дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) ВПЛ або комбінацію цих методів, рекомендованих у клінічних умовах [9, 10].

У квітні 2020 р. Американське товариство кольпоскопії та патології шийки матки (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – ASCCP) опублікувало рекомендації щодо ведення пацієнтів із патологічними результатами скринінгових тестів на РШМ та передвісниками раку за 2019 р., що базуються на ризиках [11]. Однією з ключових змін в оновлених рекомендаціях щодо ведення пацієнтів є те, що ризик розвитку CIN 3 або вище у пацієнтки, який оцінюється за поточними результатами аналізів та її історією хвороби (включно з будь-якими невідомими факторами), став критичним критерієм для розробки рекомендацій щодо кольпоскопії, лікування або спостереження.

Крім того, у пацієнок із дисплазією спостерігається суттєвий вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, зокрема щодо психосоціальних наслідків (депресія, тривога), проблем сексуального здоров'я / фертильності, ризику подальших захворювань, а також погіршення загального стану та самопочуття [12]. Відмінностей між жінками з різним ступенем дисплазії або між тими, хто отримував чи не отримував лікування, не виявлено. Це свідчить про те, що якість життя є важливим фактором для жінок із діагнозом CIN, незалежно від особливостей діагнозу чи лікування [13].

У разі раку шийки матки зміни у складі та різноманітності мікробіоти репродуктивного тракту можуть впливати на персистенцію інфекції ВПЛ та прогресування передракових уражень (N. Brusselaers, S. Shrestha et al.) [30]. У літературі прямо зазначено, що відсутність *Lactobacillus* може сприяти розвитку РШМ. Вагінальна мікробіота, в якій домінують лактобактерії, посилює захисну функцію, покращує місцеву

імунну відповідь і знижує ризик прогресування інфекції ВПЛ [14]. Однак інші мікробні чинники, окрім *Lactobacillus*, також відіграють певну роль у виникненні та прогресуванні РПМ, але дослідження цих мікроорганізмів відносно обмежені [15].

Певні види мікробів можуть підвищувати ризик розвитку РПМ через продукування канцерогенних речовин, індукцію хронічного запалення та потенційні ефекти імунomodуляції [16].

Бактеріальний вагіноз характеризується дисбалансом вагінального мікробіому та характерною біоплівкою, що утворюється на вагінальному епітелії, яка ініціюється та домінується бактеріями *Gardnerella*, створюючи анаеробне середовище, сприятливе для колонізації інших анаеробних бактерій [17]. Ці бактерії взаємодіють синергічно, посилюючи дисбактеріоз і послаблюючи слизовий бар'єр. Їхній сукупний вплив сприяє хронічному запаленню, підвищує сприйнятливості до інфекцій, як-от ВПЛ, та може спричиняти прогресування уражень шийки матки.

ВПЛ, що є найпоширенішою етіологією РПМ, уражає переважно молодих жінок дітородного віку, а, отже, і вагітних. Важливо знати, як прогресує ДЕШМ у вагітних пацієнток, оскільки ведення вагітних та невагітних відрізняється (враховуючи безпеку як матері, так і дитини під час вагітності) [18].

РПМ – друге за частотою діагностоване злоякісне захворювання під час вагітності після раку молочної залози, з оцінювальною частотою від 0,1 до 12 випадків на 10 000 вагітностей [19] – демонструє стабільне зростання захворюваності протягом останніх 20 років. ДЕШМ (попередник РПМ) зустрічається в 10 разів частіше, ніж сам РПМ, досягаючи піка поширеності серед жінок віком 20–34 роки [20]. Таке зростання захворюваності, ймовірно, пов'язане з інтеграцією скринінгу РПМ в пренатальний період, а також із тим, що пік виявлення внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки збігається з дітородним віком.

Багато досліджень демонструють, що темпи прогресування цих уражень дуже повільні протягом вагітності; відомі випадки післяпологової регресії цих уражень [21, 22]. Таким чином, у більшості пацієнток лікування може бути безпечно проведено в післяпологовому періоді, тоді як під час вагітності вони перебувають під наглядом у пренатальному періоді. Однак пацієнтки із CIN високого ступеня мають вищий ризик розвитку інвазивного раку і тому потребують ретельного спостереження. Існують дискусії щодо впливу способу пологів на перебіг ДЕШМ. Хоча деякі дослідження підтверджували перевагу вагінальних пологів над кесаревими розтинами, інші не виявили жодної різниці між ними у визначенні наслідків диспластичних уражень.

Доведено, що вагітні з ДЕШМ мають підвищений ризик розвитку викиднів у I–II триместрі, передчасних пологів, допологового розриву плодових оболонок [2].

Наявність CIN 3 в анамнезі асоціюється з несприятливими наслідками вагітності (передчасні пологи, включно зі спонтанними або ятрогенними; наслідками, пов'язаними з інфекцією, зокрема хоріоамніонітом та сепсисом у немовлят; ранньою неонатальною смертю). Несприятливі наслідки вагітності серед жінок із діа-

гнозом CIN 3 можна мінімізувати шляхом удосконалення методів лікування [23].

Ексцизійні процедури при CIN можуть збільшити ризик передчасних пологів. Невідомо, чи пов'язаний цей підвищений ризик із самою процедурою ексцизії, з основною CIN чи з вторинними факторами ризику, асоційованими як із передчасними пологами, так і з CIN [24].

Результати дослідження засвідчують, що персистуюча інфекція ВПЛ-16/18 має зв'язок із підвищеним ризиком передчасних пологів, незалежно від лікування шийки матки [25]. Хоча деякі автори вважають, що ДЕШМ не була пов'язана з ускладненнями [26].

Зовнішні фактори, як-от вагінальний мікробіом, гормональний баланс та інші індивідуальні особливості, можуть впливати на перебіг ДЕШМ і на функціональну спроможність шийки матки в контексті невиношування вагітності [27].

Отже, питання ДЕШМ під час вагітності не втрачає своєї актуальності й потребує вдосконалення і стандартизації методів скринінгу, діагностики та ведення таких жінок як із метою запобігання РПМ, так і для прогнозування та профілактики ускладнень і наслідків вагітності цих пацієнток.

Мета дослідження: встановити особливості цитологічної картини та мікробіоценозу піхви у вагітних із ДЕШМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» було проведено дослідження із залученням 175 вагітних. Основну групу становили 95 вагітних із ДЕШМ, контрольну групу – 80 жінок без ДЕШМ. Обстеження включало загальноклінічні методи дослідження згідно з наказом МОЗ України від 9 серпня 2022 р. № 1437 «Про затвердження стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність». Обстеження проведено в 14–16 тиж. вагітності. Пацієнток із тяжкою супутньою акушерсько-гінекологічною або екстрагенітальною патологією не включали в дослідження. Наявність або відсутність ДЕШМ діагностували за допомогою простої та розширеної кольпоскопії, а також результатів цитологічного дослідження.

Дані кольпоскопії оцінювали за міжнародною класифікацією Ріо-де-Жанейро (2011), де вказували нормальну та атипову зони трансформації, нижню мозаїку, нижню пунктацію, а також атипову патологію – грубу мозаїку і грубу пунктацію. Крім того, ступінь диспластичних уражень діагностували за допомогою класифікації Берка.

Під час кольпоскопічного дослідження оцінювали стан епітелію, розмір ураженої ділянки, рельєф поверхні шийки матки, де враховували край і піднесеність патологічної зони, а також час побіління та зникнення ацетобільності. Проста та розширена кольпоскопія включала огляд і оцінювання стану піхвової частини шийки матки з використанням тестів для визначення реакції тканини у відповідь на обробку розчином 3% оцтової кислоти.

Цитологічне дослідження оцінювали за класифіка-

ціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (слабкий, помірний та тяжкий ступені), the Bethesda System (TBS), Папаніколау, Richart.

Матеріал для цитологічного дослідження брали прищільно через певний час після закінчення впливу 3% розчину оцтової кислоти. Місця диспластичних уражень замальовували графічно, вказуючи зону за принципом циферблата. У разі виявлення тяжкого ступеня дисплазії, враховуючи критерії Берка, а також високі значення індексу дискаріозу, проводили прищільну біопсію.

Визначення інфікування ВПЛ виконували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів у режимі реального часу (real time). Проведено комплексне генотипування ДНК 28 типів у напівкількісному форматі, методом real time ПЛР. Матеріал дослідження – зішкріб епітелію шийки матки. Визначали 19 високоонкогенних типів: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51–53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82 і 9 низькоонкогенних: 6, 11, 40, 42–44, 54, 61, 70. Інтерпретація результатів: + – низький рівень вірусного навантаження, ++ – проміжний рівень вірусного навантаження, +++ – високий рівень вірусного навантаження. Дослідження проведено в медичній лабораторії «ДІЛА» з використанням тест-системи “Anyplex II HPV HR Detection” (Seegene, Сеул, Південна Корея).

Мікробіологічні дослідження проводили за методами, що використовуються для виділення та ідентифікації мікроорганізмів. З метою дослідження анаеробної флори матеріал доставляли в лабораторію протягом 1 год після забору в поживному середовищі, що складалося з 10% лізованої крові та 90% ізотонічного розчину NaCl. Одержаний матеріал засівали на кров'яний та жовтково-сольовий агар, глюкозний бульйон, тіогліколеве середовище, агар Сабуро, агар Ендо, середовище MRS для лактобацил (Becton Dickinson, США). Такий набір поживних середовищ забезпечував можливість виділення мікроорганізмів різних видів: стафілококів і стрептококів, ентерококів, коринебактерій, ентробактерій, патогенних грибів, анаеробної мікрофлори. Колонії розглядали під мікроскопом. Кількість виділеної флори оцінювали методом секторного висіву матеріалу на поживні середовища за Голдом із подальшим підрахуванням колоній.

Кольоцитологічне дослідження виконували шляхом цитологічного оцінювання матеріалу з бічної стінки піхви, що був зафіксований у суміші Нікіфорова та пофарбований поліхромним методом за Папаніколау. При цьому враховували міжнародні прийняті норми еозинофільного та каріопікнотичного індексів (норма – до 10, більше ніж 10 вказує на загрозу переривання вагітності гормонального генезу). Мікроскопічне дослідження виділень із піхви здійснювали за допомогою методу світлової мікроскопії мазка на предметному скельці, що був пофарбований за Папенгеймом.

Усі первинні дані оброблені статистичними методами, прийнятими в медицині, різницю в частках за групами оцінювали за допомогою кутового перетворення Фішера, рівень значущості $p < 0,05$. Статистичну обробку первинних даних здійснювали за допомогою стандартного пакета Microsoft Office Excel 2010 та про-

грамного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами цитології (класифікація TBS та Richart) вагітних розподіли таким чином:

- Negative Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM), тип I – 80 жінок (контрольна група);
- Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL), CIN 1, тип IIIa – 70 жінок основної групи, з них:
 - тип IIIa, поєднаний із запальним процесом – 17 жінок (24,3%);
 - тип IIIa без запального процесу – 53 жінки (75,7%);
- High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL), тип IIIb – 21 жінка основної групи, з них:
 - тип IIIb, поєднаний із запальним процесом – 8 жінок (38,1%);
 - тип IIIb без запального процесу – 13 жінок (61,9%);
- HSIL, тип IIIv – 4 жінки.

Отже, в основній групі переважну більшість становили жінки з легким ступенем ДЕШМ – 70 (73,7%) вагітних (рис. 1).

У вагітних контрольної групи під час простої кольпоскопії спостерігалася нормальна кольпоскопічна картина (ovuli Naboti, незакінчена зона трансформації, ектопія шийки матки).

У вагітних із ДЕШМ серед кольпоскопічних знахідок здебільшого наявні поля мозаїки (ніжна та груба мозаїка), а також папілярні зони (пунктація різного ступеня вираженості) (рис. 2).

Ніжна мозаїка була діагностована у 42 (60,0%) жінок із легкою ДЕШМ (рис. 2, 3), груба мозаїка – у 3 (14,3%) вагітних із ДЕШМ помірного ступеня та 2 (50,0%) вагітних із тяжкою ДЕШМ. Ніжна пунктація була виявлена у 17 (24,3%) вагітних із легкою ДЕШМ та в 1 (4,8%) вагітної з ДЕШМ помірного ступеня. Груба пунктація діагностована в 4 (19,0%) жінок із ДЕШМ помірного ступеня та у 2 (50,0%) пацієнток із тяжкою ДЕШМ. Змішані знахідки (груба мозаїка та груба пунктація) були виявлені у 2 (9,5%) вагітних із ДЕШМ помірного ступеня. Білі обідки та лейкоплакія не виявлені ні в контрольній, ні в основній групах вагітних.

При розширеній кольпоскопії за допомогою оцто-

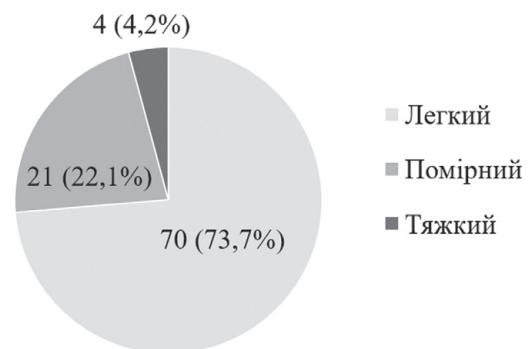


Рис. 1. Розподіл вагітних основної групи за ступенем ДЕШМ, n (%)

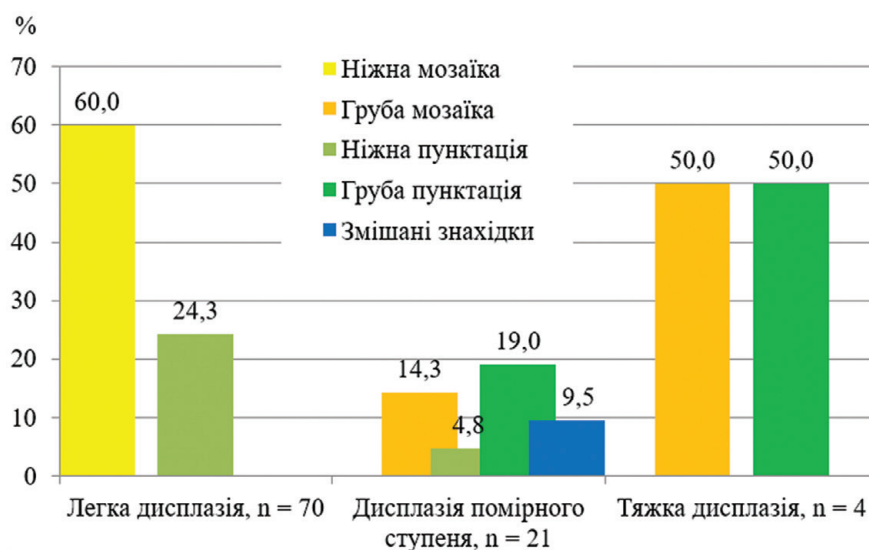


Рис. 2. Кольпоскопічні знахідки у вагітних відповідно до ступеня ДЕСМ

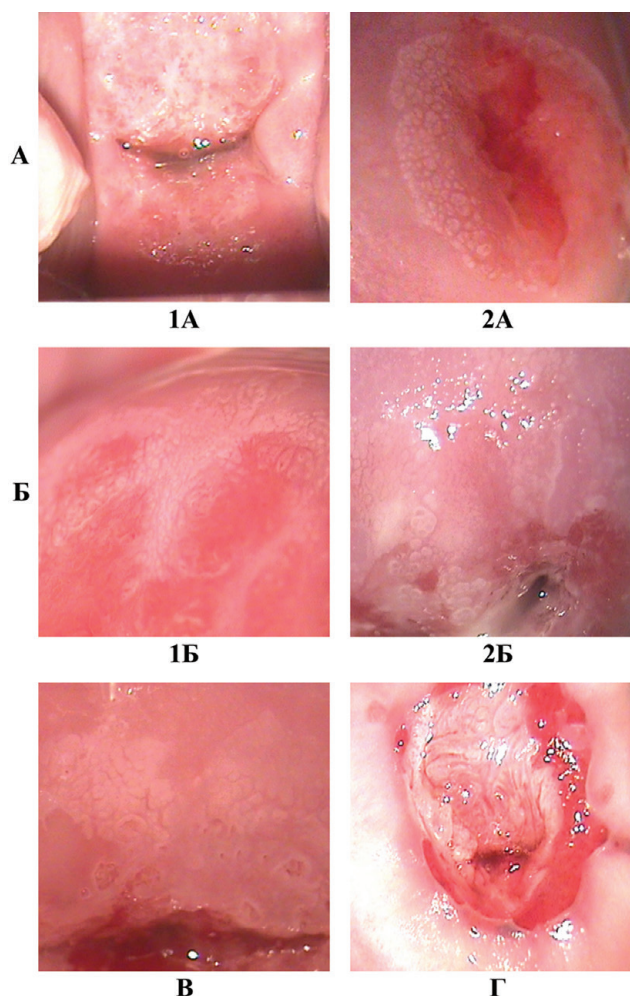


Рис. 3. Кольпоскопія у вагітних із ДЕСМ, $\times 12$: А – мономорфні поля дисплазії (ніжня мозаїка) метаблазованого епітелію. Повільне побіління після цитопроби й швидке зникнення. Тип 1 за Берком (1А – ніжня мозаїка в I–III зонах; 2А – ніжня мозаїка в I зоні); Б – поліморфні поля дисплазії (груба мозаїка) метаблазованого епітелію. Побіління середньої швидкості після цитопроби та середня швидкість зникання. Тип 2 за Берком (1Б – груба мозаїка в II зоні; 2Б – груба мозаїка в I зоні); В – груба мозаїка в I та II зонах. Швидке побіління після цитопроби й повільне зникнення. Тип 2 за Берком; Г – груба мозаїка в I зоні. Швидке побіління після цитопроби та повільне зникнення. Тип 3 за Берком

вої проби в контрольній групі всі жінки мали тип 1 за Берком: спостерігалася плоска поверхня з нечітким краєм, колір слабо виражений оцтово-білий, що повільно виникав, залишався на короткий час та швидко зникав. В основній групі переважав тип 2 у 83 (87,4%) пацієнток. Він спостерігався в усіх жінок із легкою дисплазією та у 13 (62,0%) вагітних із помірною дисплазією, що мали незапальний тип мазка: виявлено дещо припідняту поверхню з чітким краєм, колір помірно виражений оцтово-білий, що виникав і зникав із середньою швидкістю. Тип 3 відзначали 12 (12,6%) вагітних з основної групи: 8 (38,1%) з помірною дисплазією із запальним типом мазка та 4 (100,0%) жінки з тяжкою дисплазією (припіднята поверхня з гострим краєм, колір виражений оцтово-білий, що швидко виникав, залишався на довгий час та повільно зникав).

У всіх вагітних із ДЕШМ за методом ПЛР були виявлені різні високоонкогенні штами ВПЛ. Основну частку серед яких становили 16, 39 та 45 – у 61 (64,2%) жінки, меншу (18, 31, 35, 52, 58) – у 27 (28,4%) жінок, рідше (56 та інші типи) – у 7 (7,4%) жінок.

Для розуміння вагінального мікробіому вагітних усім жінкам було проведено мікробіологічне дослідження виділень із піхви.

У 93,7% вагітних контрольної групи за результатами бактеріологічного дослідження виділена сапрофітна мікрофлора (*microflora saprophytica*), що представлена *Lactobacillus* spp. – у 65 (81,2%) жінок, *Bifidobacterium* spp. – у 34 (42,5%) та *Streptococcus lactis* – у 41 (51,2%) вагітної (табл. 1).

Серед аеробів переважали *Staphylococcus saprophyticus* – у 9 (11,2%) жінок та *Streptococcus* spp. – у 20 (25,0%) вагітних. Кількісні показники цих бактерій становили 10^2 – 10^4 КУО/мл. У 12 (15,0%) жінок виявлено гриби *Candida* spp. (у концентрації 10^3 – 10^4 КУО/мл). Мікрофлора в контрольній групі виявлялася переважно в монокультури. У мікробні асоціації входили здебільшого два види мікроорганізмів, що вважаються сприятливими або умовно-патогенними для піхви.

У жінок основної групи під час бактеріоскопічного

дослідження виявлено зниження кількості типової грампозитивної паличкової флори, наявність рясної кокової флори та грамнегативних бактерій. Сапрофітна мікрофлора, представлена *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. та *Streptococcus lactis*, виявлена у 65 (68,4%) жінок. Серед аеробів переважали: *Staphylococcus epidermidis* у 35 (36,8%) пацієнток, *Escherichia coli* – у 15 (15,7%), *Enterococcus* spp. – у 10 (10,5%), *Klebsiella* spp. – в 11 (11,5%) у концентрації 10^4 – 10^5 КУО/мл. Крім того, виявлено *Gardnerella vaginalis* у 6 (6,3%) та гриби *Candida* spp. у 3 (3,1%) жінок у високих концентраціях (10^5 КУО/мл).

Разом із дослідженням мікробіому проведено гормональну кольпоцитологію. У контрольній групі переважав навікулярний тип – у 67 (83,7%) жінок (табл. 2).

В основній групі при легкій дисплазії переважає прекорніфікаційний тип – у 56 (80%) жінок, тоді як при помірній дисплазії він становить 7 (33,3%) жінок, при тяжкій – 1 (25,0%) жінка. У разі помірної та тяжкої дисплазії зростає частка корніфікаційного типу – 14 (66,7%) та 3 (75%) жінки відповідно, при легкій дисплазії – 14 (20,0%) вагітних. Цитолітичний тип виявлено лише в контрольній групі у 9 (11,3%) жінок.

Еозинофільний та каріопікнотичний індекси в контрольній групі були менше ніж 10, тоді як в основній групі у жінок із легкою та помірною дисплазією індекси сягали вище 10 у 76 (83,5%) вагітних, а в усіх вагітних із тяжкою дисплазією – індекси вище 50.

Отже, у вагітних основної групи переважають прекорніфікаційний та корніфікаційний (естрогенні) типи, що вказує на виражену загрозу переривання вагітності.

Подальше спостереження показало, що перебіг вагітності у жінок із ДЕШМ ускладнювався ІЦН – у 7 (7,3%) вагітних (табл. 3), викиднями у II триместрі – у 2 (2,1%), плацентарною недостатністю – у 19 (20,0%), загрозою передчасних пологів – у 21 (22,1%) вагітної. Пологи були передчасними у 6 (6,3%) жінок, допологовий розрив плодових оболонок відмічено у 22 (23,1%) жінок, слабкість пологової діяльності – у 5 (5,2%), хоріоамніоніт – у 3 (3,1%) жінок. Низька вага (< 2500 г) дитини при народженні зафіксована у 4 (4,2%) жінок,

Таблиця 1

Частота виявлення основних мікроорганізмів та їхня концентрація у вагітних жінок

Мікроорганізми	Основна група, n = 95, абс. ч. (%)	Концентрація (КУО/мл)	Контрольна група, n = 80, абс. ч. (%)	Концентрація (КУО/мл)
<i>Microflora saprophytica</i> :	65 (68,4) ¹	–	75 (93,7)	–
– <i>Lactobacillus</i> spp.	53 (55,8) ¹	10^2 – 10^4	65 (81,2)	10^2 – 10^4
– <i>Bifidobacterium</i> spp.	29 (30,5) ¹	10^2 – 10^4	34 (42,5)	10^2 – 10^4
– <i>Streptococcus lactis</i>	32 (33,6) ¹	10^2 – 10^4	41 (51,2)	10^2 – 10^4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	–	–	9 (11,2)	10^2 – 10^4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	35 (36,8)	10^4 – 10^5	–	–
<i>Streptococcus</i> spp.	–	–	20 (25,0)	10^2 – 10^4
<i>Escherichia coli</i>	15 (15,7)	10^4 – 10^5	–	–
<i>Enterococcus</i> spp.	10 (10,5)	10^4 – 10^5	–	–
<i>Klebsiella</i> spp.	11 (11,5)	10^4 – 10^5	–	–
<i>Gardnerella vaginalis</i>	6 (6,3)	10^5	–	–
<i>Candida</i> spp.	3 (3,1) ¹	10^5	12 (15,0)	10^3 – 10^4

Примітка: ¹ – показник статистично достовірно відрізняється відносно значення контрольної групи, p < 0,05.

Розподіл жінок у групах за типом кольпоцитології, абс. ч. (%)

Тип кольпоцитології	Основна група, n = 95				Контрольна група, n = 80
	Усього	Тяжка дисплазія, n = 4	Помірна дисплазія, n = 21	Легка дисплазія, n = 70	
Навікулярний	0	0	0	0	67 (83,7)
Цитолітичний	0	0	0	0	9 (11,3)
Прекорніфікаційний	64 (67,4) ¹	1 (25,0) ¹	7 (33,3) ^{1, 2}	56 (80,0) ¹	4 (5,0)
Корніфікаційний	31 (32,6)	3 (75,0) ³	14 (66,7) ²	14 (20,0)	0

Примітки: ¹ – показник достовірно відрізняється відносно значення контрольної групи, $p < 0,05$; ² – показник достовірно відрізняється відносно значення при помірній дисплазії, $p < 0,05$; ³ – показник достовірно відрізняється відносно значення при легкій дисплазії, $p < 0,05$.

асфіксія при народженні – у 9 (9,5%).

Загалом перинатальні ускладнення відзначені у 28 (29,4%) пацієнток при ДЕШМ проти 8 (10,0%) жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

У нашому дослідженні для діагностування ДЕШМ у вагітних і визначення ступеня тяжкості ми використовували результати цитологічного дослідження (тест Папаніколау), візуальний огляд з оцтовою кислотою у поєднанні з кольпоскопією, тестування на ДНК ВПЛ, що відповідає рекомендаціям ASCCP (2020 р.), згідно з якими ризик розвитку CIN 3 або вище у пацієнтки став критичним критерієм для розробки рекомендацій щодо кольпоскопії, лікування або спостереження [11]. Таке тріадне дослідження для використання в клінічній практиці рекомендують й інші автори [9, 10]. При цьому деякі дослідники наголошують на тому, що діагностика CIN та скринінг РПМ під час вагітності створює унікальні труднощі для цитологічної інтерпретації. Слід враховувати, що цитоморфологічні зміни, зумовлені вагітністю, можуть імітувати такі аномалії, як койлоцитоз, аденокарциному *in situ* та високодиференційовані плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження, що потенційно може призвести до неправильної діагностики [28].

У вагітних із ДЕШМ ми встановили зниження кількості типової грампозитивної паличкової флори та збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів, як-от епідермального стафілокока, кишкової палички, ентерокока, клебсієли, гарднерели та грибів *Candida spp.* Численні метааналізи продемонстрували тісний зв'язок між бактеріальним вагінозом (зменшенням кількості корисних видів *Lactobacillus* та збільшенням кількості різних анаеробних і факультативних бактерій) та РПМ з позитивною кореляцією з тяжкістю уражень шийки матки (ВПЛ, ДЕШМ та РПМ) [29]. Зміни у складі та різноманітності мікробіоти репродуктивного тракту можуть впливати на персистенцію інфекції ВПЛ та прогресування передракових уражень [30]. У літературі прямо зазначено, що відсутність *Lactobacillus* може сприяти РПМ [31]. Однак інші мікробні спільноти, окрім *Lactobacillus*, також відіграють певну роль у виникненні та прогресуванні РПМ, але дослідження цих мікроорганізмів відносно обмежені. Специфічні вагінальні мікроорганізми, як-от *Gardnerella*, *Prevotella*, *Sneathia* та *Streptococcus*, мають відносну чисельність, яка зростає з тяжкістю уражень шийки матки у пацієнток із ВПЛ-негативними, ВПЛ-позитивними, CIN та РПМ [32].

Таблиця 3

Перебіг та наслідки вагітності при ДЕШМ, абс. ч. (%)

Ускладнення	Основна група, n = 95	Контрольна група, n = 80
ІЦН	7 (7,3)	0
Викидні в II триместрі	2 (2,1)	0
Плацентарна недостатність	19 (20,0) ¹	2 (2,5)
Загроза передчасних пологів	21 (22,1) ¹	5 (6,2)
Передчасні пологи	6 (6,3) ¹	1 (1,3)
ДРПО	22 (23,1) ¹	6 (7,5)
Хоріоамніоніт	3 (3,1)	0
Низька вага при народженні	4 (4,2)	0
Асфіксія при народженні	9 (9,5) ¹	2 (2,5)

Примітки: ¹ – показник достовірно відрізняється відносно значення контрольної групи, $p < 0,05$; ДРПО – допологовий розрив плодових оболонок.

У цьому дослідженні показано, що перебіг вагітності у жінок із ДЕШМ частіше ускладнюється такими станами, як ІЦН (7,3%), викиднями у II триместрі (2,1%), загрозою передчасних пологів (22,1%). Передчасні пологи відбуваються у 4,2% жінок, допологовий розрив плодових оболонок – у 23,1%, хоріоамніоніт – у 3,1%; 9,5% дітей народжуються в стані асфіксії, 4,2% – з низькою вагою. На думку інших авторів, жінки з ІЦН мають вищий базовий ризик передчасних пологів. Екскізієне та абляційне лікування, вірогідно, ще збільшує цей ризик. Частота й тяжкість несприятливих наслідків зростають зі збільшенням глибини конуса й вищі при екскізії, ніж при абляції [33].

У всіх вагітних із ДЕШМ ми виявили високоонкогенні штами ВПЛ, найпоширеніші з яких 16, 39 та 45 штами. Дослідники [34] встановили, що персистуюча інфекція ВПЛ-16/18 пов'язана з підвищеним ризиком передчасних пологів. Незалежно від лікування шийки матки, цей ризик (за даними [25]) корелює з вірусним навантаженням.

Деякі автори зазначають, коли ДЕШМ визначали за допомогою біопсії або кольпоскопії, дисплазія не була пов'язана з ускладненнями вагітності [26].

ВИСНОВКИ

У вагітних із ДЕШМ, згідно з даними цитологічних і кольпоскопічних досліджень, переважає легкий ступінь дисплазії (LSIL / CIN 1), виявлений у 73,7% жінок, помірна (HSIL / CIN 2) та тяжка (HSIL / CIN 3)

дисплазія спостерігається значно рідше – у 22,1% та 4,2% випадках відповідно.

У всіх вагітних із ДЕШМ виявляються високоонкогенні штами ВПЛІ, найпоширеніші з яких 16, 39 та 45 штами.

У вагітних із ДЕШМ спостерігається зниження кількості типової грампозитивної паличкової флори та збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів, як-от епідермального стафілокока, кишкової палички, ентєрокока, клебсієли, гарднерели та грибів *Candida* spp.

Кольпоцитологічне дослідження демонструє у жінок із ДЕШМ переважання прекорніфікаційних та корніфікаційних (естрогенних) типів при високих значеннях еозинофільних і каріопікнотичних індексів (більше ніж 10, а при тяжкій дисплазії – понад 50), що вказує на загрозу переривання вагітності.

Перебіг вагітності у жінок із ДЕШМ частіше ускладнюється такими станами, як ПЦН (7,3%),

викиднями у II триместрі (2,1%), загрозою передчасних пологів (22,1%). Передчасні пологи відбуваються у 4,2% жінок, допологовий розрив плодових оболонок – у 23,1%, хоріоамніоніт – у 3,1%; 9,5% дітей народжуються в стані асфіксії, 4,2% – з низькою вагою. Загалом перинатальні ускладнення відзначені у 28 (29,4%) пацієнток при ДЕШМ проти 8 (10,0%) жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Жінки з ДЕШМ потребують поетапного мікробіологічного, ендокринологічного, цитологічного, кольпоскопічного і кольпоцитологічного обстеження та (за його результатами) відповідної корекції виявлених змін. Висока частота перинатальних ускладнень у разі ДЕШМ потребує розробки комплексу профілактичних заходів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Воробей Людмила Ігнатівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 954-48-63. E-mail: tanyakolom@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8969-228X

Сергієнко Анастасія Олегівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0009-0009-5159-3567

Information about the authors

Vorobey Ludmila I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 954-48-63. E-mail: tanyakolom@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8969-228X

Serhiienko Anastasiia O. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0009-0009-5159-3567

ПОСИЛАННЯ

- Amabebe E, Ogidi H, Anumba DO. Matrix metalloproteinase-induced cervical extracellular matrix remodelling in pregnancy and cervical cancer. *Reprod Fertil.* 2022;3(3):177-91. doi: 10.1530/RAF-22-0015.
- Mashry N. Prophylaxis of miscarriage for women with pathology of cervix in anamnesis. *Perinatol Reproduc-tol Res Pract.* 2023;2(4):14-22. doi: 10.52705/2788-6190-2022-04-2.
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de San-josé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):191-203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
- Saraiya M, Kwan A, Cooper CP. Primary HPV testing: U.S. women's awareness and acceptance of an emerging screening modality. *Prev Med.* 2018;108:111-4. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.12.007.
- Wolf J, Kist LF, Pereira SB, Quessada MA, Petek H, Pille A, et al. Human papillomavirus infection: Epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics. *Rev Med Virol.* 2024;34(3):e2537. doi: 10.1002/rmv.2537.
- Gu J, Fu CY, Ng BK, Liu LB, Lim-Tan SK, Lee CG. Enhancement of early cervical cancer diagnosis with epithelial layer analysis of fluorescence lifetime images. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125706. doi: 10.1371/journal.pone.0125706.
- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol.* 2017;61(4-5):359-72. doi: 10.1159/000477556.
- Torres-Ibarra L, Cuzick J, Lorincz AT, Spiegelman D, Lazzano-Ponce E, Franco EL, et al. Comparison of HPV-16 and HPV-18 genotyping and cytological testing as triage testing within human papillomavirus-based screening in Mexico. *JAMA Netw Open.* 2019;2(11):e1915781. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15781.
- Yang H, Hao Y, Niu M, Zheng J, Jia X, Zhang S, et al. Comparative study of triage strategies for women with atypical squamous cells of undetermined significance in the post-vaccine era. *Front Oncol.* 2024;14:1416116. doi: 10.3389/fonc.2024.1416116.
- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-31. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525.
- Klügel S, Lücke C, Mehren A, Malik E, Philippsen A, Schild-Suhren M, et al. Patients with cervical intraepithelial neoplasms show different states of health-related quality of life and different coping styles depending on the choice of therapy: findings from the CIN study. *Int J Womens Health.* 2019;11:511-7. doi: 10.2147/IJWH.S208257.
- Bruckner T, Dinkic C, Hoffmann J, Dornhöfer N, Seitz S, Sohn C, et al. Impact of a cervical dysplasia and its treatment on quality of life and sexual function. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):737-45. doi: 10.1007/s00404-018-4853-y.
- Huang R, Liu Z, Sun T, Zhu L. Cervicovaginal microbiome, high-risk HPV infection and cervical cancer: Mechanisms and therapeutic potential. *Microbiol Res.* 2024;287:127857. doi: 10.1016/j.micres.2024.127857.
- Peng Y, Tang Q, Wu S, Zhao C. Associations of Atopobium, Garderella, Megasphaera, Prevotella, Sneathia, and Streptococcus with human papillo-mavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):708. doi: 10.1186/s12879-025-10851-4.
- Zhou Z, Feng Y, Xie L, Ma S, Cai Z, Ma Y. Alterations in gut and genital microbiota associated with gynecological diseases: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024;22(1):13. doi: 10.1186/s12958-024-01184-z.
- Landlinger C, Tisakova L, Oberbauer V, Schwebs T, Muhammad A, Latka A, et al. Engineered phage endolysin eliminates gardnerella biofilm without damaging beneficial bacteria in bacterial vaginosis ex vivo. *Pathogens.* 2021;10(1):54. doi: 10.3390/pathogens10010054.
- Dasgupta S. The Fate of Cervical Dysplastic Lesions during Pregnancy and the Impact of the Delivery Mode: A review. *Cureus.* 2023;15(7):e42100. doi: 10.7759/cureus.42100.
- Makepeace LM, Spirtos AN, Nambiar A, Rodriguez AN, Duryea E, Spong CY, et al. 59 Prognosis of cervical cancer when diagnosed during pregnancy. *Gynecologic Oncology Reports.* 2023;48(1):30-1. doi: 10.1016/S2352-5789(23)00280-1.

20. Rueckert S, Oestreich K, Gallwas J, Kolben T, Ditsch N, Starrach T, et al. Cervical dysplasia during pregnancy-Effects on oncological and psychological outcome: A case control study. *EJGO*. 2018;39(3):399-403.
21. Stuebs FA, Mergel F, Koch MC, Dietl AK, Schulmeyer CE, Adler W, et al. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3: Development during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(5):1567-72. doi: 10.1007/s00404-022-06815-7.
22. Balan TA, Balan RA, Socolov D, Gheorghijă VR, Buțureanu TA, Păvăleanu I, et al. Pregnancy-related precancerous cervical lesions: Pathogenesis, diagnosis, evolution, and impact upon gestation and fertility. *J Clin Med*. 2024;13(22):6718. doi: 10.3390/jcm13226718.
23. He W, Sparén P, Fang F, Sengpiel V, Strander B, Czene K. Pregnancy outcomes in women with a prior cervical intraepithelial neoplasia grade 3 diagnosis: a nationwide population-based cohort study with sibling comparison design. *Ann Intern Med*. 2022;175(2):210-8. doi: 10.7326/M21-2793.
24. Loopik DL, van Drongelen J, Bekkers RLM, Voorham QJM, Melchers WJG, Massuger LFAG, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: A Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes. *PLoS Med*. 2021;18(6):e1003665. doi: 10.1371/journal.pmed.1003665.
25. Khayargoli P, Mayrand M-H, Niyibizi J, Audibert F, Laporte L, Lacaille J, et al. Association between Human Papillomavirus 16 Viral Load in Pregnancy and Preterm Birth. *Viruses*. 2024;16(2):298. doi: 10.3390/v16020298.
26. Lantsman T, Seagle BL, Yang J, Margul DJ, Thorne-Spencer J, Miller ES, et al. Association between cervical dysplasia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol*. 2020;37(9):947-54. doi: 10.1055/s-0039-1692183.
27. Mitra A, MacIntyre DA, Ntirtsos G, Smith A, Tsilidis KK, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nat Commun*. 2020;11(1):1999. doi: 10.1038/s41467-020-15856-y.
28. Kim JY, Shim JY. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cytology in pregnancy. *J Pathol Transl Med*. 2024;58(6):283-90. doi: 10.4132/jptm.2024.10.17.
29. Maarsingh JD, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Immunometabolic and potential tumor-promoting changes in 3D cervical cell models infected with bacterial vaginosis-associated bacteria. *Commun Biol*. 2022;5(1):725. doi: 10.1038/s42003-022-03681-6.
30. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1):9-18.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.
31. Kwasniewski W, Wolun-Cholewa M, Kotarski J, Warchol W, Kuzma D, Kwasniewska A, et al. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncol Lett*. 2018;16(6):7035-47. doi: 10.3892/ol.2018.9509.
32. Martins BCT, Guimarães RA, Alves RRF, Saddi VA. Bacterial vaginosis and cervical human papillomavirus infection in young and adult women: a systematic review and meta-analysis. *Rev Saude Publica*. 2023;56:113. doi: 10.11606/s1518-8787.2022056004412.
33. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskeva M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD012847. doi: 10.1002/14651858.CD012847.
34. Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, Laporte L, et al. Association between human papillomavirus infection among pregnant women and preterm birth. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2125308. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.25308.

Стаття надійшла до редакції 29.07.2025. – Дата першого рішення 04.08.2025. – Стаття подана до друку 10.09.2025