

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

УДК 612.61

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-94-102>

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ У МУЖЧИН С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹Ф.Н.Селимова*, ¹С.Г.Перминова, ¹Е.В.Митюрин, ²Н.В.Козырина¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова, Москва, Россия²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Цель: оценить влияние антиретровирусной терапии на показатели спермограммы у мужчин, инфицированных ВИЧ. Материалы и методы. Проведено проспективное исследование случай-контроль у 66 мужчин с ВИЧ-инфекцией, которые обратились для оценки фертильности. 1 группу исследования составил 51 мужчина, все из них принимающие АРВТ; 2 группу — 15 мужчин, не получавших АРВТ. Проведена оценка 97 и 25 образцов спермы соответственно. Статус пациентов по ВИЧ-инфекции оценивали на основании данных о стадии и фазе заболевания, об уровне вирусной нагрузки, CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов и длительности АРВТ. Результаты исследования. В 1 группе «стаж» ВИЧ-инфекции на момент включения в исследование был статистически значимо выше, чем во 2 группе — 5 лет (2–9) и 2,5 года (0,4–4,5) соответственно, ($p=0,0004$). Медиана продолжительности приема препаратов в 1 группе составила 1,5 года. В группе пациентов, принимающих АРВТ, в структуре патозооспермии преобладала тератозооспермия (40%), доля патологических форм сперматозоидов в данной группе была статистически значимо выше по сравнению со 2 группой: 97 (96–98) и 96 (94,5–96,5), $p=0,006$. В 1 группе пациентов установлена отрицательная взаимосвязь числа аномальных сперматозоидов и уровня CD4+ лимфоцитов ($r=-0,362$; $p=0,026$), длительности заболевания с концентрацией сперматозоидов ($r=-0,242$; $p=0,020$) и числом прогрессивно-подвижных форм категории В ($r=-0,241$; $p=0,024$). Длительность АРВТ отрицательно коррелировала с числом прогрессивно-подвижных сперматозоидов категории В ($r=-0,224$; $p=0,036$). Во 2 группе пациентов была выявлена статистически значимая положительная взаимосвязь между уровнем CD4+ лимфоцитов, объемом эякулята ($r=0,778$; $p=0,014$) и количеством прогрессивно-подвижных сперматозоидов категории В ($r=0,667$; $p=0,05$). Также была обнаружена статистически значимая отрицательная взаимосвязь уровня вирусной нагрузки и объема эякулята ($r=-0,669$; $p=0,035$). При оценке процента фрагментации ДНК сперматозоидов было выявлено, что данный показатель был выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРВТ по сравнению с ВИЧ-положительными мужчинами, не использовавшими терапию (15,8% (12,4–23) и 14% (10,9–20,5); $p=0,533$) соответственно. Таким образом, у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРВТ, наблюдается патозооспермия, а именно увеличивается число патологических форм сперматозоидов, снижается их подвижность и повышается фрагментация ДНК сперматозоидов. Доля аномальных форм сперматозоидов выше при низких показателях CD4+ лимфоцитов. Концентрация сперматозоидов снижается, а количество их неподвижных форм увеличивается при длительном «стаже» ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-положительных пациентов, не использующих АРВТ, при высоких уровнях вирусной нагрузки снижается объем эякулята, и этот же параметр возрастает при увеличении уровня CD4+ лимфоцитов.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), антиретровирусная терапия (АРВТ), ДНК-фрагментация, фертильность, бесплодие, спермограмма

SEMEN CHARACTERISTICS IN HIV-INFECTED MEN

¹F.N.Selimova*, ¹S.G.Perminova, ¹E.V.Mityurina, ²N.V.Kozyrina¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov, Moscow, Russia²Central Research Institute of Epidemiology Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

The goal of the study was to evaluate the impact of antiretroviral therapy (ART) on the semen characteristics in HIV-infected men. Materials and methods. A prospective case-control study enrolled 66 HIV-infected male patients who presented for fertility assessment. Group 1 included 51 male patients treated with ART; Group 2 included 15 males who were not receiving ART. 97 and 25 semen

samples were analyzed, respectively. HIV status was assessed based on the data regarding the stage and phase of the disease, viral load, CD3+, CD4+, CD8+ counts and the ART duration. Study results. At enrollment in the study, the duration of HIV infection in Group 1 was longer than that in Group 2 (the difference being statistically significant): 5 years (2–9 years) versus 2,5 years (0,4–4,5), respectively ($p=0,0004$). Median duration of treatment in Group 1 was 1,5 years. The most common type of abnormal semen morphology in ART-treated patients was teratozoospermia (40%), and the percentage of abnormally shaped spermatozoa in this group was higher compared to Group 2 (the difference being statistically significant): 97 (96–98) versus 96 (94,5–96,5); $p=0,006$). Group 1 demonstrated a negative relationship between the count of abnormally shaped spermatozoa and CD4+ cell count ($r=-0,362$; $p=0,026$), disease duration ($r=0,173$; $p=0,173$) and sperm count ($r=-0,242$; $p=0,020$), progressively motile (category B) sperm count ($r=-0,241$; $p=0,024$). The ART duration showed an inverse correlation with the progressively motile sperm count (category B) ($r=-0,224$; $p=0,036$). Group 2 demonstrated a statistically significant positive relationship between the CD4+ cell count, the semen volume ($r=0,778$; $p=0,014$), and the count of progressively motile (category B) spermatozoa ($r=0,667$; $p=0,05$). We also revealed a statistically significant inverse relationship between the viral load and the semen volume ($r=-0,669$; $p=0,035$). Sperm DNA fragmentation was found to be higher in HIV-infected patients treated with ART compared to HIV-infected men not receiving ART (15,8% (12,4–23,0) and 14% (10,9–20,5); $p=0,533$), respectively. Thus, HIV-infected patients treated with ART demonstrated abnormal sperm morphology (increased abnormal sperm count), decreased sperm motility and increased sperm DNA fragmentation level. The percentage of abnormally shaped sperm was higher in patients with lower CD4+ cell counts. In patients with a long history of HIV infection, the sperm count decreases and the count of immotile spermatozoa increases. HIV-infected individuals who are not receiving ART and have high viral loads show decreased semen volume. This value increases upon an increase in the CD4+ cell count.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), antiretroviral treatment (ART), DNA fragmentation, fertility, infertility, semen analysis

Для цитирования: Селимова Ф.Н., Перминова С.Г., Митюрин Е.В., Козырина Н.В. Показатели качества спермы у мужчин с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 2. С. 94–102. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-94-102>.

Введение. Разработка и внедрение в практику антиретровирусной терапии (АРВТ) привели к пересмотру прежних взглядов на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) как на фатальную патологию и позволили рассматривать ее как терапевтически контролируемое хроническое заболевание [1]. Использование АРВТ существенно увеличило не только продолжительность, но и качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов и позволило пациентам с ВИЧ-инфекцией безопасно реализовать репродуктивную функцию [2].

При сохранной фертильности у обоих супругов дискордантной по ВИЧ паре существует возможность самостоятельного зачатия в овуляторные дни. Риск передачи ВИЧ половым путем может быть минимизирован при условии использования АРВТ ВИЧ-позитивным партнером и неопределяемом уровне вирусной нагрузки на протяжении как минимум 6 месяцев [3]. Однако значительная часть супружеских пар с ВИЧ-положительным мужчиной для решения репродуктивных задач все же используют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) [4]. Как в первом, так и во втором случае ключевую роль в благополучном репродуктивном исходе играет фертильность спермы.

В настоящее время отсутствует единая точка зрения о влиянии АРВТ на показатели сперматогенеза у ВИЧ-инфицированных мужчин. Согласно данным Nicoroullis J.D. et al. (2011), АРВТ может оказывать негативное влияние на показатели спермы, что проявляется в снижении концентрации и подвижности сперматозоидов, а также в увеличении количества патологических форм [5]. В ходе другого исследования было продемонстрировано, что у мужчин, получавших комплексную АРВТ, снижаются показатели концентрации сперматозоидов, их подвижности и нормальной морфологии, в то время как у мужчин с ВИЧ без терапии снижается объем эякулята и, соответственно, концентрация сперматозоидов [6]. Данные результаты демонстрируют отрицательное влияние на сперматогенез, как самого заболевания, так и АРВТ. Более того, имеются данные, что применение АРВТ у мужчин с длительным анамнезом заболевания и/или наличием симптомов улучшает параметры сперматогенеза, что связано с подавлением вирусной нагрузки в крови и устранением ее негативного влияния на показатели спермы [7]. Однако в ряде других исследований, напротив, не было выявлено негативного воздействия АРВТ на пара-

метры сперматогенеза у ВИЧ-положительных мужчин [8, 9].

В литературе все чаще обсуждается роль фрагментации ДНК сперматозоидов как одного из факторов нарушения мужской фертильности. Известно, что прием АРВТ, в частности препаратов нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), способствует повышению уровня активных форм кислорода и развитию окислительного стресса, что приводит к нарушению целостности ДНК сперматозоидов и возрастанию степени ДНК-фрагментации [4, 10]. Эти нарушения, в свою очередь, оказывают негативное влияние на репродуктивные исходы, а именно на нарушение оплодотворения, плохое качество эмбрионов, увеличение частоты самопроизвольных аборт и снижение частоты беременности при естественном зачатии или в программах ВРТ [11, 12].

Основной патофизиологический механизм развития патозооспермии у мужчин с ВИЧ, принимающих АРВТ, все еще обсуждается. Большое внимание уделяется изучению влияния АРВТ в развитии митохондриальной дисфункции, а именно окислительного стресса и дефектной репликации митохондрий [13, 14]. В исследовании White D.J. et al. (2010) было продемонстрировано, что у пациентов, длительно принимающих АРВТ, определяются делеции в мтДНК сперматозоидов, в отличие от пациентов с ВИЧ, никогда не получавших терапию [15].

Таким образом, противоречивые данные о влиянии АРВТ на показатели сперматогенеза у мужчин с ВИЧ-инфекцией послужили основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: оценить влияние антиретровирусной терапии на показатели спермограммы у мужчин, инфицированных ВИЧ.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование случай-контроль у 66 мужчин с ВИЧ-инфекцией, которые обратились для оценки фертильности, фертильности и реализации репродуктивной функции в 1-е гинекологическое отделение ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова». 1 группу исследования составил 51 мужчина с ВИЧ-инфекцией, все из них принимающие АРВТ; 2 группу — 15 мужчин с ВИЧ-инфекцией, никогда не получавших АРВТ. Проведена оценка 97 и 25 образцов спермы соответственно. Критерии включения в 1 группу: наличие ВИЧ-инфекции, прием АРВТ. Критерии исключения в 1 группе: коинфекция гепатитами В, С. Во 2 группу включали

ВИЧ-инфицированные пациенты, не получающие АРВТ. Критерии исключения во 2 группе — наличие коинфекции гепатитами В, С.

Статус пациентов по ВИЧ-инфекции оценивали на основании данных о стадии и фазе заболевания, об уровне вирусной нагрузки, CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса и длительности АРВТ.

Образцы спермы были получены посредством мастурбации после 3–7 дней полового воздержания. Все образцы были проанализированы и обработаны одним биологом в течение 2 часов после семяизвержения. Параметры были оценены в соответствии с критериями ВОЗ от 2010 года [16].

Оценка процента сперматозоидов с ДНК-фрагментацией проводилась с помощью метода TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferases (TdT) dUTP end labeling) и набора реактивов фирмы Millipore (США) ApopTag In Situ Apoptosis Detection Kits. На предметное стекло, покрытое Polysine (Thermo), наносился препарат сперматозоидов, отмытых от спермальной жидкости. Препарат высушивался и фиксировался в 1%-ном растворе параформальдегида в течение 10 минут. Затем дважды промывался в фосфатном буфере и был помещен в раствор этанол/уксусной кислоты (2:1) на 5 минут при -20°C . Затем вновь дважды промывался в фосфатном буфере. Далее на препарат наносился раствор фермента TdT Enzyme (время инкубации 60 минут) и раствор Anti-Digoxigenin-Conjugate, содержащий флюоресцентный краситель (rhodamine) и инкубировался в течение 30 минут. В последующем образец спермы вновь дважды промывался в фосфатном буфере и инкубировался в растворе ядерного флюоресцентного красителя DAPI в течение 5 минут. Затем препарат четырежды промывался в фосфатном буфере и покрывался покровным стеклом. Анализ проводился на флюоресцентном микроскопе Olympus с двумя фильтрами — длиной волны 350 нм и 560 нм. Препарат просматривался в нескольких полях зрения, и проводилась оценка 1000 клеток. Полученные изображения анализировались в программе Imedge Pro для подсчета количества ядер сперматозоидов с фрагментацией ДНК и общего количества неповрежденных ядер. В конечном итоге проводился подсчет процентов (среднее значение) фрагментированных ядер в препарате данного пациента. Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с использованием программы IBM SPSS Statistics,

версия 21. Количественные показатели представлены в виде $Me (L-H)$, где Me — медиана, L — 25 (нижний) квартиль, H — 75 (верхний) квартиль. Оценка силы взаимосвязи между показателями произведена с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми

медиана вирусной нагрузки составила 19 957,5 копий/мл (ИИ 1800–39 982,75). 1 пациент из 15 (6,7%) имел неопределяемый уровень вирусной нагрузки.

Иммунологический статус ВИЧ-серопозитивных пациентов обеих групп представлен в таблице 1.

Таблица 1

Иммунологический статус пациентов с ВИЧ-инфекцией

Параметры	1 группа (n=51)	2 группа (n=15)	p
CD4+, мкл в 1 кл.	535,5 (367–653)	452 (382–663)	0,466
CD4+, %	28 (19–34)	23 (16,5–26,5)	0,259
CD8+, мкл в 1 кл.	873 (696–1060)	965 (769–1162)	0,568
CD8+, %	44 (39,7–58,2)	44,5 (43–44,5)	0,677
Иммунорегуляторный индекс	0,50 (0,37–0,74)	0,5 (0,33–0,59)	0,452

считали отличия при $p < 0,05$ (95%-ный уровень значимости).

Результаты и их обсуждение. Медиана возраста мужчин с ВИЧ-инфекцией составила 36 лет (интерквартильный интервал (ИИ) 33–39 лет) в 1 группе и 33 года (ИИ 31–39 лет) во 2 группе. В 1 группе «стаж» ВИЧ-инфекции на момент включения в исследование был статистически значимо выше — 5 лет (2–9) и 2,5 года (0,4–4,5) соответственно, ($p = 0,0004$). Путь инфицирования в 1 группе был неизвестен у 32 (62,7%) пациентов, 5 (9,8%) — указывали на внутривенное употребление наркотиков, в остальных случаях (27,5%) у мужчин имелся половой путь инфицирования ВИЧ. Во 2 группе путь инфицирования был неизвестен у 12 (80%) пациентов, в 3 (20%) случаях был зарегистрирован половой путь передачи. В 1 группе пациентов преобладала 3 субклиническая стадия заболевания (66,7%). Пациенты со стадией заболевания 4А (17,6%), 4Б (5,9%) и 4В (9,8%) находились в фазе ремиссии. Во 2 группе 12 пациентов имело 3 субклиническую стадию заболевания (80%), остальные 3 пациента — стадию заболевания 4А (20%).

Все пациенты в 1 группе получали комбинированную АРВТ, из них 30 мужчин (48,8%) принимало препараты группы НИОТ в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), 16 пациентов (31,4%) — НИОТ+ингибиторы протеазы, 4 (7,8%) — НИОТ+ингибиторы интегразы и 1 (2%) — три препарата НИОТ. Медиана продолжительности приема препаратов составила 1,5 года (1–4).

В 1 группе пациентов вирусная нагрузка в крови была неопределяемой в 100% случаев. Во 2 группе

Уровень CD4+ лимфоцитов (535,5 (367–452) и 452 (382–663); $p = 0,466$) в крови в обеих группах свидетельствовал об отсутствии тяжелого иммунодефицита.

Параметры спермограммы были проанализированы в обеих группах и представлены в таблице 2.

В 1 группе в структуре патозооспермии преобладала тератозооспермия (40%), в 22% случаев наблюдалась олигоастенотеротозооспермия и 16% случаев — астенотератозооспермия. Другая патология спермы (астенозооспермия — 8%, олигоастенозооспермия — 4%, олигозооспермия — 2%, азооспермия — 4%) встречалась существенно реже. Во 2 группе преобладала нормозооспермия (80%). Патология спермы встречалась лишь в 20% случаев: 4% — астенотератозооспермия; 4% — астенозооспермия; 12% — тератозооспермия. Таким образом, патозооспермия встречалась статистически значимо чаще в группе пациентов, принимающих АРВТ (80 и 20% соответственно; $p = 0,001$). При сравнительном анализе параметров спермы обеих групп с критериями ВОЗ у ВИЧ-положительных пациентов 1 группы было увеличено количество патологических форм, во 2 группе все показатели находились в пределах нормы (97 (96–98) и 96 (94,5–96,5); $p = 0,006$).

Статистически значимо выше в группе ВИЧ-положительных пациентов, не использовавших АРВТ, были такие параметры, как общее количество сперматозоидов (89,1 (47,3) и 154,1 (89–266); $p = 0,006$), их концентрация (36 (21–52) и 64 (42,5–88); $p = 0,0001$) и количество жизнеспособных форм (78 (71,5–81) и 83 (79–87); $p = 0,003$).

Количество патологических форм сперматозоидов было статистически значимо выше в группе

Таблица 2

Показатели спермограммы у ВИЧ-инфицированных мужчин

Показатели	Группа 1 (n=97)	Группа 2 (n=25)	p
Объем, мл	2,7 (2,0–3,4)	3 (2–3,9)	0,365
Лейкоциты, млн/мл	0,2 (0,1–0,8)	0,1 (0,1–0,35)	0,084
Круглые клетки, млн/мл	0,4 (0,2–1,1)	0,4 (0,1–0,65)	0,361
Общее количество, млн/мл	89,1 (47,3–153,0)	154,1 (89–266)	0,006
Концентрация в 1 мл	36 (21–52)	64 (42,5–88)	0,0001
pH	7,5 (7,3–7,7)	7,45 (7,2–7,5)	0,297
Прогрессивно-подвижные (категория А), %	10 (5–16)	15 (7,75–21)	0,065
Прогрессивно-подвижные (категория В), %	31 (22,7–38)	34 (22,75–38)	0,369
А+В, %	40 (31–53)	48 (35,5–52,6)	0,211
Непрогрессивно-подвижные, %	7 (5–11)	7 (4–10)	0,556
Общая подвижность (PR+NP), %	50 (44–59)	56 (47,2–61,7)	0,126
Неподвижные, %	50 (39–55,5)	44 (38,7–53)	0,355
Жизнеспособные, %	78 (71,5–81)	83 (79–87)	0,003
Патологические, %	97 (96–98)	96 (94,5–96,5)	0,006
Фрагментация ДНК сперматозоидов, %	15,8 (12,4–23)	14 (10,9–20,5)	0,533

Примечание: показатели представлены в виде Me (L–H), где Me — медиана, L — 25 (нижний) квартиль, H — 75 (верхний) квартиль.

пациентов, принимающих АРВТ (97 (96–98) и 96 (94,5–96,5); $p=0,006$). Более того, при проведении корреляционного анализа установлена умеренная отрицательная взаимосвязь числа аномальных сперматозоидов и уровня CD4+ лимфоцитов ($r=-0,362$; $p=0,026$).

Далее в обеих группах была проведена оценка взаимосвязи между показателями спермы и длительностью заболевания, уровнями CD4+ лимфоцитов в крови и длительностью АРВТ (только в 1 группе) (табл. 3, рис. 1, 2).

Положительная корреляция также обнаружена между длительностью ВИЧ-инфекции и количеством неподвижных сперматозоидов ($r=0,220$; $p=0,040$). Статистически значимая положительная взаимосвязь обнаружена между количеством прогрессивно-подвижных сперматозоидов категории В ($r=0,294$; $p=0,032$) и уровнем CD4+ лимфоцитов. Длительность АРВТ отрицательно коррелировала с числом прогрессивно-подвижных сперматозоидов категории В ($r=-0,224$; $p=0,036$) и PR+NP ($r=-0,255$; $p=0,021$).

Таблица 3

Корреляционная зависимость между показателями спермограммы ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРВТ (1 группа), и длительностью заболевания, уровнем CD4+ лимфоцитов и продолжительностью терапии

Показатели	«Стаж» ВИЧ-инфекции*	p	Уровень CD4+*	p	Длительность АРВТ*	p
Концентрация	-0,242	0,020	-0,178	0,189	-0,078	0,456
Прогрессивно-подвижные (категория В)	-0,241	0,024	0,294	0,032	-0,224	0,036
PR+NP	-0,276	0,012	-0,051	0,726	-0,255	0,021
Неподвижные	0,220	0,040	-0,034	0,817	0,126	0,246
Патологические	0,122	0,346	-0,362	0,026	0,175	0,173

* — коэффициент корреляции Спирмена.

В 1 группе была выявлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь между длительностью заболевания и концентрацией ($r=-0,242$; $p=0,020$), числом прогрессивно-подвижных категории В ($r=-0,241$; $p=0,024$), прогрессивно-подвижных + непрогрессивно-подвижных сперматозоидов (PR+NP) ($r=-0,276$; $p=0,012$).

Во 2 группе пациентов была выявлена статистически значимая положительная взаимосвязь между уровнем CD4+ лимфоцитов, объемом эякулята ($r=0,778$; $p=0,014$) (см. рис. 1) и количеством прогрессивно-подвижных сперматозоидов категории В ($r=0,667$; $p=0,05$) (см. рис. 2). Также была обнаружена статистически значимая отрицатель-

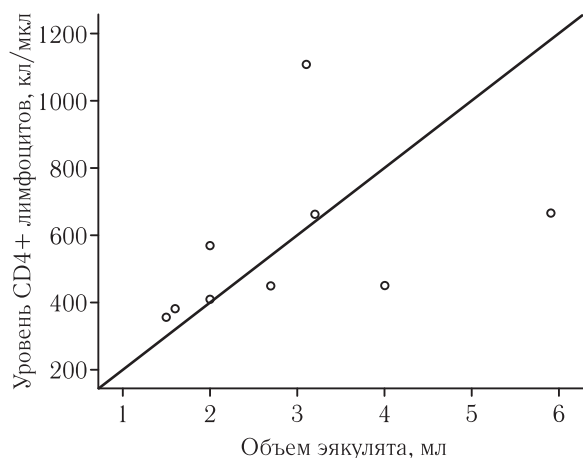


Рис. 1. Корреляционный анализ уровня CD4+ лимфоцитов и объема эякулята у ВИЧ-инфицированных мужчин, не получающих АРВТ (2 группа)

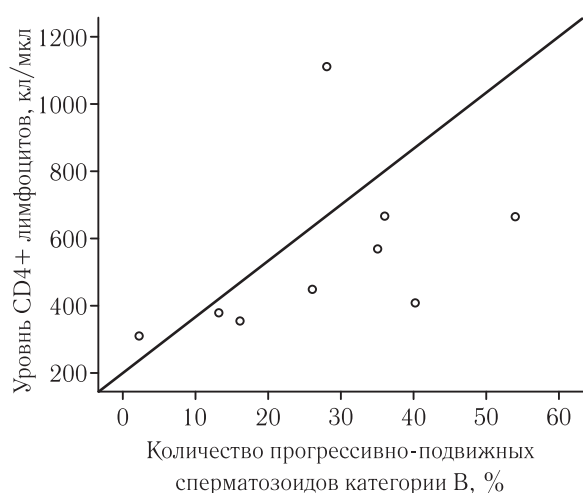


Рис. 2. Корреляционный анализ уровня CD4+ лимфоцитов и количества прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов у ВИЧ-инфицированных мужчин, не получающих АРВТ (2 группа)

ная взаимосвязь уровня вирусной нагрузки и объема эякулята ($r = -0,669$; $p = 0,035$) (рис. 3).

При оценке процента фрагментации ДНК сперматозоидов было выявлено, что данный показатель был выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРВТ, по сравнению с ВИЧ-положительными мужчинами, не использовавшими терапию (15,8% (12,4–23) и 14% (10,9–20,5); $p = 0,533$). Однако статистически значимых отличий выявлено не было. Значимой взаимосвязи между уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов и длительностью заболевания ($r = 0,200$; $p = 0,493$ и $r = -0,371$; $p = 0,468$), уровнем CD4+ лимфоцитов ($r = -0,097$; $p = 0,789$ и $r = 0,400$; $p = 0,600$) в обеих группах выявлено не было.

На сегодняшний день нет однозначных данных относительно воздействия ВИЧ-инфекции и АРВТ

на параметры сперматогенеза, поскольку весьма сложно вычленить отдельно роль ВИЧ-инфекции и побочных эффектов антиретровирусных препаратов. Одни исследователи считают, что у ВИЧ-инфицированных пациентов снижается объем эякулята, общее количество, концентрация, подвижность сперматозоидов и возрастает количество патологических форм сперматозоидов [17–20]. Другие исследования не выявили снижения фертильности ВИЧ-инфицированных мужчин [21–23]. Согласно нашим данным, патозооспермия встречалась статистически значимо чаще в группе пациентов, принимающих АРВТ, в сравнении с пациентами, не использующими терапию (80 и 20% соответственно; $p = 0,001$). При сравнительном анализе показателей спермы обеих групп с критериями ВОЗ у ВИЧ-положительных пациентов 1 группы было увеличено количество патологических форм, во 2 группе все показатели находились в пределах нормы. Полученные данные согласуются с данными литературы. Так, в исследовании Kehl S. et al. (2011) продемонстрировано, что у мужчин, получающих комплексную АРВТ, возрастает доля аномальных форм сперматозоидов, по сравнению с ВИЧ-положительными пациентами без терапии [6].

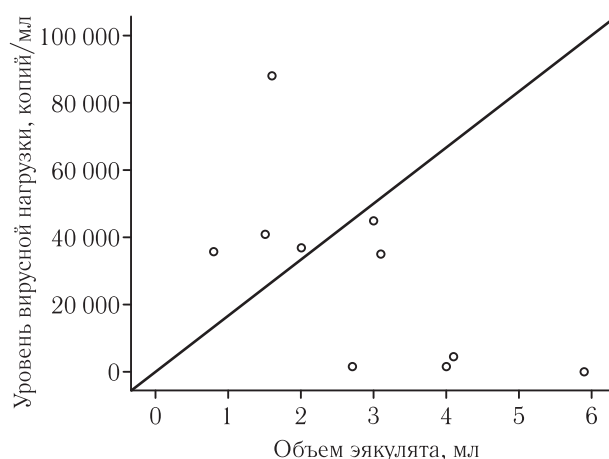


Рис. 3. Корреляционный анализ уровня вирусной нагрузки и объема эякулята у ВИЧ-инфицированных мужчин, не получающих АРВТ (2 группа)

По данным Van Leeuwen E. et al. (2008), у 34 пациентов, принимавших АРВТ, наблюдалось значительное снижение количества прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов [24]. В нашей работе количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов в данной группе пациентов находилось в пределах референсных значений, однако отрицательно коррелировали с длительностью ВИЧ-

инфекции, продолжительностью АРВТ и числом прогрессивно-подвижных сперматозоидов категории В ($r=-0,224$; $p=0,036$) и PR+NP ($r=-0,255$; $p=0,021$). Полученные данные можно объяснить небольшим «стажем» ВИЧ-инфекции и недлительной АРВТ (медиана 1,5 года).

В ходе исследования Kehl S. et al. (2011) было выявлено, что у мужчин с ВИЧ, не получавших АРВТ, снижается объем эякулята и, соответственно, концентрация сперматозоидов, что свидетельствует об отрицательном влиянии на сперматогенез самого вируса [6]. Более того, существует мнение, что наличие вирусной нагрузки оказывает неблагоприятное воздействие на качество спермы у мужчин с длительным анамнезом заболевания и/или наличием симптомов [7]. Мы обнаружили в данной группе пациентов статистически значимую отрицательную взаимосвязь уровня вирусной нагрузки и объема эякулята ($r=-0,669$; $p=0,035$), а также значимую положительную взаимосвязь между уровнем CD4+ лимфоцитов и объемом эякулята ($r=0,778$; $p=0,014$), что подтверждает данные вышеуказанного исследования. Полученные данные можно объяснить тем, что повышение уровня вирусной нагрузки и снижение уровня CD4+ лимфоцитов создают предпосылки для развития инфекционно-воспалительных осложнений, в частности, приводит к обструкции семявыносящих протоков и снижению объема эякулята у ВИЧ-инфицированных пациентов. Это, в свою очередь, оказывает негативное влияние на фертильность мужчин в данной группе пациентов.

Такие параметры, как общее количество сперматозоидов (89,1 (47,3) и 154,1 (89–266); $p=0,006$), их концентрация (36 (21–52) и 64 (42,5–88); $p=0,0001$) и количество жизнеспособных форм (78 (71,5–81) и 83 (79–87); $p=0,003$) были статистически значимо выше в группе ВИЧ-положительных пациентов без АРВТ, по сравнению с ВИЧ-положительными мужчинами на терапии, несмотря на наличие определяемой вирусной нагрузки в 93,3% случаев. Полученные данные можно объяснить статистически значимо меньшим «стажем» ВИЧ-инфекции (2,5 года; $p=0,0004$) в данной группе мужчин и отсутствием тяжелого иммунодефицита иммунной системы, несмотря на отсутствие АРВТ.

В обеих группах пациентов была выявлена статистически значимая положительная взаимосвязь между уровнем CD4+ лимфоцитов и количеством прогрессивно-подвижных сперматозоидов категории В ($r=0,294$; $p=0,032$ и $r=0,667$; $p=0,05$).

Похожие результаты были получены в ряде исследований, согласно которым более низкие уровни CD4+ лимфоцитов были связаны со значительно более низкой долей подвижных форм сперматозоидов [18, 21, 25].

Также при проведении корреляционного анализа в 1 группе пациентов мы установили умеренную отрицательную взаимосвязь числа аномальных сперматозоидов и уровня CD4+ лимфоцитов ($r=-0,362$; $p=0,026$). Схожие результаты были получены Dondero F. et al. (1996). Исследователи предполагают, что у ВИЧ-инфицированных мужчин при снижении уровня CD4+ лимфоцитов возникает дефицит тестостерона, что приводит к нарушению созревания сперматозоидов [20].

В последние годы большое внимание уделяется изучению возрастания степени ДНК-фрагментации как основной причине мужского бесплодия. Известно, что уровень фрагментации ДНК сперматозоидов возрастает у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРВТ, по сравнению с пациентами, не использующими терапию [10]. Авторы читают, что причиной появления разрывов в ДНК сперматозоидов служит окислительный стресс, который представляет собой процесс повреждения клетки в результате возникновения избыточного уровня свободных радикалов под влиянием АРВТ. В ходе нашего исследования мы обнаружили, что процент фрагментации ДНК сперматозоидов был не только выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРВТ, но и превышал нормативные показатели (15,8% (12,4–23) и 14% (10,9–20,5); $p=0,533$). Однако статистически значимых отличий выявлено не было, что может быть связано с небольшой выборкой пациентов.

Заключение. Таким образом, в данном исследовании длительное заболевание, продолжительный прием АРВТ и низкие значения CD4+ лимфоцитов ассоциированы с развитием патозооспермии. У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРВТ, повышается фрагментация ДНК сперматозоидов и увеличивается число патологических форм сперматозоидов. При этом доля аномальных форм сперматозоидов имеет обратную зависимость с уровнем CD4+ лимфоцитов. Среди ВИЧ-положительных пациентов, не использующих терапию, значительно реже встречается патология спермы, более того, чем выше уровень CD4+ лимфоцитов у этих пациентов, тем больше объем эякулята, однако повышение уровня вирусной нагрузки приводит к снижению объема спермы. Учитывая

небольшую выборку ВИЧ-инфицированных пациентов, не принимающих АРВТ, для получения окончательных выводов требуется проведение дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Краснополянская К.В., Назаренко Т.А., Гафуров Ю.Т. Место вспомогательных репродуктивных технологий в реализации репродуктивной функции у ВИЧ-инфицированных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 3. С. 47–55. [Krasnopol'skaya K.V., Nazarenko T.A., Gafurov Yu.T. Place of assisted reproductive technology in the implementation of reproductive function in HIV-infected. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 2013, No. 3, pp. 47–55 (In Russ.)].
2. Селимова Ф.Н., Перминова С.Г., Митюрин Е.В. и др. Реализация репродуктивной функции у мужчин с ВИЧ-инфекцией // Акушерство и гинекология. 2018. № 5. С. 36–43. [Selimova F.N., Perminova S.G., Mityurina E.V. et al. Realization of reproductive function in men with HIV infection. *Obstetrics and Gynecology*, 2018, No. 5, pp. 36–43 (In Russ.)].
3. Vernazza P., Hirschel B., Bernasconi E. et al. HIV transmission under highly active antiretroviral therapy. *Lancet*, 2008, Vol. 372, pp. 1806–1807.
4. Savasi V., Mandia L., Laoreti A. et al. Reproductive assistance in HIV serodiscordant couples. *Hum. Reprod.*, 2013, Vol. 19, No. 2, pp. 136–150.
5. Nicopoulos J.D., Almeida P., Vourliotis M. et al. A decade of the sperm-washing programme: correlation between markers of HIV and seminal parameters. *HIV Med.*, 2011, Vol. 12, No. 4, pp. 195–201.
6. Kehl S., Weigel M., Muller D. et al. HIV-1 infection and modern antiretroviral therapy impair sperm quality. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2011, Vol. 284, No. 1, pp. 229–233.
7. Drobnis E., Nangia K. Impacts of medications on male fertility. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, Vol. 1034, pp. 163–169.
8. Robbins W.A., Witt K.L., Haseman J.K. et al. Antiretroviral therapy effects on genetic and morphologic end points in lymphocytes and sperm of men with human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.*, 2001, Vol. 184, pp. 127–135.
9. Garrido N., Meseguer M., Remohi J. et al. Semen characteristics in Human Immunodeficiency Virus (HIV) and hepatitis C (HCV) seropositive males: Predictors of the success of viral removal after sperm washing. *Hum. Reprod.*, 2005, Vol. 20, pp. 1028–1034.
10. Savasi V., Oneta M., Laoreti A. et al. Effects of antiretroviral therapy on sperm DNA integrity of HIV-1-infected men. *Am. J. Men's Health*, 2018, Vol. 12, No. 6, pp. 1824–1831.
11. Evenson D.P. Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA): 30 years of experience with the SCSA. In: *Biological and clinical applications in male infertility and assisted reproduction*, 2011, pp. 125–149.
12. Robinson L., Gallos I.D., Conner S.J. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.*, 2012, Vol. 27, pp. 2908–2917.
13. Lewis W., Dalakas M. C. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat. Med.*, 1995, Vol. 1, pp. 417–422.
14. Pavili L., Daudin M., Moinard N. et al. Decrease of mitochondrial DNA level in sperm from patients infected with human immunodeficiency virus-1 linked to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Fertil. Steril.*, 2010, Vol. 94, No. 6, pp. 2151–2156.
15. White D.J., Mital D., Taylor S. et al. Sperm mitochondrial DNA deletions as a consequence of long term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, Vol. 15, pp. 1061–1062.
16. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека / Пер. с англ. Н.П.Макарова, науч. ред. Л.Ф.Курило. М.: Капитал Принт, 2012. 5-е изд. 305 с. [Who guidelines for the study and treatment of human ejaculate, Transl. from English N.P.Makarov, Science ed. L.F.Kurilo. Moscow: Capital Print, 2012, 5th ed., 305 p. (in Russ.)].
17. Muller C.H., Coombs R.W., Krieger J.N. Effects of clinical stage and immunological status on semen analysis results in human immunodeficiency virus type 1-seropositive men. *Andrologia*, 1998, Vol. 30, Suppl. 1, pp. 15–22.
18. Dulioust E., Du A.L., Costagliola D. et al. Semen alterations in HIV-1-infected men. *Hum. Reprod.*, 2002, Vol. 17, pp. 2112–2118.
19. Nicopoulos J.D., Almeida P.A., Ramsay J.W. et al. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Hum. Reprod.*, 2004, Vol. 19, No. 12, pp. 2289–2297.
20. Dondero F., Rossi T., D'Offizi G. et al. Semen analysis in HIV seropositive men and in subjects at high risk for HIV infection. *Hum. Reprod.*, 1996, Vol. 11, pp. 765–768.
21. Bujan L., Pasquier C., Labeyrie E. et al. Insemination with isolated and virologically tested spermatozoa is a safe way for HIV-1 virus sero-discordant couples with an infected male partner to have a child. *Fertil. Steril.*, 2004, Vol. 82, pp. 857–862.
22. Pilatz A. et al. Semen quality in HIV patients under stable antiretroviral therapy is impaired compared to WHO 2010 reference values and on sperm proteome level. *AIDS*, 2014, Vol. 28, No. 6, pp. 875–882.
23. Van Leeuwen E. et al. Semen parameters of a semen donor before and after infection with human immunodeficiency virus type 1: case report. *Hum. Reprod.*, 2004, Vol. 19, No. 12, pp. 2845–2853.

24. Van Leeuwen E. et al. Semen quality remains stable during 96 weeks of untreated human immunodeficiency virus-1 infection. *Fertil. Steril.*, 2008, Vol. 90, No. 3, pp. 636–641.
25. Frainais C., Vialard F., Rougier N. et al. Impact of freezing/thawing technique on sperm DNA integrity in HIV-1 patients. *Assist. Reprod. Genet.*, 2010, Vol. 27, No. 7, pp. 415–421.

Статья поступила 25.04.2019 г.

Контактная информация: Селимова Фатима Насрединовна, e-mail: doc.fselimova@mail.ru

Коллектив авторов:

Селимова Фатима Насрединовна — аспирантка 1-го гинекологического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4, e-mail: doc.fselimova@mail.ru;

Перминова Светлана Григорьевна — д.м.н., в.н.с. 1-го гинекологического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4, e-mail: perisvet@list.ru;

Митюрина Елена Викторовна — к.м.н., научный сотрудник 1-го гинекологического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4, e-mail: mity-elena@yandex.ru;

Козырина Надежда Владимировна — к.м.н., н.с. Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А, (495) 366–0518, e-mail: nad-kozyrina@yandex.ru.

Уважаемые читатели журнала

«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!

Сообщаем, что открыта подписка на 2019 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 2-е полугодие 2019 года (2 выпуска) — **950 руб.**