

*На правах рукописи*

**МИТЮРИНА**

Елена Викторовна

**ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ У  
СУПРУЖЕСКИХ ПАР С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва, 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, доцент

Перминова Светлана Григорьевна

**Официальные оппоненты:**

**Краснопольская Ксения Владиславовна** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения репродуктологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

**Кузьмин Владимир Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко ФГБУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

**Гзгзян Александр Мкртичевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно – исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Минобрнауки России.

**Ведущая организация:**

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России.

Защита состоится «16» апреля 2024 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Miturina%20EV.-dissertation.pdf?1421923849>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в настоящее время приобрело характер глобальной эпидемии (пандемии). Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 40 млн. человек в мире заражены ВИЧ (2019). В Российской Федерации (РФ) по состоянию на 31 декабря 2022 с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции проживало 1 168 076 человек (НИИ Эпидемиологии, 2022). Инфекция поражает людей всех возрастов, но особенно часто (86%) встречается у лиц репродуктивного возраста, многие из которых планируют рождение детей. Среди лиц, живущих с ВИЧ, преобладают мужчины (62%), однако в последнее время отмечается «феминизация» эпидемии, что является следствием увеличения случаев инфицирования при гетеросексуальных контактах.

Достижения в лечении ВИЧ-инфекции привели к снижению смертности и улучшению качества жизни, что позволяет пациентам данной группы планировать беременность, как самостоятельно, так и с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдается снижение самостоятельной фертильности, и в этой связи, использование ВРТ решило много актуальных проблем, включая способ реализации репродуктивной функции и профилактику инфицирования здорового партнера. Вместе с тем исследования по оценке эффективности программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациентов с ВИЧ-инфекцией немногочисленны и противоречивы. Так, в ряде работ было показано, что у женщин, инфицированных ВИЧ, наблюдается снижение овариального резерва и, как результат, отмечено повышение потребности в больших дозах гонадотропинов и более высокая частота отмены цикла стимуляции (Ohl J., 2010, Marques C., 2015, Stora C., 2016.). Другие авторы, напротив, не выявили в данной группе пациенток значимых различий в параметрах овариального резерва, стимуляции функции яичников, оо- и эмбриогенеза по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции (Martinet V.,

2006, Vianna C., 2021, Vankerkem P., 2017). Вместе с тем, большинство исследователей едины во мнении о низкой эффективности программ ВРТ у женщин, инфицированных ВИЧ. По разным данным частота наступления беременности колеблется от 6,7 до 24,1%, что существенно ниже по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции (Marques C., 2015, Stora C., 2016), а в качестве основной причины обсуждается негативное влияние ВИЧ и/или антиретровирусной терапии (АРТ) на качество ооцитов. В исследовании Lopez (2008) было показано, что в ооцитах ВИЧ-инфицированных женщин с бесплодием, принимающих антиретровирусные препараты (АРВП), в 32% случаев наблюдалось истощение митохондриальной ДНК (мтДНК), что снижает компетентность ооцитов, их способность к оплодотворению и дальнейшее развитие эмбриона. Качество ооцитов определяется и их морфологическими характеристиками. Однако сведения об исследованиях по изучению дисморфизмов ооцитов у ВИЧ-инфицированных женщин, принимающих АРТ, в научной литературе отсутствуют.

Частота наступления беременности в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины по разным данным варьирует от 22 % до 53,6 % (Savasi V., 2006, 2013), а в некоторых исследованиях – сопоставима с серонегативным по ВИЧ контролем (Vankerkem P., 2017). На сегодняшний день также нет однозначных данных относительно воздействия ВИЧ-инфекции и/или АРТ на параметры сперматогенеза. В ряде исследований показано, что у мужчин, инфицированных ВИЧ, наблюдается снижение объема эякулята, концентрации и общей подвижности сперматозоидов (Bujan L., 2007, Kehl S., 2011, Селимова Ф., 2019). В других работах, напротив, не было выявлено существенных различий в показателях спермограммы у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных мужчин (Van Leeuwen E., 2008, Pilatz A., 2014), за исключением тех случаев, когда ухудшалось общее состояние пациентов в связи с прогрессирующей иммуносупрессией. Вместе с тем имеются данные о том, что назначение АРВП способствует нарушению целостности ДНК

сперматозоидов, а также приводит к снижению количества мтДНК (Savasi V., 2013, Oneta M., 2014).

Рост числа пациентов репродуктивного возраста, инфицированных ВИЧ, которые обращаются для проведения ВРТ, как в случаях бесплодия, так и по эпидемиологическим показаниям, а также отсутствие однозначных данных о влиянии ВИЧ и/или АРТ на фертильность, качество гамет, эффективность и безопасность программы ЭКО/ICSI создает предпосылки для дальнейшего изучения этой проблемы.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности реализации репродуктивной функции в программах ВРТ у супружеских пар с ВИЧ – инфекцией.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить социально-демографические характеристики и пути инфицирования ВИЧ у пациентов, обратившихся для проведения ВРТ
2. Провести оценку клиничко–anamнестических данных (длительность заболевания, продолжительность АРТ, принимаемые АРВП) и лабораторных параметров (иммунный статус, вирусная нагрузка) у пациентов с ВИЧ-положительным статусом, обратившихся для проведения ВРТ.
3. Оценить состояние репродуктивной системы и параметров овариального резерва у пациенток с ВИЧ – инфекцией, принимающих АРТ.
4. Оценить показатели спермограммы у мужчин с ВИЧ – инфекцией, принимающих и не принимающих АРТ.
5. Провести программу ЭКО и оценить параметры овариальной стимуляции, эмбриологические показатели и эффективность у пациентов с ВИЧ – инфекцией.
6. Исследовать качество ооцитов у женщин, инфицированных ВИЧ, принимающих АРТ, на основании определения распространенности и структуры дисморфизмов.

7. Уточнить патогенетические механизмы влияния АРТ на качество гамет пациентов, инфицированных ВИЧ, на основании оценки копийности митохондриальной ДНК кумулюсных клеток и сперматозоидов.

8. Оценить безопасность ВРТ в супружеских парах с ВИЧ-инфекцией.

9. Разработать систему мероприятий реализации репродуктивной функции у пациентов, инфицированных ВИЧ.

### **Научная новизна**

Изучены социально-демографические характеристики и пути инфицирования ВИЧ у пациентов, обратившихся для проведения ВРТ.

Проведен анализ стадии заболевания, состояния иммунного статуса, длительности АРТ, комбинаций антиретровирусных препаратов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, планирующих беременность с использованием методов ВРТ.

Выявлены патогенетические механизмы снижения репродуктивного потенциала у пациентов, инфицированных ВИЧ.

Получены данные об изменении состояния овариального резерва у женщин с ВИЧ-инфекцией в зависимости от «стажа» заболевания, продолжительности АРТ и митохондриальной токсичности, используемых антиретровирусных препаратов.

Представлены данные об отсутствии неблагоприятного воздействия коинфекции ВИЧ/ВГС на показатели овариального резерва и параметры спермограммы по сравнению с моноинфекцией ВИЧ.

У женщин, инфицированных ВИЧ, выявлена низкая частота клинической беременности и родов, как в «свежих», так и в криоциклах с собственными ооцитами, что обусловлено негативным влиянием длительности заболевания ВИЧ и продолжительности АРТ на качество ооцитов.

Впервые выполнен анализ морфологических характеристик ооцитов у женщин, инфицированных ВИЧ, и выявлена высокая частота встречаемости дисморфизмов, которая зависела от продолжительности АРТ.

Выявлено существенное снижение числа копий мтДНК в кумулюсных клетках ооцитов, что обусловлено кумулятивным эффектом длительного использования АРВП с митохондриальной токсичностью.

Получены данные о том, что у мужчин с ВИЧ-инфекцией, которые не принимают АРВП, все показатели спермограммы находятся в пределах нормативных значений, а в случае повышения вирусной нагрузки и состоянии умеренного иммунодефицита снижается объем эякулята и подвижность сперматозоидов.

Показано, что у ВИЧ-инфицированных мужчин, длительно использующих АРТ увеличивается число патологических форм и повышается индекс фрагментации ДНК сперматозоидов.

Выявлено, что параметры спермограммы у мужчин, инфицированных ВИЧ, не зависят от митохондриальной токсичности используемых в составе схемы АРТ препаратов группы НИОТ.

Показано, что у мужчин, инфицированных ВИЧ, с тяжелой патозооспермией, которые длительно принимают АРВП, снижается содержание всего пула мтДНК.

Получены данные о безопасности проведения программ ВРТ у пациентов, инфицированных ВИЧ.

### **Практическая значимость**

Доказана значимость ранней диагностики ВИЧ-инфекции у пациентов репродуктивного возраста и целесообразность своевременного назначения АРВП, имеющих минимальную митохондриальную токсичность.

Обоснована ранняя оценка фертильности, скрининг АМГ и оценка показателей спермограммы при выявлении ВИЧ-инфекции у пациентов репродуктивного возраста, планирующих рождение детей.

У женщин, инфицированных ВИЧ, которые откладывают рождение детей, обоснована оценка овариального резерва, и при наличии неопределяемой вирусной нагрузки после назначения АРТ – проведение программы ЭКО и криоконсервация ооцитов/эмбрионов.

У женщин с бесплодием и ВИЧ-инфекцией обоснована оценка овариального резерва, и раннее проведение программы ЭКО.

Обосновано использование ооцитов донора при повторных неэффективных программах ЭКО у женщин с длительным «стажем» ВИЧ – инфекции и/или продолжительной АРТ.

В дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины, которые откладывают рождение детей, обоснована оценка спермограммы, а при наличии изменений – криоконсервация спермы.

Доказана безопасность программ ВРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Разработаны практические рекомендации по реализации репродуктивной функции у пациентов с ВИЧ-положительным статусом.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пациенты с ВИЧ-инфекцией, обратившиеся для проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий, характеризовались социальным благополучием: наличием брака, высшего и среднего специального образования, активной трудовой деятельности и стабильного дохода. ВИЧ-инфекция выявлялась в молодом репродуктивном возрасте (Me 28 лет), у женщин на 2,5 года раньше, чем у мужчин. Преобладал половой путь инфицирования ВИЧ: у женщин-69,6% и у мужчин-45,5%, а использование инъекционных наркотиков у мужчин (23%) отмечено в два раза чаще, чем у женщин (10,3%).

2. Женщин, инфицированных ВИЧ, характеризуют ранний дебют половой жизни и неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез: высокая частота ИППП, гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза, дисплазии и рака шейки матки, большая распространенность абортов, поздних самопроизвольных выкидышей, внематочной беременности и антенатальной гибели плода, а также вторичное бесплодие трубно-перитонеального генеза. Длительный «стаж» ВИЧ-инфекции (Me 9,8 лет) и кумулятивный эффект продолжительной антиретровирусной терапии (более 5



лет) негативно влияли на овариальный резерв, снижая репродуктивный потенциал пациенток.

3. Как ВИЧ-инфекция, так и антиретровирусная терапия у мужчин негативно влияют на показатели спермограммы. Умеренный иммунодефицит (CD4+ 350-499 кл/мкл) и средний уровень вирусной нагрузки (10 000-50 000 кп/мл) у мужчин с ВИЧ-инфекцией, не принимающих антиретровирусную терапию, ассоциированы со снижением объема эякулята и подвижности сперматозоидов. Длительный «стаж» заболевания (Me 6 лет) приводит к снижению концентрации сперматозоидов и увеличению числа их неподвижных форм, а кумулятивный эффект продолжительной антиретровирусной терапии (Me 3 года) – к увеличению числа патологических форм и повреждению ДНК-сперматозоидов.

4. Низкая эффективность программы ЭКО у женщин с ВИЧ-инфекцией, а также в конкордантных парах обусловлена наличием «ооцитарного» фактора, что проявляется высокой частотой дисморфизмов ооцитов, истощением мтДНК в клетках кумулюса и снижением показателей раннего эмбриогенеза при приеме антиретровирусной терапии более 5 лет. Исходы программы ЭКО при использовании ооцитов донора, сопоставимые со здоровыми пациентками, подтверждают гонадотоксичные эффекты антиретровирусной терапии. В дискордантных парах с ВИЧ-инфекции у мужчины эффективность программы ЭКО, сопоставимая со здоровым контролем, обусловлена использованием антиретровирусных препаратов с меньшей митохондриальной токсичностью. Гонадотоксичные эффекты АРТ на содержание мтДНК в сперматозоидах ассоциированы только с тяжелой патозооспермией.

5. Ранняя диагностика ВИЧ, своевременное назначение АРТ, неопределяемая вирусная нагрузка в крови, перенос одного эмбриона в случае ВИЧ-инфекции у женщины, обработка спермы методом двойного градиента и флотацией, а также оплодотворение методом ICSI при ВИЧ-инфекции у

мужчины обеспечивают безопасность женщины и рождение здорового ребенка в программе ЭКО.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал в выборе научного направления исследования, разработке цели и задач, анализе и статистической обработке полученных данных, обследовании и ведении пациентов на всех этапах лечения бесплодия методом ЭКО и переноса эмбрионов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1,3,4,5 и 6 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### **Апробация результатов**

Основные положения диссертации и результаты работы представлены на межклинической конференции сотрудников Института репродуктивной медицины (22.06.2023 г.), а также заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (25.09.23 г., протокол № 10).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанный на основании полученных результатов данной работы алгоритм по обследованию, подготовке и проведению методов ВРТ в дискордантных и конкордантных по ВИЧ-инфекции парах используется в лекционном курсе образовательного центра «Бесплодный брак и вспомогательные репродуктивные технологии» им. Фредерика Паулсена-старшего, а также практической деятельности врачей Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Результаты исследования представлены на российских и международных конференциях/конгрессах в виде тезисов, устных и/или постерных докладов: 25-я ежегодная конференция SOGI (Вена, 2017), международная научно – практическая конференция «Актуальные вопросы

ВИЧ-инфекции» (г. Санкт – Петербург, 2017), VI Дальневосточной научно – практическая конференция «Дискуссионные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Благовещенск, 2018), Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (г. Москва, 2018), конференция «Краеугольные аспекты репродуктивной медицины» (г. Москва, 2018), XXVIII Ежегодная Международная конференция РАРЧ "Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (г. Уфа, 2018), XII Международный конгрессе по репродуктивной медицине (г. Москва, 2018), 34 ежегодная конференция ESHRE (Барселона, 2018), 35-я ежегодной конференция ESHRE (Вена, 2019), XX юбилейный Всероссийский научно – образовательный форум «Мать и дитя» (г. Москва, 2019), XXI Всероссийский научно – образовательный форум «Мать и дитя» (г. Москва, 2020), Регионарный научно – образовательный форум «Мать и дитя» (г. Москва, 2021), XXXI Ежегодная Международная конференция Российской Ассоциации Репродукции Человека (г. Сочи, 2021), Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (г. Москва, 2022). По теме диссертации опубликовано 21 научных трудов, из них 15 статей в ведущих научных журналах, рекомендуемых ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 245 страницах компьютерного текста, состоит из введения и 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 28 рисунками. Использованная литература включает 266 источников, в том числе 28 на русском и 238 источников на английском языках.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материал и методы исследования**

Настоящая работа была выполнена на базе Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, где в период с 2016 по 2022 гг. было обследовано 832 супружеские пары, из них 320

дискордантных пар с ВИЧ-положительным статусом одного из партнеров, 59 конкордантных (оба партнера ВИЧ-инфицированы) и 453 пары без ВИЧ-инфекции.

На первом этапе работы проведен анализ социально-демографических характеристик, путей инфицирования и клинико-лабораторных данных у 436 пациентов с ВИЧ-инфекцией. На втором этапе пары были разделены в зависимости от ВИЧ-статуса партнера. В 155 дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины, 166 с ВИЧ-инфекцией у мужчины и в 59 конкордантных парах проведено 508 «свежих» и 367 криоциклов, в контроле 706 и 416 циклов соответственно. Выполнен анализ основных параметров овариальной стимуляции, эмбриологических показателей и исходов программы ЭКО. Проведена оценка морфологических характеристик 2321 зрелых ооцитов (МII), из них 1228 полученных в основной группе и 1093 – в группе контроля, а также – количественная оценка копийности мтДНК в 78 и 111 образцах кумулюсных клеток и в 58 и 96 образцах спермы соответственно. В основной группе исследования выполнено тестирование 60 образцов спермы на наличие РНК ВИЧ. Проведен анализ безопасности методов ВРТ в супружеских парах с ВИЧ-инфекцией.

Критерии включения в основную группу исследования: ВИЧ-инфекция, для второго и последующих этапов: 3 субклиническая стадия заболевания, 4А, 4Б, 4В стадии в фазе ремиссии не менее 6 месяцев, прием АРТ, РНК ВИЧ в крови менее 50 копий/мл. Критерии включения в контрольную группу исследования: ВИЧ-отрицательный статус, оплодотворение ооцитов методом ICSI, Селективный перенос 1-го эмбриона (контрольная группа для дискордантных пар с ВИЧ-инфекцией у женщины и конкордантных пар). Критерии невключения: имеющиеся противопоказания для вынашивания беременности и/или проведения овариальной стимуляции.

В основной группе исследования учитывали длительность инфицирования (по дате положительного иммунного блота), продолжительность АРТ, используемые препараты (учитывали АРВП,

которые пациенты принимали последние 6 месяцев). АРВП различали по их митохондриальной токсичности. К препаратам с высокой митохондриальной токсичностью относили диданозин, ставудин, зидовудин, а с незначительным токсическим эффектом на митохондрии – фосфазид, ламивудин, абакавир, тенофовир, эмтрицитабин. Оценивали уровень CD4+ лимфоцитов (абсолютные значения и %), CD8+ лимфоцитов (абсолютные значения и %), значения ИРИ (иммунореактивный индекс: соотношение CD4+/ CD8+), вирусную нагрузку в крови дважды с интервалом не менее 3 месяцев.

Стимуляцию функции яичников проводили препаратами рФСГ и/или ЧМГ преимущественно в протоколе с антагонистами гонадотропин рилизинг-гормона (антГнРГ). Для финального созревания ооцитов использовали человеческий хорионический гонадотропин (ЧХГ) в дозе 10000 МЕ или агонист ГнРГ (аГнРГ) в дозе 0,2 мг. Оплодотворение ооцитов проводили методом ICSI. Перенос 1-ого эмбриона (основная группа женщин с ВИЧ и группа контроля) выполняли под контролем УЗИ на 3-5 сутки культивирования. Для поддержки лютеиновой фазы использовали препараты микронизированного прогестерона – 600 мг/сутки вагинально со следующего дня после трансвагинальной пункции. Проведение криоцикла осуществляли при подготовке эндометрия с использованием препаратов эстрогенов и микронизированного прогестерона. Перенос размороженных после витрификации эмбрионов на стадии бластоцисты в полость матки выполняли на 6-е сутки от начала приема препаратов микронизированного прогестерона под контролем УЗИ.

Эффективность программы оценивали путем исследования концентрации βХГч в сыворотке крови через 12-14 дней после переноса эмбриона. При уровне βХГч  $\geq 20$  МЕ/л констатировали положительный результат. Клиническую беременность диагностировали при наличии живого эмбриона по данным УЗИ через 4-5 недель после эмбриотрансфера.

Определение абсолютного числа копий мтДНК в клетках кумулюса и сперматозоидах проводили методом ПЦР в реальном времени. В реакции

использовали специально разработанные олигонуклеотиды и TaqMan-пробы для амплификации и количественного определения специфических фрагментов мтДНК (ген MT-ND2—mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 2 и ген MT-ND4 - mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 4).

Анализ фрагментации ДНК сперматозоидов осуществлялся методом TUNNEL. Тестирование образцов спермы на РНК ВИЧ проводилось методом ПЦР.

Безопасность циклов ВРТ для женщин в парах с ВИЧ-инфекцией у партнера оценивали на основании сероконверсии через 21 день после переноса эмбрионов. В случае наступления беременности тестирование на антитела к ВИЧ проводили каждые 3 месяца, а при отсутствии беременности – через 3 и 6 месяцев после переноса эмбрионов. Лабораторное исследование крови на ДНК/РНК ВИЧ было выполнено не позднее 48 часов после рождения у всех детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие, которое было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава РФ.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с использованием программы IPM SPSS Statistics, версия 26.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

На первом этапе исследования проведено анкетирование пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые обратились для оценки статуса фертильности и/или проведения ВРТ.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией были в репродуктивном возрасте (Me 36 (33;40) лет). Медиана возраста постановки диагноза составила 28 (24;32) лет, у женщин ВИЧ-инфекция была выявлена в более молодом, чем у мужчин возрасте (26,5 лет (22;30) и 29 лет (25;30) соответственно;  $p=0,0001$ ), что согласуется с результатами других исследований (Покровская А.В., 2016). Наиболее часто ВИЧ-инфекцию выявляли случайно при плановом

медицинском осмотре (25,7%), в 19,7% (86 из 436) случаев диагноз был поставлен при появлении жалоб и обращении к различным специалистам, а в 10,6% (46 из 436) наблюдений – перед плановым оперативным вмешательством. Следует отметить, что 13,1% женщин и 16,2% мужчин узнали о своем диагнозе после обследования в связи с выявленной ВИЧ-инфекцией у партнера ( $p=0,356$ ). В 5,7% случаев (25 из 436) диагноз ВИЧ-инфекция был поставлен при обследовании супружеской пары на этапе планирования беременности, в 9,4% (41 из 436) – при установленном бесплодии. Более поздняя диагностика ВИЧ-инфекции непосредственно перед проведением программы ЭКО наблюдалась чаще у мужчин (13,5%), по сравнению с женщинами (7%;  $p=0,026$ ). В 17 из 214 наблюдений (7,9%) диагноз ВИЧ – инфекция был поставлен во время беременности.

Инфицирование ВИЧ при гетеросексуальных контактах преобладало у женщин (69,6% и 45,5%,  $p=0,0001$ ), тогда как парентеральный путь заражения чаще встречался у мужчин (23% и 10,3%;  $p=0,0001$ ), что соответствовало общероссийским данным (Информационный бюллетень № 46, 2020).

Анализ социально-демографического статуса пациентов с ВИЧ-инфекцией показал, что большинство из них (52,3%) имели высшее, а треть (33,5%) – среднее специальное образование. Только среднюю школу окончили 7,8% (34 из 436) пациентов и у 6,2% (27 из 436) было незаконченное высшее образование. Не были трудоустроены или имели случайные заработки 97 из 436 (22,2%) лиц, живущих с ВИЧ. Многие пациенты (20,6%) имели собственный бизнес и/или занимали руководящую должность, другие работали в медицине (5%) и образовании (2,7%). В 10,6% (36 из 339) случаев это были юристы, в 10,3% (35 из 336) – экономисты, а различные рабочие профессии – в 16,2% (55 из 339) наблюдений. Официальный или незарегистрированный брак имели 97,9 % (427 из 436) пациентов. В 86,4% (377 из 436) наблюдений ВИЧ-статус партнера был отрицательный. У 70 из 436 (16,1%) пациентов были дети, в 11,7% (51 из 436) наблюдений рожденные

до ВИЧ-положительного статуса и только в 5% (22 из 436) – после выявления ВИЧ-инфекции ( $p=0,0001$ ).

Оценка клинико – анамнестических и лабораторных данных показала, что женщины с ВИЧ-инфекцией имели длительный «стаж» заболевания (9,8 (5,7;12,4) лет) и относительно непродолжительный период приема АРВП (4,5 (2,4;8) лет). В схемах комбинированной АРТ чаще использовали препараты группы нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с ингибиторами протеаз (ИП) (75,2%) и в 66,8% случаев это были препараты с подтвержденной высокой митохондриальной токсичностью. Медиана количества Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+ (630(496;791) кл/мкл) и Т-лимфоцитов супрессоров (CD3+/CD8+ - (756 (569;1031) кл/мкл), а также показатели иммунореактивного индекса (CD4+/CD8+ - 0,89 (0,54;1,1)) свидетельствовали об относительно «благополучном» состоянии иммунной системы, что обусловлено приемом эффективной АРТ. У 58 из 214 (27,1%) пациенток с ВИЧ-инфекцией были обнаружены антитела IgG к вирусу гепатита С (ВГС).

Среди женщин, живущих с ВИЧ, наблюдался ранний дебют половой жизни ( $17,4\pm 2,5$  и  $18,3\pm 2,6$  лет;  $p < 0,0001$ ), чем можно объяснить большую частоту абортов (37,9% и 12,8%;  $p < 0,0001$ ) и преимущественно вторичное бесплодие (57,9% и 37,8%;  $p < 0,0001$ ); значимо чаще в анамнезе были самопроизвольные выкидыши на поздних сроках беременности (4,7% и 0,9%;  $p=0,018$ ), а антенатальную гибель плода наблюдали только в основной группе исследования (1,4%). В основной группе исследования была выявлена более высокая распространенность ИППП (хламидиоз 6,5% и 1,9%;  $p < 0,0001$ ) и венерических заболеваний (сифилис 5,6% и 0,9%;  $p < 0,0001$ ), что обусловило большую распространенность гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с ВИЧ-инфекцией (5,1% и 0,9%;  $p=0,01$ ) и согласуется с данными литературы (Bhattar S., 2013, Savasi V., 2013) (таб. 1). ВПЧ высокого онкогенного типа у женщин с ВИЧ-инфекцией выявляли значимо чаще, чем в контрольной группе (8,8% и 3,6%;  $p=0,048$ ), и, как результат, поражение



эпителия шейки матки типа HSIL (3,7%) и рак шейки матки (2,3%) наблюдали только в основной группе исследования. В структуре хирургических вмешательств на органах малого таза у ВИЧ-инфицированных женщин преобладала тубэктомия (43,4% и 31,2%;  $p=0,03$ ), показанием для проведения которой наиболее часто были гидросальпинксы (22,9% и 20,2%;  $p=0,493$ ) и внематочная беременность (22,4% и 13,7%;  $p=0,041$ ). У пациенток с ВИЧ-инфекцией преобладал трубно-перитонеальный фактор бесплодия (48,1% и 44,2%;  $p=0,141$ ), а длительность его имела очень слабую положительную корреляцию со «стажем» заболевания ( $r=0,141$ ;  $p=0,05$ ) и не зависела от продолжительности АРТ ( $r=0,077$ ;  $p=0,304$ ).

**Таблица 1.** Гинекологические заболевания в исследуемых группах пациенток

Заболевания	ВИЧ «+» n=214	ВИЧ «-» n=218	P*
Остроконечные кондиломы	7,5% (16/214)	3,2% (7/218)	0,048
ИППП: Хламидиоз	6,5% (14/214)	1,9% (4/218)	<0,0001
Сифилис	5,6% (12/214)	0,9% (2/218)	
ВПЧ 16,18 тип	8,8% (19/214)	3,6% (8/218)	0,048
Лейкоплакия шейки матки	2,8% (6/214)	1,4% (3/218)	0,299
LSIL	2,3% (5/214)	1,4% (3/218)	0,459
HSIL	3,7% (8/214)	-	0,004
Рак шейки матки	2,3% (5/214)	-	0,023
Рак эндометрия	0,4% (1/214)	-	0,176
Хронический сальпингоофорит	19,2% (41/214)	23,9% (52/218)	0,235
Гидросальпинкс	22,9% (49/214)	20,2% (44/218)	0,493

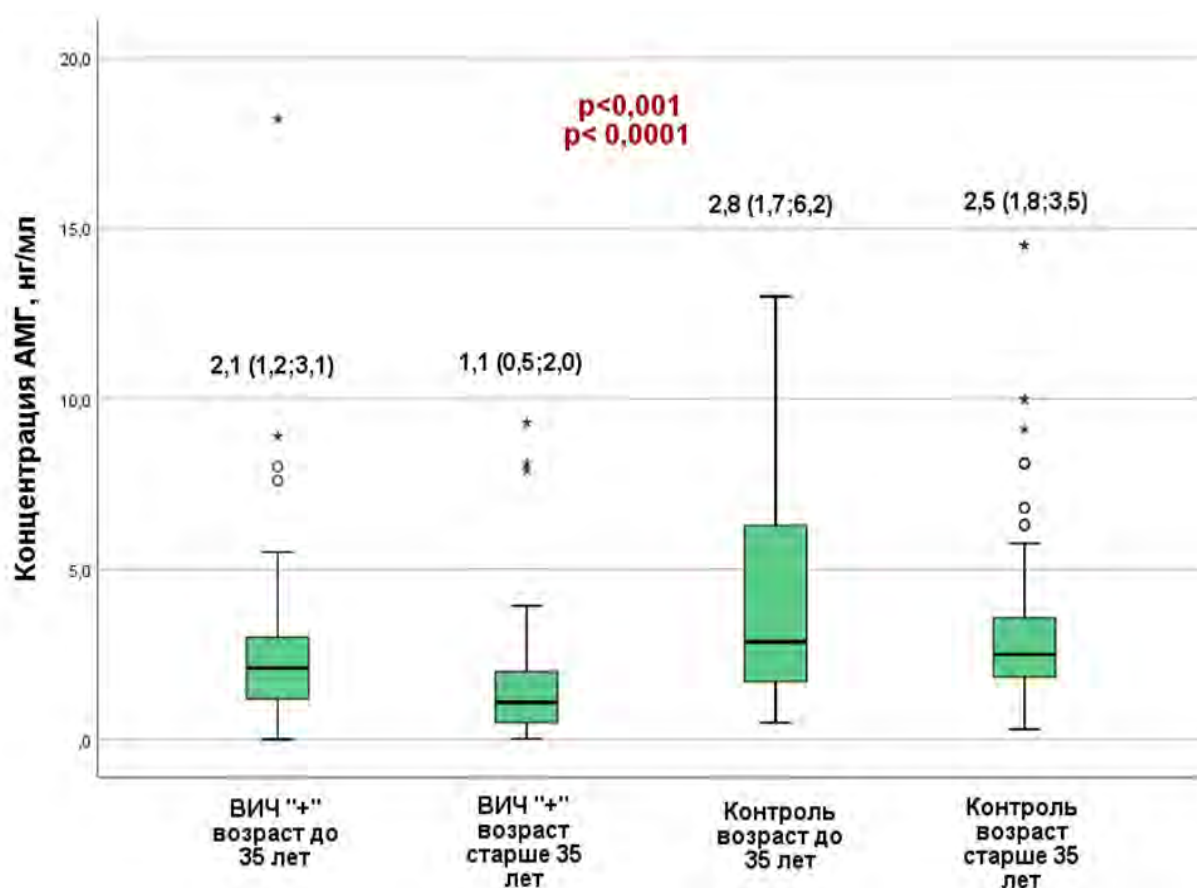
Гнойно-воспалительные заболевания придатков матки (пиосальпинкс, пиовар)	5,1% (11/214)	0,9% (2/218)	0,010
Миома матки	15,9% (34/214)	11% (24/218)	0,137
Наружный генитальный эндометриоз	8,4% (18/214)	9,6% (21/218)	0,546
Доброкачественные кисты яичников	8,4% (18/214)	9,6% (21/218)	0,326
Олигоменорея	2,3% (5/214)	0,9% (2/218)	0,245

\*  $p < 0,05$  (95% уровень значимости) – статистически значимые отличия

Таким образом, длительный период без АРТ (около 5 лет) и состояние иммунодефицита обусловили развитие гинекологических заболеваний и осложнений беременности, что свидетельствует о необходимости раннего назначения АРТ при выявлении ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность.

Однако применение АРТ может быть сопряжено со снижением овариального резерва, поскольку препараты группы НИОТ, обладая митохондриальной токсичностью приводят к истощению мтДНК, а меньшее количество копий мтДНК в ооцитах ассоциировано с более низкими показателями овариального резерва (Boucrot, 2010). В связи с чем, далее была проведена оценка маркеров овариального резерва у женщин с ВИЧ-инфекцией, принимающих АРТ. Следует отметить, что пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту (Me 36 (32;39) и 35 (33;38) лет;  $p=0,157$ ), числу оперативных вмешательств на яичниках (12,6% и 18,3%;  $p=0,080$ ) и ИМТ (Me 23 (20;26) и 22 (21;24,5) кг/см<sup>2</sup>;  $p=0,346$ ). Гормональные показатели овариального резерва у пациенток с ВИЧ-инфекцией были в

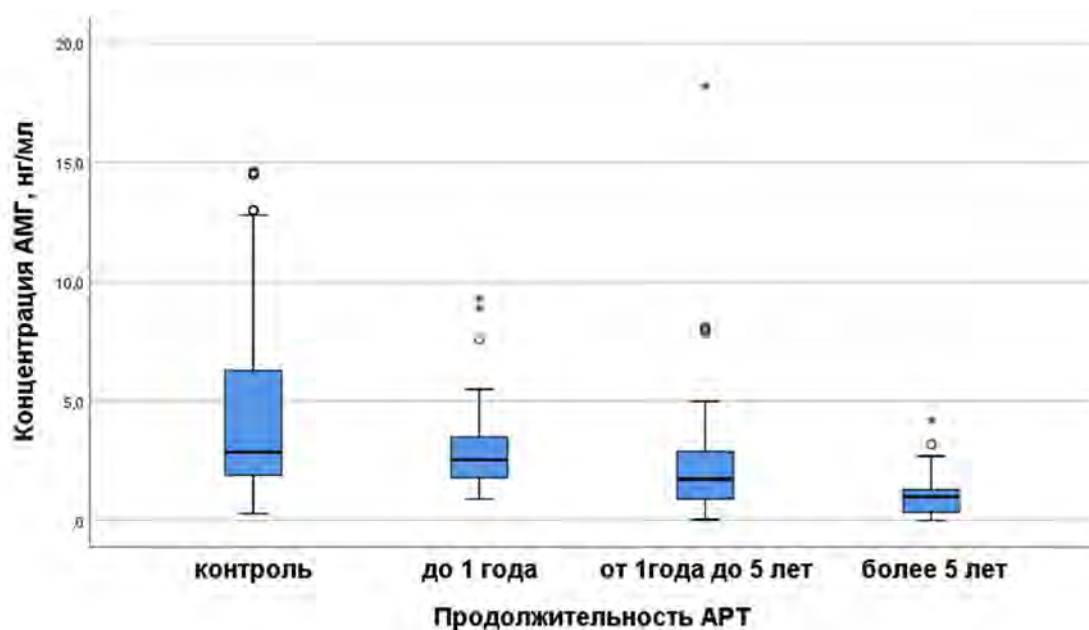
пределах нормативных значений, но концентрация АМГ у пациенток с ВИЧ-инфекцией была существенно ниже (Ме 1,5 (0,8;2,5) и 2,8 (1,9;6,2) нг/мл;  $p < 0,0001$ ) (рис.7), а уровни ФСГ – значимо выше (Ме 7,8 (6,1;10,1) и 6,3 (5,2;7,4) МЕ/л;  $p < 0,0001$ ), чем у женщин без ВИЧ-инфекции. Более того, данные изменения сохранялись и при проведении стратификации пациенток исследуемых групп по возрасту (рис. 1). Количество антральных фолликулов у женщин с ВИЧ – положительным статусом также было существенно ниже, чем у пациенток без ВИЧ-инфекции (8 (3;12) и 12 (6;18);  $p=0,001$ ).



**Рис.1.** Концентрация АМГ в зависимости от возраста пациенток

Проведен анализ влияния АРТ на гормональные показатели овариального резерва. Выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между концентрацией АМГ и продолжительностью применения АРВП ( $r = -0,323$ ;  $p < 0,0001$ ). Более того, снижение уровня АМГ наблюдалось после 1 года приема АРТ (1,7 (0,9;2,9);  $p < 0,0001$ ), достигало критического значения при длительности терапии более 5 лет (1,0 (0,3;1,3) нг/мл;  $p < 0,0001$ ) (рис.2.) и не зависело от митохондриальной токсичности используемых в терапии

препаратов. При применении НИОТ с доказанной низкой токсичностью на митохондрии концентрация АМГ была сопоставима с таковой при использовании высокотоксичных препаратов (Ме 1,6 (0,6;2,8) и 1,5 (0,5;3,1) нг/мл;  $p=0,555$ ). Другими словами, большее негативное влияние на уровень АМГ имеет кумулятивный эффект длительной АРТ, а не выраженность митохондриальной токсичности АРВП.



**Рис. 2.** Уровень АМГ в зависимости от продолжительности АРТ

Плохо изученным вопросом является состояние овариального резерва у пациенток с коинфекцией ВИЧ/ВГС. В данном исследовании уровни АМГ у ВИЧ-инфицированных пациенток с коинфекцией ВГС были сопоставимы с его концентрациями у женщин с ВИЧ-инфекцией без сопутствующего ВГС (Ме 1,7 (0,9;2,6) и 1,4 (0,6; 2,4) нг/мл;  $p=0,244$ ), что согласуется с данными Santulli (2016).

ВИЧ-инфицированные мужчины имели относительно небольшую длительность заболевания (Ме 6 (3;13) лет) и продолжительность АРТ (Ме 3 (1,5;6) года), назначение которой обеспечило неопределяемую вирусную нагрузку в крови и удовлетворительное состояние иммунной системы (Ме количества CD4+ лимфоцитов - 562 (433;750) мкл/кл). Следует отметить, что мужчины с ВИЧ-инфекцией в схемах АРТ чаще использовали комбинацию

препаратов группы нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) в сочетании с НИОТ (53,6%), имеющих низкую митохондриальную токсичность (75,2%). Преобладала 3 субклиническая стадия (63,5%) заболевания, а коинфекция ВИЧ/ВГС наблюдалась более чем в каждом третьем случае (36,9%).

Проведен сравнительный анализ показателей спермограммы мужчин с ВИЧ-инфекцией, принимающих АРВП, с теми, кто их не использовал, а также со здоровым фертильным контролем (таб. 2.)

**Таблица 2.** Спермограмма мужчин, инфицированных ВИЧ, принимающих/непринимающих АРВП

Параметры	ВИЧ «+» с АРТ n= 566	ВИЧ «+» без АРТ n=38	ВИЧ «-» n= 595	P
Объем	3 (2,1;3,8)	2,9 (2;3,5)	3,1 (2,4;4,1)	0,679* <0,001** <0,001***
Лейкоциты	0,2 (0,1;0,4)	0,1 (0,1;0,4)	0,2 (0,1;0,6)	0,998* 0,247** 0,512***
Круглые клетки	0,4 (0,2;1,1)	0,3 (0,1;0,7)	0,4(0,3;1,3)	0,886* 0,322** 0,102***
Общее количество	118 (53;213,1)	154 (95;269,7)	188 (128,7;282,9)	0,032* 0,280** <0,001***
Концентрация в 1 мл	43(24;67,7)	66 (44;100)	62(47;82)	<0,001* 0,406** <0,001***
pH	7,5(7,3;7,8)	7,5 (7,2;7,5)	7,6(7,3;7,8)	0,254* 0,138** 0,356***
Прогрессивно-подвижные (категория А)	10(4;16)	14 (6,2;21)	16(10;20)	0,105* 0,104** <0,001***
Прогрессивно - подвижные (категория В)	31(22;39)	31,5 (21,2;36)	39(32;43)	0,390* <0,001** <0,001***
А+В	42(30;53)	44,1 (32,5;52,3)	55(48;62)	0,713* <0,001**

				<0,001***
Непрогрессивно-подвижные (категория С)	8,1(5;13)	7,5 (5;11,7)	7(5;9,5)	0,447* 0,895** 0,012***
PR+NP (А+В+С)	52(42;62)	55,5 (45,5;62,7)	62 (57;69)	0,349* <0,001** <0,001***
Неподвижные (категория D)	47(37;57)	45 (38;56)	38(31;42)	0,966* 0,017** <0,001***
Жизнеспособные	76(66;82)	82,5 (77,5;84,7)	84(82;87)	0,017* 0,030** <0,001***
Аномальные формы сперматозоидов	97(96;98)	96 (94;97)	96(95;96)	<0,001* 0,329** <0,001***
MAR	7(2;15)	6,5 (0,2;16,8)	8(2;18)	0,133* 0,498** 0,47***
Фрагментация ДНК сперматозоидов	15,8% (12,4;21,6)	14% (11,7;19,4)	10,6% (7,5;12,4)	0,506* 0,006** <0,001***

\* р между группой ВИЧ «+», принимающие АРТ и между ВИЧ «+», не принимающие АРТ

\*\* р между группой ВИЧ «+», не принимающих АРТ и здоровым контролем

\*\*\* р между ВИЧ «+», принимающие АРТ и здоровым контролем

У мужчин, инфицированных ВИЧ, которые не принимали АРВП, все показатели спермограммы были в пределах нормативных значений и не зависели от «стажа» заболевания. Количество прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов категории «в» напрямую зависело от состояния иммунной системы ( $r=0,667$ ;  $p=0,04$ ), а объем эякулята – от уровня вирусной нагрузки ( $r=-0,328$ ;  $p=0,03$ ) и содержания CD4+ лимфоцитов в крови ( $r=0,778$ ;  $p=0,014$ ). У ВИЧ-инфицированных мужчин, принимающих АРТ, показатели спермограммы также были в пределах референсных значений. Однако в данной группе мужчин наблюдалось увеличение числа патологических форм (97(96;98) и 96(95;96);  $p < 0,001$ ) и повышение фрагментации ДНК сперматозоидов (15,8% (12,4;21,6) и 10,6% (7,5;12,4);  $p < 0,001$ ). При длительном «стаже» ВИЧ-инфекции концентрация ( $r=-0,219$ ;  $p=0,03$ ) и

подвижность сперматозоидов ( $r=-0,248$ ;  $p=0,021$ ) уменьшались, а количество их неподвижных форм увеличивалось ( $r=0,231$ ;  $p=0,041$ ). Продолжительная АРТ приводила к увеличению фрагментации ДНК сперматозоидов ( $r=0,510$ ;  $p=0,041$ ), а количество аномальных форм было выше при низких показателях CD4+ лимфоцитов ( $r=-0,263$ ;  $p=0,021$ ). Показатели спермограммы не зависели от митохондриальной токсичности используемых в АРТ препаратов. Существенных отличий в параметрах эякулята между пациентами с моноинфекцией ВИЧ и коинфекцией ВГС также выявлено не было, что согласуется с данными Garrido N. (2005).

На третьем этапе работы выполнена оценка параметров овариальной стимуляции, эмбриологических показателей и исходов программ ВРТ. У женщин с ВИЧ-инфекцией стартовая (225 (225;300) и 225 (225;225) ME;  $p=0,01$ ) и суммарная (2250 (1875;2700) и 1950 (1725;2325) ME;  $p <0,001$ ) дозы гонадотропинов, а также длительность овариальной стимуляции (10 (9;11) и 10 (9;10) дней;  $p <0,001$ ) были существенно выше, чем у пациенток без ВИЧ-инфекции, что связано с исходно более низкими показателями овариального резерва.

Анализ эмбриологического этапа показал, что в основной группе исследования было получено меньшее число ОКК (6,5 (3;12) и 9 (6;15);  $p <0,001$ ), зрелых (5 (2;9) и 8 (5;12);  $p <0,001$ ), нормально оплодотворившихся ооцитов (2 PN) (4 (2;8) и 6 (4;10);  $p <0,001$ ), бластоцист (2(0;2) и 4 (1;6);  $p <0,001$ ) и витрифицированных эмбрионов (1(0;3) и 2 (0;4);  $p=0,002$ ) в сравнении с контрольной группой (таб.3). Аналогичные результаты были получены в исследовании Vianna C. и соавт. (2021).

**Таблица 3.** Эмбриологический этап программы ЭКО в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины

Эмбриологические показатели	ВИЧ «+» n=182	ВИЧ «-» n=271	p-value
Получено ОКК*	6,5 (3;12)	9 (6;15)	<0,001

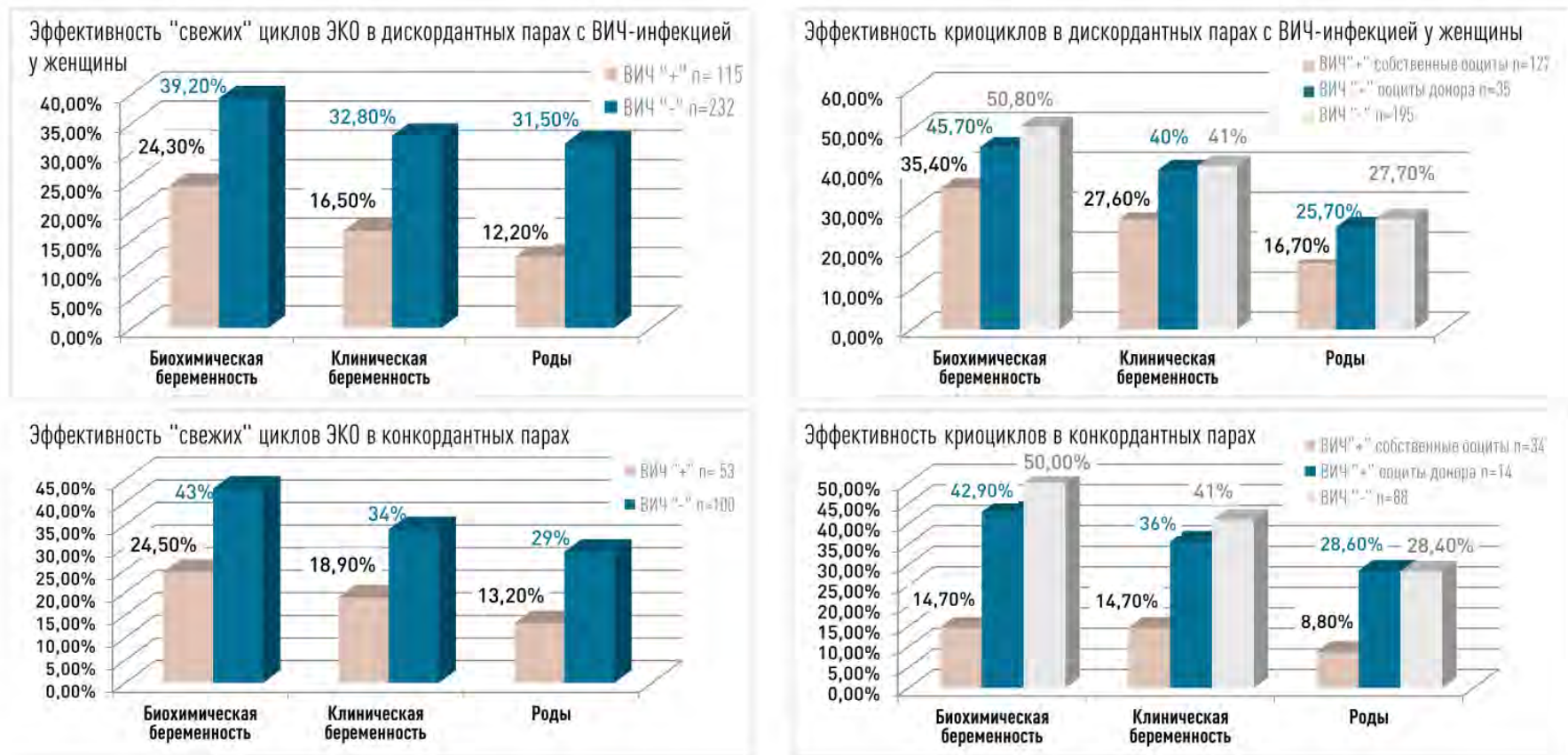
Ооциты МП*	5 (2;9)	8 (5;12)	<0,001
Нормально оплодотворившиеся ооциты (2PN) *	4 (2;8)	6 (4;10)	<0,001
Частота оплодотворения, %	77,8%	82%	<0,001
Аномально оплодотворившиеся ооциты (3 и более PN) **	0,21 (0,7)	0,09 (0,2)	0,018
Количество бластоцист*	2 (0;2)	4(1;6)	<0,001
Частота бластуляции, %	51%	54,4%	<0,001
Число витрифицированных эмбрионов*	1 (0;3)	2 (0;4)	0,002
Бластоцисты отличного качества**	0,68 (1,3)	0,96 (1,5)	0,015
Бластоцисты хорошего качества**	0,92 (1,4)	1,4(1,6)	<0,001
Бластоцисты удовлетворительного качества**	0,95 (1,5)	1,4 (1,5)	<0,001

\* показатели представлены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 – 25 (нижний) квартиль, Q3 – 75 (верхний) квартиль.

\*\* среднего значения (стандартное отклонение), t тест

Эффективность программ ВРТ у пациенток с ВИЧ-инфекцией при использовании собственных ооцитов была значимо ниже, чем у здоровых женщин, как в «свежих» циклах ЭКО/ICSI (клиническая беременность (16,5% и 32,8%;  $p=0,001$ ) и живорождения (12,2% и 31,5%;  $p < 0,001$ ), так и в криоциклах (клиническая беременность (27,6% и 41%;  $p=0,014$ ) и живорождения (16,7% и 27,7%;  $p= 0,021$ ), а при использовании ооцитов донора частота клинической беременности (40% и 41%;  $p=0,91$ ) и родов (25,7% и 27,7%;  $p=0,809$ ) была сопоставима со здоровым контролем.





**Рис. 3.** Эффективность циклов ВРТ в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщин и в конкордантных по ВИЧ-инфекции парах

Частота ранних репродуктивных потерь была значимо выше в группе пациенток с ВИЧ-инфекцией по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции (4,3% и 0,9%;  $p=0,03$ ). Аналогичные результаты были получены в конкордантных парах, поскольку именно ВИЧ статусом женщины определяется эффективность программы ЭКО в случаях инфицирования обоих партнеров (рис 3).

Анализ параметров овариальной стимуляции в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины не выявил статистических значимых отличий в стартовой и суммарной дозе гонадотропинов, а также в длительности стимуляции по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции. Эмбриологические показатели были сопоставимы между группами, что согласуется с результатами других исследователей (Melo, 2008, Vankerkem, 2017).

Оценка эффективности программы ЭКО/ICSI показала, что частота биохимической (37,6% и 33,85;  $p=0,456$ ) и клинической беременности (27,6% и 27,1%;  $p=0,841$ ), а также родов (22% и 20,2%;  $p=0,678$ ) были сопоставимы между группами. Существенной разницы в частоте ранних (3,5% и 5,3%;  $p=0,445$ ) и поздних (0,7% и 0,9%;  $p=0,861$ ) репродуктивных потерь, трубной беременности (1,4% и 0,9%;  $p=0,626$ ) также выявлено не было. Анализ исходов криоциклов не выявил различий в частоте биохимической (44,6% и 45,1%;  $p=0,927$ ) и клинической беременности (36,3% и 35,8%;  $p=0,914$ ), а также живорождений (24,2% и 21,8%;  $p=0,588$ ) в изучаемых группах пациентов.

Поскольку основной гипотезой данного исследования является гонадотоксичный эффект АРТ, на следующем этапе была проведена оценка морфологических характеристик ооцитов и определение содержания мтДНК в кумулюсных клетках ооцитов и сперматозоидах.

Частота встречаемости дисморфизмов ооцитов у ВИЧ-инфицированных женщин была существенно выше, чем у пациенток без ВИЧ-инфекции (29,5% (362/1228) и 14,1% (154/1093);  $p < 0,001$ ) и зависела от длительности АРТ ( $r=0,173$ ;  $p < 0,001$ ) (таб.3). Преобладали клинически значимые

цитоплазматические аномалии строения ооцитов - 26,3% и 11,7% ( $p < 0,001$ , ОШ 2,26, 95% ДИ 1,8-2,7), среди которых аномальные агрегаты ГЭР обнаруживали только в ооцитах ВИЧ-инфицированных женщин (1,3%, 16/1228) (таб.4) и существенно чаще при использовании в схемах АРТ препаратов группы НИОТ с доказанной высокой митохондриальной токсичностью.

**Таблица 4.** Морфологическая характеристика ооцитов

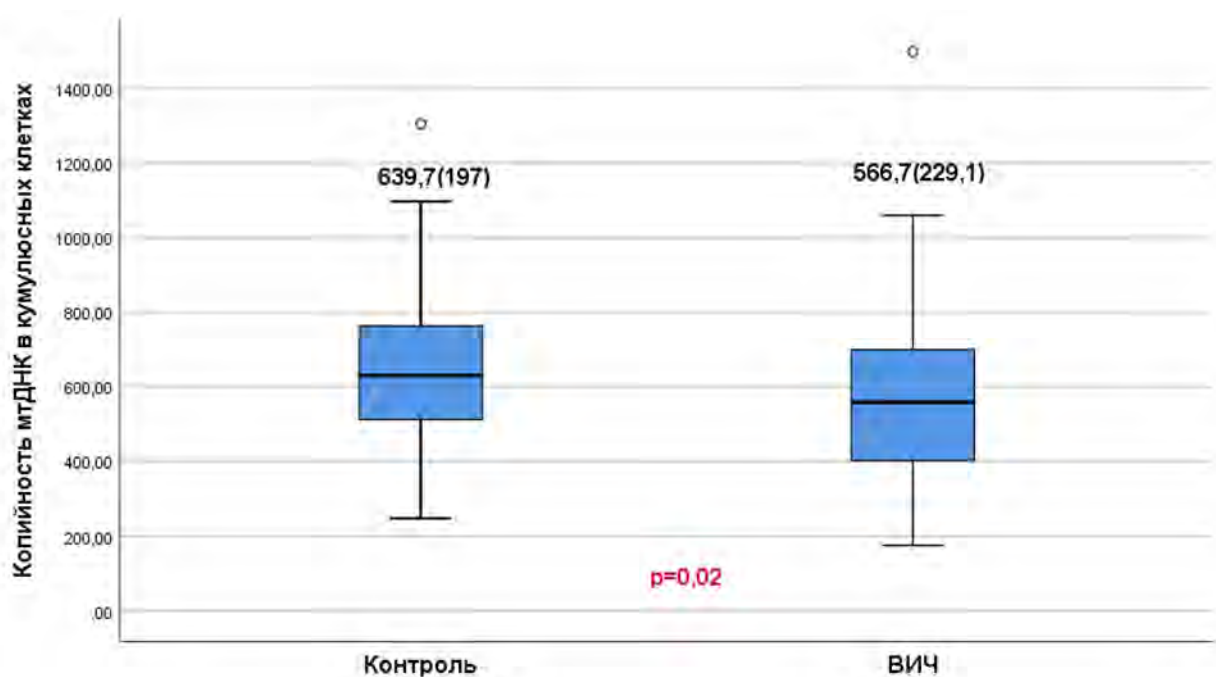
	ВИЧ «+» n=1228	Контроль n=1093	p
<b>Цитоплазматические дисморфизмы:</b>	26,3% 323/1228	11,7% 128/1093	<0,001
Центральная гранулярность	17,3% 213/1228	10% 109/1093	<0,001
Вакуоли	1,4% 17/1228	0,3% 3/1093	0,004
Аномальные агрегаты ГЭР	1,3% 16/1228	-	
Темная цитоплазма	1,1% 13/1228	0,5% 6/1093	0,174
Агомогенная цитоплазма	7% 86/1228	1,7% 19/1093	<0,001
<b>Экстрацитоплазматические дисморфизмы:</b>	9% 111/1228	7,7% 84/1093	0,241
Изменение ширины периветилинового пространства	1,4% 17/1228	3% 32/1093	0,009
Гранулярность в периветилиновом пространстве	6,2% 75/1228	3,4% 37/1093	0,002
Аномалии строения первого полярного тельца	0,9% 11/1228	0,3% 3/1093	0,054

Деформация зоны пеллюцида ооцита	0,7% 8/1228	0,9% 10/1093	0,465
<b>Сочетание цито- и экстрацитоплазматических дисморфизмов</b>	5,6% 69/1228	5,2% 57/1093	0,668

\* $p < 0,05$  (95% уровень значимости) – статистически значимые отличия

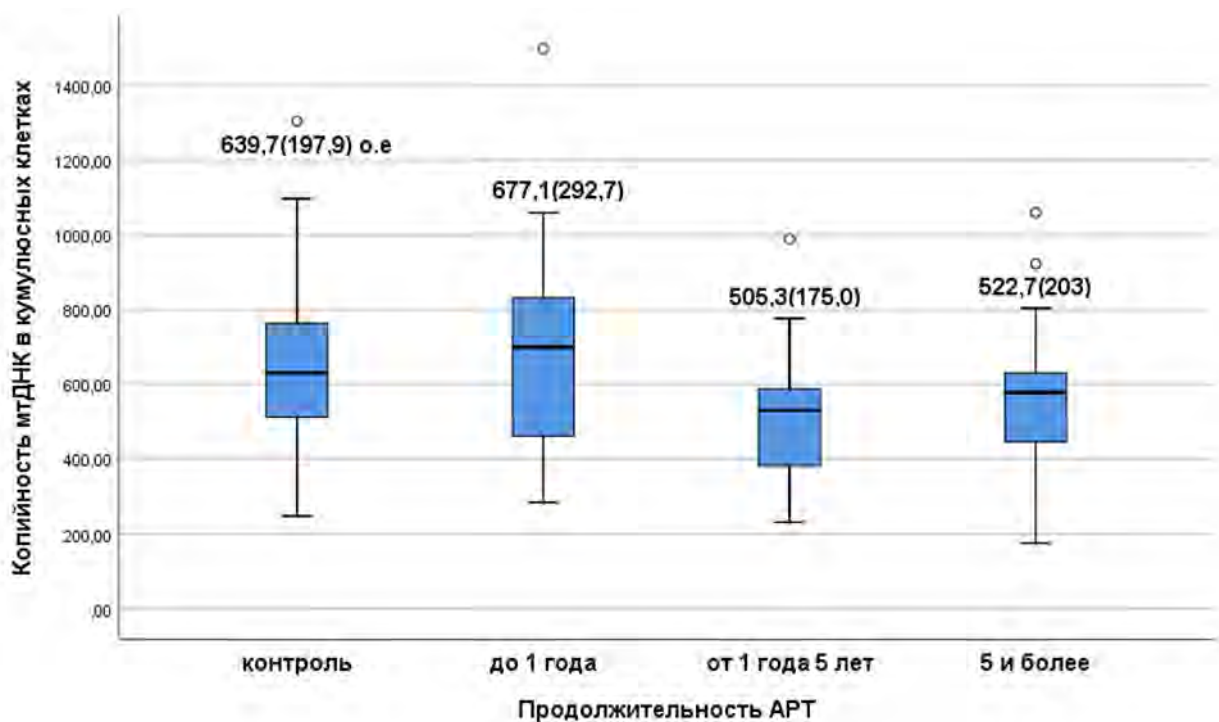
Системные эффекты митохондриальной токсичности АРТ хорошо описаны в научной литературе, а ее влияние на качество гамет остается неизученным, хотя известно, что одним из факторов, определяющим компетентность ооцитов и их способность к оплодотворению является содержание мтДНК.

Оценка копийности мтДНК в кумулюсных клетках ооцитов показала ее существенное снижение у ВИЧ-инфицированных пациенток в сравнении с женщинами без ВИЧ-инфекции (566,7(229,1) и 639,7(197) о.е;  $p=0,02$ ) (рис. 4), что объясняет снижение овариального резерва, ухудшение эмбриологических показателей и низкую частоту наступления беременности в изучаемой когорте ВИЧ-инфицированных женщин.

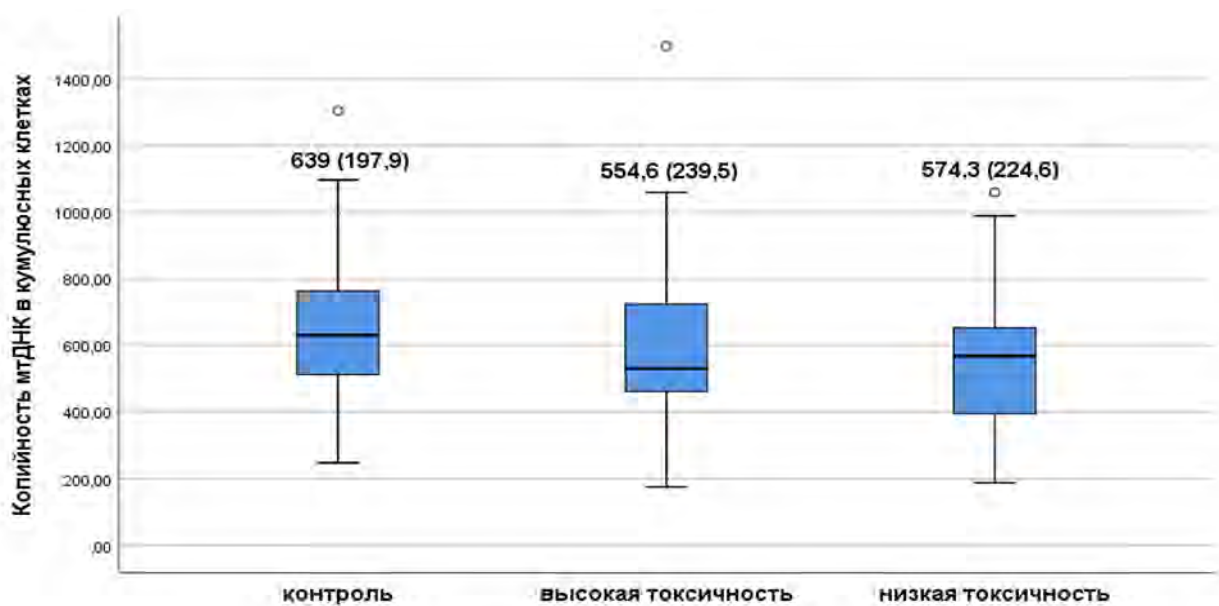


**Рисунок 4.** Копийность мтДНК в кумулюсных клетках ооцитов

Уровень мтДНК в кумулюсных клетках обратно зависел от длительности АРТ ( $r=-0,228$ ;  $p=0,04$ ), снижаясь после 1-го года приема АРВП (рис.5), а также при использовании НИОТ с высокой митохондриальной токсичностью (574,3 (224,6) и 639(197,9);  $p=0,06$ ) (рис. 6.).



**Рисунок 5.** Копийность мтДНК в зависимости от продолжительности АРТ



**Рисунок 6.** Копийность мтДНК в кумулюсных клетках в зависимости от токсического эффекта на митохондрии

Анализ копийности мтДНК в сперматозоидах мужчин с ВИЧ-инфекцией показал, что уровень мтДНК лишенной делеций (1,9 (0,9;5,9) и 2,4 (1,9;5,6) о.е.; (p=0,54)), тотальной мтДНК (5,4 (3,7;9,8) и 5,5 (3,5; 8,2), о.е; (p=0,62)) и соотношение mtDNAtotal /mtDNA<sub>del</sub>- (2,4(1,5; 3,9) и 1,9 (1,3;3,0), (p=0,09)) были сопоставимы со здоровым ВИЧ-отрицательным контролем. Возможно, отсутствие изменений в содержании всего пула мтДНК у ВИЧ-инфицированных связано с тем, что в данное исследование включены пациенты с недлительным приемом препаратов (2 года (1;5 лет)), имеющих низкую митохондриальную токсичность. Только у пациентов с тяжелыми нарушениями сперматогенеза была выявлена обратная зависимость между длительностью АРТ и копийностью всего пула мтДНК в сперматозоидах. Более того, было отмечено, что чем ниже содержание CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, тем больше делеций мтДНК в сперме (r=-0,627; p=0,03), что может быть маркером выраженности патозооспермии (Wu H., 2019).

Ключевым моментом в реализации репродуктивной функции у пациентов с ВИЧ-инфекцией является безопасность партнера и рождение здорового ребенка. При оценке ВИЧ-статуса детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, было показано, что дети в 100% случаев были ВИЧ-отрицательными в течение всего периода наблюдения. В 60 «свежих» циклах ЭКО в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины проведено тестирование эякулята на наличие РНК ВИЧ, результаты были отрицательными в 100% случаев. Более того, при оценке сероконверсии антитела к ВИЧ в крови женщин трижды после переноса эмбрионов не были обнаружены в 100% случаев, как в группе с выполненным тестированием эякулята на наличие РНК ВИЧ, так и без такового.

Таким образом, пациенты с ВИЧ-инфекцией, которые обращаются для лечения бесплодия или проведения ВРТ по эпидемиологическим показаниям имеют благополучный социальный статус, что во многом определяет их стремление к рождению детей. Однако заражение ВИЧ в раннем репродуктивном возрасте, длительный период без лечения и состояние

иммунодефицита обусловили развитие ряда гинекологических заболеваний и осложнений беременности, что свидетельствует о необходимости раннего назначения АРТ при выявлении ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность. Вместе с тем, применение АРВП может быть сопряжено со снижением овариального резерва, поскольку препараты группы НИОТ, обладая митохондриальной токсичностью приводят к истощению мтДНК, а меньшее количество копий мтДНК в ооцитах ассоциировано с более низкими показателями овариального резерва. Тот факт, что концентрация АМГ обратно зависит от «стажа» ВИЧ – инфекции и продолжительности приема АРВП и не зависит от их митохондриальной токсичности свидетельствует о том, что именно кумулятивный эффект от длительной АРТ приводит к снижению овариального резерва. Продолжительная АРТ у мужчин ассоциирована с увеличением аномальных форм и повреждением ДНК сперматозоидов, что снижает фертильность ВИЧ-инфицированных мужчин. Другими словами, пациентам с ВИЧ-инфекцией показана ранняя реализация репродуктивной функции. Данная стратегия подтверждается и результатами проведенных программ ВРТ. Овариальная стимуляция у пациенток с ВИЧ-инфекцией характеризовалась использованием больших доз гонадотропинов, высокой частотой отмены цикла, эмбриологический этап – меньшим числом полученных ооцитов и эмбрионов, большим количеством ооцитов с диморфизмами и аномальным оплодотворением, исходы – низкой частота клинической беременности и родов, как в «свежих», так в криоциклах при использовании собственных ооцитов. Таким образом, полученные результаты подтвердили гипотезу данного исследования о гонадотоксичном влиянии АРТ. В дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины, напротив, параметры овариальной стимуляции, эмбриологические показатели и результативность циклов ВРТ не отличались от таковых в группе пациентов без ВИЧ-инфекции, поскольку гонадотоксичные эффекты АРВП на сперматозоиды ассоциированы только с тяжелыми нарушениями сперматогенеза.

Полученные данные о безопасности ВРТ свидетельствуют о предпочтении данных методов при реализации репродуктивной функции у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией, как в случае бесплодия, так и по эпидемиологическим показаниям.

На основании полученных данных разработан алгоритм реализации репродуктивной функции у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией (см. приложение).

## **ВЫВОДЫ**

1. ВИЧ-инфекция у женщин была выявлена в более молодом, чем у мужчин возрасте (26,5 (22;30) лет и 29 (25;30) лет;  $p=0,0001$ ). Антитела к ВИЧ в 36,2% случаев обнаруживали при медицинском осмотре или перед оперативным вмешательством, в 19,7% - при манифестации клинических проявлений, в 14,7% - по контакту с ВИЧ-инфицированным партнером, в 5,7% - при обследовании на этапе планирования беременности, в 9,4% – при установленном бесплодии и в 10,3% – перед программой ЭКО. Превалировал половой путь инфицирования (57,3%), однако употребление инъекционных наркотиков мужчины отмечали существенно чаще, чем женщины (23% и 10,3%;  $p=0,0001$ ).

2. Социально-демографический статус пациентов, живущих с ВИЧ и планирующих беременность, характеризовался наличием у большинства из них высшего (52,3%), а у трети - среднего специального образования (33,5%). Имели собственный бизнес и/или занимали руководящие должности 20,6% пациентов, работали в медицине - 5% и в сфере образования - 2,7%; официальный или незарегистрированный брак имел место у 97,9% пациентов. ВИЧ-статус партнера чаще отрицательный (86,4%), у 16,1% пар есть дети, в 11,7% наблюдений рожденные до ВИЧ-положительного статуса и только в 5% – после выявления ВИЧ-инфекции ( $p=0,0001$ ).

3. Женщины, инфицированные ВИЧ, были в репродуктивном возрасте (36 (32;39) лет), имели длительный «стаж» заболевания (9,8 (5,7;12,4) лет), преимущественно 3 субклиническую стадию (59,8%), неопределяемую



вирусную нагрузку и относительно «благополучное» состояние иммунной системы (Me CD4+ - 630 (496;791) клеток/мкл), что обусловлено приемом АРТ (4,5 (2,4;8) года). Комбинированная АРТ в большинстве (66,8%) наблюдений представлена препаратами группы НИОТ с высокой митохондриальной токсичностью. Медиана возраста мужчин с ВИЧ-инфекцией составила 37 (34;40) лет, длительность заболевания - 6 (3;13) лет, преобладала 3 субклиническая стадия (63,5%), а отсутствие иммунодефицита (CD4+ 562 (433;750) клеток/мкл) и неопределяемая вирусная нагрузка были обусловлены использованием АРВП (3 (1,5;6) года). В схемах АРТ чаще были использованы АРВП с низкой митохондриальной токсичностью (53,6%). В 27,1% случаев у женщин и в 36,9% наблюдений у мужчин наблюдалась коинфекция ВИЧ-инфекции с ВГС.

4. Гинекологический анамнез пациенток, инфицированных ВИЧ и планирующих беременность, характеризовался ранним началом половой жизни ( $17,4 \pm 2,5$  и  $18,3 \pm 2,6$  лет;  $p < 0,0001$ ), высокой частотой ИППП (6,5% и 1,9%;  $p < 0,0001$ ), осложненных форм воспалительных заболеваний органов малого таза (5,1% и 0,9%;  $p = 0,01$ ), ВПЧ высокого онкогенного типа (8,8% и 3,6%;  $p = 0,048$ ), дисплазии (3,7%) и рака шейки матки (2,3%), вторичным бесплодием (57,9% и 37,8%;  $p < 0,0001$ ) трубно-перитонеального генеза (48,1% и 44,2%;  $p = 0,141$ ), длительность которого коррелировала со «стажем» ВИЧ-инфекции ( $r = 0,141$ ;  $p = 0,05$ ) и не зависела от продолжительности АРТ ( $r = 0,077$ ;  $p = 0,304$ ). В структуре исходов беременности преобладали аборт (37,9% и 12,8%;  $p < 0,0001$ ), поздние самопроизвольные выкидыши (4,7% и 0,9%;  $p = 0,018$ ), антенатальная гибель плода (1,4%) и внематочная беременность (22,4% и 13,7%;  $p = 0,041$ ).

5. Показатели овариального резерва у женщин с ВИЧ-инфекцией характеризовались низким уровнем АМГ (1,5 (0,8;2,5) и 2,8 (1,9;6,2) нг/мл;  $p < 0,0001$ ), концентрация которого отрицательно коррелировала с длительностью заболевания ( $r = -0,262$ ;  $p < 0,0001$ ) и продолжительностью АРТ ( $r = -0,323$ ;  $p < 0,0001$ ) и не зависела от показателей CD4+ лимфоцитов ( $r = 0,101$ ;

$p=0,181$ ). Снижение концентраций АМГ наблюдалось после 1 года приема АРТ (1,7 (0,9;2,9);  $p < 0,0001$ ), достигало критического уровня при длительности терапии более 5 лет (1,0 (0,3;1,3) нг\мл;  $p < 0,0001$ ) и не зависело от митохондриальной токсичности используемых в терапии препаратов ( $p=0,555$ ).

6. У ВИЧ-инфицированных мужчин, не использующих АРТ, все показатели спермограммы были в пределах нормативных значений и не зависели от «стажа» заболевания, однако при высоких уровнях вирусной нагрузки ( $r=-0,669$ ;  $p=0,03$ ) и низких показателях CD4+ лимфоцитов в крови ( $r=0,778$ ;  $p=0,014$ ) снижался объем эякулята (2,9 (2;3,5) мл и 3,1 (2,4;4,1), а количество прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов категории «в» напрямую зависело от уровня CD4+ лимфоцитов ( $r=0,667$ ;  $p=0,04$ ).

7. Использование АРТ оказывало негативное влияние на показатели спермограммы мужчин, инфицированных ВИЧ, что проявлялось увеличением числа патологических форм (97% (96;98) и 96% (95;96);  $p < 0,001$ ) и повышением индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (15,8% (12,4;21,6) и 10,6 % (7,5;12,4);  $p < 0,001$ ). Количество прогрессивно-подвижных форм категории «в» ( $r=-0,248$ ;  $p=0,021$ ) и общая подвижность сперматозоидов ( $r=-0,278$ ;  $p=0,014$ ) обратно зависели от «стажа» ВИЧ-инфекции, а число их неподвижных форм ( $r=0,231$ ;  $p=0,041$ ) положительно коррелировало с длительностью заболевания. Продолжительная АРТ приводит к снижению общей подвижности сперматозоидов ( $r=-0,248$ ;  $p=0,024$ ) и увеличению показателей фрагментации ДНК сперматозоидов ( $r=0,510$ ;  $p=0,041$ ). Показатели спермограммы не зависели от митохондриальной токсичности используемых при АРТ препаратов группы НИОТ.

8. Эмбриологические показатели программы ЭКО/ICSI у ВИЧ-инфицированных женщин характеризовались снижением числа полученных ОКК (6,5 (3;12) и 9 (6;15);  $p < 0,001$ ), ооцитов МП (5 (2;9) и 8 (5;12);  $p < 0,001$ ), зигот (4 (2;8) и 6 (4;10);  $p < 0,001$ ), бластоцист (2(0;2) и 4 (1;6);  $p < 0,001$ ) и витрифицированных эмбрионов (1(0;3) и 2 (0;4);  $p=0,002$ ). При использовании

собственных ооцитов эффективность программ ВРТ у пациенток с ВИЧ-инфекцией была значимо ниже, чем у здоровых женщин, как в «свежих» циклах ЭКО/ICSI (клиническая беременность (16,5% и 32,8%;  $p=0,001$ ) и живорождения (12,2% и 31,5%;  $p < 0,001$ ), так и в криоциклах (клиническая беременность (27,6% и 41%;  $p=0,014$ ) и живорождения (16,7% и 27,7%;  $p=0,021$ ), а при использовании ооцитов донора частота клинической беременности (40% и 41%;  $p=0,91$ ) и родов (25,7% и 27,7%;  $p=0,809$ ) была сопоставима со здоровым контролем.

9. В дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины эффективность программы ЭКО/ICSI была сопоставима со здоровым контролем, как в «свежих» циклах ЭКО/ICSI: клиническая беременность - 27,6% и 27,1%;  $p=0,841$  и живорождения - 22% и 20,2% ( $p=0,678$ ), так и в криоциклах: клиническая беременность - 36,3% и 35,8% ( $p=0,914$ ) и живорождения - 24,2% и 21,8% ( $p=0,588$ ).

10. В конкордантных по ВИЧ-инфекции парах эффективность программы ЭКО/ICSI была значимо ниже, чем у здоровых женщин, как в «свежих» циклах ЭКО/ICSI: клиническая беременность - 18,9% и 34% ( $p=0,040$ ) и живорождения - 13,2% и 29% ( $p=0,028$ ), так и в криоциклах: клиническая беременность - 14,7% и 40,9% ( $p=0,006$ ) и живорождения - 8,8% и 28,4% ( $p=0,022$ ) при использовании собственных ооцитов., а при использовании ооцитов донора частота клинической беременности (35,7% и 40,9%;  $p=0,714$ ) и родов (28,6% и 28,4%;  $p=0,99$ ) были сопоставима со здоровым контролем.

11. Морфологические характеристики ооцитов у пациенток с ВИЧ-инфекцией характеризовались более высокой частотой встречаемости различных видов дисморфизмов (29,5% ( $p < 0,001$ )) и напрямую зависели от суммарной дозы индуктора ( $p < 0,001$ ) и длительности АРТ ( $p < 0,001$ ); преобладали клинически значимые цитоплазматические аномалии строения ооцитов - 26,3% и 11,7% ( $p < 0,001$ , ОШ 2,26, 95% ДИ 1,8-2,7).

12. Копийность мтДНК в кумулюсных клетках у женщин с ВИЧ-инфекцией была существенно ниже, чем у пациенток без ВИЧ-инфекции (566,7(229,1) и 639,7(197) о.е;  $p=0,02$ ), снижалась по мере прогрессирования заболевания (3 субклиническая стадия - 588,6 (208,1) о.е., 4А стадия - 535,2 (256,4) о.е.;  $p=0,01$ ), продолжительности АРТ более 1 года (505,39(175,0) и 639,7(197,9) о.е;  $p=0,001$ ) и использовании препаратов группы НИОТ с высокой митохондриальной токсичностью (554,6 (239,5) и 639 (197,9);  $p=0,04$ ). У мужчин с ВИЧ – инфекцией и тяжелыми нарушениями сперматогенеза продолжительность приема АРВП отрицательно коррелировала с количеством мтДНК, лишенной делеций ( $r=-0,542$ ;  $p=0,04$ ) и тотальной мтДНК ( $r=-0,627$ ;  $p=0,01$ ). Выраженная отрицательная корреляция выявлена между уровнем CD4+ и mtDNAtotal / mtDNAdel- ( $r=-0,629$ ;  $p=0,03$ ).

13. Тестирование образцов спермы не выявило РНК ВИЧ в 100% случаев, а антитела к ВИЧ в крови женщин через 21 день, 3 и 6 месяцев после переноса эмбрионов также не были обнаружены в 100% наблюдений. Дети, рожденные у ВИЧ-инфицированных матерей, в 100% случаев были ВИЧ-отрицательными.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При первичном обращении на консультативный прием пациентов с бесплодием обязательным является обследование обоих партнеров на наличие антител к ВИЧ, что способствует раннему выявлению заболевания.

2. При выявлении ВИЧ-инфекции у пациентов репродуктивного возраста показана консультация репродуктолога для более ранней оценки статуса фертильности супружеской пары.

3. При назначении АРТ пациентам репродуктивного возраста, планирующим беременность, следует отдавать предпочтение препаратам с меньшей митохондриальной токсичностью.

3. Женщинам репродуктивного возраста, инфицированным ВИЧ, необходимо определять концентрацию АМГ. При показателях АМГ  $\leq 1$  нг/мл

и длительности использования АРВП более 1 года следует планировать беременность или использовать ВРТ для сохранения генетического материала.

4. Женщинам репродуктивного возраста, инфицированным ВИЧ, которые не планируют беременность в ближайшее время, следует рекомендовать проведение программы ЭКО с криоконсервацией ооцитов/эмбрионов.

5. Женщинам репродуктивного возраста, инфицированным ВИЧ, которые планируют беременность/имеют бесплодие следует рекомендовать проведение программы ЭКО по эпидемиологическим показаниям и/или с целью лечения бесплодия.

6. В случаях неэффективности программы ЭКО у женщин с длительным «стажем» ВИЧ – инфекции и/или продолжительной АРТ препаратами с высокой митохондриальной токсичностью следует рекомендовать использование ооцитов донора.

7. В дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины целесообразно рекомендовать проведение программы ЭКО по эпидемиологическим показаниям или с целью лечения бесплодия.

8. В дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины, которые не планируют беременность в ближайшее время, целесообразно выполнить оценку спермограммы и индекса фрагментации ДНК сперматозоидов, а при наличии изменений - обработка спермы методом двойного градиента и флотацией с последующей криоконсервацией. Возможно проведение предварительного тестирования эякулята на РНК ВИЧ.

9. При проведении программы ЭКО в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины обработку эякулята следует проводить методом двойного градиента и флотации. Возможно проведение тестирования спермы на наличие РНК ВИЧ. При отсутствии РНК ВИЧ в сперме – проведение программы ЭКО/ICSI. При наличии РНК ВИЧ в сперме – направление к инфекционисту для продолжения АРТ или использование спермы донора.

Если тестирование спермы на наличие РНК ВИЧ не проводится, то оплодотворение ооцитов целесообразно проводить методом ICSI.

10. При проведении программы ЭКО в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины, в крови женщин следует определять антитела к ВИЧ через 21 день, 3 и 6 месяцев после переноса эмбрионов

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Вспомогательные репродуктивные технологии у женщин с ВИЧ-инфекцией/ **Е.В. Митюрина**, С.Г. Перминова, Ф.Н. Селимова, Н.В. Козырина, А.Н. Абубакиров // Материалы международной научно-практической конференции "Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ". Санкт-Петербург, издательство "Человек и его здоровье", 2017, с.298-299.

2. Особенности реализации репродуктивной функции у женщин с ВИЧ-инфекцией / Ф.Н. Селимова, С.Г. Перминова, **Е.В. Митюрина**, Н.В. Козырина // **Акушерство и гинекология**, 2017. -№11. - с. 24-29.

3. Особенности реализации репродуктивной функции у женщин с бесплодием и ВИЧ-инфекцией в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Ф.Н. Селимова, С.Г. Перминова, **Е.В. Митюрина**, Н.В. Козырина, А.Н. Абубакиров // **Акушерство и гинекология**, 2017. -№11. - с. 70-77.

4. Anti-Mullerian hormone level decrease and efficacy of ART programs in HIV-infected women/ F Selimova, S. Perminova, **E. Mityurina**, A. Abubakirov, N. Kozyrina // Материалы 34th Annual Meeting of ESHRE, Barcelona, Spain, from 1 to 4 July 2018. P-767.

5. Реализации репродуктивной функции у мужчин с ВИЧ-инфекцией / Ф.Н. Селимова, С.Г. Перминова, **Е.В. Митюрина**, Н.В. Козырина, Т.С. Амян // **Акушерство и гинекология**, 2018. -№5. - с. 36-43.

6. Снижение уровня антимюллера гормона и эффективность программ ВРТ у женщин с ВИЧ – инфекцией. / **Е.В. Митюрина**, Ф.Н. Селимова, С.Г. Перминова, А.Н. Абубакиров // Материалы XXIV

Всероссийского конгресса с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья». Москва, 3-5 апреля 2018, с.59-60.

7. Эмбриологические показатели и эффективность программы ЭКО у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. / **Е.В. Митюрин**, Ф.Н. Селимова, С.Г. Перминова, А.О. Кириллова, А.Н. Абубакиров // Сборник тезисов XXVIII Ежегодной Международной сегодня и завтра", Уфа, 5-8 сентября, 2018, с. 131-132.

8. Негативное влияние антиретровирусной терапии на показатели спермограммы у мужчин, инфицированных ВИЧ / **Е.В. Митюрин**, С.Г. Перминова, Ф.Н. Селимова, А.Ю. Попова, А.Н. Абубакиров, Т.А. Назаренко // **Андрология и генитальная хирургия**, 2019. т.20, №1.- стр.99-107.

9. Показатели качества спермы у мужчин с ВИЧ-инфекцией/ Ф.Н. Селимова, С.Г. Перминова, **Е.В. Митюрин**, Н.В. Козырина // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**, 2019. т.11, №2.-с.94-102.

10. The effects of HIV-infection and antiretroviral therapy on semen analysis parameters/ F Selimova, S. Perminova, **E. Mityurina**, A. Abubakirov, T. Nazarenko // Материалы 35th Annual Meeting of ESHRE, Vienna, Austria, from 23 to 26 June 2019. P-079.

11. Ооцитарный фактор как причина низкой эффективности программ ВРТ у женщин с ВИЧ-инфекцией/ **Е.В. Митюрин**, С.Г. Перминова, Ф.Н. Селимова, О.В. Бурменская, А.Н. Абубакиров, Т.А. Назаренко // Сборник тезисов XX Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя», Москва 25-27 сентября, 2019, с.152.

12. Гонадотоксичные эффекты антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных женщин/ **Е.В. Митюрин**, С.Г. Перминова, Ф.Н. Селимова, О.В. Бурменская, Н.М. Козырина, А.В. Кравченко// **Акушерство и гинекология**, 2020, №4. - С. 111-119.

13. Копийность митохондриальной ДНК в эякуляте ВИЧ-инфицированных мужчин, принимающих антиретровирусную терапию/ **Е.В.**

**Митюрин**, С.Г. Перминова, Ф.Н. Селимова, О.В. Бурменская, Н.М. Козырина, А.В. Кравченко А.В// **Акушерство и гинекология**, 2020, №4.-С. 120-126.

14. Эффективность и безопасность программы экстракорпорального оплодотворения при ВИЧ-инфекции у мужчины/ **Е.В. Митюрин**, С.Г. Перминова, И.В. Ушакова, Н.М. Козырина, А.В. Кравченко// **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. – 2021; 13(2):53-61

15. Морфологические аномалии ооцитов у ВИЧ-инфицированных пациенток, получающих антиретровирусную терапию/ **Е.В. Митюрин**, С.Г. Перминова, А.В. Кравченко, Н.В. Козырина, М.А. Веюкова, А.А. Гапоненко// **Акушерство и гинекология**, 2021, №11.-С. 86-93.

16. Принципы ведения пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в программах вспомогательных репродуктивных технологий/ **Е.В. Митюрин**, С.Г. Перминова, И.И. Баранов// **Акушерство, гинекология. Новости. Мнения. Обучение**, 2022;19 (4938)):61-66.

17. Медико-социальные факторы бесплодия в России/ И.Е. Корнеева, Т.А. Назаренко, С.Г. Перминова, **Е.В. Митюрин**, Т.И. Цыбизова, А.Э. Дашиева// **Акушерство и гинекология**, 2023, № 3, С.65-72.

18. Социально-демографические характеристики ВИЧ-инфицированных пациентов, обратившихся для проведения программы экстракорпорального оплодотворения/ **Е.В. Митюрин**, С.Г. Перминова, И.И. Баранов// **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение**, 2023, Том 11, №1, С.6-11.

19. Гинекологические заболевания и репродуктивная функция женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, обратившихся для проведения вспомогательных репродуктивных технологий/ **Е.В. Митюрин**, С.Г. Перминова, И.И. Баранов// **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение**, 2023, Том 11, №4, С.6-13.

20. Эффективность и безопасность АРТ после переключения пациентов на комбинированный отечественный НИОТ фосфаладин в сочетании с



элсульфавирином/ А.В. Кравченко, А.В. Покровская, У.А. Куимова, М.Д. Голиусова, Е.И. Кулабухова, В.Г. Канестри, Н.В. Козырина, **Е.В. Митюрин**// **Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.** 2022; № 3, с.84-90

21. Исходы вспомогательных репродуктивных технологий в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины/ **Е.В. Митюрин**, С.Г. Перминова, Е.С. Санникова//**Гинекология**, 2023; 25 (4): 449-453.



## АЛГОРИТМ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ У ЖЕНЩИНЫ





## АЛГОРИТМ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ У МУЖЧИНЫ



