ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL STUDIE

УДК 618:616.4

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-2-53-61>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У МУЖЧИНЫ

© ¹Е. В. Митюрин*, ¹С. Г. Перминова, ¹И. В. Ушакова, ²Н. В. Козырина, ²А. В. Кравченко¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность программы ЭКО/ICSI у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у мужчины.

Материалы и методы. Проспективное клиническое исследование проведено у 169 пар с бесплодием, из них основную группу составили 94 пары с ВИЧ-инфекцией у мужчины, контрольную — 75 пар с ВИЧ отрицательным статусом у обоих партнеров. В основной группе выполнено 60 лечебных циклов ЭКО/ICSI и 31 криопротокол, в контрольной — 86 и 39 циклов, соответственно. Перед проведением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у ВИЧ-инфицированных мужчин методом ПЦР проводилось определение РНК ВИЧ в очищенных сперматозоидах. Для оценки сероконверсии через 21 день после переноса эмбрионов в крови женщины определяли наличие антигена/антител к ВИЧ.

Результаты и их обсуждение. Частота клинической беременности (6 (19,4%) и 17 (27%), $p=0,41$) и родов (5 (16,1%) и 11 (17,5%); $p=0,87$) в парах с ВИЧ-инфицированным мужчиной была сопоставима с контрольной группой. При тестировании образцов спермы РНК ВИЧ не обнаруживалась в 100% случаев. Оценка сероконверсии показала, что антитела к ВИЧ в крови женщин не были обнаружены в 100% случаев.

Заключение. При проведении программы ЭКО/ICSI в дискордантных парах с ВИЧ-инфицированным мужчиной наблюдалась сопоставимая с ВИЧ-серонегативным контролем частота наступления беременности. Обработка эякулята ВИЧ-инфицированных мужчин с использованием «двойного» градиента и swim up является мерой профилактики горизонтальной передачи вируса. Данная методика может быть рекомендована при проведении ВРТ в парах с ВИЧ-инфицированным мужчиной, как в случае бесплодия, так и по эпидемиологическим показаниям.

Ключевые слова: ВИЧ, репродуктивные технологии, ЭКО, беременность

*Контакт: Митюрин Елена Викторовна, mity-elena@yandex.ru

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE *IN VITRO* FERTILIZATION PROGRAM FOR HIV INFECTION IN MEN

© ¹Elena V. Mityurina*, ¹Svetlana G. Perminov, ¹Irina V. Ushakova, ²Nadezhda V. Kozyrin, ²Aleksey V. Kravchenko¹National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia²Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Purpose of the study: to evaluate the effectiveness and safety of IVF/ICSI program for couples with HIV infected men.

Research and methods. Prospective clinical study was applied to 169 infertile married couples. The main group of subjects was 94 couples with HIV infected men. The control group included 75 couples with HIV negative status for both partners. In the main group there were carried out 60 treatment IVF/ICSI cycles and 31 frozen protocols, in the control group 86 and 39 cycles respectively. Before the Assisted Reproductive Technology (ART) was applied to the HIV infected men they were tested for DNA HIV in purified spermatozoa by PCR method. To evaluate the seroconversion in 21 days following the embryo transfer the women were tested for the presence of an antigen/antibodies to the HIV virus.

Results. Clinical pregnancy rate [6 (19,4%) and 17 (27%); $p=0,41$] as well as birth rate [5 (16,1%) and 11 (17,5%); $p=0,87$] in couples with HIV infected male was comparable to the control group. The testing of semen samples showed no RNA HIV in 100% cases. Evaluation of seroconversion showed absolutely no antibodies to HIV in the women's blood in 100% cases.

Conclusion. Implementation of the IVF/ICSI program for discordant married couples with HIV infected male showed the rate of pregnancy onset which is comparable to the HIV seronegative control. Ejaculate processing of HIV infected male using «double» gradient and swim up is turns to be the measure to prevent horizontal transmission of the virus. This method can be recommended when implementing ART for couples with HIV infected male, both in the case of infertility and according to epidemiological indications.

Key words: HIV, reproductive technologies, IVF, pregnancy

*Contact: Mityurina Elena Viktorovna, mity-elena@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Ушакова И.В., Козырина Н.В., Кравченко А.В. Эффективность и безопасность программы экстракорпорального оплодотворения при ВИЧ-инфекции у мужчины // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 2. С. 53–61, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-2-53-61>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Mityurina E.V., Perminov S.G., Ushakova I.V., Kozyrin N.V., Kravchenko A.V. Effectiveness and safety of the in vitro fertilization program for HIV infection in men // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021. Vol. 13, No. 2. P. 53–61, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-2-53-61>.

Введение. В Российской Федерации (РФ) по состоянию на 30 июня 2020 г. кумулятивное число зарегистрированных случаев выявления ВИЧ-инфекции составило 1 465 102, из них 371 052 человека умерли. В последние годы ВИЧ-инфекция вышла за рамки уязвимых к заражению ВИЧ групп и стремительно распространяется в общей популяции россиян. Наиболее высокий уровень пораженности ВИЧ наблюдается в возрастной группе от 30 до 44 лет, доля мужчин при этом составляет 63%. Среди мужчин репродуктивного возраста (15–49 лет) 1,4% инфицированы ВИЧ, тогда как среди подгруппы мужчин 35–39 лет в 2,5 раза больше (3,3%) живут с диагнозом «ВИЧ-инфекция» [1–3]. Современная терапия ВИЧ-инфекции состоит из комбинации антиретровирусных препаратов, что позволяет не только сохранить жизнь ВИЧ-положительному человеку, но и добиться сопоставимой с ВИЧ-отрицательными ровесниками продолжительности жизни, снижает вероятность передачи ВИЧ другим людям. В 2019 г. более 540 тыс. человек в России получали антиретровирусную терапию (АРТ), 78,3% из них имели неопределяемую вирусную нагрузку, что считается ожидаемым эффектом лечения ВИЧ-инфекции. Эпидемиологические данные, а также результаты специальных исследований показывают, что большинство ВИЧ-положительных —

это люди молодого возраста, имеющие трудовую занятость, сохраняющие социальную функцию, планирующие рождение детей в настоящее время или в будущем¹ [1].

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) наряду с применением антиретровирусной терапии позволяют пациентам с ВИЧ-инфекцией эффективно и безопасно реализовать репродуктивную функцию. В литературе представлены противоречивые данные об эффективности программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в парах с ВИЧ-инфицированным мужчиной. Так, по некоторым данным частота наступления беременности в циклах ЭКО/ICSI варьирует от 22 до 53,6% [3].

Наиболее важным моментом при проведении ЭКО в парах с ВИЧ-инфицированным мужчиной является профилактика горизонтальной и вертикальной передачи вируса. Это достигается назначением АРТ, обработкой эякулята и проведением тестирования очищенных сперматозоидов на наличие ДНК/РНК ВИЧ, а также оплодотворением ооцитов методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ICSI).

В литературе обсуждается несколько способов обработки спермы у мужчины с ВИЧ-инфекцией [4–7]. Все методики основаны на отделении свободных ВИЧ-частиц, макрофагов, а также инфици-

¹ Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2020 г. ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора [hivrussia.info>wp...2020/07/Spravka-VICH...polugodie...](http://hivrussia.info/wp...2020/07/Spravka-VICH...polugodie...)

цированных CD4+ от подвижных сперматозоидов, поскольку известно, что рецепторы ВИЧ, необходимые для проникновения вируса в клетку, на поверхности сперматозоидов отсутствуют [8, 9]. Однако даже после проведения обработки спермы частота выявления РНК ВИЧ в отмытом образце колеблется от 4 до 10% [10, 11].

Противоречивые данные о частоте обнаружения РНК ВИЧ в очищенных сперматозоидах, а также частоте наступления беременности в программе ЭКО/ICSI у дискордантных пар с ВИЧ-инфицированным мужчиной явились основанием для проведения данной работы.

Цель: оценить эффективность и безопасность программы ЭКО/ICSI у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у мужчины.

Материалы и методы. Проспективное клиническое исследование проведено у 169 пар с бесплодием, из них основная группа — 94 пары с ВИЧ-инфекцией у мужчины, контрольная — 75 пар с ВИЧ-отрицательным статусом у обоих партнеров. В основной группе выполнено 60 «свежих» циклов ЭКО/ICSI и 31 криопроток, в контрольной — 86 и 39 циклов соответственно. В основной группе исследования на этапе анализа эмбриологических характеристик и эффективности программ исключены 16 пар с коинфекцией хроническим вирусным гепатитом С у мужчины и 15 пар, в которых партнер не принимал АРТ. Критериями включения в основную группу явились ВИЧ-инфекция 3 субклинической, 4а, 4б, 4в стадии, фаза ремиссии; применение АРТ, неопределяемая вирусная нагрузка в 2 последовательных исследованиях, выполненных с интервалом не менее 3 месяцев; наличие информированного согласия на участие в данном исследовании. Критерии исключения: коинфекция хроническим вирусным гепатитом С, отсутствие АРТ. Критерии невключения: ВИЧ-серопозитивный статус у супруги, наличие противопоказаний к проведению ВРТ. Критерии включения в группу контроля: отсутствие ВИЧ-инфекции у обоих супругов [12].

Статус по ВИЧ-инфекции и состояние иммунной системы оценивали на основании данных о стадии, фазе заболевания, показателях вирусной нагрузки, уровнях CD4+, CD8+ лимфоцитов в крови [12].

На первом этапе пациент с ВИЧ-инфекцией сдавал сперму путем мастурбации в специально отве-

денном помещении. В стерильную коническую пробирку с завинчивающейся крышкой помещали от 2 до 4 мл градиента с концентрацией 80%, сверху наслаивали такой же объем градиента 40%, далее сверху — аналогичный объем эякулята. В течение 20 мин проводили центрифугирование при 1500 об/мин. После центрифугирования на дне образуется клеточный осадок, над ним слой градиента, выше — слой семенной плазмы. Верхний слой удаляли максимально до осадка, который помещали в другую пробирку со средой для обработки спермы (СОС) в объеме от 5 до 10 мл. Полученный осадок равномерно распределяли во всем объеме СОС и вновь центрифугировали в течение 10–15 минут при 1000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли и процедуру отмывки повторяли. Далее проводили процедуру «swim up» — «всплытие». После последней отмывки и удаления надосадочной жидкости на еще относительно твердый осадок наслаивали 1–2 мл СОС. Пробирку под углом 45° помещали в термостат на 1–1,5 часа. Активные сперматозоиды из осадка диффундировали вверх в среду. Их помещали в другую чистую пробирку и концентрировали мягким центрифугированием. Осадок делили на две порции и криоконсервировали. Далее одну из порций направляли на исследование для определения наличия РНК вируса в очищенных сперматозоидах. Исследование проводили методом ПЦР в лаборатории Центрального НИИ эпидемиологии СМД (Центр молекулярной диагностики). При получении отрицательного результата замороженные образцы использовали для оплодотворения в программе ЭКО. В случае обнаружения вируса оставшуюся часть спермы погружали в 3% раствор Самаровки с экспозицией 60 минут, с последующей утилизацией материала в соответствии с СанПиН 2.1.7.2527-09¹.

После получения отрицательного результата анализа спермы на наличие РНК ВИЧ супруге проводили стимуляцию суперовуляции в протоколе с антагонистами гонадотропин рилизинг-гормона (антГнРГ) с использованием рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ)¹, стартовая доза которого подбиралась в зависимости от возраста пациентки, данных гормонального исследования и числа антральных фолликулов при УЗ-исследовании на 2–3-й день менструального цикла. При достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм начинали введение антГнРГ

¹ Sanitary and epidemiological rules and regulations of the SanPiN 2.1.7.2790-10 «Sanitary and epidemiological requirements for the treatment of medical waste» of December 9, 2010.

с целью предупреждения эндогенных паразитарных пиков лютеинизирующего гормона (ЛГ). Триггер овуляции назначали при достижении лидирующими фолликулами диаметра 17–18 мм. Для финального созревания ооцитов использовали человеческий хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в дозе 10 000 МЕ, а при наличии более 15 доминантных фолликулов в обоих яичниках — агонист гонадотропин релизинг-гормона (аГнРГ) в дозе 0,2 мг. Аспирацию ооцитов осуществляли через 35–36 часов после введения триггера овуляции. Оплодотворение ооцитов проводилось методом ICSI. Оценка качества эмбрионов осуществлялась на основании совокупности следующих параметров: скорость дробления эмбрионов, симметричность бластомеров, степень цитоплазматической фрагментации, мультиядерность бластомеров. Перенос одного или двух эмбрионов проводили на 3–5-е сутки культивирования, оставшиеся эмбрионы 1–2 степени качества криоконсервировали. В поддержке посттрансферного периода использовали микронизированный прогестерон в суточной дозе 600 мг со следующего дня после пункции. Подготовка эндометрия в криоциклах проводилась с использованием циклической гормональной терапии препаратами натуральных эстрогенов и микронизированного прогестерона. Эффективность лечения оценивали по показателям частоты наступления беременности на перенос эмбрионов. Биохимическая беременность была диагностирована на 12–14-й день после переноса эмбрионов при уровне β -субъединицы ХГ в сыворотке крови >20 МЕ/л. Клиническую беременность подтверждали при визуализации в полости матки плодного яйца, содержащего живой эмбрион через 5–6 недель после переноса [12].

Безопасность циклов ВРТ для женщин в парах с наличием ВИЧ-инфекции у партнера оценивали на основании сероконверсии через 21 день после переноса эмбрионов, в крови женщины определяли наличие антигена/антител к ВИЧ иммуноферментным методом с использованием реагентов фирмы Abbott (США). В случае наступления беременности тестирование на антитела к ВИЧ проводили каждые 3 месяца, а при отсутствии беременности — через 3 и 6 мес после переноса эмбрионов.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IPM SPSS Statistics, версия 22. Оценка вида распределения данных проводилась с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Поскольку в данном исследовании дан-

ные имели распределение, отличное от нормального, определяли медиану и квартили ($Me(Q1;Q3)$). Для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики (тест Манна–Уитни). Для сравнения категориальных данных, а также для оценки значимых различий между ними использовали тест χ^2 . Различия считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Медиана возраста ВИЧ-инфицированных мужчин составила 37 лет (33;39). «Стаж» заболевания — 5 лет (2;11). Путь инфицирования был неизвестен у 60 (63,8%, 95% ДИ: 5,3–17,0) — указывали на употребление наркотиков, а в 24 (25,5%, 95% ДИ: 16,0–35,1) случаях отмечен половой путь инфицирования. Преобладала 3 субклиническая стадия заболевания (64,9%, 95% ДИ: 55,3–75,5). Пациенты со стадией заболевания 4а (23,4%, 95% ДИ: 14,9–31,9), 4б (4,3%, 95% ДИ: 1,1–8,5) и 4в (7,5%, 95% ДИ: 2,1–12,8) находились в фазе ремиссии не менее 6 мес. Комбинированную АРТ получали 79 из 94 пациентов (84%), из них 38 (48,1%) принимали препараты группы нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), 35 (44,3%) — НИОТ + ингибиторы протеаз (ИП), 5 (6,3%) пациентов — НИОТ + ингибиторы интегразы (ИИ) и 1 (1,3%) пациент — три препарата группы НИОТ. Медиана продолжительности приема препаратов составила 2 года (1;5). Перед проведением программы ЭКО вирусная нагрузка в крови была неопределяемой в 100% случаев [13]. В табл. 1 представлены показатели субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови у мужчин с ВИЧ-инфекцией.

В 17% случаев (16 из 94 пациентов, 95% ДИ: 12–18,8) у ВИЧ-инфицированных мужчин наблюдалась коинфекция хроническим вирусным гепатитом С. Данные пациенты были исключены из дальнейшего анализа.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, пациентки обеих групп были в репродуктивном возрасте (33 и 32 года), имели нормальный индекс массы тела (ИМТ) (24,2 и 23 кг/м²), концентрацию АМГ (2,9 и 2,8 нг/мл) и ФСГ (7,2 и 6,3 МЕ/л). Все показатели были сопоставимы между группами. В обеих группах преобладал трубно-перитонеальный фактор бесплодия (52,3 и 48%; $p = 0,25$), а длительность бесплодия также не имела значимых различий (4 и 4 года; $p = 0,99$). Частота встречаемости

Таблица 1
Субпопуляционный состав лимфоцитов
в периферической крови у мужчин с ВИЧ-инфекцией

Table 1

Subpopulation composition of peripheral blood
lymphocytes in men with HIV infection

Параметры	ВИЧ-инфицированные пациенты (n=94)
CD3+, мкл/1 кл	1317,5 (214,9;1680)
CD3+, %	78,3 (71,1;85,7)
CD4+, мкл/1 кл	535 (383;679)
CD4+, %	25,5 (20,2;31)
CD8+, мкл/в 1 кл	868 (696;1060)
CD8+, %	43 (38,5;50,5)
ИРИ	0,56 (0,44;0,74)

*Показатели представлены в виде Me (Q1;Q3), где Me — медиана, Q1 — 25 (нижний) квартиль, Q3 — 75 (верхний) квартиль.

*The indicators are presented in the form of Me (Q1;Q3), where Me is the median, Q1 is the 25 (lower) quartile, and Q3 is the 75 (upper) quartile.

мужского фактора бесплодия также была сопоставима между группами (28,5% и 28%; $p=0,58$).

(95% ДИ: 12,1–42,5). Пациентов с тяжелой патологией спермы в данном исследовании не было.

Анализ результатов тестирования образцов спермы в основной группе показал, что РНК ВИЧ не обнаруживалась в 100% случаев.

При оценке параметров «свежего» цикла у супружеских пар с ВИЧ-положительным мужчиной по сравнению с пациентами контрольной группы не было выявлено существенных различий в стартовой (225 (150;300) и 225 (150;300)); $p=0,97$) и суммарной дозе индуктора (2137 (1518;2531) и 2100 (1800;2625); $p=0,26$), а также продолжительности стимуляции (10 (9;10) и 10 (9;10); $p=0,58$).

Результаты эмбриологического этапа программы ЭКО представлены в табл. 3. Не было выявлено статистически значимых различий в количестве полученных ооцитов (8 (5;14) и 7 (4;13); $p=0,28$), зрелых ооцитов (7 (4;11) и 6 (3;7;9); $p=0,22$), зигот (6 (3;9) и 5 (3;8); $p=0,54$), дробящихся эмбрионов (6 (3;9) и 5 (2;7,2); $p=0,92$), blastocysts (2 (0;5) и 3 (1;5); $p=0,35$) и криоконсервированных эмбрионов (1 (0;3) и 2 (0;3); $p=0,69$). Также обе группы были сопоставимы по числу

Клинико-лабораторная характеристика пациенток

Таблица 2

Table 2

Clinical and laboratory characteristics of patients

Параметры	ВИЧ «+» (n=63)	ВИЧ «-» (n=75)	p
Возраст женщины, лет	33 (30;37)	32 (30;35)	0,42
Трубно-перитонеальный фактор бесплодия	33 (52,3%)	36 (48%)	0,25
Мужской фактор	18 (28,5%)	21 (28%)	0,58
Сочетанный фактор	4 (6,3%)	7 (9,3%)	0,31
Ановуляторное бесплодие	3 (4,7%)	5 (6,6%)	0,28
Бесплодие неясного генеза	5 (7,9%)	6 (8%)	0,49
Длительность бесплодия, лет	4 (2;7)	4 (3;6)	0,99
ИМТ, кг/м ²	24,2 (20;27,6)	23 (21;25,2)	0,37
АМГ, нг/мл	2,9 (1,3;5,1)	2,8 (1,9;5,7)	0,56
ФСГ, МЕ/л	7,2 (5,5;9,1)	6,3 (5,1;8,0)	0,27

*Показатели представлены в виде Me (Q1;Q3), где Me — медиана, Q1 — 25 (нижний) квартиль, Q3 — 75 (верхний) квартиль.

*The indicators are presented in the form of Me (Q1;Q3), where Me is the median, Q1 is the 25 (lower) quartile, and Q3 is the 75 (upper) quartile.

Оценка показателей спермограммы показала, что у ВИЧ-инфицированных пациентов в 71,5% случаев (45 из 63 образцов спермы, 95% ДИ: 62,8–82,4) наблюдалась нормозооспермия. В структуре патологии спермы преобладала астенозооспермия (55,5%, 95% ДИ: 48,5–64,2), а тератозооспермия и астентератозооспермия встречались одинаково часто — в 22,2% случаев

полученных blastocysts отличного (18 (22,7%) и 37 (25,5%); $p=0,11$), хорошего (34 (43%) и 59 (40,6%); $p=0,140$) и удовлетворительного качества (27 (34,1%) и 49 (33,7%); $p=0,15$)).

Анализ эффективности стимулированных циклов ЭКО/ICSI показал (рис. 1), что частота наступления биохимической (8 (25,8%) и 21 (33,3%), $p=0,45$) и клинической (6 (19,4%) и 17

Таблица 3

Показатели эмбриологического этапа

Table 3

Indicators of the embryological stage

Параметры	ВИЧ «+» (n=60)	ВИЧ «-» (n=86)	p
Получено ооцитов*	8 (5;14)	7 (4;13)	0,28
Число зрелых ооцитов (М II)*	7 (4;11)	6 (3;7;9)	0,22
Число зигот (2 PN)*	6 (3;9)	5 (3;8)	0,54
Аномальное оплодотворение (3 и более PN), (M±m)	0,10 (0,3)	0,13 (0,3)	0,56
Число дробящихся эмбрионов*	6 (3;9)	5 (2;7;2)	0,92
Число бластоцист*	2 (0;5)	3 (1;5)	0,35
Число криоконсервированных эмбрионов*	1 (0;3)	2 (0;3)	0,69
Качество эмбрионов:			
отличные	18 (22,7%)	37 (25,5%)	0,11
хорошие	34 (43%)	59 (40,6%)	0,14
удовлетворительные	27 (34,1%)	49 (33,7%)	0,15

*Показатели представлены в виде Me (Q1;Q3), где Me — медиана, Q1 — 25 (нижний) квартиль, Q3 — 75 (верхний) квартиль.

*Indicators are presented in the form of Me (Q1;Q3), where Me is the median, Q1 — 25 (lower) quartile, Q3 — 75 (upper) quartile.

(27%), $p=0,41$) беременности, а также родов (5 (16,1%) и 11 (17,5%); $p=0,87$) в основной группе исследования была сопоставима с группой контроля. ОШ наступления клинической беременности в основной группе составило 1,3 (95% ДИ: 0,6–2,8), в группе контроля — 0,8 (95% ДИ 0,6–1,1). Не было выявлено значимых различий в частоте неразвивающейся ((0%) и 5 (7,9%); $p=0,10$) и внематочной беременности (1 (4,3%) и 1 (1,6%); $p=0,45$) в обеих группах.

Рис. 1. Исходы лечебных циклов ЭКО/ICSI в парах с ВИЧ-инфекцией у мужчин

Fig. 1. Outcomes of IVF/ICSI treatment cycles in couples with HIV infection in men

В криопотоколах (рис. 2) также не было выявлено существенных различий в частоте биохимической (10 (32,2%) и 14 (35,9%), $p=0,81$), клинической (7 (22,6%) и 10 (25,6%), $p=0,82$), неразвивающейся (3 (10%) и 3 (7,7%), $p=0,39$) беременности, а также живорождений (4 (12%)

и 7 (17,9%); $p=0,77$) у пациенток с ВИЧ-инфицированным мужчиной по сравнению с контрольной группой. ОШ наступления клинической беременности в парах с ВИЧ-инфицированным партнером составило 1,06 (95% ДИ: 0,5–2,2), в группе контроля — 0,9 (95% ДИ: 0,6–1,5).

Рис. 2. Исходы криопотоколов в парах с ВИЧ-инфекцией у мужчин

Fig. 2. Outcomes of cryoprotocols in couples with HIV infection in men

Оценка возможности горизонтальной передачи ВИЧ показала, что антитела к ВИЧ в крови женщин не были обнаружены в 100% случаев. Эти данные свидетельствуют о безопасности реализации репродуктивной функции с использованием ВРТ в дискордантных по ВИЧ парах.

Достижения в лечении ВИЧ-инфекции привели к снижению смертности и улучшению качества жизни, что позволяет пациентам данной группы

планировать беременность. При этом рост числа дискордантных по ВИЧ-инфекции пар, которые обращаются для проведения ВРТ, как в случаях бесплодия, так и по эпидемиологическим показаниям обуславливает необходимость изучения эффективности и безопасности программы ЭКО/ICSI в данной группе пациентов.

В данном исследовании мужчины имели небольшой «стаж» жизни с ВИЧ (5 лет (2;9)). Все ВИЧ-позитивные мужчины в течение не менее 6 месяцев принимали эффективную АРТ, однако продолжительность ее не была длительной (1,5 года (1;4)). Преобладала III субклиническая стадия заболевания (64,89%), а уровни CD4+ лимфоцитов (535,5 мкл в 1 кл (367;653)), а также наличие неопределяемой вирусной нагрузки в крови свидетельствовали об относительно «благополучном» состоянии иммунной системы у большинства пациентов, несмотря на наличие ВИЧ-инфекции [13]. Полученные данные позволяют предположить отсутствие РНК ВИЧ в сперме, поскольку известно, что при использовании эффективной АРТ происходит параллельное снижение вирусной нагрузки в спермальной плазме и крови у подавляющего большинства ВИЧ-позитивных. Однако по данным литературы, у некоторых пациентов, несмотря на неопределяемый уровень вирусной нагрузки в периферической крови, спорадически обнаруживается РНК ВИЧ в сперме. Так, Persico и соавт. (2006) выявили, что 6 из 7 образцов семенной плазмы, в которых обнаружили вирусные РНК ВИЧ, принадлежали пациентам, получавшим АРТ. При этом у 4 мужчин был повышен уровень вирусной нагрузки, а у 3 наблюдалась неопределяемая вирусная нагрузка [2, 14]. Таким образом, неопределяемый уровень вирусной нагрузки в плазме крови не гарантирует отсутствие РНК ВИЧ в семенной плазме, что подтверждает необходимость проведения тщательной обработки спермы инфицированного пациента.

Далее в работе выполнена обработка спермы с использованием методики двойного градиента и «swim up» с последующим тестированием очищенных сперматозоидов на наличие РНК ВИЧ. Оценка результатов ПЦР-исследования показала, что РНК ВИЧ не обнаруживалась в 100% случаев. В литературе представлены другие данные. Так, в исследовании S. Marina и соавт. (1998) РНК ВИЧ после обработки определялась в 5,6% образцов спермы [15], Savasi и соавт. (2007) показали, что 4% отмытых образцов спермы остаются ВИЧ-

положительными [3], а N. Garrido и соавт. (2004) обнаруживали РНК вируса в 11,5% случаев [16]. Противоречия полученных результатов и данных других исследователей можно объяснить тем, что в работах S. Marina и соавт. (1998), N. Garrido (2004) были включены пациенты с определяемой вирусной нагрузкой в крови, которые не получали АРТ. V. Savasi и соавт. (2007) наличие положительных результатов на РНК ВИЧ после обработки объясняют контаминацией образца во время анализа ПЦР [3].

Важными факторами, определяющими исход ВРТ, являются возраст женщины, длительность и фактор бесплодия, состояние овариального резерва, ИМТ, а также наличие патозооспермии у партнера. В данном исследовании пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по всем этим параметрам. То есть единственным отличием явилось наличие ВИЧ-инфекции у мужчины в основной группе исследования.

При анализе эмбриологического этапа также не было выявлено значимых отличий в количестве полученных ооцитов, эмбрионов на стадии дробления и бластоцист. Аналогичные данные были представлены в исследовании Melo и соавт. (2008), в котором авторы также показали, что частота оплодотворения и дробления эмбрионов не зависела от ВИЧ-статуса мужчины. Однако в работе Melo и соавт., в отличие от данного исследования, эмбрионы в серодискордантных по ВИЧ парах чаще останавливались на 5-е сутки развития, по сравнению со здоровым контролем. При этом не было выявлено отличий в количестве криоконсервированных и перенесенных эмбрионов, а также в частоте наступления клинической беременности и имплантации [2, 17].

В данном исследовании частота биохимической (25,8% и 33,3%, $p=0,45$; 32,2% и 35,9%, $p=0,81$), клинической (19,4% и 27%, $p=0,41$; 22,6% и 25,6%, $p=0,82$) беременности и родов (16,1% и 17,5%; $p=0,87$; 12% и 17,9%; $p=0,77$) была сопоставима между группами как в «свежих» циклах, так и в криоциклах. Аналогичные данные были представлены в работах Melo и соавт. (2008), N. Prisant и соавт. (2010) [17, 18]. Queiroz и соавт. (2008), напротив, продемонстрировали более низкую частоту наступления беременности в серодискордантных по ВИЧ парах (12,5%) по сравнению со здоровым контролем (52,9%) [19].

В качестве одной из причин снижения эффективности программ ВРТ в данной группе пациентов

обсуждается негативное воздействие ВИЧ и/или АРТ на уровни митохондриальной ДНК (мтДНК) сперматозоидов [20]. Однако в ранее опубликованной работе [21] было показано, что содержание тотальной мтДНК и мтДНК, лишенной делеций в сперме ВИЧ-инфицированных имели обратную зависимость от длительности АРТ только в группе тяжелой патозооспермии. В настоящем исследовании пациенты имели небольшую длительность АРВТ (1,5 года (1;4)), как результат, не было мужчин с тяжелой патологией спермы и группы были сопоставимы по частоте мужского фактора бесплодия (28,5% и 28%; $p=0,58$). Возможно, этим и можно объяснить сопоставимую между группами частоту наступления беременности и родов.

В данной работе не было зарегистрировано случаев сероконверсии у женщин при проведении ВРТ в дискордантных парах с ВИЧ-инфицированным мужчиной. В литературе также при анализе 11 585 циклов ВРТ среди 3994 женщин не наблюдалось случаев передачи ВИЧ (0/11 585, 95% ДИ:0–0,0001). Более того, среди подгруппы из 1023 пар, в которых ВИЧ-инфицированный мужчина не при-

нимал АРТ, случаев сероконверсии также не было [22]. Отсутствие передачи ВИЧ позволяет предположить, что обработка спермы в рамках ВРТ является безопасным и эффективным способом реализации репродуктивной функции, как при бесплодии, так и для профилактики инфицирования женщины.

Таким образом, при проведении программы ЭКО/ICSI в дискордантных парах с ВИЧ-инфицированным мужчиной наблюдалась сопоставимая с ВИЧ-серонегативным контролем частота наступления беременности. Обработка эякулята ВИЧ-инфицированных мужчин с использованием «двойного» градиента и swim up является мерой профилактики горизонтальной, а значит и вертикальной передачи вируса. Данная методика может быть рекомендована при проведении программы ЭКО в парах с ВИЧ-инфицированным мужчиной, как в случае бесплодия, так и по эпидемиологическим показаниям. Обязательным условием, согласно российским нормативным документам, при этом является прием АРТ в течение не менее 6 месяцев и неопределяемая вирусная нагрузка в крови дважды с интервалом не менее 3 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Покровская А.В., Козырина Н.В., Гущина Ю.Ш., Юрин О.Г., Суворова З.К., Покровский В.В. Социально-демографический портрет пациента, живущего с ВИЧ и посещающего центры СПИД в России // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88, № 11. С. 12–16. [Pokrovskaya A.V., Kozyrina N.V., Gushchina Yu.Sh., Yurin O.G., Suvorova Z.K., Pokrovsky V.V. Socio-demographic portrait of a patient living with HIV and attending AIDS centers in Russia. Therapeutic archive, 2016, Vol. 88, No. 11, pp. 1216 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881112-16.
2. Селимова Ф.Н., Митюрин Е.В., Козырина Н.В., Амян Т.С. Реализация репродуктивной функции у мужчин с ВИЧ-инфекцией // *Акушерство и гинекология*. 2018. № 5. С. 36–43. [Selimova F.N., Mityurina E.V., Kozyrina N.V., Amyan T.S. Implementation of reproductive function in men with HIV infection. Obstetrics and gynecology, 2018, No. 5, pp. 3643 (In Russ.)].
3. Savasi V., Ferrazzi E., Lanzani C., Oneta M., Parrilla B., Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples // *Hum. Reprod.* 2007. No. 22. P. 772–777.
4. Kato Sh., Hanabusa H., Kaneko S. et al. Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method: assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1 // *AIDS*. 2006. Vol. 20. P. 967–973. doi: 10.1097/01.aids.0000222067.07255.2d.
5. Sauer M., Chang P. Establishing a clinical program for human immunodeficiency virus 1-seropositive men to father seronegative children by means of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 186. P. 627–633.
6. Garrido N. 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. P. 1028–1034.
7. Garrido N., Meseguer M., Remohí J., Simón C., Pellicer A. ICSI for treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-serodiscordant couples with infected male partner // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 2242–2246.
8. Muciaccia B., Padula F., Gandini L. et al. HIV-1 chemokine co-receptor CCR5 is expressed on the surface of human spermatozoa // *AIDS*. 2005. Vol. 19, No. 13. P. 1424–1426. doi: 10.1097/01.aids.0000180809.04427.04.
9. Semprini A., Levi-Setti P., Bozzo M., Ravizza M., Taglioretto A. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners // *Lancet*. 1992. Vol. 340. P. 1317–1319.
10. Zamora A., Obradors A., Woodward B., Vassena V. Semen residual viral load and reproductive outcomes in HIV-infected men undergoing ICSI after extended semen preparation // *Reprod. Biomed.* 2016. Vol. 32, No. 6. P. 584–590.
11. Oliva G., Pons J. *Lavado de semen en parejas VIH serodiscordantes para su uso en técnicas de reproducción humana asistida*. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, 2004.

12. Митюрина Е.В., Перминова С.Г., Селимова Ф.Н., Козырина Н.В., Абубакиров А.Н. Особенности реализации репродуктивной функции у женщин с бесплодием и ВИЧ-инфекцией в программах вспомогательных репродуктивных технологий // *Акушерство и гинекология*. 2017. № 10. С. 70–77. [Mityurina E.V., Perminova S.G., Selimova F.N., Kozyrina N.V., Abubakirov A.N. Features of the implementation of reproductive function in women with infertility and HIV infection in programs of assisted reproductive technologies. *Obstetrics and gynecology*, 2017, No. 10, pp. 70–77 (In Russ.).]
13. Митюрина Е.В., Перминова С.Г., Селимова Ф.Н., Попова А.Ю., Абубакиров А.Н., Назаренко Т.А. Негативное влияние антиретровирусной терапии на показатели спермограммы у мужчин, инфицированных ВИЧ // *Андрология и генитальная хирургия*. 2019. Т. 20, № 1. С. 101–109. [Mityurina E.V., Perminova S.G., Selimova F.N., Popova A.Yu., Abubakirov A.N., Nazarenko T.A. The negative effect of antiretroviral therapy on sperm counts in HIV-infected men. *Andrology and Genital Surgery*, 2019, V. 20, No. 1, pp. 101–109 (In Russ.).]
14. Persico T., Savasi V., Ferrazzi E., Oneta M., Semprini A., Simoni G. Human Detection of human immunodeficiency virus-1 RNA and DNA by extractive and in situ PCR in unprocessed semen and seminal fractions isolated by semen-washing procedure // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 1525–1530.
15. Marina S., Marina F., Alcolea R., Exposito R., Huguet J. et al. Human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination // *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 70. P. 35–39.
16. Garrido N., Meseguer M., Bellver J., Remohí J., Simon C. et al. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 2581–2586.
17. Melo M., Meseguer M., Bellver J., Remohí J., Pellicer A., Garrido N. Human immunodeficiency type-1 virus (HIV-1) infection in serodiscordant couples (SDCs) does not have an impact on embryo quality or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89, No. 1. P. 141–150.
18. Prisant N., Tubiana R., Lefebvre G., Lebray P., Marcelin A.G., Thibault V. et al. HIV-1 or hepatitis C chronic infection in serodiscordant infertile couples has no impact on infertility treatment outcome // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. P. 1020–1023.
19. Queiroz P., Tanil C.T., Madaschi C., Lopes D.R., Iaconelli Junior A., Pasqualotto F.F. et al. Safe gametes acquisition through association of seminal processing techniques with HIV serodiscordant couples [article in Portuguese] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2008. Vol. 30. P. 171–176.
20. Van Leeuwen L., Repping S., de Baar M., Wit F., Prins J., van der Veen F. *Increase of spermatozoal mtDNA copy numbers during first twelve weeks*. UvA-DARE (Digital Academic Repository), 2016.
21. Перминова С.Г., Митюрина Е.В., Селимова Ф.Н., Бурменская О.В., Козырина Н.В., Кравченко А.В. Копийность митохондриальной ДНК в эякуляте ВИЧ-инфицированных мужчин, принимающих антиретровирусную терапию // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 4. С. 120–126. [Perminova S.G., Mityurina E.V., Selimova F.N., Burmenskaya O.V., Kozyrina N.V., Kravchenko A.V. The copy number of mitochondrial DNA in the ejaculate of HIV-infected men taking antiretroviral therapy. *Obstetrics and gynecology*, 2020, No. 4, pp. 120–126 (In Russ.).]
22. Zafer M., Horvath H., Mmeje O., van der Poel S., Semprini A., Rutherford G. et al. Effectiveness of semen washing to prevent HIV transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 105, No. 3. P. 645–655.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 01.12.2020 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — Е.В.Митюрина, С.Г.Перминова. Вклад в сбор данных — Е.В.Митюрина, С.Г.Перминова, И.В.Ушакова. Вклад в анализ данных и выводы — Е.В.Митюрина, С.Г.Перминова, И.В.Ушакова. Вклад в подготовку рукописи — Е.В.Митюрина, С.Г.Перминова, Н.В.Козырина, А.В.Кравченко.

Сведения об авторах:

Митюрина Елена Викторовна — кандидат медицинских наук, 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, д. 4; e-mail: mity-elena@yandex.ru;

Перминова Светлана Григорьевна — доктор медицинских наук, ведущий 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, д. 4; e-mail: perisvet@list.ru;

Ушакова Ирина Вячеславовна — кандидат биологических наук, эмбриолог 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, д. 4; e-mail: irisun77@mail.ru;

Козырина Надежда Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: nad-kozyrina@yandex.ru;

Кравченко Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru.