

# Исходы вспомогательных репродуктивных технологий в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины

Е.В. Митюрин<sup>✉</sup>, С.Г. Перминова, Е.С. Санникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины.

**Материалы и методы.** В проспективное клиническое исследование включены 432 женщины, которые обратились для проведения программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), из них основная группа – 214 с ВИЧ-инфекцией, контрольная – 218 без ВИЧ-инфекции. В основной группе выполнено 182 «свежих» цикла ЭКО/ИКСИ (ICSI – Intracytoplasmic Sperm Injection) и 162 криоцикла, в контрольной – 271 и 195 циклов соответственно.

**Результаты.** Медиана «стажа» ВИЧ-инфекции составила 9,8 (5,7; 12,4) года, преобладала 3 субклиническая стадия заболевания (59,8%), продолжительность антиретровирусной терапии – 4,5 (2,4; 8) года. Уровни CD4+ лимфоцитов [630 (496; 791) кл/мкл] свидетельствовали об относительно благополучном состоянии иммунной системы, что обусловлено приемом антиретровирусной терапии. В основной группе исследования получено существенно меньшее количество ооцит-кумулюсных комплексов [6,5 (3; 12) и 9 (6; 15);  $p < 0,001$ ], зигот [4 (2; 8) и 6 (4; 10);  $p < 0,001$ ] и бластоцист [2 (0; 2) и 4 (1; 6);  $p < 0,001$ ] в сравнении с контрольной группой. Количество ооцитов, оплодотворившихся аномально (3 и более PN), значимо выше в группе ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентками – 0,21 (0,7) и 0,09 (0,2);  $p = 0,018$ . Оценка эффективности «свежих» циклов ЭКО/ИКСИ показала, что у ВИЧ-инфицированных женщин существенно более низкая частота клинической (16,5 и 32,8%;  $p = 0,001$ ) беременности, а также живорождений (12,2 и 31,5%;  $p < 0,001$ ). Анализ исходов криоциклов выявил, что при использовании собственных ооцитов у женщин с ВИЧ-инфекцией частота клинической беременности (27,6 и 41%;  $p = 0,014$ ) и родов (16,7 и 27,7%;  $p = 0,021$ ) существенно ниже, чем у пациенток без ВИЧ-инфекции, а в случаях использования ооцитов донора данные показатели сопоставимы между группами (40%;  $p = 0,910$  и 25,7%;  $p = 0,809$  соответственно).

**Заключение.** При проведении ВРТ у женщин, инфицированных ВИЧ, наблюдается низкая частота наступления беременности как в «свежих», так и в криоциклах при использовании собственных ооцитов. Снижение количества получаемых ооцитов/эмбрионов, а также высокая доля аномального оплодотворения у пациенток с ВИЧ-инфекцией позволяют предположить наличие ооцитарного фактора как основной причины низкой эффективности программ ВРТ в данной группе пациенток.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, вирус иммунодефицита человека

**Для цитирования:** Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Санникова Е.С. Исходы вспомогательных репродуктивных технологий в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины. Гинекология. 2023;25(4):378–382. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202421

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Outcomes of assisted reproductive technologies in discordant couples with HIV-infected women

Helen V. Mituyrina<sup>✉</sup>, Svetlana G. Perminova, Elena S. Sannikova

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) in discordant couples with HIV-infected women.

**Materials and methods.** The prospective clinical study included 432 women who received an in vitro fertilization (IVF) program. The main group included 214 subjects with HIV infection, and the control group included 218 subjects without HIV infection. In the main group, 182 "fresh" IVF/ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) cycles and 162 cryocycles were performed; in the control group, 271 and 195 cycles, respectively.

**Results.** The median length of HIV infection was 9.8 (5.7; 12.4) years, subclinical stage 3 of the disease prevailed (59.8%), and the duration of antiretroviral therapy was 4.5 (2.4; 8) years. The CD4+lymphocyte count [630 (496; 791) cells/ $\mu$ L] indicated a relatively "good" state of the immune system due to the antiretroviral therapy. In the main group, a significantly lower number of oocyte-cumulus complexes [6.5 (3; 12) and 9 (6; 15);  $p < 0.001$ ], zygotes [4 (2; 8) and 6 (4; 10);  $p < 0.001$ ] and blastocysts [2 (0; 2) and 4 (1; 6);  $p < 0.001$ ] were obtained in comparison with the control group. The number of abnormally fertilized oocytes (3 or more PNs) was significantly higher in the group of HIV-infected women compared to HIV-negative ones — 0.21 (0.7) and 0.09 (0.2) ( $p = 0.018$ ), respectively. Evaluation of the effectiveness of "fresh" IVF/ICSI cycles showed that HIV-infected women had a significantly lower incidence of clinical pregnancy (16.5 and 32.8%;  $p = 0.001$ ), as well as live births (12.2 and 31.5%;  $p < 0.001$ ). Analysis of cryocycle outcomes showed that using their own oocytes in women with HIV infection, the frequency of clinical pregnancy (27.6 and 41%;  $p = 0.014$ ) and childbirth (16.7 and 27.7%;  $p = 0.021$ ) is significantly lower than in patients without HIV infection, and in cases of using donor oocytes, these indicators are comparable between the groups (40%;  $p = 0.910$  and 25.7%;  $p = 0.809$ , respectively).

**Conclusion.** ART in HIV-infected women is associated with low pregnancy rates in both "fresh" and cryocycles using their own oocytes. The decrease in the oocytes/embryos obtained and the high proportion of abnormal fertilization in HIV-infected patients suggest the presence of oocyte factor as the main cause of the low effectiveness of ART programs in this group of patients.

**Keywords:** assisted reproductive technologies, human immunodeficiency virus

**For citation:** Mituyrina HV, Perminova SG, Sannikova ES. Outcomes of assisted reproductive technologies in discordant couples with HIV-infected women. Gynecology. 2023;25(4):378–382. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202421

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Митюрин Елена Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mity-elena@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8830-2158

<sup>✉</sup>Helen V. Mituyrina – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mity-elena@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8830-2158

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире проживают около 40 млн человек с ВИЧ-инфекцией [1]. В Российской Федерации по состоянию на 31 декабря 2021 г. проживали 1 137 596 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции [2]. Среди лиц, живущих с ВИЧ, преобладают мужчины (62%). Однако в последнее время отмечается «феминизация» эпидемии, что обусловлено ростом гетеросексуального пути инфицирования. Так, в 2020 г. на долю женщин приходилось 39,3% впервые зарегистрированных случаев заболевания [3]. Инфекция поражает людей всех возрастов, но особенно часто (86%) встречается у лиц репродуктивного возраста, многие из них планируют рождение детей [4].

Разработка и внедрение в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (АРТ) привели к пересмотру прежних взглядов, и в настоящее время ВИЧ-инфекцию рассматривают не как фатальную патологию, а как терапевтически контролируемое хроническое заболевание. Более того, своевременное назначение АРТ наряду с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни позволяет пациентам с ВИЧ-инфекцией планировать беременность, а при сохраненной фертильности у обоих супругов существует возможность самостоятельного зачатия [5, 6]. Однако результаты большинства исследований показывают снижение фертильности как женщин, так и мужчин с ВИЧ-инфекцией [5–8]. В этой связи вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются одной из возможностей реализации репродуктивной функции у ВИЧ-положительных пациентов, а также мерой профилактики инфицирования здорового партнера в дискордантных парах. Исследования по оценке эффективности ВРТ в супружеских парах при ВИЧ-инфекции у женщины немногочисленны и противоречивы. Ряд авторов показывают, что у женщин, инфицированных ВИЧ, наблюдается снижение параметров овариального резерва, более высокая частота отмены цикла стимуляции и, как результат, повышение потребности в больших дозах гонадотропинов [5–9]. Другие авторы не отмечают отличий в параметрах овариального резерва, стимуляции функции яичников, оогенеза и эмбриогенеза у женщин с ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми пациентками [10]. При этом в большинстве исследований показана низкая эффективность программ ВРТ в данной группе больных. По разным данным частота наступления беременности колеблется от 6,7 до 24,1%, что существенно ниже по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции [5, 8, 11, 12]. Причина низкой эффективности программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в данной категории больных остается до конца не ясной.

**Цель исследования** – оценить эффективность ВРТ в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины.

## Материалы и методы

В проспективное клиническое исследование включены 432 женщины, которые обратились для проведения программы ЭКО, из них основная группа – 214 пациенток с ВИЧ-

инфекцией, контрольная – 218 без ВИЧ-инфекции. В основной группе выполнено 182 «свежих» цикла ЭКО/ИКСИ (ICSI – Intracytoplasmic Sperm Injection) и 162 криопотокола, в контрольной – 271 и 195 циклов соответственно. Критериями включения в основную группу явились ВИЧ-инфекция в 3 субклинической, 4А-, 4Б-, 4В-стадиях, фаза ремиссии; применение АРТ, неопределяемая вирусная нагрузка в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом не менее 3 мес; наличие информированного согласия на участие в данном исследовании. Критерии исключения: ВИЧ-положительный статус у мужчины, наличие противопоказаний к проведению ВРТ. Критерии включения в группу контроля: отсутствие ВИЧ-инфекции у обоих супругов, перенос 1 эмбриона. 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.

Стимуляцию овуляции проводили в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона с использованием рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона, стартовая доза которого подбиралась в зависимости от возраста пациентки, данных гормонального исследования и числа антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании на 2–3-й день менструального цикла. При достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм начинали введение антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона с целью предупреждения эндогенных паразитарных пиков лютеинизирующего гормона.

Триггер овуляции назначали при достижении лидирующими фолликулами диаметра 17–18 мм. Для финального созревания ооцитов использовали человеческий хорионический гонадотропин человека в дозе 10 тыс. МЕ, а при наличии более 15 доминантных фолликулов в обоих яичниках – агонист гонадотропин-рилизинг-гормона в дозе 0,2 мг. Аспирацию ооцитов осуществляли через 35–36 ч после введения триггера овуляции. Оплодотворение ооцитов проводили методом ИКСИ. Оценка качества эмбрионов осуществлялась на основании совокупности следующих параметров: скорость дробления эмбрионов, симметричность blastomeres, степень цитоплазматической фрагментации, мультиинкулярность blastomeres. Перенос 1-го эмбриона проводили на 3–5-е сутки культивирования, оставшиеся эмбрионы 1–2-й степени качества криоконсервировали. В поддержке посттрансферного периода использовали микроинкубированный прогестерон в суточной дозе 600 мг следующего дня после пункции. Подготовку эндометрия в криоциклах проводили с использованием циклической гормональной терапии препаратами натуральных эстрогенов и микроинкубированного прогестерона. В донорских программах использовали только «свежие» ооциты донора, полученные эмбрионы криоконсервировали, перенос осуществляли в криоциклах. Эффективность лечения оценивали по показателям частоты наступления беременности на перенос эмбрионов. Биохимическая беременность диагностирована на 12–14-й день после переноса эмбрионов при уровне β-субъединицы хорионического гонадотропина

**Перминова Светлана Григорьевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-клинического отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: perisvet@list.ru; ORCID: 0000-0003-4438-1354

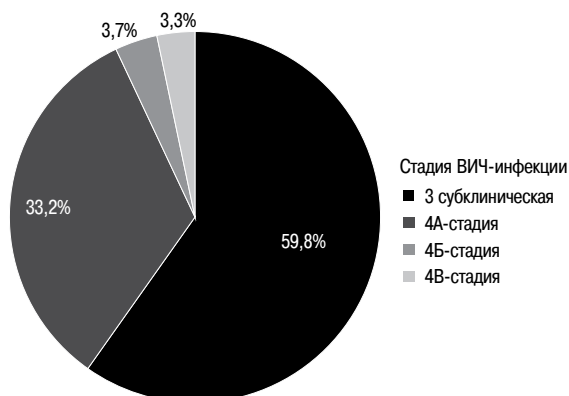
**Санникова Елена Сергеевна** – эмбриолог научно-клинического отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: el.sannikowa2013@yandex.ru; ORCID: 0009-0009-2351-3400

**Svetlana G. Perminova** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: perisvet@list.ru; ORCID: 0000-0003-4438-1354

**Elena S. Sannikova** – embryologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: el.sannikowa2013@yandex.ru; ORCID: 0009-0009-2351-3400

**Рис. 1. Распределение пациенток в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.**

**Fig. 1. Distribution of patients by the stage of HIV infection.**



в сыворотке крови более 20 МЕ/л. Клиническую беременность подтверждали при визуализации в полости матки плодного яйца, содержащего живой эмбрион через 5–6 нед после переноса.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 22. Оценку вида распределения данных проводили с использованием теста Колмогорова–Смирнова. При распределении данных, отличном от нормального, определяли медиану и квартили – Me (Q1; Q3), а 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  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Пациентки обеих групп сопоставимы по возрасту – 36 (32; 39) и 35 (33; 38) лет соответственно;  $p = 0,157$ . Медиана «стажа» ВИЧ-инфекции составила 9,8 (5,7; 12,4) года, преобладала 3 субклиническая стадия заболевания (59,8%), в каждом третьем случае встречалась 4А- (33,2%), а 4Б- (3,7%) и 4В- (3,3%) стадии наблюдались одинаково часто (рис. 1).

Перед проведением программы ЭКО все пациентки получали комбинированную АРТ, в том числе 161 (75,2%) – препараты группы нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с ингибиторами протеаз, 30 (14%) – НИОТ и ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, 20 (9,3%) – НИОТ и ингибиторы интегразы, 3 (1,4%) – три препарата группы НИОТ. Медиана продолжительности АРТ составила 4,5 (2,4; 8) года, а вирусная нагрузка в крови была неопределяемая в 100% случаев. Иммуно-статус пациенток с ВИЧ-инфекцией перед программой ЭКО представлен в табл. 1. Уровни 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 АРТ.

При анализе параметров овариальной стимуляции выявлено, что стартовая [225 (225; 300) и 225 (225; 225) МЕ;  $p = 0,01$ ] и суммарная [2250 (1875; 2700) и 1950 (1725; 2325) МЕ;  $p < 0,001$ ] дозы гонадотропинов, а также длительность стимуляции [10 (9; 11) и 10 (9; 10) дней;  $p < 0,001$ ] существенно выше у женщин с ВИЧ-инфекцией в сравнении с ВИЧ-отрицательными пациентками.

**Таблица 1. Показатели Т-клеточного иммунитета у пациенток с ВИЧ-инфекцией**

**Table 1. Indicators of T-cell immunity in female patients HIV-infected**

Показатели	ВИЧ-инфицированные пациентки, n=214
Т-лимфоциты-хелперы (CD3+/CD4+), абс.	630 (496; 791)
Т-лимфоциты-хелперы (CD3+/CD4+), %	35 (30; 40)
Т-лимфоциты-супрессоры (CD3+/CD8+), абс.	756 (569; 1031)
Т-лимфоциты-супрессоры (CD3+/CD8+), %	38 (32; 48)
Т-лимфоциты цитотоксические (CD4+/CD8+)	0,89 (0,54; 1,1)

Примечание. Показатели представлены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 – 25-й (нижний) квартиль, Q3 – 75-й (верхний) квартиль.

**Таблица 2. Эффективность «свежих» циклов ЭКО в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины и в контрольной группе**

**Table 2. Efficacy of "fresh" IVF cycles in discordant couples with HIV-infected women and in the control group**

Исходы	ВИЧ «+», % (абс.)	ВИЧ «-», % (абс.)	$p^*$
	n=115	n=232	
Биохимическая беременность	24,3 (28)	39,2 (91)	<b>0,006</b>
Клиническая беременность	16,5 (19)	32,8 (76)	<b>0,001</b>
Ранние репродуктивные потери	4,3 (5)	0,9 (2)	<b>0,03</b>
Поздний выкидыш	–	0,4 (1)	0,481
Роды	12,2 (14)	31,5 (73)	<b>&lt;0,001</b>

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

В основной группе получено существенно меньшее количество ооцит-кумулюсных комплексов [6,5 (3; 12) и 9 (6; 15);  $p < 0,001$ ], зрелых 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);  $p = 0,002$ ] в сравнении с контрольной группой. Следует отметить, что количество ооцитов, оплодотворившихся anomalно (3 и более пронуклеусов), существенно выше, а частота бластуляции (51 и 54,4%;  $p < 0,001$ ) и количество эмбрионов отличного качества [0,68 (1,3) и 0,96 (1,5);  $p = 0,015$ ] статистически значимо ниже в группе ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентками [0,21 (0,7) и 0,09 (0,2);  $p = 0,018$ ].

Селективный перенос 1 эмбриона выполнен в 115 из 182 (63,1%) циклов в группе с ВИЧ-положительным статусом женщин и в 232 из 271 (85,6%) в группе контроля, наиболее часто на 5-е сутки культивирования – 5 (3; 5) и 5 (4; 5);  $p = 0,546$ .

Оценка эффективности «свежих» циклов ЭКО/ИКСИ показала, что у ВИЧ-инфицированных женщин существенно более низкая частота биохимической (24,3 и 39,2%;  $p = 0,006$ ) и клинической (16,5 и 32,8%;  $p = 0,001$ ) беременности и живорождений (12,2 и 31,5%;  $p < 0,001$ ). Частота ранних репродуктивных потерь также значимо выше в группе пациенток с ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-отрицательными женщинами (4,3 и 0,9%;  $p = 0,03$ ), а поздний выкидыш наблюдался только в 1 (0,4%) случае в контрольной группе ( $p = 0,481$ ); табл. 2.

Оценка эффективности криоциклов в изучаемых группах пациенток приведена в табл. 3. Следует отметить, что у ВИЧ-инфицированных женщин в 35 из 162 (21,6%) криоциклов эмбрионы получены с использованием ооцитов донора.

Анализ эффективности криопротоколов показал, что при использовании собственных ооцитов у женщин с ВИЧ-инфекцией частота биохимической (35,4 и 50,8%;  $p = 0,007$ ), клинической беременности (27,6 и 41%;  $p = 0,014$ ) и родов (16,7 и 27,7%;  $p = 0,021$ ) существенно ниже, чем у пациенток

без ВИЧ-инфекции, а в случаях использования ооцитов донора данные показатели сопоставимы между группами. Частота ранних репродуктивных потерь и позднего выкидыша не зависела от ВИЧ-статуса пациенток и от используемых для оплодотворения ооцитов.

## Обсуждение

Достижения в лечении ВИЧ-инфекции привели к снижению смертности и улучшению качества жизни пациентов данной группы, что позволяет им планировать беременность как самостоятельно, так и с применением ВРТ. 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 программы ЭКО/ИКСИ в этой группе пациентов.

Женщины с ВИЧ-инфекцией имели длительный «стаж» заболевания и относительно непродолжительный период приема антиретровирусных препаратов. В изучаемой когорте ВИЧ-инфицированных женщин с бесплодием преобладала 3 субклиническая стадия заболевания (59,8%), а пациентки со стадиями 4А, Б, В находились в ремиссии не менее 6 мес. Вирусная супрессия и относительно благополучное состояние иммунной системы обусловлены приемом эффективной АРТ, что позволило пациенткам данной группы планировать беременность, в том числе с использованием методов ВРТ.

При оценке параметров овариальной стимуляции выявлено, что стартовая и суммарная дозы гонадотропинов, а также длительность стимуляции существенно выше у женщин с ВИЧ-инфекцией в сравнении с ВИЧ-отрицательными пациентками. В ряде других работ показано, что для овариальной стимуляции у инфицированных ВИЧ женщин требовались более высокие дозы индуктора, что авторы связывают с овариальной резистентностью, обусловленной неблагоприятным воздействием АРТ на яичники [13–15]. V. Martinet и соавт. (2006 г.), С. Stora и соавт. (2016 г.), напротив, отмечают нормальную реакцию яичников на стимуляцию у пациенток с ВИЧ-инфекцией без тяжелого иммунодефицита [8, 10], а в работе С. Stora и соавт. (2016 г.) не выявлено статистически значимых различий в продолжительности овариальной стимуляции, стартовой и суммарной дозах гонадотропинов между ВИЧ-инфицированными женщинами, принимающими и не принимающими АРТ [8]. В исследовании P. Terriou и соавт. (2005 г.) показано, что наряду с большей суммарной дозой индуктора и продолжительной овариальной стимуляцией у пациенток с ВИЧ наблюдалась более высокая частота отмены цикла. Авторы высказали предположение, что причиной этого является плохое качество ооцитов, обусловленное влиянием вирусной инфекции [14].

С. Stora и соавт. (2016 г.) не выявили значимых различий в количестве полученных ооцитов, зигот, эмбрионов отличного качества у женщин с ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми пациентками [8]. В настоящем исследовании, напротив, у женщин, инфицированных ВИЧ, получено существенно меньшее количество ооцит-кумулосных комплексов, ооцитов МП, зигот и витрифицированных эмбрионов в сравнении с контрольной группой. Аналогичные результаты представлены С. Vianna и соавт. (2021 г.), при этом исследователи не анализировали показатели овариального резерва [15]. В данной работе количество ооцитов, оплодотворившихся аномально (3 и более PN), существенно выше в группе ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентками. Известно, что триплоидия наиболее часто возникает при оплодотворении методом ЭКО из-за того, что ооцит не способен активировать блок полиспермии и в яйцеклетку проника-

**Таблица 3. Эффективность криоциклов ЭКО в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины и в контрольной группе**

**Table 3. Efficacy of IVF cryocycles in discordant couples with HIV-infected women and in the control group**

Исходы	ВИЧ «+» собственные ооциты (n=127), % (абс.)	ВИЧ «+» ооциты донора (n=35), % (абс.)	ВИЧ «-» (n=195), % (абс.)	p*
Биохимическая беременность	35,4 (45)	45,7 (16)	50,8 (99)	*0,007 **0,583
Клиническая беременность	27,6 (35)	40 (14)	41 (80)	*0,014 **0,910
Ранние репродуктивные потери	11 (14)	11,4 (4)	12,8 (25)	*0,630 **0,820
Поздний выкидыш	–	2,9 (1)	0,5 (1)	*0,420 **0,170
Роды	16,7 (21)	25,7 (9)	27,7 (54)	*0,021 **0,809

\*p между группами ВИЧ «+» собственные ооциты и ВИЧ «-» (контроль); \*\*p между группами ВИЧ «+» ооциты донора и ВИЧ «-» (контроль).

ют два сперматозоида [16]. В настоящем исследовании в 100% случаев оплодотворение выполнено методом ИКСИ. Причина образования ЗРН после ИКСИ до сих пор остается предметом дискуссий. По некоторым данным распространенность полиплоидного оплодотворения при ИКСИ составляет 1%, чаще обусловлено нарушениями в яйцеклетке и может быть следствием нарушения мейотического деления [16]. Аномальное оплодотворение, связанное с ооцитами, может быть результатом незрелости цитоплазмы, аномалий веретена деления или измененного цитоскелета из-за плохого качества ооцитов [17]. В доступной литературе мы не обнаружили сведений о частоте встречаемости аномального оплодотворения у ВИЧ-инфицированных пациенток.

В «свежих» циклах ЭКО/ИКСИ у ВИЧ-инфицированных женщин наблюдалась более низкая частота биохимической и клинической беременности, а также живорождений по сравнению со здоровыми пациентками контрольной группы. Полученные результаты согласуются с результатами исследований других авторов [14, 15]. Более того, в работе С. Stora и соавт. (2016 г.) показатели частоты наступления беременности и живорождения у пациенток с ВИЧ, не получающих АРТ, близки к таковым в контрольной группе здоровых женщин [8]. Напротив, в исследованиях V. Martinet и соавт. (2006 г.), P. Santulli и соавт. (2011 г.), S. Nurudeen и соавт. (2013 г.), N. Prisant и соавт. (2010 г.) частота клинической беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией сопоставима с контрольной группой [10, 12, 18, 19]. Причина низкой эффективности программ ЭКО в данной группе пациенток остается до конца не ясной. Обсуждается негативное влияние АРТ на качество ооцитов, что снижает их способность к оплодотворению. Косвенным подтверждением неблагоприятного воздействия АРТ на компетентность ооцитов является сопоставимая со здоровым контролем частота наступления беременности при использовании ооцитов донора [8].

Другой обсуждаемой в литературе причиной снижения частоты наступления беременности в программе ЭКО у ВИЧ-инфицированных женщин является изменение рецептивности эндометрия. Моделью для изучения влияния ВИЧ/АРТ на состояние эндометрия являются донорские программы. Так, D. Mataró и соавт. (2017 г.) в циклах с использованием ооцитов донора показали более низкую частоту клинической беременности и живорождений у ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с ВИЧ-серонегативными пациентками. Поскольку в данной ситуации отсутствует неблагоприятное воздействие ВИЧ/АРТ на ооциты, авторы

предположили их влияние на рецептивность эндометрия [20]. В настоящем исследовании, напротив, при анализе исходов криоциклов выявлено, что при использовании собственных ооцитов у женщин с ВИЧ-инфекцией частота биохимической, клинической беременности и родов существенно ниже, чем у пациенток без ВИЧ-инфекции, а в случаях использования ооцитов донора данные показатели сопоставимы между группами. Аналогичные результаты получены другими исследователями [8]. О. Coll и соавт. (2008 г.) полагают, что влияние ВИЧ-инфекции на частоту клинической беременности является значимым только при использовании собственных ооцитов, а воздействие ВИЧ/АРТ во время имплантации уже не оказывает негативного эффекта [11].

Таким образом, при проведении ВРТ у женщин, инфицированных ВИЧ, наблюдается низкая частота наступления беременности как в «свежих», так и в криоциклах при использовании собственных ооцитов. Снижение количества получаемых ооцитов/эмбрионов, а также высокая доля аномального оплодотворения у пациенток с ВИЧ-инфекцией позволяют предположить наличие ооцитарного фактора как основной причины низкой эффективности программ ВРТ в данной группе пациенток.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (протокол №12 от 21.12.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Protocol №12 dated 21.12.2017). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень от 25.07.2019. Режим доступа: <https://whodc.mednet.ru/ru/informacionnyj-byulleten/2019-god.html>

byulleten/2019-god.html. Ссылка активна на 15.06.2023 [Vsemirnaja organizatsiia zdavookhraneniia. Informatsionnyi biulleten' ot 25.07.2019. Available at: <https://whodc.mednet.ru/ru/informacionnyj-byulleten/2019-god.html> Accessed: 15.06.2023 (in Russian)].

2. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. Справка специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Режим доступа: <http://www.hivrusia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf>. Ссылка активна на 30.11.2023 [VICH-infektsiia v Rossiiskoi Federatsii na 31 dekabria 2021 g. Spravka Spetsializirovannogo nauchno-issledovatel'skogo otdela po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Tsentral'nogo NII epidemiologii Rospotrebнадзора. Available at: <http://www.hivrusia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf>. Accessed: 30.11.2023 (in Russian)].
3. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №46, 2020. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Режим доступа: <http://www.hivrusia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/> Ссылка активна на 30.11.2023 [VICH-infektsiia. Informatsionnyi biulleten' №46, 2020. Federal'nyi nauchno-metodicheskii tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN TsNIi epidemiologii Rospotrebнадзора. Available at: <http://www.hivrusia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/> Accessed: 30.11.2023 (in Russian)].
4. Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus (HIV) and infertility treatment: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;104(1):e1-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.04.004
5. Márquez M, Romero-Cores P, Montes-Oca M, et al. Immune activation response in chronic HIV-infected patients: influence of Hepatitis C virus coinfection. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119568. DOI:10.1371/journal.pone.0119568
6. Bujan L, Pasquier C. People living with HIV and procreation: 30 years of progress from prohibition to freedom? *Hum Reprod.* 2016;31(5):918-25. DOI:10.1093/humrep/dew036
7. Savasi V, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Reproductive assistance in HIV serodiscordant couples. *Hum Reprod Update.* 2013;19(2):136-50. DOI:10.1093/humupd/dms046
8. Stora C, Epelboin S, Devouche E, et al. Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: a case-control study. *Fertil Steril.* 2016;105(5):1193-201. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.12.138
9. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, et al. Alterations of ovarian reserve tests in Human immunodeficiency virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38(5):313-7 [in French]. DOI:10.1016/j.gyobfe.2009.07.019
10. Martinet V, Manigart Y, Rozenberg S, et al. Ovarian response to stimulation of HIV-positive patients during IVF treatment: a matched, controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21(5):1212-7. DOI:10.1093/humrep/dei493
11. Coll O, Lopez M, Hernandez S. Fertility choices and management for HIV-positive women. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008;3(2):186-92. DOI:10.1097/COH.0b013e3282f51219
12. Santulli P, Gayet V, Fauque P, et al. HIV-positive patients undertaking ART have longer infertility histories than age-matched control subjects. *Fertil Steril.* 2011;95(2):507-12. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.09.018
13. Coll O, Suy A, Figueras F, et al. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS.* 2006;20(1):121-3. DOI:10.1097/01.aids.0000196161.25647.35
14. Terriou P, Auquier P, Chabert-Orsini V, et al. Outcome of ICSI in HIV-1-infected women. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2838-43. DOI:10.1093/humrep/dei119
15. Vianna CA, Dupont C, Salleret L, et al. Comparison of in vitro fertilization cycles in couples with human immunodeficiency virus type 1 infection versus noninfected couples through a retrospective matched case-control study. *F S Rep.* 2021;2(4):376-85. DOI:10.1016/j.xfre.2021.04.008
16. Атлас эмбриологии. Последовательные покadroвые изображения (timelaps-технология). Под ред. А. Кэмпбел, С. Фишела. М.: МЕДпресс-информ, 2018; с. 44-7 [Atlas embriologii. Posledovatel'nye pokadrovye izobrazheniia (timelaps-tekhnologii). Pod red. A Kempbel, S Fishela. Moscow: MEDpress-inform, 2018; s. 44-7 (in Russian)].
17. Tsai NC, Su YT, Lin YJ, et al. Monopronucleated (1PN) and tripronuclear (3PN) zygotes formation during assisted reproduction in POSEIDON group 4 patients: Emphasizing on polar bodies. *J Obstet Gyn Res.* 2021;47(9):3232-40. DOI:10.1111/jog.14910
18. Nurudeen SK, Grossman LC, Bourne L, et al. Reproductive outcomes of HIV seropositive women treated by assisted reproduction. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(3):243-9. DOI:10.1089/jwh.2012.3855
19. Prisant N, Tubiana R, Lefebvre G, et al. HIV-1 or hepatitis C chronic infection in serodiscordant infertile couples has no impact on infertility treatment outcome. *Fertil Steril.* 2010;93(3):1020-3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.07.1663
20. Mataró D, García D, Coll O, et al. Lower endometrial receptivity in HIV-infected women receiving oocyte donation: a comorbidity of HIV infection? *Hum Reprod Open.* 2017;2017(3):hox019. DOI:10.1093/hropen/hox019

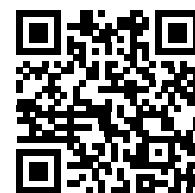
Статья поступила в редакцию /

The article received: 18.08.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU