

БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ, СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО У МАТЕРЕЙ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Петров Ю.А.¹, Алехина А.Г.¹, Блесманович А.Е.¹

¹*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

Отмечено, что папилломавирусная инфекция одно из самых распространенных заболеваний, передаваемых половым путем. Чаще всего заражаются женщины репродуктивного возраста, что снижает их потенциал к деторождению и вынашиванию беременности. Доказано, что вирус папилломы человека поражает и мужские половые клетки, вследствие чего развивается астенозооспермия. Также данный вирус нарушает процесс нормального деления клеток и повышает риск развития рака шейки матки, что несет угрозу для жизни женщины. Особенно увеличивается вероятность малигнизации в тех случаях, когда инфекция сочетается с нарушением гормонального фона – гиперэстрогемией. Показано, что данный вирус обладает способностью к трансмиссии через плаценту и интранатально, что сказывается на здоровье дыхательной и нервной систем новорожденного, его развитии. Некоторые типы вирусов вызывают манифестную форму инфекции, которая проявляется наличием кондилом в аногенитальной зоне, в связи с этим возрастает риск инфицирования плода во время родов. Подчеркнуто, что использование противовирусных препаратов и смена тактики при родоразрешении значительно уменьшает вероятность заражения ребенка. Установлено, что профилактика папилломавирусной инфекции осуществляется двумя видами вакцин, использование которых имеет большой вес в предупреждении ее распространения.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, беременность, невынашивание, роды, респираторный папилломатоз, вакцинопрофилактика.

PREGNANCY, CHILDBIRTH, A FETUS AND NEWBORN FROM MOTHERS WITH PAPILLOMAVIRUSES INFECTION

Petrov Yu.A.¹, Alekhina A.G.¹, Blesmanovich A.E.¹

¹*FGBOU VO «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

It is noted that papillomavirus infection is one of the most common sexually transmitted diseases. Women of reproductive age are most often infected, which reduces their potential for childbearing and carries a pregnancy. It is proved that the human papilloma virus affects both male sex cells, as a result of which asthenozoospermia develops. Also, this virus disrupts the process of normal cell division and increases the risk of developing cervical cancer, which threatens the life of a woman. Especially increases the likelihood of malignancy in cases where the infection is combined with a violation of the hormonal background - hyperestrogenemia. It is shown that this virus has the ability to transmit through the placenta and intranatally, which affects the health of the respiratory and nervous systems of the newborn, its development. Some types of viruses cause a manifest form of infection, which is manifested by the presence of genital warts in the anogenital zone, which increases the risk of infection of the fetus during labor. It is emphasized that the use of antiviral drugs and the change of tactics during delivery significantly reduce the probability of infection of the child. It has been established that the prevention of papillomavirus infection is carried out by two types of vaccines, the use of which has great weight in preventing its spread.

Keywords: papillomavirus infection, human papillomavirus, pregnancy, miscarriage, labor, respiratory papillomatosis, vaccine prophylaxis.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) на сегодняшний день относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний, передаваемых половым путем [1]. Чаще всего данная инфекция обнаруживается у женщин от 18 до 30 лет [2]. 17,6-20,8% - это та доля женского населения данной возрастной категории, которая подвергается заражению ПВИ [3]. К 50 годам вирус папилломы человека (ВПЧ) присутствует у 80% пациенток

гинекологического профиля. У большего числа инфицированных данное заболевание имеет бессимптомную форму течения [4; 5], что имеет свои последствия для беременных. Было проведено большое количество исследований, в ходе которых выяснилось, что ПВИ поражает не только саму женщину, но и существует риск вертикальной передачи данной инфекции плоду, что повышает актуальность данной темы [6].

ВПЧ попадает в организм через незначительные дефекты слизистых и кожи. К сожалению, даже студенты медицинских вузов мало применяют методы контрацепции, способные предупредить передачу инфекции половым путем [7]. Заражение может происходить в общественных местах (бани, спортивные залы, бассейны). Но чаще всего инфицирование происходит половым путем. Вирус поражает в основном клетки базального слоя, размножаясь в них, в остальных слоях эпидермиса он только персистирует.

Клетки, зараженные ВПЧ, называются «койлоциты». Они представляют собой клетки многослойного плоского эпителия, у которых увеличены в разной степени ядра, складчатая мембрана и гиперхроматоз. Цитоплазма сохранена только в периферических отделах клеток, также имеются дегенеративные изменения и омертвление органелл. Но такие преобразования в эпителии не расцениваются как атипичные клетки. Койлоциты присутствуют в шейечном эпителии при дисплазии легкой и средней степени, а при CIN III их количество минимально. Также при наличии папилломавирусной инфекции выявляются дискератоциты, которые имеют эозинофильную цитоплазму и пикнотические ядра [8].

ДНК вируса состоит из нескольких участков: ранних (E), поздних генов (L) и регуляторной зоны. В своем развитии ПВИ имеет две стадии: репродуктивную и интегративную. В первую стадию ДНК вируса папилломы человека существует отдельно от ДНК клетки, в которую он внедрился. Происходит размножение вирусных частиц. При этом продукт гена E2 угнетает транскрипцию генов E6 и E7, которые способны переводить клетку в интерфазу. Поэтому в эту стадию наблюдаются доброкачественные процессы в тканях, подвергшихся инфицированию. Во вторую - генетический материал вируса интегрируется с таковым человеческой клетки. При этом происходит потеря гена E2, утрачивается его репрессирующее влияние на E6 и E7. Последние инактивируют белок p53 и белок ретинобластомы. Вследствие этого нарушается дифференцировка клеток, наблюдается их бесконтрольная пролиферация, что может привести к малигнизации. Поражается в основном зона перехода многослойного плоского неороговевающего эпителия в цилиндрический, так как в ней находятся незрелые делящиеся клетки. Вероятность развития рака шейки матки повышается при сочетании ВПЧ с другими ИППП, в т.ч. с хламидиозом. Если вирус не переходит во вторую стадию, то инфекция может спонтанно регрессировать. Помимо персистенции вируса для развития рака шейки матки необходимо наличие гормонального

сбоя в организме женщины в сторону гиперэстрогемии. При взаимодействии эстрогена со своими рецепторами на клетках, инфицированных ВПЧ, наблюдается изменение метаболизма данного гормона, что сопровождается образованием 16а-гидроксистерона, который прочно связывается с этими же рецепторами. Вследствие этого активируются вирусные гены E6 и E7, которые ответственны за продукцию онкобелков, что провоцирует онкопатологию [9].

Существует 180 видов ВПЧ, но инициировать раковую опухоль могут только некоторые из них. Исходя из способности вызывать опухолевую трансформацию, вирусы делятся на группы низкой (6, 11, 40, 42-44, 54,61,70, 72, 81), средней (26, 31, 33, 35, 51-53, 58, 66) и высокой (16, 18, 39, 45, 56, 59, 68, 73, 82) степени онкогенного риска. Рак шейки матки занимает 1 место среди онкологических заболеваний пациенток акушеров-гинекологов и 4 место в структуре всей онкологической патологии в мире.

Помимо риска развития рака, ВПЧ вызывает у женщины и косметические дефекты. Если говорить об аногенитальной зоне, то заболевание может протекать с образованием остроконечных кондилом, что также зависит от вида вируса. В 90% случаев этому способствуют 6-й и 11-й типы. Папилломы бывают нескольких видов: типичные, напоминающие по форме цветную капусту и располагающиеся, как правило, в области преддверия влагалища и заднего прохода; гиперкератотические, появляющиеся на коже больших половых губ и имеющие роговые наслоения; папулезные и плоские. Последние чаще всего локализуются на шейке матки и во влагалище, они не возвышаются над поверхностью кожи.

Также ВПЧ негативно влияет на фертильность женщины путем нарушения имплантации зиготы. В настоящее время диагноз бесплодие ставится все чаще. В связи с этим семейные пары, желающие иметь ребенка, прибегают к процедуре экстракорпорального оплодотворения. Spandorfer S.D. [10] провел исследование, целью которого было сравнение успехов ЭКО у 106 пациенток. Женщины были разделены на 2 группы: 17 из них имели в анализах ВПЧ, у остальных пациенток вирус не был обнаружен. Группы не различались по причине обращения к процедуре ЭКО, возрасту, количеству забранных яйцеклеток и подсаженных эмбрионов. В группе неинфицированных ВПЧ женщин беременность наступала чаще в два раза по сравнению с теми, у кого наблюдалось данное заболевание. Таким образом, авторами было выяснено, что вирус ВПЧ оказывает влияние на приживание эмбриона [11].

Вирус папилломы человека обладает высокой контагиозностью, поэтому если в семейной паре он обнаруживается у женщины, то с долей вероятности 65-70% он присутствует и у мужчины. Данный факт также сказывается на репродуктивном потенциале

пары, так как ВПЧ у зараженного мужчины локализуется на экваториальной зоне головки сперматозоидов, что вызывает снижение их подвижности.

В случае наступления беременности данный вирус поражает клетки трофобласта, что провоцирует спонтанные выкидыши. А также нарушает развитие нервной трубки плода, что может привести к функциональным и органическим патологиям нервной системы.

Под влиянием ВПЧ происходят патоморфологические изменения в системе «мать-плацента-плод». Проводилось исследование 30 плацент от зараженных женщин и легких ребенка, умершего на 2-е сутки. При проведении иммуногистохимического исследования выявилась положительная реакция к антигену ВПЧ в децидуальных клетках, клетках трофобласта и амниоцитах, что доказывает возможность внутриутробного заражения. При исследовании легких установили ателектаз, и было обнаружено наличие вирусного антигена в альвеолоцитах. Периферический трофобласт во второй половине беременности регрессирует и заменяется фибриноидом Рора. При наличии ВПЧ наблюдается узкая и прерывистая полоска данного образования, уменьшенное количество инвазивного и внутрисосудистого цитотрофобласта. Таким образом, наличие ПВИ оказывает влияние на течение беременности, вызывает развитие хронической плацентарной недостаточности, провоцирует невынашивание беременности [12].

Также, по данным разных авторов, есть указания на такие осложнения беременности у ВПЧ-инфицированных женщин, как мало- и многоводие [13].

ПВИ в своем течении имеет 3 формы: манифестная, субклиническая и латентная. При наличии беременности инфекция может переходить из латентной формы в вариант с клиническими проявлениями, что связано с физиологическим снижением иммунитета. Манифестный тип инфекции протекает с появлением кондилом. Во время беременности возможен их быстрый рост, и в некоторых случаях наблюдается их слияние в гигантские кондиломы. В связи с этим возникает ряд осложнений для женщины: затруднения при мочеиспускании и дефекации, болезненность при ходьбе, травматизация разрастаний в родах и, как следствие, кровотечения, трудности при прохождении плода по родовым путям, разрывы стенок влагалища [14]. Для того чтобы избежать всего вышперечисленного, необходимо проводить лечение экзофитных разрастаний на ранних сроках беременности при помощи физических методов: криодеструкции, лазерного удаления, диатермокоагуляции и др.

Трансмиссия вируса плоду может происходить трансплацентарно, что доказывается наличием ВПЧ в абортивных тканях, интранатально, и постнатально (контактно-бытовым путем от родителей).

Вероятность вертикальной передачи ВПЧ зависит от варианта течения инфекции и

колеблется в широком диапазоне от 1 до 85% [15]. При наличии кондилом риск инфицирования плода возрастает в несколько раз, что еще раз подтверждает необходимость их удаления. На возможность трансмиссии вируса влияет количество ВПЧ в генитальном тракте более 3,9 Ig на 100 000 эпителиальных клеток, наличие дисбиоза влагалища, уменьшение секреторного Ig A в слизи цервикального канала до 3,26 мкг/мл, присутствие дисплазии шейки матки (SIL), а также увеличение длительности родов до 9 часов и более, интервала от излития околоплодных вод до родоразрешения более 6 часов [16].

С целью уменьшения вероятности передачи инфекции имеется опыт применения рекомбинантного интерферона альфа-2b и 0,1% глицирризированной кислоты, что снизило риск инфицирования новорожденного в 4 раза [17; 18]. Согласно исследованию Рева Н.Л. и соавт., применение (внутривенно струйно в количестве № 5) препарата панавир имеет высокую эффективность лечения папилломавирусной инфекции у беременных. Спустя месяц у 90% из 36 женщин вирус элиминировался из генитального тракта. Исчезновение кондилом наблюдалось у 28% [19]. У женщин, имеющих по результатам цитологического мазка CIN1 и CIN2, после проведенного лечения дисплазия элиминировалась. Также панавир можно применять в виде вагинальных суппозиториев, но при использовании такой лекарственной формы эффективность на 1-3% ниже. У пациенток, применяющих данный препарат, во время беременности не было угрозы выкидыша и преждевременных родов.

Роды у беременных с ПВИ лучше проводить путем кесарева сечения. По данным Кравченко С.С. и соавт., роды через естественные пути увеличивали риск передачи ВПЧ в 5 раз, а оперативные роды при ненарушенных оболочках плода снижали риск заражения в 10 раз.

При заражении от матери у детей чаще всего встречаются вирусы с 1 по 4, с 26 по 29, 49, 57-й типы. Клинически папилломавирусная инфекция чаще проявляется появлением вульгарных, подошвенных и плоских бородавок.

Обычные бородавки встречаются чаще всего на пальцах рук в виде узелков, возвышающихся над кожей, имеют неровную поверхность, безболезненны. Подошвенные – имеют желто-серый цвет, не выступают над поверхностью кожи, четко ограничены. В центре имеют стержень, при ходьбе вызывают боль у ребенка. Плоские – появляются на коже лица в виде папул, имеющих чечевицеобразную форму с гладкой поверхностью [20].

При вертикальной передаче вируса 6, 8, 11, 16, 18, 30, 31 типов плоду возникает риск развития у новорожденного поражения дыхательных путей папилломавирусной инфекцией. В таком случае развивается респираторный папилломатоз, который может привести к нарушению дыхания и голосообразования. Классифицируется данное заболевание по нескольким критериям. Выделяют одиночные, конгломератные и диффузные формы. По

частоте возникновения папиллом различают: редко рецидивирующий – не более одного раза за год, часто – один-три раза, непрерывный. Существуют ограниченная форма (закрывает менее 1/3 голосовой щели), распространенная (более 1/3) и обтурирующая (образования полностью перекрывают просвет). Проявляет себя данное заболевание в большинстве случаев в периоде от 3 до 5 лет. Папилломы располагаются чаще всего в гортани (на голосовых и вестибулярных складках, в гортанных желудочках), немного реже в носоглотке и очень редко в ротовой полости и трахее. Они представляют собой образования на тонкой ножке розового цвета с зернистой поверхностью. Проявляется заболевание ощущением инородного тела, сменой тембра, охрипlostью голоса, афонией. Также наблюдается нарушение дыхания, ребенок начинает избегать быстрой ходьбы, бега. Затем затруднение дыхания беспокоит ребенка и в покое, появляется одышка. Если имеются папилломы на длинной ножке, то они могут перекрывать просвет дыхательных путей, что приведет к летальному исходу от асфиксии. Данные типы вирусов достаточно агрессивны, поэтому после проведения оперативного вмешательства по поводу удаления разрастаний возможны рецидивы. Вследствие этого некоторым детям приходится переносить несколько идущих друг за другом операций. Нарушение дыхания и психоэмоциональный стресс, связанный с оперативными вмешательствами, приводит к нарушению физического и психомоторного развития ребенка [21; 22].

Для лечения детей применяются индукторы собственного интерферона, экзогенные интерфероны противопоказаны, так как могут вызывать аллергические реакции. Для удаления бородавок используются все те же методы деструкции.

Лазеротерапия имеет высокую эффективность, излечение наступает после одного сеанса, она безопасна, но не распространена из-за высокой стоимости.

Плазменная коагуляция применяется достаточно часто, эффект наступает быстро, нет вероятности развития кровотечения, метод дешевый, но имеет свои особенности: во время его проведения ДНК вируса папилломы человека выделяется вместе с дымом, который образуется во время проведения процедуры. Поэтому необходимо обеспечивать условия для его аспирации.

При криодеструкции применяется жидкий азот. Данный способ имеет больше всего «плюсов» для ребенка: безболезненность, место удаления не нуждается в обработке, после заживления раны под корочкой образуется здоровая ткань, а не рубец, что также имеет большое значение, учитывая возраст пациента.

В России проводится вакцинопрофилактика, которая помогает снизить количество зараженных женщин, а, следовательно, в будущем и детей. Для предупреждения инфицирования ВПЧ в нашей стране существуют два типа вакцин: бивалентная (против

онкогенных типов – 16, 18) и квадريفалентная (дополнительно защищает от заражения 6-м и 11-м типом). Вакцинация проводится для подростков, не имевших половых контактов, с 11 лет. А также для девушек до 26 лет, уже имеющих один или два из перечисленных типов, для предупреждения инфицирования другими [23; 24]. Противовирусный иммунитет после применения данных вакцин сохраняется на протяжении 5 лет, при этом напряженность иммунитета выше, чем у женщин после естественного перенесения данной инфекции. Чаще используется Гардасил (квадريفалентная вакцина). Она вводится в область дельтовидной мышцы по схеме: 0 месяц – через 2 месяца – через 6 месяцев. При этом вакцинация только уменьшает риск развития РШМ, но не нивелирует его полностью. Поэтому эти женщины, так же как и невакцинированные, нуждаются в постоянном проведении скрининговых методов и профилактических осмотров. Также вакцина способствует выработке антител только к высокоонкогенным вирусам, но не обладает тем же эффектом по отношению к другим типам [25].

Проводилось исследование Garolla A. et al., в ходе которого авторы оценивали влияние на репродуктивный исход вакцинации против ВПЧ мужчин в бесплодных парах. В исследовании участвовали 151 семейная пара, в которых у мужчин в сперме был обнаружен ВПЧ. 79-и мужчинам была проведена вакцинация, а 72 человека составляли контрольную группу. У пациентов производили анализ спермы через 6 и 12 месяцев после прививания. Было выяснено, что в группе мужчин, которые получили вакцину, повысилась подвижность сперматозоидов, вследствие чего наступило 30 беременностей. В контрольной группе число беременностей было ниже – 11 [26].

Таким образом, персистенция папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста сказывается на способности к зачатию, вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка. Также в сочетании с гиперэстрогемией может инициировать развитие рака шейки матки. Существует значительный риск заражения ВПЧ плода, что приводит к появлению различного вида бородавок и развитию тяжелого заболевания – респираторного папилломатоза, который, в свою очередь, сказывается на росте и развитии ребенка. Проведение вакцинопрофилактики, прегравидарной подготовки женщины, обследование на наличие ВПЧ, лечение данного заболевания, правильное ведение беременности и родов помогают в несколько раз снизить распространение папилломавирусной инфекции.

Список литературы

1. Петров Ю.А. Семья и здоровье. - М.: Медицинская книга, 2014. – 312 с.

2. Кажина М.В. Папилломавирусная инфекция: известное о неизвестном / М.В. Кажина, И.Н. Яговдик, Л.В. Гутикова // MEDICUS. - 2017. - № 2. - С. 8-14.
3. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 3. – С. 113-118.
4. Радзинский В.Е. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров // Казанский медицинский журнал. - 2017. - Т. 98. - № 1. – С. 27-34.
5. Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Сер.: Естественные науки. - 2011. - № 6. – С. 110-113.
6. Долгополова И.А. Папилломавирусная инфекция - клиника, диагностика, лечение // Педиатрическая фармакология. - 2007. - № 1. - С. 56-59.
7. Петров Ю.А. Информированность студентов медицинского вуза в вопросах контрацепции // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - № 5-5. – С. 751-753.
8. Бажукова Н.Н. Современный взгляд на патогенез папилломавирусной инфекции // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. - № 5. – С. 116-119.
9. Бахтияров К.Р. Вирус папилломы человека – современный взгляд на проблему // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. - № 12. – С. 37-42.
10. Spandorfer S.D., Bongiovanni A.M., Fasioulotis S. et al. Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome // Fertility and sterility. – 2006. - Vol. 86, no. 3. - P. 765-767.
11. Везирова М.А. Течение беременности у женщин с ассоциированной вирусами папилломы человека патологией шейки матки // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2012. - № 4. - С. 261-265.
12. Белоусова Т.А. ВПЧ-ассоциированные заболевания аногенитальной локализации / Белоусова Т.А., Горячкина М.В. // РМЖ. - 2014. - № 24. - С. 1800-1803.
13. Каткова Н.Ю. Ведение беременности и родов при плацентарной недостаточности инфекционного генеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 52 с.
14. Жукембаева А.М. Инфекции, передающиеся половым путем при беременности: влияние на ее исход, возможности профилактики и лечения // Вестник КРСУ. - 2016. - № 11. - С. 115.
15. Кравченко С.С. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией // Проблемы здоровья и экологии. - 2016. - № 1. - С. 59-65.

16. Каткова Н.Ю. Внутриутробное инфицирование при папилломавирусной инфекции у беременных / Каткова Н.Ю., Кабатин Н.А., Качалина О.В. // *Акушерство, гинекология и репродукция*. - 2015. - № 1. - С. 32-37.
17. Воробцова И.Н. Результаты обследования новорожденных, рожденных от матерей с различными формами папилломавирусной инфекции // *Педиатр*. - 2011. - № 4. - С. 72-75.
18. Качалина Т.С. Дифференцированные подходы к лечению беременных из групп риска развития внутриутробного инфицирования плода / Качалина Т.С., Каткова Н.Ю., Гречканев Г.О. // *Акушерство и гинекология*. - 2001. - № 5. - С. 19.
19. Рева Н.Л. Лечение хронических цервицитов, ассоциированных с вирусом папилломы человека у беременных / Рева Н.Л., Кучеров В.А., Стовбун С.В. // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 2011. - № 2. - С. 126-130.
20. Мазитова Л.П. Особенности клинического течения, диагностика и подходы к терапии папилломавирусной инфекции в детском возрасте // *Педиатрическая фармакология*. – 2006. - № 6. – С. 51-54.
21. Послова Л.Ю. Папилломатоз трахеобронхиального дерева у новорожденных / Л.Ю. Послова, В.Е. Пивиков // *Медицинский альманах*. - 2009. – № 2. - С. 82-84.
22. Вергейчик Г.И. Папилломатоз верхних дыхательных путей и аногенитальной зоны у детей / Г.И. Вергейчик, В.П. Ситников, Ю.А. Лызикова // *Проблемы здоровья и экологии*. - 2010. – Приложение 1 (23). - С. 14-16.
23. Михеева И.В. Папилломавирусная инфекция. Вакцинопрофилактика онкогинекологической патологии, вызываемой вирусом папилломы человека // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. - 2009. - № 1. - С. 36-40.
24. Бурьяк Д.В. Современные аспекты профилактики, лечения и прогнозирования исхода папилломавирусной инфекции в гинекологии / Д.В. Бурьяк, С.И. Михалевич // *Репродуктивное здоровье в Беларуси*. - 2009. - № 1. - С. 57-62.
25. Бебнева Т.В. Профилактика рака шейки матки. Вакцинация / Т.В. Бебнева, В.Н. Прилепская // *Доктор. Ру*. - 2011. - № 9. - С. 49-53.
26. Garolla A., De Toni L., Bottacin A. et al. Human Papillomavirus Prophylactic Vaccination improves reproductive outcome in infertile patients with HPV semen infection: a retrospective study // *Sci. Rep.* – 2018. - Vol. 912, no. 8. – P. 1-9.