

УДК 618.39–618.146

Обзор

**БЕРЕМЕННОСТЬ И ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР)**

**О. В. Яковлева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры акушерства и гинекологии, кандидат медицинских наук; **Т. Н. Глухова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии, профессор, доктор медицинских наук; **И. Е. Рогожина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, профессор, доктор медицинских наук; **И. Н. Скупова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры акушерства и гинекологии.

**PREGNANCY AND CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (REVIEW)**

**O. V. Yakovleva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Assistant Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, PhD; **T. N. Glukhova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, DSc; **I. E. Rogozhina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Professor, DSc; **I. N. Skupova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Obstetrics and Gynecology.

Дата поступления — 10.01.2018 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2019 г.

**Яковлева О. В., Глухова Т. Н., Рогожина И. Е., Скупова И. Н.** Беременность и цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (1): 19–23.

Обзор литературы посвящен проблеме цервикальной интраэпителиальной дисплазии у беременных. Для анализа использованы публикации базы данных PubMed за 2013–2018 гг.

**Ключевые слова:** беременность, цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

**Yakovleva OV, Glukhova TN, Rogozhina IE, Skupova IN.** Pregnancy and cervical intraepithelial neoplasia (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (1): 19–23.

The review of literature is devoted to the problem of cervical intraepithelial dysplasia in pregnant women. For the analysis, publications in the PubMed from 2013 till 2018 database were used.

**Key words:** pregnancy, cervical intraepithelial neoplasia.

В России распространенность рака шейки матки достигает 115,0 случая на 100 тыс. населения. В общей структуре летальности женщин на это заболевание приходится 4,6% всех случаев смерти от онкологических заболеваний. У женщин в 30–39 лет рак шейки матки является лидером среди причин смертности от злокачественных новообразований женских половых органов (24,4%) и занимает второе место в возрастной группе пациенток 40–49 лет (14,8%) [1]. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) II, III степени и *in situ* имеют риск прогрессирования в инвазивный процесс у беременных женщин от 1,1 до 3,6% [2].

CIN диагностируется у беременных чаще, чем в общей популяции женщин, достигая частоты 13,0 случая на 10 тысяч. [3]. Значительный рост выявления CIN у беременных связывают не только с более тщательным наблюдением и обследованием, но и с более широким распространением папилломавирусной инфекции (ПВИ) [4, 5]. Программа скрининга рака шейки матки во всем мире по рекомендации ВОЗ включает: визуальный осмотр шейки матки в зеркалах с применением уксусной кислоты, ВПЧ-тестирование и типирование вируса, взятие мазков на онкоцитологическое исследование (ОЦИ) [6]. При патологических изменениях результатов ОЦИ, выявлении патологии цервикса при визуальном осмотре или положительном результате тестирования на высокоонкогенные штаммы ВПЧ проводится кольпоскопия [6].

В качестве первой линии терапии при CIN используются деструктивные и эксцизионные радиоволновые методы лечения, электроконизация (LEEP/LLETZ) и хирургическая ампутация шейки матки [6].

USPSTF в коммюнике 2018 г. рекомендует скрининг на рак шейки матки у всей популяции женщин

[7]. По данным W. Jr. Small (2017), почти все случаи рака шейки матки являются результатом заражения высокоонкогенными типами (ВОТ) ВПЧ. ДНК ВПЧ идентифицирована у 95% женщин со злокачественным поражением шейки матки. Без лечения переход от CIN к инвазивной карциноме может занять годы и даже десятилетия, но у 10% пациенток эта трансформация может произойти и менее чем за один год [8]. Группу высокого риска по неблагоприятному течению CIN составляют курящие пациентки, женщины с ранним началом половой жизни и частой сменой половых партнеров, длительно использующие комбинированные оральные контрацептивы, пациентки с микст-инфекциями, ассоциированными с вирусом простого герпеса второго типа или вирусом иммунодефицита человека, а также другими инфекциями, передающимися половым путем, бактериальным вагинозом [8].

Литературные данные о частоте инфицирования ВПЧ беременных весьма вариабельны. В некоторых исследованиях отмечена высокая частота инфицирования, достигающая 20,2–24,3% [9, 10], в других же низкая, не превышающая 1,3–4,4% [6, 11, 12]. Генотипы ВПЧ высокого онкогенного риска выявляются у 68,2% беременных, инфицированных ВПЧ [9].

Проведенная до наступления беременности вакцинация значительно снижает выявление CIN у беременных, не влияет отрицательно на течение беременности и ее исход [13–15], приводит к снижению частоты преждевременных родов [16]. Бессимптомное ВПЧ-инфицирование женщин, по данным одних авторов, не влияет на возможность зачатия и исход беременности [12, 17, 18, 19]; по мнению же других, может явиться триггером самопроизвольных выкидышей [4, 11], преждевременных родов [4, 11], преэклампсии [4, 11], маловесного к сроку гестации плода [4, 11]. Возможны различные варианты путей инфицирования плода, как трансплацентарный, так и вертикальный — во время родового акта [20]. Пере-

**Ответственный автор** — Яковлева Ольга Владимировна  
Тел.: +7 (917) 2027100  
E-mail: jkovlevaov@yandex.ru

дача ВОТ ВПЧ плоду может явиться причиной ювенильного рецидивирующего папилломатоза гортани, злокачественных новообразований у потомства [20].

*Цель обзора:* обобщение современного состояния вопроса о возможностях диагностики и ведения беременных при наличии CIN шейки матки.

Проведен обзор публикаций с 2013 по 2018 г. базы данных Национальной библиотеки медицины PubMed с использованием следующих условий поиска: беременность и CIN. Публикации включены в обзор, если они касались следующих результатов: 1) цитологическое исследование (Пап-тест) и беременность, 2) предраковые состояния шейки матки у беременных, 3) лечение CIN при беременности, 4) течение беременности после хирургического лечения CIN.

*Цитологическое исследование (Пап-тест) и беременность.* Результаты кольпоскопических, цитологических и гистологических исследований у беременных должны оцениваться опытными специалистами, учитывающими их особенности во время гестации во избежание гипердиагностики, так как основная цель скрининга у беременных — это исключение инвазивного рака шейки матки [21].

Во время беременности происходят физиологические изменения тканей шейки матки, отражающиеся на цитологической картине мазков, характеризующиеся гиперплазией железистого эпителия, присутствием децидуальных клеток, наличием большого числа «голых ядер» ввиду активного цитолиза эпителиоцитов [22]. По мнению M. Origoni (2014), факторы риска, распространенность и скорость развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии во время беременности сопоставимы с подобными изменениями, наблюдаемыми у небеременных пациенток. Беременность не должна рассматриваться как условие повышенного риска формирования CIN [21]. По данным E. Brun-Micaleff (2014), аномальные мазки на Пап-тест выявляются у 3,6% беременных [10].

С целью выявления динамики патологических данных онкоцитологического исследования до возникновения беременности и после родоразрешения H. Trottièr с соавт. (2015) проведено исследование, при анализе результатов которого установлено, что у беременных не повышено выявление аномальных значений Пап-теста по сравнению с небеременными пациентками [23].

По информации R.M. Dufloth (2015) и соавторов, изучавших особенности результатов Пап-теста у беременных и небеременных женщин, во время гестации результат ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance — атипичные плоские клетки неясного значения) обнаружен в 1,2% случаев. Он чаще выявлялся у небеременных женщин, чем у беременных, в возрастных группах 20–24 года (OR=0,85; 95% ДИ 0,75–0,97) и 25–29 лет (OR=0,78; 95% ДИ 0,63–0,96). Отмечена одинаковая частота ASCUS у всех пациенток в возрастной группе 30–34 года (OR=0,76; 95% ДИ 0,57–1,03) [24].

Частота встречаемости HSIL (high grade squamous intraepithelial lesions — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени) одинакова вне зависимости от наличия беременности и диагностирована у 0,4% женщин. Более раннее начало половой жизни связано с большей частотой встречаемости HSIL у всех пациенток [25].

D. Pruski (2017) провел оценку распространения CIN и рака шейки матки у беременных женщин с аномальным результатом Пап-теста. Установлено, что

наиболее распространенным гистологическим и цитологическим заключением у всех беременных были изменения, соответствующие HSIL–CIN II–III. Соотношение всех гистологических результатов в группе беременных пациенток в возрасте от 18 до 47 лет составило:

NILM (negative for intraepithelial lesion malignancy) — цитограмма без интраэпителиальных поражений) — 46,74%;

LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени) — 15,22%;

HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени) — 37,50%;

cancer — 0,54%.

Кроме того, выявлено следующее количество аномальных цитологических результатов в этой популяции беременных: ASCUS — 25%; LSIL — 91%; ASC — HSIL (atypical squamous cells cannot exclude HSIL — атипичные плоские клетки, не исключающие тяжелые повреждения) — 9%; HSIL — 54%; suspicion of cancer— 3%; AGC (atypical glandular cells — атипичные железистые клетки) — 1% [27]. Исследованием установлено, что HSIL является наиболее часто встречающимся результатом ОЦИ у беременных женщин с аномальной цитологией [26].

*Предраковые состояния шейки матки у беременных.* Y. He (2014) опубликовал исследование, касающееся инфицирования ВПЧ, характера вирусной нагрузки, при наличии CIN во время беременности и в послеродовом периоде. Установлена прямая корреляция между степенью тяжести CIN и частотой инфицирования ВПЧ (P=0,002), но при этом вирусная нагрузка не коррелировала со степенью тяжести патологического процесса (P=0,719). В послеродовом периоде выявлена прямая корреляция между степенью тяжести CIN и вирусной нагрузкой, которая тем не менее была ниже, чем при беременности [27].

С целью установления корреляции между риском прогрессирования при беременности и возможным регрессом CIN A. Ciavattini (2017) провел комплексное иммуногистохимическое обследование с определением экспрессии белков p16 и Ki-67 в пораженных тканях шейки матки. Отмечено, что при наличии CIN выявление p16 и Ki-67 положительно коррелирует с оценкой степени тяжести эпителиальной дисплазии, риском ее прогрессирования. Однако результат тестирования на p16 и тяжесть CIN был более чувствительным и достоверным у небеременных пациенток. Для беременных женщин выявление Ki-67 было менее значимо, чем у небеременных. Более низкая информированность и прогностическая ценность этих тестов для беременных связана с возникающим препятствием для экспрессии клеточных белков, участвующих в регуляции клеточного цикла в процессах канцерогенеза, вызванного ВОТ ВПЧ. Поэтому данные методики не рекомендованы для использования у беременных в целях прогнозирования исхода CIN [28].

В исследовании S. Schuster (2018) констатируется, что при наличии CIN 63% пациенток были родоразрешены через естественные родовые пути, 37% — путем операции кесарева сечения. Вне зависимости от способа родоразрешения в послеродовом периоде частота спонтанной регрессии CIN была одинаковой, не наблюдалось отрицательной динамики патологического процесса в обеих группах [29].

*Лечение CIN при беременности.* E. Siegler (2017) опубликовал результаты активного и выжидательно-го ведения беременных с CIN III, установленной при цитологическом исследовании. При активной тактике ведения в 15–16 недель беременности женщины подвергались электроконизации (LEEP). После проведенного эксцизионного лечебно-диагностического вмешательства, по результатам гистологического исследования сформулирован окончательный клинический диагноз «инвазивный рак» у 4,6%, «аденокарцинома in situ» — у 88,4%, «CIN I» — у 7% пациенток. Во время проведения лечебно-диагностических вмешательств не зарегистрировано осложнений в виде кровотечения. Впоследствии 91,9% пациенток были родоразрешены в срок, 5,4% имели преждевременные роды в 34–36 недель, 2,7% беременностей закончились самопроизвольным выкидышем [30].

В другой группе женщин при выжидательной тактике на протяжении беременности и динамической оценке патологического процесса в послеродовом периоде у 6,0% женщин установлен инвазивный рак шейки матки, в связи с чем проведена радикальная гистерэктомия, у 66,6% пациенток имелась CIN II–III и у 28% CIN I [30].

Другие исследователи придерживаются иного мнения о плане ведения пациенток при выявлении у них CIN II–III во время беременности в связи с высокой частотой регресса этой патологии. Показатель регрессии CIN II–III в послеродовом периоде составил от 37 до 74%, а для CIN I он достиг 82%. Отмечена большая частота регресса CIN после кесарева сечения, чем после естественных родов (66,6 и 53,6% соответственно). Прогрессирование заболевания произошло в группе CIN I у 5,9% пациенток и в группе CIN II у 14,3% [32]. Ни один случай инвазивной карциномы не диагностирован после родов, в 47–89% отмечалась та же самая стадия CIN, что и при беременности [31].

По мнению M. Origoni (2014), учитывая длительность сроков, необходимых для формирования рака шейки матки, и отсутствие отрицательного влияния беременности на ускорение малигнизации CIN и *sa in situ*, лечение этих процессов можно безопасно отложить до послеродового периода [21].

*Течение беременности после хирургического лечения CIN.* M. Kurgiou (2015) провел анализ влияния лечения CIN на фертильность и репродуктивную функцию женщин. Установлено, что частота возникновения беременности выше после лечения CIN, чем у нелеченых пациенток с этой патологией (соответственно 43 и 38%). Обе группы пациенток имели одинаковые показатели частоты самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре (OR=1,16; 95% ДИ 0,80–1,69). Но у пациенток после лечения CIN увеличивался риск невынашивания во втором триместре беременности (OR=2,60; 95% ДИ 1,45–4,67) и возрастала частота внематочной беременности (OR=1,89; 95% ДИ 1,50–2,39) [32].

G. Jin (2014) провел исследование, посвященное исходам беременности после перенесенной ранее эксцизии шейки матки. До наступления беременности в этой группе пациенток длина шейки матки менее 3 см диагностировалась значительно чаще, чем у пациенток группы сравнения (OR=4,88; 95% ДИ 1,56–15,25). Установлено, что после операции на шейке матки беременность имела высокий риск досрочного прерывания как до 28 недель (OR=2,33; 95% ДИ 1,84–2,94), так и до 32 недель (OR 1,98; 95% ДИ 1,31–2,98). Установлен высокий риск преждевре-

менного разрыва плодных оболочек (OR=1,88; 95% ДИ 1,54–2,29), маловесного к сроку гестации плода (OR=2,48; 95% ДИ 1,75–3,51) после перенесенной эксцизии шейки матки [33]. В ходе наблюдения не установлена корреляция между увеличением объема или глубины иссечения тканей с частотой преждевременных родов [33].

S. N. Conner (2014) сравнил частоту досрочного окончания беременности у женщин, ранее имевших CIN и лечившихся консервативными методами, с пациентками, перенесшими по поводу CIN эксцизию шейки матки, а также с пациентками, не имевшими патологии шейки матки. Установлено, что наиболее подвержены преждевременным родам пациентки, перенесшие оперативное лечение CIN (OR=1,61; 95% ДИ 1,35–1,92) [35]. Но при сравнении исходов беременности пациенток в анамнезе с CIN с консервативным лечением или хирургической коррекцией не выявлено различий в сроках родоразрешения (OR=1,08; 95% ДИ 0,88–1,33). Сделан вывод, что эксцизия шейки матки не может быть независимым и самостоятельным фактором риска преждевременных родов [34].

Иной результат получен E. S. Miller (2015) при проведении динамического измерения длины шейки матки в 18–23 недели гестации у пациенток, имеющих CIN при беременности, и группой женщин с предшествующей беременности эксцизией шейки матки и сравнении сроков их родоразрешения. При короткой шейке матки в 16,3% диагностирована CIN у пациенток, из них 7,3% женщин имели в анамнезе эксцизию шейки матки. В группе беременных со здоровой шейкой матки ее укорочение установлено в 0,8% случаев, при этом преждевременные роды составили 6,4%. При наличии CIN отмечено укорочение шейки у 1,0% беременных, преждевременные роды у 6,5%; при наличии эксцизии шейки матки в анамнезе укорочение шейки матки отмечено у 2,2%, а преждевременные роды у 8,4% ( $P < 0,001$ ). Сделан вывод, что эксцизия шейки матки является значительным предиктором преждевременных родов [35].

В исследовании, осуществленном L. A. Gatta (2017), проведен анализ исхода беременности у женщин, подвергшихся в предгравидарном периоде эксцизии шейки матки в связи с CIN. Установлено, что при глубине конусовидной эксцизии, превышающей 10–12 мм, увеличивается риск преждевременных родов [36].

M. Kurgiou и соавт. (2017) предприняли сравнительный анализ результатов активной и выжидательной тактики ведения беременностей при CIN. В группе пациенток с проведенным оперативным лечением отмечен более высокий уровень преждевременных родов до 37 недель (10,7% при активном ведении и 5,4% при выжидательной тактике), а также до 34 недель (3,5 и 1,4% соответственно) и 28 недель (1,0 и 0,3% соответственно). Риск досрочного родоразрешения коррелировал с увеличением глубины удаляемого конуса на более чем 10 мм. Кроме того, отмечена более высокая частота преждевременного разрыва плодовых оболочек (6,1 и 3,4% соответственно), маловесного к сроку гестации плода (7,9 и 3,7% соответственно) и перинатальной смертности (0,9 и 0,7% соответственно) [37].

Y. Liu (2014) при анализе исхода беременностей после лечения CIN путем эксцизии установил, что чаще отмечаются осложнения течения беременности: преждевременный разрыв плодовых оболочек (16 и 8% соответственно,  $p=0,03$ ), преждевременные



роды (11 и 5% соответственно,  $p=0,04$ ), маловесный к сроку гестации плод (10 и 6% соответственно;  $p=0,04$ ). Не было различий в частоте оперативного родоразрешения, индукции родов или частоте госпитализации новорожденных в отделение реанимации, неонатальной смертности между группами сравнения [38].

Иные результаты получены А.Г. Зейтай (2017). Не выявлена корреляция между глубиной эксцизии шейки матки и невынашиванием беременности [40]. Сделано заключение, что удаление шейки матки высотой конуса  $12,6 \pm 5,4$  мм и объемом  $2,35 \pm 2,27$  см<sup>3</sup> не увеличивает риск преждевременных родов у женщин, у которых нет других факторов риска [39].

А. Pinborg (2015) опубликовал исследование, посвященное исходам беременности после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с эксцизией шейки матки в анамнезе и многоплодной беременностью. Установлено, что частота этого вмешательства при ВРТ составляет 6,2% при одноплодной беременности и 5,4% для многоплодной беременности [40]. При одноплодной беременности после ВРТ частота преждевременных родов составляет после эксцизии шейки матки 13,1% и 8,2% при отсутствии патологии шейки матки (OR=1,56; ДИ 1,21–2,01) [40]. При двойнях после ВРТ преждевременные роды составили 58,2 и 41,3% соответственно (OR=1,94; ДИ 1,36–2,77) [40]. Отмечено, что консервативная терапия CIN также увеличивала риск преждевременных родов при многоплодной беременности (OR=1,74, 95% ДИ 1,04–2,94) [40]. Сделан вывод, что при указании в анамнезе на эксцизию шейки матки следует всегда осуществлять перенос одного эмбриона независимо от возраста женщины, качества эмбрионов и предшествующего количества попыток ВРТ [40].

Таким образом, своевременная диагностика рака и предраковых состояний шейки матки у беременных возможна прежде всего при четком выполнении программы скрининга рака шейки матки, включающей в себя вне зависимости от наличия беременности ВПЧ-тестирование, Пап-тест, осмотр шейки матки с применением уксусной кислоты. Разные слои населения могут иметь различную частоту инфицирования ВПЧ, но с наступлением беременности не происходит более частой выявляемости вируса. CIN у беременных встречается с той же частотой, как и в общей популяции. Беременность не является фактором утяжеления течения CIN, поэтому при отсутствии убедительных данных за наличие CIN III женщина подлежит наблюдению. При подозрении на малигнизацию при беременности может быть выполнена конусовидная эксцизия шейки матки с целью проведения гистологического исследования материала для постановки окончательного клинического диагноза. Женщины, перенесшие эксцизию шейки матки при наступившей беременности, подлежат тщательному наблюдению и профилактике преждевременных родов.

**Авторский вклад:** написание статьи — О.В. Яковлева, Т.Н. Глухова, И.Е. Рогожина, И.Н. Скупова; утверждение рукописи для публикации — И.Е. Рогожина.

### References (Литература)

1. Sushinskaya TV, Zhordania KI, Payanidi YuG. Analytical aspects of cancer in the female population of Russia. *Gynecologic Oncology* 2015; (3): 40–3. Russian (Сушинская Т.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России. *Онкогинекология* 2015; (3): 40–3. URL: [http://www.osors.com/oncogynecology/JurText/j2015\\_3/03\\_15\\_40.pdf](http://www.osors.com/oncogynecology/JurText/j2015_3/03_15_40.pdf)

2. Kdrberg C, Brdnstrom M, Strander B. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92 (6): 692–9.

3. Al-Halal H, Kezouh A, Abenham HA. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287 (2): 245–50.

4. Liu P, Xu L, Sun Y, et al. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect* 2014; 142 (8): 1567–78.

5. Kaur H, Schmidt-Grimminger D, Remmenga SW, et al. Does human papillomavirus affect pregnancy outcomes? An analysis of hospital data 2012–2014. *Int J Women's Health Wellness* 2015. DOI: 10.23937/2474–1353/1510006

6. WHO guidelines. Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. November 2013, page 58. URL: <https://extranet.who.int/rhl/guidelines/guidelines-screening-and-treatment-precancerous-lesions-cervical-cancer-prevention>.

7. Final update summary: cervical cancer: screening — us preventive services task force. URL: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/cervical-cancer-screening-4k-2018-10-10>

8. Small WJr, Bacon MA, Bajaj A, et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer* 2017 Jul 1; 123 (13): 2404–12. DOI: 10.1002/cncr.30667. Epub 2017 May 2.

9. Kim YH, Park JS, Norwitz ER, et al. Genotypic prevalence of human papillomavirus infection during normal pregnancy: A cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 200–7. DOI: 10.1111/jog.12155.

10. Brun-Micaleff E, Coffy A, Rey V, et al. Cervical cancer screening by cytology and human papillomavirus testing during pregnancy in French women with poor adherence to regular cervical screening. *J Med Virol* 2014; 86 (3): 536–45.

11. Kaur H, Schmidt-Grimminger D, Remmenga SW, et al. Does human papillomavirus affect pregnancy outcomes? An analysis of hospital data 2012–2014. *Int J Women's Health Wellness* 2015. DOI: 10.23937/2474–1353/1510006.

12. Nimrodi M, Kleitman V, Wainstock T, et al. The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018 Jun; 225: 160–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.023. Epub 2018 Apr 20. URL: [https://www.ejog.org/article/S0303-2115\(18\)30190-8/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0303-2115(18)30190-8/fulltext)

13. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane database of systematic reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858. CD009069.pub<sup>3</sup>.

14. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, et al. Maternal and infant outcomes after human papillomavirus vaccination in the periconceptional period or during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017 Sep; 130 (3): 599–608. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002191.

15. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Risk of spontaneous abortion after inadvertent human papillomavirus vaccination in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132 (1): 35–44. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002694.

16. Lawton B, Howe AS, Turner N, et al. Association of prior HPV vaccination with reduced preterm birth: A population based study. *Vaccine* 2018 Jan 2; 36 (1): 134–40. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.020. Epub 2017 Nov 27.

17. Hernandez PB, Valenzuela MG, ER Moreno et al. Lower genital tract infection by HPV: correlation with HPV: induced trophoblastic dysfunction in late preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 68–8. DOI: 10.1002/uog.13656.

18. Siristatidis C, Vaidakis D, Sertedaki E, et al. The possible effect of HPV infection on IVF outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 240–4. DOI: 10.1002/uog.18264.

19. Siristatidis C, Vaidakis D, Sertedaki E, et al. Effect of human papillomavirus infection on in-vitro fertilization outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 87–93. DOI: 10.1002/uog.17550.

20. Trottier H, Mayrand M H, Coutlee F, et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary

results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res* 2016 Dec; 2: 145–52. DOI: 10.1016/j.pvr.2016.07.001. Epub 2016 Jul 12.

21. Origoni M, Salvatore S, Perino A, et al. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (6): 851–60.

22. Coppolillo EF, De Ruda Vega HM, et al. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92 (3): 293–7.

23. Trottier H, Mayrand MH, Baggio ML, et al. Risk of human papillomavirus (HPV) infection and cervical neoplasia after pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015 Oct 7; 15: 244. DOI: 10.1186/s12884-015-0675-0. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446835>

24. Dufloth RM, Vieira LF, Xavier Jynior JC, et al. Frequency of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) for pregnant and non-pregnant women. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015; 37 (5). URL: <http://dx.doi.org/10.1590/SO100-720320150005295>

25. Xavier-Júnior JC, Vale DB, Vieira LF, et al. Results of screening for cervical cancer among pregnant and non-pregnant women in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet* 2015 Jul; 130 (1): 36–9. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.01.016. Epub 2015 Apr 1.

26. Pruski D, Malkowska-Walczak B, Paluszkiwicz A, et al. The incidence of cervical intraepithelial neoplasia in a population of pregnant women with an abnormal cytology. *Ginekol Pol* 2017; 88 (1): 20–3. DOI: 10.5603/GP.a2017.0004.

27. He Y, Wu Y, Zhao Q, et al. HR-HPV management in pregnancy with CIN. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 538–44. DOI: 10.1111/jog.12192.

28. Ciavattini A, Sopracordevole F, Di Giuseppe J, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Interference of pregnancy status with p16 and Ki-67 protein expression. *Oncol Lett* 2017 Jan; 13 (1): 301–6. DOI: 10.3892/ol.2016.5441. Epub 2016 Nov 29.

29. Schuster S, Joura E, Kohlberger P. Natural history of squamous intraepithelial lesions in pregnancy and mode of delivery. *Anticancer Res* 2018; 38 (4): 2439–42. DOI: 10.21873/anticancer.12496.

30. Siegler E, Lavie O, Amit A, et al. Should the risk of invasive cancer in pregnancy and the safety of loop electrosurgical excision procedure during the first 15 weeks change our practice? *J Low Genit Tract Dis* 2017 Oct; 21 (4): 299–303. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000346.

31. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016 Apr 7; 16: 74. DOI: 10.1186/s12884-016-0861-8.

32. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD008478. DOI: 10.1002/14651858.CD008478.pub2.

33. Jin G. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289 (1): 85–9.

34. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, et al. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 123 (4): 752–61. DOI: 10.1097/AOG.000000000000174.

35. Miller ES, Sakowicz A, Grobman WA. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 543.e1–4.

36. Gatta LA, Kuller JA, Rhee EHJ. Pregnancy outcomes following cervical conization or loop electrosurgical excision procedures. *Obstet Gynecol Surv* 2017 Aug; 72 (8): 494–9. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000468.

37. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD012847. DOI: 10.1002/14651858.CD012847.

38. Liu Y, Qiu H F, Tang Y, et al. Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic and obstetric investigation* 2014; 77 (4): 240–4 | added to CENTRAL: 31 August 2014 | 2014 Issue 8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000360538>.

39. Zebitay AG, Gungor ES, Ilhan G, et al. Cervical conization and the risk of preterm birth: a population-based multicentric trial of Turkish cohort. *Journal of clinical and diagnostic research* 2017; 11 (3), QC21-QC24 | added to CENTRAL: 30 April 2017 | 2017 Issue 4. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/22996.9495>.

40. Pinborg A, Ortoft G, Loft A, et al. Cervical conization doubles the risk of preterm and very preterm birth in assisted reproductive technology twin pregnancies. *Human Reproduction* (Oxford, England) 2015; 30 (1): 197–204. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu260>.