

ЗНАЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ I СТЕПЕНИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

©И.Н. КОНОНОВА^{1,2}, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА¹, Т.Н. БЕБНЕВА^{3,4}, Е.Н. КАРЕВА^{1,5}, Н.А. ШМАКОВА⁶

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования», Екатеринбург, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ООО МЦ «Ангио Лайн», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Высокая частота (25–32%) цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени (Cervical intraepithelial neoplasia I, CIN I) у женщин во время беременности, способствующей развитию осложнений гестационного периода и оказывающей негативное влияние на развитие плода и новорожденного, актуализировала поиск новых безопасных способов лечения CIN I для профилактики осложнений периода гестации и улучшения перинатальных исходов.

Цель исследования.

Изучить клиническую эффективность противовирусного препарата Панавир при лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий I степени, ассоциированных с вирусом папилломы человека, у женщин во время беременности.

Материал и методы.

Проведен сравнительный анализ результатов лечения 50 беременных с CIN I, ассоциированной с вирусом папилломы человека. В 1-ю группу включены 25 пациенток, получивших препарат Панавир по 1 свече 1 раз в день интравагинально в течение 10 дней, 25 беременным 2-й группы согласно протоколу лечение CIN I не назначалось.

Результаты.

Установлено, что у 82% пациенток с CIN I беременность сопровождалась дезадаптацией вагинальной экосистемы при активном участии анаэробной микрофлоры. Включение в лечение CIN I Панавира способствует элиминации вируса папилломы человека у 68% беременных, переходу CIN I в стадию метаплазии с ускорением репаративных процессов на шейке матки в 80% случаев, профилактике акушерской патологии и улучшению перинатальных исходов.

Выводы.

Полученные результаты позволяют рекомендовать Панавир для лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий I степени, ассоциированных с вирусом папилломы человека, у женщин во время беременности с целью улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, беременность, Панавир.

THE VALUE OF LOCAL ANTIVIRAL THERAPY FOR HPV-ASSOCIATED GRADE I CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS DURING PREGNANCY

©I.N. KONONOVA^{1,2}, YU.E. DOBROKHOTOVA², T.N. BEBNEVA^{3,4}, E.N. KAREVA^{1,5}, N.A. SHMAKOVA⁶

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Interregional Center for Continuing Professional Education, Yekaterinburg, Russia;

³Medical Institute of the Russian State University of People, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁵First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia,

⁶Medical Center «Angio Line», Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Background.

The high incidence of CIN I during pregnancy (25–32%), contributing to the development of complications of the gestational period, having a negative impact on the development of the fetus and newborn, has actualized the search for new safe methods of treating CIN I to prevent complications of the gestational period and improve perinatal outcomes.

Objective.

To study the clinical efficacy of the antiviral drug PANA VIR in the treatment of HPV-associated grade I cervical intraepithelial neoplasias during pregnancy.

Material and methods.

A comparative analysis of the results of treatment of 50 pregnant women with HPV-associated CIN I was carried out. The 1st group included 25 patients who received Panavir 1 suppository once a day No. 10 intravaginally, 25 pregnant women of the 2nd group were not prescribed CIN I treatment according to the Protocol.

Results.

It was found that in 82% of patients with CIN I pregnancy was accompanied by maladjustment of the vaginal ecosystem with the active participation of anaerobic microflora. The inclusion of Panavir in the treatment of CIN I promotes the elimination of the human papillomavirus in 68% of pregnant women, the transition of CIN I to the metaplasia stage with acceleration of reparative processes on the cervix in 80% of cases, the prevention of obstetric pathology and perinatal outcomes.

Conclusions.

The results obtained allow Panavir to be recommended for the treatment of HPV-associated CIN I in pregnancy to improve perinatal outcomes.

Keywords: HPV, cervical intraepithelial neoplasia, pregnancy, Panavir.

Рак шейки матки по заболеваемости занимает 1-е место среди всех онкологических заболеваний во время беременности, охватывая 1,2% женщин, что может объясняться все возрастающей распространенностью папилломавирусной инфекции (ВПЧ), являющейся триггером онкозаболеваний шейки матки [1, 2]. По результатам ряда исследований, беременность не является предиктором для прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN I) [3, 4]. Однако CIN, ассоциированные с ВПЧ, могут сопровождаться возникновением осложнений на всех этапах репродукции: прекоцепции, в период гестации, в послеродовом периоде [5–7]. ВПЧ-ассоциированные неоплазии у матери могут сопровождаться развитием заболеваний инфекционного характера у плода и новорожденного [8, 9]. Нарушения репродукции и осложнения периода гестации могут возникать в результате развивающихся на фоне вызываемых ВПЧ изменений локального иммунного микроокружения в эпителии и строме неопластически измененных тканей с возникающим на этом фоне дисбиозом репродуктивного тракта [10, 11]. Поскольку ВПЧ является репродуктивно значимым, коррекция выявленных во время беременности CIN I, ассоциированных с ВПЧ, является обоснованной.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме оптимизации терапии CIN, частота CIN I степени остается достаточно высокой и составляет, по данным разных авторов, от 25 до 32% без значительных различий заболеваемости при беременности и вне ее [12, 13]. По мнению зарубежных исследователей, агрессивная тактика лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, увеличивает риск невынашивания беременности и преждевременных родов в случае наступления беременности [14, 15]. Поэтому актуальным является поиск безопасных, эффективных и удобных в применении консервативных методов терапии для этиопатогенетического лечения беременных [16].

Убедительным по эффективности и клинической доказательности является поливалентный противовирусный препарат Панавир, разрешенный к применению во время беременности, обладающий прямым противовирусным действием, способный потенцировать выработку внутреннего интерферона и подавлять активность папилломавирусной инфекции. Этот препарат привлекает внимание еще и тем, что обладает не только прямой противовирусной активностью, но и комплексным воздействием на иммунитет, которое может быть использовано при лечении заболеваний, вызванных широким спектром инфекционных агентов как вирусного, так и бактериального происхождения [17, 18]. Высокая частота CIN I, способствующая развитию осложнений гестационного периода и оказывающей негативное влияние на развитие плода и новорожденного, а также разрешение применения Панавира во время беременности актуализировали данное исследование.

Цель исследования — изучить клиническую эффективность противовирусного препарата Панавир при лечении CIN I, ассоциированных с ВПЧ, у женщин во время беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базах женских консультаций МБУ «Центральная городская больница №7» и МБУ «Центральная городская больница №2 им. А.А. Миславского», ООО МЦ «Ангио Лайн» Екатеринбурга. Беременные (n=50) в сроке гестации 13–28 нед. включены в исследование в соответствии с критериями включения и исключения. *Критерии включения:* нозологическая форма заболевания: цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени, ассоциированная с ВПЧ; течение: длительность заболевания 1–12 мес.; отсутствие терапии до отбора в исследование; возраст 18–45 лет; рост, масса тела без ограничений; раса, национальность, профессия, регион без ограничений; способность пациентки выполнять требования протокола. *Критерии исключения:* несоблюдение пациенткой требований протокола и потеря субъекта для наблюдения; пропуск более чем 1 дня введения препарата.

Обследование включало в себя сбор анамнеза, общеклиническое исследование, исследование микрофлоры поло-

вых путей, ПЦР на наличие урогенитальных инфекций, ПЦР на вирус простого герпеса (ВПГ 1-го и 2-го типов), цитологическое исследование методом жидкостной цитологии, генотипирование ВПЧ с помощью метода ПЦР-РВ с выявлением, дифференциацией и количественным определением ДНК ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типов в клиническом материале (образцах эпителия шейки матки) методом ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией. Результаты концентрации ДНК ВПЧ выражены в у.е. Hybrid Capture. Всем пациенткам проводилось кольпоскопическое исследование.

В дальнейшем для проведения лечения пациентки разделены на 2 группы. Распределение пациенток по группам проводилось методом случайной выборки. При распределении пациенток по группам проводилась стратификация по риску развития осложнений.

В 1-ю группу включены 25 беременных, которым после установления диагноза CIN I, ассоциированной с ВПЧ, назначен препарат Панавир в дозе 1 свеча 1 раз в сутки в течение 10 дней. Во 2-ю группу включены 25 пациенток, которым после установления диагноза CIN I, ассоциированной с ВПЧ, согласно протоколу лечение не назначалось. Использован метод параллельных групп. На протяжении всего исследования не разрешался прием антибактериальных и других противовирусных препаратов, кроме Панавира.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех пациенток получено письменное информированное согласие. Длительность исследования составила 12 мес. (см. таблицу). Оценка клинической эффективности проводилась на основании клинической симптоматики — мониторинга течения заболевания и перинатальных исходов.

Наблюдение за пациентками осуществлялось через 1 мес. после назначения препарата, через 2–3 мес после окончания лечения для проведения контроля эффективности, после родов. При визите через 1 мес проводили гинекологический осмотр в зеркалах с оценкой активности репаративных процессов и признаков воспаления; через 3 мес, кроме осмотра, проводили цитологическое исследование, кольпоскопию; через 6 мес выполняли молекулярно-биологическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) — определяли наличие ДНК ВПЧ; после родов проводили цитологическое исследование, оценивали наличие ДНК ВПЧ и выполняли кольпоскопию. Использовали следующие критерии эффективности: суррогатные (лабораторные) — элиминация ВПЧ через 3 мес. после лечения; клинические — нормализация кольпоскопической картины, улучшение перинатальных исходов.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью Microsoft Excel 2010 и стандартных пакетов программ (SPSS 23.0, STATISTICA for Windows 10). Анализ статистической значимости различий качественных признаков, а также количественных признаков, не соответствующих закону нормального распределения, проведен с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Статистически значимыми принимались различия при $p \leq 0,05$.

Основные этапы исследования The main phases of the study

Действие	Визит			
	0	1	2	3
День исследования	0	30-й	60-й	90-й
Оценка критериев включения и исключения	+	–	–	–
Сбор анамнеза и данных о сопутствующей терапии	+	–	–	–
Оценка динамики жалоб пациента	+	+	+	+
Физикальное обследование	+	+	+	+
Кольпоскопия	+	–	–	+
ПЦР на вирусные инфекции (ВПЧ, ВПГ I–II)	+	–	–	+
ПЦР на бактериальные инфекции	+	+	–	–
Назначение и распределение исследуемого препарата	+	–	–	–
Оценка комплаентности	–	+	+	+
Оценка эффективности терапии	–	+	+	+

Примечание. ВПГ — вирус простого герпеса; ВПЧ — вирус папилломы человека.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Женщины исследуемых групп сопоставимы по возрасту и паритету. Средний возраст всех обследованных женщин составил $29,2 \pm 4,2$ года. По возрасту наступления первой менструации, становлению менструальной функции, акушерскому и гинекологическому анамнезу пациентки 1-й и 2-й групп были идентичными.

Перед началом лечения $42,0 \pm 3,6\%$ всех пациенток имели жалобы на выделения с неприятным запахом, дискомфорт в области вульвы и влагалища. У остальных $58,0 \pm 4,8\%$ беременных не было клинических проявлений заболевания. Беременность у всех обследованных протекала до включения в исследование без существенных отклонений. Результаты бактериоскопического исследования и определения лейкоцитарной реакции вагинального содержимого показали у 27 (54,0%) пациенток доминирование анаэробной флоры в виде «ключевых клеток» на фоне минимальной лейкоцитарной реакции (3–5 в поле зрения). При этом лактобациллярная микрофлора высевалась у большинства обследованных пациенток в количестве 10^2 КОЕ/мл — у 43 (86,0 \pm 7,2%) жен-

щин, отсутствие лактобациллярной флоры отмечено лишь у 7 (14,0±1,2%) беременных. При осмотре патологический характер болей выявлен у 31 (62,0±4,7%) женщины, гиперемия слизистой влагалища — у 15 (30,0±2,2%). Доминирование анаэробной флоры в отсутствие лейкоцитарной реакции и в присутствии лактобактерий доказано множеством исследований как за рубежом, так и в России [19, 20]. Однако при беременности особенности иммунных супрессий на фоне высокого уровня прогестерона создают предпосылки для усугубления дисбиотических нарушений репродуктивного тракта [21, 22], что следует учитывать и назначать адекватную терапию при наличии у беременной папилломавирусных инфекций, особенно при наличии клинических и субклинических проявлений. При осмотре клинические проявления папилломавирусных инфекций присутствовали в виде изменений на шейке матки зона трансформации (ЗТ) 1-го типа, кольпоскопическая картина соответствовала цервикальной CIN I степени у всех пациенток, вошедших в исследование. Результаты генотипирования ВПЧ у обследованных беременных продемонстрировали наличие у 31,7% самого распространенного и наиболее «агрессивного» 16-го типа ВПЧ. Еще у 12 (20,0%) пациенток обнаружен 18-й тип, и у 10 (16,7%) — 31-й тип, что не совпадает с результатами исследований, проведенных зарубежными исследователями, и свидетельствует о региональных особенностях [23, 24]. У каждой 5-й пациентки, имеющей 18-й тип ВПЧ, можно говорить о высоком риске прогрессирования CIN, что диктует необходимость консервативного лечения во время беременности и мониторинга прогрессирования процесса. Доля остальных типов ВПЧ не превышала 10,0%, ассоциации различных типов ВПЧ наблюдались всего у 6 пациенток, что также не превышало 10%. Выявлены следующие комбинации типов ВПЧ: 39-й и 51-й; 31, 45, 59-й; 16, 18, 45, 58-й; 39-й и 53-й, 16-й и 53-й; 16, 52 и 58-й. Это означает, что у подавляющего числа пациенток с CIN I обнаруживались типы ВПЧ, наиболее часто вызывающие структурные изменения эпителия шейки матки.

Перед назначением препарата Панавир для коррекции анаэробной флоры назначен нифурател в виде препарата Макмирор по 1 свече 2 раза в день в течение 8 дней пациенткам обеих групп.

В процессе проведения терапии на 7-е сутки выделения и неприятный запах уменьшились у 24 (96,0±8,2%) пациенток 1-й группы и 23 (92,0±8,4%) пациенток 2-й группы ($p=0,991$). При вагинальном осмотре отмечены скудные выделения у 48 (96,0%) пациенток. При молекулярно-биологическом исследовании вагинального содержимого анаэробная флора регистрировалась лишь в 4,0% случаев.

После проведения противовирусной локальной терапии у 80±7,5% пациенток 1-й группы изменения на шейке матки, выявленные при кольпоскопическом контроле, приобрели вид метаплазии. Изменения на шейке матки в виде метаплазии выявлены лишь у 2 пациенток 2-й группы, что составило 8,0±0,6% ($\chi^2=8,457$, $p=0,000$). Через 3 мес. при молекулярно-биологическом исследовании обнаружена ДНК ВПЧ лишь у 8 (32,0±2,5%) беременных 1-й группы. У 17 (68%) пациенток произошла элиминация вируса папилломы человека, что статистически значимо отличалось от аналогичного показателя у пациенток 2-й группы — у 23 (92±8,1%) женщин вновь обнаружена ДНК ВПЧ ($\chi^2=9,437$, $p=0,000$). Через 2 мес. после проведенной терапии по результатам кольпоскопической картины отмечалось рецидивирование CIN I лишь у 2 (8±0,6%) пациенток 1-й группы, что значительно ниже, чем у пациенток 2-й группы — 23 (92,0±7,3%) женщины, у 2 пациенток 2-й группы наблюдалось прогрессирование CIN до II степени.

Исходы беременности у пациенток, пролеченных препаратом Панавир, значительно отличались от аналогичных показателей у женщин, не получавших противовирусную терапию. Так, у женщин 1-й группы (92,0±8,4%) в срок доношенной беременности родились 23 ребенка с массой тела 3600 (3000–4553) г без признаков внутриутробного инфицирования, в то время как у пациенток 2-й группы (72,0±5,6%) в срок доношенной беременности родились лишь 18 детей с массой тела 3300 (2800–3789) г без признаков внутриутробной инфекции ($\chi^2=5,425$, $p=0,001$), что может свидетельствовать о негативном влиянии ВПЧ с клиническими проявлениями на исходы беременности и совпадает с результатами ряда зарубежных исследований [25].

ВЫВОДЫ

1. Беременность при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях I степени, ассоциированных с вирусом папилломы человека, сопровождается доминированием анаэробной микрофлоры на фоне отсутствия лейкоцитарной реакции, влияющим на перинатальные исходы у каждой 3-й женщины.

2. Применение локального противовирусного препарата Панавир во время беременности способствует элиминации вируса папилломы человека у 68,0% беременных, переходу цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени в стадию метаплазии с ускорением репаративных процессов на шейке матки в 80,0% случаев, улучшению перинатальных исходов у 92,0% беременных.

3. Полученные результаты диктуют необходимость применения препарата Панавир по 1 свече 1 раз в день в течение 10 дней у беременных при наличии цервикальных интраэпителиальных неоплазий I степени, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. Ссылка активна на 20.10.20.
Vsemimaya organizaciya zdavoohraneniya. Viruspapillomy cheloveka (VPCH) i rakshejki matki. Accessed October 20,2020. (In Russ.).
<https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/>
2. Кононова И.Н. Эпидемиология папилломавирусной инфекции в крупном промышленном городе. Охрана материнства и детства. 2015;1(25):9-13.
Kononova IN. Epidemiology of human papillomavirus infection in a large industrial city. Ohrana materinstva i detstva. 2015;1(25):9-13. (In Russ.).
3. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Тарбаева Д.А. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундинг-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Doctor.Ru. 2015;2(12):14-17.
Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Tarbaeva DA. Associations of genital infections and human papillomavirus as confounding factors of cervical intraepithelial neoplasia. Doctor.Ru. 2015;2(12):14-17. (In Russ.).
4. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Риск невынашивания и недонашивания беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующими нарушениями биоценоза влагалища. Акушерство и гинекология. 2019;2:135-142.
Bebneva TN, Dikke GB. Risk of miscarriage and premature pregnancy in women with HPV infection and recurrent disorders of the vaginal biocenosis. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;2:135-142.
<https://doi.org/10.18565/aig.2019.2>
5. Макаров И.О., Боровкова Е.И. Бактериальные и вирусные инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: Медпресс-информ; 2013.
Makarov IO, Borovkova EI. BakteriaVnye i virusnye infekcii v akush- erstve iginekologii. M.: Medpress-inform; 2013. (In Russ.).
6. Garolla A, Engl B, Pizzol D, Ghezzi M, Bertoldo A, Bottacin A, Noventa M, Foresta C. Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertility and Sterility.* 2016; 105(1):65-72.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.018>
7. Бебнева Т.Н., Покуль Л.В. Современные аспекты дифференциального подхода к ведению беременных,отягощенных цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Трудный пациент. 2018;16(1-2):22-27.
Bebneva TN, Pokul LV. Modern aspects of the differential approach to the management of pregnant women burdened with cervical intraepithelial neoplasia. Trudnyjpacient. 2018;16(1-2):22-27. (In Russ.).
8. Danhof NA, Kamphuis EI, Limpens J, van Lonkhuijzen LR, Pa-jkr E, Mol BW. The risk of preterm birth of treated versus untreated cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology.* 2015;188:24-33.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.033>
9. Liverani CA, Di Giuseppe J, Clemente N, Delli Carpini G, Monti E, Fanetti F, Bolis G, Ciavattini A. Length but not transverse diameter of the excision specimen for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2-3) is a predictor of pregnancy outcome. *European Journal of Cancer Prevention.* 2016;25(5):416-422.
<https://doi.org/10.1097/CEJ.000000000000196>
10. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Изд-во журнала StatusPraesens; 2014.
Shejka matki, vlagalishche, vuTva. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrekciya: rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej. Pod red. SI Rogovskoj, EV Lipovoj. M.: Izd-vo zhurnal StatusPraesens; 2014. (In Russ.).
11. Саразитдинова В.Ф. Наиболее распространенные вирусные инфекции, передаваемые половым путем (герпетическая, папилломавирусная, цитомегаловирусная). Клиническая дерматология и венерология. 2011;3:82-87.
Sarazitdinova VF. The most common viralsexuallytransmittedinfections (herpes, humanpapillomavirus, cytomegalovirus). Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2011;3:82-87. (In Russ.).
12. Ehsanipoor RM, Jolley JA, Goldshore MA, Szymanski LM, Haydon ML, Gaffaney CL, Lagrew DC. The relationship between previous treatment for cervical dysplasia and preterm delivery in twin
13. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Гизингер О.В., Ворошилина Е.С. Значение противовирусной иммуномодулирующей терапии в улучшении исходов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки. Акушерство и гинекология. 2015;8: 119-123.
Kononova IN, Oboskalova TA, Gizinger OV, Voroshilina ES. The Significance of antiviral immunomodulatory therapy in improving treatment outcomes for HPV-associated cervical pathology. Akusherstvo iginekologiya. 2015;8:119-123. (In Russ.).
14. Schillaci R, Capra G, Bellavia C, Ruvolo G, Scazzone C, Venezia R, Perino A. Detection of oncogenic human papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples. *Fertility and Sterility.* 2013; 100(5): 1236-1240.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.042>
15. Ciavattini A, Stortoni P, Manciola F, Puglia D, Tranquilli AL, Liverani CA. The impact of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) for CIN 2,3 on spontaneous preterm delivery in twin pregnancies by assisted reproductive technique: preliminary data. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2014;27(11): 1169-1171.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2013.850483>

16. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю., Кучеров В.А., Багаева М.И. Эффективность противовирусной терапии при комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013; 13(1): 70-72.
Oboskalova TA, Kononova IN, Voroshilina ES, Kuzina TV, Stovbun SV, Safronov DYu, Kucherov VA, Bagaeva MI. Effectiveness of antiviral therapy in the complex treatment of HPV-associated cervical neoplasms. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2013; 13(1): 70-72. (In Russ.).
17. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2014;516.
Rukovodstvo po ambulatomo-poliklinicheskoj pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Pod red. VE Radzinskogo. M.: GEOTAR-Media; 2014;516. (In Russ.).
18. *European (IUSTI/WHO) Guidelin on the Management of Vaginal Discharge*. 2011. Accessed October 20, 2020.
<https://www.iusti.org>
19. Souho TB, Bennani M. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126936. Accessed October 20, 2020.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436317>
20. Foresta C, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Garolla A. Semen washing procedures do not eliminate human papilloma virus sperm infection in infertile patients. *Fertility and Sterility*. 2011 ;96(5): 1077-1082.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.009>
21. Kyrgiou M, ValasouUs G, Stasinou SM, Founta C, Athanasiou A, Bennett P, Paraskevadis E. Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2015; 128(2): 141-147.
<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.07.038>
22. He Y, Wu YM, Wang T, Song F, Wang Y, Zhu L. Perinatal outcomes of pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013;288(6): 1237-1242.
<https://doi.org/10.1007/s00404-013-2889-6>
23. Jaisamram U, Castellsague X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR, Wheeler CM, Salmeron J, Chow SN, Apter D, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, de Carvalho NS, Gemar MJ, Peters K, Paavonen J, Bozonnat MC, Descamps D, Struyf F, Dubin GO, Rosillon D, Baril L; HPV PATRICIA Study Group. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA. *PLoS One*. 2013;8(12):79260.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079260>
24. Mailath-Pokomy M, Schwameis R, Grimm C, Reinthaller A, Polterauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histopathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016; 16:74.
<https://doi.org/10.1186/s12884-016-0861-8>
25. Miller ES, Sakowicz A, Grobman WA. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;213(4):543.e1-543.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.036>