

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава
России

На правах рукописи

Медведева Валентина Владимировна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ
ЭНДОМЕТРИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН С ТРУБНО-
ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
Мальгина Галина Борисовна
доктор медицинских наук

Екатеринбург 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: РОЛЬ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПАТОЛОГИИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ	13
1.1. Современное состояние проблемы ВИЧ-инфекции в России.....	13
1.2. Спектр гинекологической патологии при ВИЧ-инфекции.....	22
1.3. ВИЧ-инфекция и репродуктивные проблемы, мировой и отечественный опыт их преодоления.....	28
1.4. Вирусные поражения эндометрия.....	35
1.5. Методы коррекции патологии эндометрия в подготовке к проведению ВРТ.....	38
1.6. Резюме.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Дизайн исследования.....	47
2.2. Клиническая характеристика исследуемых групп.....	50
2.3. Методы исследования.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	63
3.1. Особенности соматического, акушерско-гинекологического анамнеза и характер бесплодия у ВИЧ-инфицированных пациенток.....	63
3.2. Особенности микробиоценоза половых путей бесплодных пациенток с ВИЧ-инфекцией.....	70
3.3. Клинико-морфологическая характеристика эндометрия бесплодных пациенток с ВИЧ-инфекцией.....	75
3.4. Состояние рецепторного аппарата эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием.....	82
3.5. Экспрессия лимфоцитов в эндометрии у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием.....	88

3.6. Роль репликации вируса иммунодефицита человека в эндометрии пациенток в формировании патологии эндометрия и бесплодии.....	92
3.7. Оптимизация алгоритма подготовки к ВРТ у бесплодных пациенток с ВИЧ-инфекцией и оценка его эффективности.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Число бесплодных браков в России превышает 17%, которые, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), являются критическим уровнем [17]. Поэтому всё большую актуальность приобретают вспомогательные репродуктивные технологии, одной из которых и является экстракорпоральное оплодотворение. Частой причиной неудачных программ ЭКО является патология эндометрия, т.к. качественный эндометрий - одно из главных условий надежного прикрепления плодного яйца. Для обеспечения успешной имплантации и развития эмбриона необходима достаточная зрелость поверхностных желез слизистой оболочки матки с адекватной секреторной функцией и соответствующей структурой. Нарушения созревания эндометрия бывают связаны с различными причинами - дисгормональные состояния (недостаточность первой или второй фазы менструального цикла), гипоплазия матки (как врожденное гипогормональное состояние), нарушения кровоснабжения в области матки (они могут быть врожденными (определенный тип кровотока) или приобретенными (после воспаления, травмы, искусственного аборта, при заболеваниях матки или соседних органов)), травма эндометрия (как правило, в результате чрезмерно активного выскабливания) [1, 25, 30]. При этом нарушения трансформации эндометрия могут происходить как в сторону гипо-, так и гиперпластических процессов.

Параллельно с проблемой бесплодия в геометрической прогрессии отмечается рост ВИЧ-инфекции. Желание иметь детей – это законное стремление женщин и супружеских пар, живущих с ВИЧ. По последней оценке состояния ВИЧ в России на конец 2016 года пораженность населения составляла 591,2 на 100 тыс. человек. В возрастной группе 15-49 лет доля инфицированных ВИЧ составила 0,88%. По показателю заболеваемости в Российской Федерации лидировали: Иркутская (зарегистрировано 1639,3 живущих с ВИЧ на 100 тыс.

населения), Свердловская (1605,2), Кемеровская (1541,4), Самарская (1444,4), Тюменская (1323,3) области, Ханты-Мансийский автономный округ (1265,0), Оренбургская (1210,6), Челябинская (1089,9) Новосибирская (1010,0) области, Пермский край (994,3), Республика Крым (978,3), Ульяновская (920,1), Ленинградская (851,6) области, г. Санкт-Петербург (858,3), Алтайский (832,6), Красноярский (779,8) края, Томская (738,9), Курганская (735,2), Тверская (728,2), Ивановская (668,2), Омская (660,5), Московская (658,4) области., при среднероссийском показателе заболеваемости 64,6 на 100 тыс. населения. Заражение ВИЧ-инфекцией молодых женщин происходит примерно на 5 лет раньше, чем молодых мужчин. Максимальная пораженность ВИЧ-инфекцией зарегистрирована среди женщин в возрастной группе 25-34 года, 1,2% женщин этой возрастной группы живут с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция». Доля инфицированных женского пола среди всех зарегистрированных в Российской Федерации - составляет 36,6% (более 281,5 тысяч человек) [21]. Таким образом, $\frac{3}{4}$ зараженных женщин находятся в репродуктивном возрасте, но часть из них не может иметь спонтанную беременность по каким-либо причинам и нуждаются в проведении вспомогательных репродуктивных технологий.

Хотя Европейские страны и имеет опыт применения ВРТ у ВИЧ-инфицированных женщин с 90-х годов, в России нормативные документы о порядке применения ЭКО у данной категории пациентов появились только в середине 2012 года. До этого наличие ВИЧ в России являлось противопоказанием для проведения любых программ ВРТ [22].

Последним приказом "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" предусмотрена возможность проведения ЭКО в субклиническую стадию (стадия 3) и в стадию вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В) при отсутствии признаков прогрессирования заболевания в течение 6-ти месяцев. Перед протоколом стимуляции женщинам с ВИЧ рекомендуется начать лечение антиретровирусными лекарственными препаратами независимо от наличия клинических и лабораторных показаний к их назначению; в случае наступления

беременности антиретровирусную терапию следует продолжить в течение всего гестационного периода [22].

Научные исследования в России по данной теме только начинаются [29, 30]. Имеющиеся статьи – это в основном работы зарубежных коллег [81, 138, 140, 147].

Как известно, эффективность программы ЭКО зависит, в первую очередь, от качества получаемых половых клеток, очевидно, поэтому большое внимание в работах уделено инфицированию питательных сред и эмбрионов [96], оценке вирусной нагрузки фолликулярной жидкости и эякулята [43, 50, 139], а так же описаны случаи выявления РНК вируса в цервикальной слизи и цервикальном эпителии [43, 55]. Безусловно, эти факторы важно учитывать, как для снижения частоты инфицирования плода и серонегативного партнера, так и для повышения вероятности наступления беременности.

Вторым предиктором наступления беременности является качество эндометрия. По имеющимся данным, частота наступления беременности после ЭКО у серопозитивных женщин ниже, чем у серонегативных [110, 111], выше процент потери беременности [37, 50], выше частота рождения недоношенных детей [37, 39, 66, 99]. По данным некоторых авторов, вирусные белки могут быть обнаружены также в клетках трофобласта, амниотическом эпителии, децидуальной ткани [106, 137, 141, 142]. При изучении последов у ВИЧ-инфицированных рожениц выявлены признаки хронической плацентарной недостаточности с выраженными в различной степени неспецифическими инволютивно-дистрофическими изменениями и острыми циркуляторными расстройствами [32], что косвенно свидетельствует о патологии эндометрия в период имплантации и инвазии трофобласта.

Таким образом гипотеза планируемой работы заключается в том, что у серопозитивных по ВИЧ женщин с трубно-перитонеальным бесплодием нарушение имплантации эмбриона в программах ВРТ связано со специфическим влиянием вируса иммунодефицита на эндометрий.

Цель исследования

Повышение эффективности программ ВРТ у ВИЧ-положительных пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на основе оптимизации диагностики патологии эндометрия и её коррекции в период прегравидарной подготовки.

Задачи исследования

1. Изучить особенности соматического, акушерско-гинекологического анамнеза и характер бесплодия у ВИЧ-инфицированных пациенток
2. Изучить клинико-морфологические особенности эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием
3. Оценить состояние рецепторного аппарата к стероидным гормонам и процессы пролиферации по экспрессии Ki-67 в строме и эпителии желез эндометрия у ВИЧ-инфицированных женщин с трубно-перитонеальным бесплодием
4. Исследовать микробиоценоз половых путей бесплодных пациенток с ВИЧ-инфекцией, возможность репликации ВИЧ в клетках эндометрия, а также клеточный состав лимфоидного инфильтрата в эндометрии
5. Разработать оптимальный алгоритм предгравидарной подготовки ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием и оценить его эффективность

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего исследования использовали следующие методы: клинико-анамнестический, лабораторные (метод полимеразной цепной реакции, иммуноферментный анализ, гистологическое и иммуногистохимическое исследование), инструментальные методы (ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопия).

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке, с использованием пакета прикладных статистических программ «SPSS, версия 22», русифицированный вариант.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Исследование проводили в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном количестве наблюдений и использовании современных методов статистической обработки материалов исследования, с применением пакета прикладных статистических программ «SPSS, версия 22», русифицированный вариант.

Материалы диссертации доложены на II Общероссийском научно-практическом семинаре "Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения". "Болезни эндометрия бесплодных женщин с гемоконтактными инфекциями." (Екатеринбург, 2015г.), на международном конгрессе "Репродуктивное здоровье семьи - гарантия безопасности государства", на 4-ом международном конгрессе акушеров-гинекологов УФО (Екатеринбург, 2015г.), на 10-м Юбилейном Международном Конгрессе по репродуктивной медицине «Пути повышения эффективности программ ЭКО у ВИЧ-инфицированных пациенток» (Москва, 2016г.), на 7-ой конференции с международным участием «Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы» (Екатеринбург, 2016г.), на международной конференция «Неклассическое ЭКО: пути решений» (Екатеринбург, 2017г.), на III Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения» (Екатеринбург, 2017г.), на Российской конференции молодых ученых «Междисциплинарный подход к репродуктивному здоровью женщин. Возрастные аспекты» (Москва, 2017г.) научно-исследовательская работа "Клинико-морфологические особенности и рецепторный аппарат эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием" заняла 2-ое место во Всероссийском конкурсе молодых ученых.

Основные положения диссертации обсуждены на заседаниях Ученого Совета ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ (2015г, 2016г, 2017г).

Автором работы лично были проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, совместно с научным руководителем определены цель, задачи, разработан дизайн исследования. Автор принимал участие в формировании клинических групп, самостоятельно проводил обследование, наблюдение и лечение пациентов, забор биологического материала. Автором лично проведен анализ и интерпретация клинических, лабораторных и морфологических данных, их систематизация и статистическая обработка, подготовка публикаций и докладов.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. ВИЧ- инфицированные пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием имеют особенности социального, соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, способствующие формированию преимущественно вторичного бесплодия и патологии эндометрия.

2. Эндометрий является органом-мишенью для токсического воздействия ВИЧ с последующей стимуляцией воспалительных процессов и «резервуаром» для вирусной репликации, что способствует дисбалансу пролиферативных процессов в железах и строме эндометрия, формированию клеточных лимфоидных инфильтратов, нарушающих процессы имплантации эмбриона.

3. Прегравидарная подготовка пациенток с ВИЧ-инфекцией, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием, позволяет повысить эффективность программ ВРТ: увеличить частоту наступления беременности и снизить частоту невынашивания в ранние сроки.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведено комплексное исследование состояния эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием. Выявлено, что данная группа женщин имеет повышенную склонность к развитию патологии эндометрия в

сравнении с бесплодными пациентками без ВИЧ - в 80,4% гистологических заключений выявляется патология эндометрия. При этом ультразвуковое исследование эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием выявляет патологию лишь в 46% случаев. По результату проведенного гистологического исследования эндометрия выявлено, что у ВИЧ-положительных пациенток чаще выявляются хронические воспалительные процессы в эндометрии, а также комбинация воспалительных и гиперпластических процессов в эндометрии.

2. Доказано, что эндометрий является органом мишенью для токсического воздействия вируса иммунодефицита человека с последующей стимуляцией воспалительных процессов в нем, на что указывает выявленная возможность репликации ВИЧ в слизистой оболочке матки. По результатам ПЦР-исследования на присутствие РНК ВИЧ была подтверждена возможность репликации вирусов в ткани эндометрия в 65% случаях. При исследовании парных биологических образцов (сыворотки и тканей эндометрия) от женщин, инфицированных ВИЧ, установлено, что в 23% случаев обнаружена детектируемая вирусная нагрузка в эндометрии при отсутствии РНК вирусов в крови.

3. Впервые изучен рецепторный аппарат эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием. Установлено, что рецепция к стероидным гормонам у данной группы пациенток не нарушена. Однако, у ВИЧ-положительных пациенток обнаружено к снижению пролиферативной активности клеток стромы и тенденция к повышению ее в железах, что способствует развитию гиперпластических процессов. При оценке иммуногистохимических маркеров воспаления выявлено, что признаки хронического воспаления разной степени активности присутствуют в слизистой оболочке ВИЧ-инфицированных пациенток даже при отсутствии воспалительной патологии по результату гистологического заключения.

Практическая значимость работы

Полученные результаты исследования предоставляют убедительные данные о влиянии вируса иммунодефицита человека на эффективность программ ЭКО у бесплодных пациенток вследствие репликации вируса в клетках эндометрия, которая приводит к развитию патологии эндометрия и нарушению имплантации эмбриона.

Проведенные наблюдения позволили разработать алгоритм подготовки эндометрия к проведению ВРТ у пациенток с бесплодием на фоне ВИЧ-инфекции, который регламентирует оптимальное время проведения офисной гистероскопии с мануальной вакуумной аспирацией эндометрия и определяет послеоперационную коррекцию выявленной патологии. Показано, что при применении данного алгоритма достоверно повышается эффективность ЭКО и снижается частота невынашивания в ранние сроки гестации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований и разработанные на их основании рекомендации внедрены в работу ФГБУ «Уральского НИИ Охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, медицинского центра АО "Центр семейной медицины" г. Екатеринбург, материалы исследования используются в программах обучения клинических ординаторов и циклах повышения профессиональной подготовки акушеров-гинекологов.

Публикации

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации, 4 работы опубликованы в материалах всероссийских и международных съездов, конференций и симпозиумов.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав — обзора литературы, материалов и методов исследования, главы с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 152 источника, в том числе 121 иностранных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 16 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: РОЛЬ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПАТОЛОГИИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

1.1. Современное состояние проблемы ВИЧ-инфекции в России

1.1.1. ВИЧ-инфекция: этиология, эпидемиология, особенности патогенеза, классификация, современные возможности терапии

ВИЧ-инфекция (human immunodeficiency virus infection - HIV infection)-медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, возникающее вследствие заражения вирусом иммунодефицита человека, поражающего иммунную систему, в результате чего организм становится высоко восприимчив к оппортунистическим инфекциям и опухолям, которые в конечном итоге приводят к гибели больного [74].

История открытия ВИЧ: Летом 1981 года Центр по контролю заболеваемости США опубликовал доклад с описанием 5 случаев пневмоцистной пневмонии и 26 случаев саркомы Капоши у ранее здоровых гомосексуалистов из Лос-Анджелеса и Нью-Йорка. В 1982 году был сформулирован диагноз СПИД, однако причины его возникновения установлены не были. В 1983 году впервые был выделен ВИЧ из культуры клеток больного человека. В 1984 году было установлено, что ВИЧ является причиной СПИДа. В 1985 году был разработан метод диагностики ВИЧ-инфекции при помощи иммуноферментного анализа (ИФА), определяющего антитела к ВИЧ в крови. В 1987 году первый случай ВИЧ-инфекции зарегистрирован в России – это был мужчина-гомосексуалист, работавший переводчиком в странах Африки [75, 145].

На первых этапах изучения эпидемиологии ВИЧ-инфекции было обнаружено, что максимальная распространенность ВИЧ приходится на район Центральной Африки [65].

Этиология: ВИЧ относится к семейству РНК-содержащих ретровирусов, подсемейство лентивирусов. Геном ВИЧ содержит 3 основных структурных гена -

gag, кодирующий образование внутренних белков (p17/18, 24/26, 55/56), env, кодирующий гликопротеины оболочки (gp41/36, 120/105, 160/140) и pol, кодирующий ферментные системы, включая обратную транскриптазу (p31, 51, 66/68). Описаны два типа: ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (течение ВИЧ-2-инфекции считается более продолжительным) [1].

ВИЧ не стоек во внешней среде. Он инактивируется при температуре 56⁰ С за 30 минут, при кипячении - через одну минуту, погибает под воздействием дезинфицирующих средств. Вирус относительно устойчив к ионизирующей радиации, ультрафиолетовому облучению и замораживанию при минус 70⁰ С. Однако, имеются данные о возможности возбудителя сохраняться во внешней среде в течение нескольких дней в высушенном состоянии, особенно в крови и сперме [89].

Эпидемиология: В настоящее время ВИЧ-инфекция распространена во всех странах мира. Можно условно выделить регионы с высокой (Центральная и Южная Африка, Латинская Америка, Южная Азия), средней (Северная Америка, Юго-Западная и Восточная Европа, Австралия) и низкой (Северная Африка, Северная Европа, Северная Азия) интенсивностью циркуляции возбудителя [65,75].

Источником инфекции являются инфицированные люди - больные и вирусоносители. Вирус содержится в большой концентрации не только в крови, но и, в первую очередь, в сперме, а также в менструальных выделениях и цервикальном секрете. ВИЧ обнаруживается в грудном молоке, слюне, слезной и спинномозговой жидкости, в биоптатах различных тканей, поте, моче, бронхиальной жидкости, кале [1].

Ведущее значение в передаче ВИЧ имеет контактный механизм передачи возбудителя. Он включает половой, гемоконтактный (трансфузионный, парентеральный) и вертикальный пути передачи вируса [125].

Половым путем такие особые условия происходят при контактах, которые сопровождаются микро- и макроповреждениями. В этой связи, огромное

значение придается наличию воспалительных заболеваний половых органов, которые являясь выходными и входными воротами для возбудителя.

Гемоконтактный путь передачи реализуется при переливании крови и некоторых ее препаратов, повторном использовании инфицированного медицинского инструментария, в том числе шприцев и игл.

Заражение медицинского персонала при профессиональном контакте с ВИЧ-инфицированным пациентом и его биологическими материалами (уколы и порезы) в среднем происходит в 1 из 200-300 таких случаев.

Вертикальный механизм передачи возбудителя реализуется в организме беременной женщины, когда плод заражается трансплацентарно. Необходимо отметить, что риск передачи ВИЧ детям от сероположительных матерей составляет 15 - 30% (по некоторым источникам до 50%) и зависит от активности вирусной репликации и стадии заболевания. В целом от матери наиболее часто заражение ребенка происходит также контактно при травматизации родовых путей и ребенка во время родов. Возможно инфицирование детей через грудное молоко [51].

Патогенез ВИЧ-инфекции: Проникнув в организм человека, возбудитель способен прямо инфицировать довольно много разных типов дифференцированных клеток: прежде всего CD4-лимфоциты, а также макрофаги, клетки Лангерганса, фолликулярные дендритные клетки лимфоузлов, клетки олигодендроглии и астроциты мозга, эпителиальные клетки кишки, эндотелиоциты сосудов и т.д. [1, 71]

Основным способом попадания ВИЧ внутрь клетки является его связывание со специфическим рецептором клеточной оболочки (молекулой CD4) с помощью гликопротеина gp120 и слияние с плазматической мембраной (благодаря гликопротеину gp41) с последующей пенетрацией через нее. После проникновения вирусного генома в цитоплазму информация с вирусной РНК с помощью обратной транскриптазы переписывается на ДНК. Затем к образовавшейся однонитевой структуре ДНК с помощью того же фермента достраивается вторая нить ДНК. Линейная промежуточная форма ДНК

транспортируется в ядро, где интегрируется с ДНК клетки с помощью фермента интегразы, превращаясь в ДНК-провирус. Вирусная ДНК становится матрицей, с которой списывается РНК, собирающая новую вирусную частицу. Завершающим этапом морфогенеза ВИЧ является сборка вирусных частиц и выход их из клетки [91].

В целом полный жизненный цикл вируса реализуется за 1-2 дня. При этом в день формируется до 1 млрд вирусных частиц. Инфицированная клетка, в которой прошел цикл активной репликации вируса, подвергается прямой деструкции и цитолизу.

ВИЧ по своей природе в первую очередь является иммуотропным, поэтому иммунная система начинает играть все более активную роль в общем патогенезе заболевания. Постепенно нарастает процесс физического разрушения CD4-лимфоцитов, соответственно, возрастает количество CD8-лимфоцитов, причем уже в ранние периоды от начала инфекционного процесса [71].

Симптомы и течение ВИЧ-инфекции: ВИЧ-инфекция характеризуется многолетним течением. Среднюю продолжительность жизни ВИЧ-инфицированного человека (не получающего противовирусную терапию) сейчас оценивают в 12 лет [74,123].

Для классификации стадий болезни в России считается основной классификация, предложенная академиком В.И. Покровским и соавторами в 1989 году и усовершенствованная ими в 2001 году [3]:

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений
 - А - бессимптомная сероконверсия
 - Б - острая инфекция без вторичных заболеваний
 - В - острая инфекция с вторичными заболеваниями
3. Латентная стадия
4. Стадия вторичных заболеваний:
 - А - потеря массы тела менее 10%;
 - Б - прогрессирующая потеря массы тела более 10%;

В - кахексия;

5. Терминальная стадия

Установлено, что *инкубационный период* продолжается от 2-4 недель до 2-3 месяцев. В данный промежуток времени верифицировать ВИЧ-инфекцию можно только обнаружив сам вирус, его антигены или генный материал. Инкубационный период завершается либо клинической манифестацией - острой первичной инфекцией, либо при ее отсутствии - появлением антител к ВИЧ (сероконверсия).

Клинически *стадия первичных проявлений* носит неспецифический характер - проявляется синдромом общей интоксикации, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, полилимфаденитом, гепатоспленомегалией, уменьшением массы тела, диареей, сыпью на коже, а также изъязвления на слизистых оболочках ротовой полости и половых органов.

При лабораторном исследовании периферической крови в начале клинической манифестации отмечается лимфопения, которая в последующем сменяется относительным лимфоцитозом. Своеобразная реакция со стороны лимфоцитов объясняется достоверным уменьшением количества CD4-клеток с дальнейшим некоторым возрастанием числа CD8-клеток, возможны незначительные тромбоцитопения и повышение СОЭ.

Специфические антитела к ВИЧ в сыворотке крови начинают обнаруживаться уже через 1 неделю после начала острых проявлений, а после 2-х недель - большинство больных уже четко серопозитивны. Продолжительность острой ВИЧ-инфекции составляет от 1 - 2 недель до месяца.

Латентная стадия – это период болезни, когда компенсаторные возможности макроорганизма способны поддерживать уровень иммунитета, достаточный для защиты от вторичных заболеваний. Длится он в среднем – 5-7 лет. Единственным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции может быть увеличение лимфатических узлов - синдром персистирующей генерализованной лимфоаденопатии (ПГЛ).

Считается, что длительность данной стадии напрямую зависит от абсолютного количества CD4-лимфоцитов. При этом снижение их уровня до 500 в мкл и ниже является критическим.

Стадия вторичных заболеваний характеризуется развитием на фоне нарушенного иммунитета бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных инфекций и (или) опухолевых процессов.

Фазу 4А можно рассматривать как переходную от ПГЛ к СПИД-ассоциированному комплексу (САК). Обнаруживаются астенический синдром, снижение умственной и физической работоспособности, ночная потливость, периодический подъем температуры до субфебрильных цифр, неустойчивый стул, потеря массы тела менее 10%.

Кроме поражения кожи и слизистых оболочек в данной фазе ВИЧ-инфекции может наблюдаться и некоторая психоневрологическая симптоматика, обусловленная непосредственным действием возбудителя на нервную ткань.

Фаза 4В по клиническим проявлениям болезни близка понятию САК. Для данной стадии характерны необъяснимая пролонгированная лихорадка перемежающегося или постоянного типа более 1 месяца, необъяснимая хроническая диарея более 1 месяца, потеря веса более 10% массы тела. Отмечаются более глубокие изменения на коже и слизистых оболочках, имеющие склонность к распространению и повторному рецидивированию, локализованная саркома Капоши). Выявляется снижение количества CD4-лимфоцитов до 200-300/мкл.

Фаза 4В болезни соответствует стадии развернутого СПИДа. Развивается при длительности инфекционного процесса более 5 лет. Нарастающая несостоятельность иммунной системы приводит к развитию двух основных клинических проявлений СПИДа - оппортунистических инфекций и новообразований, которые принимают генерализованный диссеминированный характер. К наиболее значимым новообразованиям, которые встречаются при ВИЧ-инфекции на фоне глубокого иммунодефицита, относятся саркома Капоши и неходжкинские лимфомы (с более частой локализацией в ЦНС). Лабораторно

выражены тромбоцитопения, анемия, нейтропения. Определяется глубокая иммунодепрессия, при которой количество CD4-лимфоцитов снижается менее 200/мкл.

Со временем наступает *терминальная стадия*, особенно при уменьшении CD4-клеток до 50/мкл, когда заболевание неуклонно прогрессирует даже на фоне адекватной терапии, что в конечном итоге приводит к смерти больного [1,3].

Диагностика ВИЧ-инфекции : Специфическая лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции проводится на основании выявления антител к ВИЧ, антигенов и генного материала вируса, а также самого возбудителя. Традиционным материалом для определения антител к ВИЧ продолжает оставаться сыворотка или плазма крови, хотя в настоящее время спектр биологических материалов расширен.

Иммуноферментный анализ (ИФА) является основным, наиболее широко применяемым методом определения общих антител к вирусу. При постановке ИФА в случае получения положительного результата анализ проводится еще два раза. При получении положительного результата диагностика ВИЧ-инфекции продолжается более специфичным методом иммунного блоттинга (ИБ), позволяющего выявить антитела к отдельным белкам ретровируса.

Результаты, полученные в иммунном блоттинге, могут интерпретироваться как положительные (обнаруживаются антитела к двум или трем гликопротеинам возбудителя – gp41, gp120, gp160 для ВИЧ-1 и gp36, gp105, gp140 для ВИЧ-2), отрицательные (отсутствуют антитела к какому-либо антигену) и сомнительные (выявляются антитела к одному гликопротеину и/или любым протеинам – p17, p24, p31, p51, p55, p66 для ВИЧ-1 и p18, p26, p56, p68 для ВИЧ-2). Только после положительного результата в ИБ возможно заключение об инфицированности лица ВИЧ [71,87].

Лечение ВИЧ-инфекции: Поскольку в настоящее время отсутствует возможность полной элиминации ВИЧ из организма человека цель терапии заключается в максимальном продлении жизни и длительном сохранении её качества. Поэтому общими принципами терапии ВИЧ-инфекции являются

предупреждение прогрессирования болезни, ранняя диагностика и своевременное лечение оппортунистических вторичных болезней. В этой связи базисная этиотропная терапия больных ВИЧ-инфекцией включает в себя противоретровирусную терапию, а также химиопрофилактику и химиотерапию вторичных заболеваний [52, 87].

Основным показанием к назначению антиретровирусной терапии является наличие клинической симптоматики. При отсутствии клинических признаков заболевания лабораторными показателями к началу ВААРВТ служат снижение содержания CD4-лимфоцитов менее 350 клеток в 1 мкл или уровень виремии более 55000 копий РНК в 1 мл [102].

Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012г. №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»: «...Женщинам с ВИЧ-инфекцией перед проведением ВРТ рекомендуется лечение антиретровирусными лекарственными препаратами независимо от наличия клинических и лабораторных показаний к их назначению» [22].

Патогенетическая терапия предусматривает назначение иммунорегуляторных препаратов (интерфероны, их индукторы, интерлейкины, препараты тимуса), переливание лимфоцитарной массы, пересадку костного мозга, подсадку тимуса.

В связи с тем, что наличие ВИЧ-инфекции является сильнейшим стрессом для больного, необходимо создание охранительного психологического режима.

Прогноз и профилактика ВИЧ-инфекции: Прогноз при ВИЧ-инфекции неблагоприятный. Однако, в последние годы наметилась положительная тенденция, связанная с назначением высоко активной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным, особенно на ранних стадиях болезни. Такое лечение предупреждает прогрессирование заболевания, сохраняя состояние хронической вялотекущей инфекции. В частности, вследствие ВААРВТ показатель смертности

даже у пациентов с количеством CD4-лимфоцитов ниже 100/мкл снизился в 3 раза [23,102, 134].

1.1.2. Общие сведения о ВИЧ-инфекции в России

Пораженность ВИЧ-инфекцией на 30 ноября 2016 г. составила 591,2 на 100 тыс. населения России. Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации. Высокая пораженность ВИЧ инфекцией (более 0,5% от всей популяции) зарегистрирована в 31 наиболее крупном и экономически успешном регионе, где проживало 53,5% населения страны. К наиболее пораженным субъектам Российской Федерации относятся: Иркутская (зарегистрировано 1639,3 живущих с ВИЧ на 100 тыс. населения), Свердловская (1605,2), Кемеровская (1541,4), Самарская (1444,4), Тюменская (1323,3) области, Ханты-Мансийский автономный округ (1265,0), Оренбургская (1210,6), Челябинская (1089,9) Новосибирская (1010,0) области, Пермский край (994,3), Республика Крым (978,3), Ульяновская (920,1), Ленинградская (851,6) области, г. СанктПетербург (858,3), Алтайский (832,6), Красноярский (779,8) края, Томская (738,9), Курганская (735,2), Тверская (728,2), Ивановская (668,2), Омская (660,5), Московская (658,4) области.

Свердловская область по-прежнему остается лидером по числу носителей ВИЧ-инфекции. На начало 2016 года было зарегистрировано более 65 тысяч ВИЧ-инфицированных, за январь-апрель их стало на 2430 больше [8].

Относительные показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией в течение последних трех лет в регионе в 2 раза превышают средние значения по стране и УрФО. По кумулятивному числу случаев Свердловская область занимает 1 ранговое место среди всех субъектов РФ, по кумулятивному показателю распространенности – 3 место. Диспансерным наблюдением в регионе охвачено фактически чуть более 60% подлежащих лиц [8,21].

Заражение ВИЧ-инфекцией молодых женщин происходит примерно на 5 лет раньше, чем молодых мужчин. Максимальная пораженность ВИЧ-инфекцией

зарегистрирована среди женщин в возрастной группе 25-34 года, 1,2% женщин этой возрастной группы живут с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция. Доля инфицированных женского пола среди всех зарегистрированных в Российской Федерации - составляет 36,6% (более 281,5 тысяч человек)

Отмечается постоянный рост количества заболевших. За 11 месяцев 2016 г. территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД было сообщено о 94 609 новых случаях ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации, исключая выявленных анонимно и иностранных граждан, что на 3,3% больше, чем за аналогичный период 2015 г. С 2005 по 2015 год регистрировался ежегодный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией в среднем на 10% в год. При этом в возрастной группе 20-49 лет болен каждый тридцатый. В последние годы все чаще заражаются более взрослые. За последние 10 лет в 7 раз вырос показатель заболеваемости среди лиц 40-49 лет, в 16 раз – 50-59 лет [21].

Несмотря на это, с появлением высокоэффективной антиретровирусной терапии отношение к ВИЧ меняется - сегодня вирус иммунодефицита человека воспринимается не как смертельное состояние, а как терапевтически контролируемое хроническое заболевание [1,51,64,68,145].

Социальный статус пациенток находится на высоком уровне - большая часть из них имеет высшее или средне-специальное образование, занимают руководящие должности на работе, состоят в официальном браке, значительно ниже уровень наркоманок, проституток и прочих асоциальных элементов [123,147].

1.2.Спектр гинекологической патологии при ВИЧ-инфекции

Имеющиеся в литературе данные указывают на повышенную частоту развития гинекологических заболеваний, а также на их специфическое течение у ВИЧ-инфицированных пациенток [43,45,57,73,83,93,106].

Основные нозологические единицы можно распределить в следующие группы:

– воспалительные заболевания органов малого таза;

- заболевания шейки матки, наружных половых органов и влагалища;
- новообразования яичников.
- нарушения менструального цикла.

1.2.1. Воспалительные заболевания органов малого таза

Мнения большинства авторов сходятся в том, что вирус иммунодефицита человека способствует развитию воспалительных заболеваний органов малого таза. Доказано, что у данной категории женщин чаще, чем в популяции неинфицированных пациенток, выявляются передаваемые половым путем инфекции, что в свою очередь способствует возникновению воспаления [83,94].

Возникновение острых воспалительных заболеваний тазовых органов у серопозитивных женщин может быть связано с нарушением иммунной реакции организма, в результате чего происходит неадекватный ответ на внедрение микробных агентов [31, 38, 43].

Показана прямая зависимость частоты возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза у ВИЧ-инфицированных женщин от уровня лимфоцитов CD4 в крови. Неповрежденный плоский эпителий половых путей женщины обеспечивает непроницаемый барьер для передачи ВИЧ-инфекции. Для того чтобы произошло инфицирование во время полового акта, ВИЧ-1 должен получить доступ к клеткам CD4, в том числе Т-клеткам, макрофагам, дендритным клетки и клеткам Лангерганса. Связанный с клетками CD4 вирус иммунодефицита человека проникает в эпителиальный барьер, что в свою очередь инициирует воспалительный процесс [58].

По мнению некоторых авторов, частота развития воспалительных процессов органов мало таза у женщин с ВИЧ инфекцией выше в 2-7 раз. В результате чего данная категория женщин более подвержена развитию трубно-перитонеального бесплодия, внематочной беременности, хронической тазовой боли [106].

В проведенном Migo N.R. (2011) и соавторами исследовании у 49% исследуемых женщин с ВИЧ-инфекцией по результату гистологического исследования был выявлен хронический эндометрит при отсутствии клинической картины заболевания [101].

В своем исследовании Nguyen P.V. (2014) и соавторы показали, что ВИЧ-1 имеет уникальные механизмы защиты от воздействия иммунного ответа организма. Иммунный ответ в репродуктивном тракте не способен распознать ВИЧ после его взаимодействия с CD4-лимфоцитом. По сравнению с уникальным защитным гематотестикулярным барьером у мужчин, защитные иммунные клетки женщин подвергаются циклическим изменениям в течение менструального цикла, что делает женщин более уязвимыми перед вирусными и бактериальными инфекциями. У ВИЧ-инфицированных женщин показан большой процент выявления инфекций, передаваемых половым путем: развитие бактериального вагиноза было выявлено чаще у пациенток с уровнем CD4 Т-лимфоцитов <400 клеток/мкл. Но, по мнению автора, амбулаторное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза было успешным, независимо от наличия вируса иммунодефицита человека [106].

Аналогичные данные задолго до предыдущего исследования показал Eckert L.O. еще в 2003 году. По данным его работы частота эндометрита, доказанного гистологически, у ВИЧ-инфицированных женщин без клинического сальпингита составляет 38%. Но, в отличие от предыдущих работ, автор не нашел достоверного увеличения процента пациенток, страдающих инфекциями передаваемыми половым путем, также не найдена бактериальная специфика воспаления [57].

1.2.2. Заболевания шейки матки, наружных половых органов и влагалища

Данные большинства авторов свидетельствуют о том, что риск развития рака шейки матки выше у женщин с ВИЧ-инфекцией [109, 137].

Также выявлена зависимость вирусной нагрузки ВИЧ и степени поражения шейки матки – полученные некоторыми авторами данные показали, что степень тяжести поражения шейки матки напрямую ассоциирована со степенью развития ВИЧ-инфекции, и зависит от уровня иммунного статуса [73,93,137].

По мнению Madeddu G. (2014), женщины, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, имеют большую частоту пораженности вирусом папилломы человека, особенно высокоонкогенными типами, что также увеличивает вероятность развития рака шейки матки и/или вульвы. Учитывая «содружественность» действия ВПЧ и ВИЧ в результате ВИЧ-индуцированного подавления иммунитета, а также прямого воздействия репликации ВИЧ на эпителий шейки матки, при подборе антиретровирусной терапии данной категории женщин необходима количественная ПЦР диагностика уровня вируса папилломы человека [93].

По данным Harris T.G. (2007), женщины, живущие с ВИЧ, находятся в группе повышенного риска инвазивного рака шейки матки. Одной из главных причин этого автор считает позднее выявление патологии шейки матки - посещаемость в программе скрининга по патологии шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин в первый год после постановки диагноза ВИЧ всего 2,6%. Низкая посещаемость связана с тем, что в течение первого года после постановки диагноза ВИЧ внимание пациенток концентрируется на других неотложных физических и психических проблемах со здоровьем. Поэтому чаще всего рак шейки матки выявляется у женщин с количеством копий РНК ВИЧ <500 в мл. и уровнем CD4>350 клеток/мкл, так как они были более охвачены скринингом, вследствие постоянного наблюдения врачом-инфекционистом [73].

Однако, Chen С.Н. (2015) считает связь между развитием рака шейки матки и ВИЧ спорным: «Заболеваемость синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) - defining рака (АЦП) и не-СПИД-индикаторных раков (NADCs) у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается, но связь между ВИЧ-инфекцией и риском рака и клинически, эпидемиологически спорная». Увеличение числа дискордантных пациенток с раком шейки матки автор связывает с увеличением продолжительности жизни данной категории женщин [46].

Тем не менее, рак шейки матки остается одной из ведущих причин высокой смертности ВИЧ-инфицированных пациенток [72, 109, 134].

1.2.3. Новообразования яичников

Исследования, посвященные новообразованиям яичников у пациенток с ВИЧ-инфекцией, немногочисленны и результаты их противоречивы.

По данным зарубежных авторов вирус иммунодефицита не повышает риск развития рака яичника, но может влиять на прогрессирование эндометриоза [69, 72, 136, 148].

Чаще всего за новообразование яичника у ВИЧ-инфицированных пациенток принимают увеличенные лимфатические узлы. Так, по данным Youn Jin Choi (2012) заболеваемость диффузной В-клеточной лимфомой у ВИЧ-положительных пациентов увеличилась 60-200 раз в США. Настоящее исследование описывает найденную у ВИЧ-положительной пациентки лимфому, которая имитировала опухоль яичника [151].

Неходжкинские лимфомы яичника является редким заболеванием и есть только один ранее зарегистрированный случай возникновения у пациента с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В этом исследовании авторы продемонстрировали, что стандартные схемы лечения могут быть успешно использованы данной категории пациенток без увеличения побочных эффектов [70].

Проведенное Гафуровым Ю.Т в 2014 г исследование показало, что молодые ВИЧ-инфицированные пациентки имеют склонность к образованию персистирующих функциональных кист яичников, в которые нередко происходит кровоизлияние и/или апоплексия яичника. Патогенетической основой для формирования этой патологии является тромбоцитопения и нарушение параметров свертывающей системы крови, присущие ВИЧ-инфекции. Указанные ситуации явились наиболее частой причиной госпитализации и экстренного оперативного вмешательства, заканчивающегося резким снижением или потерей репродуктивной функции [6].

1.2.4.Нарушения менструального цикла

Как описывалось ранее, пациентки, инфицированные вирусом иммунодефицита человека имеют склонность к образованию функциональных кист яичников [6], что в свою очередь приводит к нарушению менструального цикла (чаще по типу опсоменорреи).

В свою очередь, само по себе кистообразование говорит о нарушении процесса овуляции у данной категории женщин. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в исследовании Sejtin H.E. (2008) Автор показывает увеличение частоты дисфункции яичников, а также аменореи у серопозитивных женщин в три раза по сравнению с серонегативной группой пациенток [44].

Проведенное в Бразилии в 2015 году исследование показало, что репродуктивная функция у ВИЧ-инфицированных женщин заканчивается достоверно раньше, чем у женщин без ВИЧ-инфекции. Предикторами ранней менопаузы являются курение, сопутствующие вирусные гепатиты, уровень CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мл [147].

Аналогичные данные получены в другом исследовании Willems N. (2013), однако, автор выражает сомнения по поводу причины развития дисфункции яичника – действие вируса иммунодефицита человека или токсическое влияние ВААРТ [146].

В другом проспективном пилотном исследовании проведена оценка функции яичников с помощью: подсчета числа антральных фолликулов (между 7 и 10 днем менструального цикла), уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина В и антимюллеровского гормона (АМГ) в раннюю фолликулярную фазу. В результате проведенного исследования серопозитивность была связана с маркерами преждевременной яичниковой недостаточности. Это может объяснить нарушение фертильности у ВИЧ-инфицированных женщин, а также предполагает преждевременную менопаузу у данной категории женщин [44,50].

1.3.ВИЧ-инфекция и репродуктивные проблемы, мировой и отечественный опыт их преодоления

Учитывая повышение качества и продолжительности жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией, становится актуальным вопросом реализация их репродуктивной функции. Использование эффективной антиретровирусной терапии свело к минимуму возможность передачи вируса половым и вертикальным путями [122, 143]. Важно еще до зачатия ребенка предоставить паре подробную информацию обо всех доступных методах оплодотворения, диагностическом обследовании перед оплодотворением, показаниях и благоприятных условиях для проведения процедуры искусственного оплодотворения, но также уделить достаточно внимания психосоциальным проблемам пары.

Исследования в данной области показывают, что психотравмирующий характер заболевания снижает психологический ресурс ВИЧ-инфицированных пациентов. В большинстве случаев они оказываются психологически неподготовленными к возникшей ситуации, не способными найти оптимальную линию поведения в ситуации крушения жизненного стереотипа. По сути, ВИЧ-инфицированность является примером экстремальной ситуации. От адаптированности к факту вирусносительства, от уровня стрессоустойчивости во

многим зависит способность преодоления жизненного кризиса, эффективность использования для борьбы с болезнью адапционных и компенсаторных механизмов.

Люди, имеющие ВИЧ-положительный статус, показывают низкую сопротивляемость стрессу. У них наблюдается выраженное преобладание дезадаптации над адаптивными процессами. На снижение социально-психологической адаптации людей живущих с ВИЧ оказывают влияние личностно-психологические особенности, а именно: психо-эмоциональное состояние, повышение ситуативной и личностной тревожности, жизненная позиция, низкий самоконтроль, снижение стрессоустойчивости, неуверенность в себе [7, 9, 14, 59].

Исследование психологических факторов и личностных качеств ВИЧ-инфицированных с разным уровнем показателей иммунитета оптимистичный настрой и активная жизненная позиция оказываются важными предикторами соматического здоровья у ВИЧ-инфицированных [9].

Результаты исследований Зинченко А.И. (2009) позволяют утверждать наличие тесных связей состояния иммунной системы с такими характеристиками психологического ресурса как: система отношений к своему здоровью, осознание его ценности, активная позиция по отношению к болезни, уровень самооценки, отношение к прошлой жизни, ориентация на здоровое будущее, способы совладания со стрессом» [9]. Напротив, как пишет Ликкен, «некоторые эмпирические исследования также выявили, что развитие заболеваний, связанных со СПИДом, наступает быстрее, если пациент в качестве типичной копинг-стратегии использует отрицание, подавляет проявление гнева, демонстрирует чувство вины или недавно пережил стрессогенные события» [14]. За последние годы накоплен значительный объем результатов исследований, отмечающих, что депрессивные состояния, хронический стресс и нездоровый образ жизни разрушительны для иммунной системы [14]. Работы последних десятилетий показали, что тяжелые жизненные стрессы оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье ВИЧ-инфицированных, почти в четыре раза увеличивая

вероятность ускоренного развития СПИДА [5, 13]. Начинает складываться психология иммунодефицитных заболеваний, большой вклад в нее внесли «целители» - врачи и психологи, работающие в рамках «нетрадиционной медицины», а также вполне «традиционные» клинические психологи и психотерапевты [13, 61]. Авторы описывают такие психологические особенности ВИЧ-инфицированных, как ощущение зависимости от социальной среды и отсутствие способности к самостоятельным поступкам в жизни (склонны перекладывать ответственность на других людей и обстоятельства); тенденция репродукции – воспроизведения стратегий и стереотипов, усвоенных ранее, отсутствие желания их менять, даже если они неэффективны, стремление поступать «как все», «как надо», «как привыкли» [5, 9, 13, 14].

Для ВИЧ-инфицированных пациенток, желающих иметь ребенка, наибольший страх состоит в вертикальном заражении плода и заражении здорового партнера. Если женщина твердо придерживается данных ей рекомендаций, риск заражения плода становится достаточно низким. Это придает большую значимость лечения бесплодных ВИЧ-инфицированных женщин. Без врачебного вмешательства риск вертикального заражения составляет около 25%. При использовании зидовудина частота заражения снижается до 8,3%. Применение высокоактивной антиретровирусной терапии или комбинированного лечения может при оптимальном контроле над пациенткой уменьшить уровень заражения до 1-2%.

Контроль ВИЧ-инфекции у матери играет решающую роль, его необходимо осуществлять совместно с экспертом по ВИЧ. Если вирусную нагрузку нельзя удержать ниже 1000 копий, рекомендуют прибегнуть к кесареву сечению на 38-й неделе, чтобы избежать заражения плода материнской кровью и вагинальной жидкостью во время родов *per vias naturales*.

Учитывая наличие современных возможностей снижения риска передачи ВИЧ от матери ребенку до 2% и ниже, помощь ВИЧ-инфицированным женщинам в осуществлении их желания испытать радость материнства становится все более доступной.

По данным Dinh M.H. (2012), при достижении вирусной нагрузки ВИЧ до неопределяемого уровня на фоне долгосрочного приема антиретровирусной терапии, риск передачи инфекции от матери к ребенку составляет <1%, риск гетеросексуальной ВИЧ передачи без использования презерватива также является очень низким (по оценкам, менее 1/10 000) [55].

По наличию ВИЧ у партнера пары можно разделить на 3 группы:

1. дискордантные пары, где инфицирован только мужчина
2. дискордантные пары, где инфицирована только женщина
3. конкордантные пары (при наличии ВИЧ у обоих партнеров)

Зачатие естественным путем, в настоящее время считается вполне приемлемым вариантом для дискордантных пар при соблюдении следующих условий: 1- вирусная нагрузка устойчиво неопределяемая в течение по крайней мере 6 месяцев на фоне приема антиретровирусной терапии, 2- отсутствие половых инфекций или поражений слизистых оболочек, 3-фертильность обоих партнеров (после соответствующей оценки) и 4-незащищенный половой акт только в период овуляции [81,128,144].

Использование вспомогательных репродуктивных технологий для бесплодных пар с ВИЧ-инфекцией может преследовать две цели: снижение риска заражения серонегативного партнера, лечение бесплодия [36].

С целью снижения вероятности инфицирования серонегативного партнера в серодискордантных парах с ВИЧ-инфицированной женщиной возможно проведение внутриматочной инсеминации (ВМИ) спермой партнера. По литературным данным, эффективность программы составляет от 17 до 30%, истинный уровень возможности инфицирования составляет 4,5 передачи за 10000 циклов ВМИ или меньше. Таким образом, внутриматочная инсеминация является эффективным и безопасным способом получения беременности в дискордантной парой с ВИЧ-инфицированной женщиной [3,150,144].

В серодискордантных парах с ВИЧ-положительным мужчиной вероятность передачи инфекции партнерше выше [120]. Только использование эякулята донора может полностью устранить риск передачи вируса

иммунодефицита человека. На основании проведенного Sauer M. (2006) исследования, 12% дискордантных пар заявили, что не будут прибегать к использованию ВРТ, и более половины не будет рассматривать использование донорской спермы [126].

Во время зачатия естественным путем передача происходит в 1 от 500 до 1 на 1000 случаев небезопасного секса, 4,3% инфицируются половым путем даже в том случае, когда у партнера неопределяемая вирусная нагрузка в крови [141, 144].

Имеются данные о возможной профилактике женщине тенофовиром за 12 и 36 часов до полового акта при выявлении вирусной нагрузки в крови и семенной жидкости у мужчины [140].

Существуют похожие рекомендации о применении одной таблетки тенофовира за два часа до полового акта с учетом его быстрого поглощения [142].

Другие исследователи предложили использовать вагинальные эстриол гель за 1-5 дней до полового акта для сгущения шеечной слизи, для того, чтобы потенциально уменьшить горизонтальную передачу, хотя это только было продемонстрировано только на обезьянах [135].

Возможным вариантом беременности от ВИЧ-положительного мужчины является обработка эякулята через градиент центрифигурования, с последующим использованием эякулята в программе внутриматочной инсеминации. По имеющимся литературным данным есть сторонники и противники данной методики. Так, центры по контролю за заболеваниями в 2000г. были против оплодотворения спермой от ВИЧ-инфицированных мужчин. Тем не менее, более 4500 ВМИ были выполнены во всем мире без каких-либо зарегистрированных горизонтальных передач ВИЧ [37, 126].

Данные другого исследования говорят о том, что вирус ВИЧ присутствует в сперме даже у мужчин с неопределяемой вирусной нагрузкой в плазме, но доказательств того, что заражение может быть осуществлено с помощью спермы таких мужчин нет [64].

Обычно для процедур вспомогательных репродуктивных технологий сперма обрабатывается методом градиентного центрифугирования, но некоторые исследователи считают такую обработку неэффективной, поскольку ВИЧ может быть прикреплен к самим сперматозоидам, и из-за ВИЧ-ассоциированной провирусной ДНК может присутствовать в семенных клетках у мужчин с неопределяемой вирусной нагрузкой [56, 63, 107, 139].

Другие же исследователи выступают за тестирование эякулята на содержание РНК ВИЧ и за обработку эякулята перед проведением ВРТ [56, 152]. Так Kato S. (2006) была предложена новая методика полного удаления РНК ВИЧ-1 и провирусной ДНК из спермы методом «кромки» [82].

Но все же большинство авторов сходятся во мнении, что риск заражения в таких программах выше эффективности, поэтому широкое применение ВМИ является необоснованным [37, 50].

По имеющимся данным, около 60% ВИЧ-инфицированных женщин не могут иметь желанную беременность самостоятельно [31, 34, 38, 40].

Одной из причин этого является мужской фактор бесплодия. Многие авторы сходятся во мнении, что у серопозитивных мужчин увеличивается число аномальных и малоподвижных сперматозоидов [99, 77].

Наиболее частой причиной отсутствия спонтанной беременности со стороны серопозитивной женщины являются последствия воспалительных процессов органов малого таза, то есть развитие трубно-перитонеального бесплодия (от 27 до 56% по разным литературным данным). На втором месте - эндокринное бесплодие, связанное с нарушением созревания яйцеклетки, или комбинация этих двух факторов [84, 121].

До 2012г самым актуальным методом лечения трубно-перитонеального бесплодия было оперативное лечение - лапароскопическая пластика маточных труб, иногда и неоднократная. По литературным данным, эффективность этих методик не превышает 20% [83].

Частота эндокринного бесплодия по разным данным составляет от 15 до 31%. В этом случае проведение индукции овуляции является первым шагом в

преодолении бесплодия. На начальном этапе лечения данной категории пациенток при сохраненном овариальном резерве считается целесообразным использование не прямых индукторов овуляции (кломифена цитрата) [127]. По имеющимся данным у ВИЧ-инфицированных женщин выявлен больший процент кломифенрезистентности - 55% против 40% женщин, без вируса иммунодефицита человека [113, 127].

Некоторые авторы объясняют снижение фертильности у ВИЧ-инфицированных женщин преждевременным снижением или истощением овариального резерва, особенно среди женщин с низким уровнем CD4 лимфоцитов [55, 111]. Проведенное Ohl J. (2010) исследование основывалось на оценке уровня ФСГ, ингибина В и эстрадиола в первую фазу менструального цикла, которые продемонстрировали снижение овариального резерва у серопозитивных женщин. Известно, что ФСГ и ингибин В отражают гонадотропин-зависимую активность доминантного фолликула и абсолютно нечувствительны к покоящимся антральным фолликулам. Поэтому результаты других исследований противоречат этим данным и не находят достоверных изменений в состоянии овариального резерва ВИЧ-положительных женщин [110].

Похожие исследования проведены по уровню антимюллера гормона (АМН), который вырабатывается гонадотропин-независимым пулом преантральных и малых антральных фолликулов и не зависит от циклического развития отдельных фолликулов. Полученные Fantry данные показали, что уровень АМН не зависит от серологического статуса ВИЧ [58].

При сочетании трубного и эндокринного факторов бесплодия, а так же при отсутствии маточных труб или неэффективности репродуктивных операций, показано проведение вспомогательных репродуктивных технологий.

По мнению некоторых авторов ВИЧ-положительные женщины имеют плохой ответ яичников на стимуляцию суперовуляции в программе ЭКО, особенно пациентки с низким уровнем CD4-лимфоцитов [42, 110, 112].

Критериями «плохого» ответа являются: отмена стимуляции из-за недостаточной реакции яичника, созревание менее 4 фолликулов в протоколе,

пиковые уровни эстрадиола менее 1000 пг/мл перед трансвагинальной пункцией. На день переноса был получен только 1 эмбрион у 15,7% серопозитивных женщин, против 5,1% серонегативных пациенток. Это может свидетельствовать о снижении качества и количества ооцитов у ВИЧ-положительных женщин. Объяснение этому факту некоторые авторы видят в прямом повреждении яичников и потере фолликулов после проведенного оперативного лечения, либо после перенесенных половых инфекций. Так у "бедных ответчиков" среди серопозитивных женщин значительно чаще наблюдалось повышение антител IgG к *Chlamidia trachomatis*, что указывает на возможное негативное влияние хламидиоза на функцию яичников [108].

Другие исследователи не находят достоверной разницы в ответе яичников на стимуляцию суперовуляции, клиническом исходе программы ЭКО, но отмечают снижение базового уровня эстрадиола, а также ниже процент живорождения у ВИЧ-положительных женщин [68,113, 138].

Allen V.M. в своем исследовании аналогично не находит различий в ответе яичника ВИЧ-положительных пациенток на стимуляцию суперовуляции, но описывает более низкий процент эффективности программы ЭКО у данной категории женщин (11% на пункцию и 14% на перенос в сравнении с 20,8% и 32% у неинфицированных женщин) [35].

Качества эмбрионов является главным предиктором успеха в программе ЭКО [119]. В своем исследовании Melo MA показал отсутствие достоверных различий в количестве и качестве получаемых эмбрионов у серопозитивных и серонегативны пар. Но процент клинических беременностей по данным исследования достоверно ниже у серопозитивных женщин [96].

1.4. Вирусные поражения эндометрия

Одним из главных предикторов удачного исхода в программах ЭКО является качество эндометрия [68].

В проведенном Mugo N.R. (2011) и соавторами исследовании у 49% исследуемых женщин с ВИЧ-инфекцией по результату гистологического исследования был выявлен хронический эндометрит при отсутствии клинической картины заболевания [101]. Известно, что возбудителями эндометрита могут являться бактерии, грибы, а также вирусы [66]. Возможно, способствовать развитию воспаления слизистой оболочки матки у ВИЧ-положительных женщин может собственно сам вирус иммунодефицита человека - выявлено, что развития воспалительных процессов органов малого таза у женщин с ВИЧ инфекцией выше в 2-7 раз [45, 92, 106].

В литературе описан ряд клинических ситуаций, когда в ткани эндометрия в качестве моноинфекции выявляли различные вирусы: простого герпеса (ВПГ), цитомегалии, а также вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [29]. В ряде исследований было показано, что клетки эндометрия чувствительны к цитомегаловирусу, персистенция которого вызывает развитие хронического эндометрита у неиммунокомпromитированных пациентов. L.Clarke при культуральном исследовании биоптатов эндометрия от 147 женщин с клиническими симптомами воспалительных заболеваний органов малого таза в 20,4% случаев выявил антиген цитомегаловируса [49].

Герпетическое поражение эндометрия, как правило, возникает у женщин, страдающих атипичными или бессимптомными формами генитального герпеса, и вызван длительной персистенцией ВПГ в эндометрии. Существует неразрывная связь патогенеза герпес-вирусной инфекции с нарушениями иммунитета, причем эта связь формируется по типу «порочного круга».

В прошлом столетии M. Reuchmaur (1989) описал случай ВИЧ-ассоциированного эндометрита, при котором репликация ВИЧ в клетках моноцитарно-макрофагального ряда стромы эндометрия была доказана с помощью гибридизации *in situ* и иммуногистохимического исследования [115].

Теории поражения эндометрия вирусом иммунодефицита человека получила развитие в работе Johnstone F.D. (1994). Результаты исследования продемонстрировали связь уровня CD4 лимфоцитов периферической крови с

частотой развития эндометрита у ВИЧ-инфицированных пациенток [78]. При этом репликация ВИЧ в ткани эндометрия может играть важную роль в передаче вируса половым путем и трансплацентарной передаче инфекции.

Возможность вертикального гематогенного трансплацентарного инфицирования давно доказана наряду с наиболее хорошо изученными половым и гемотрансфузионными путями передачи вируса [53]. В настоящее время принято считать, что риск инфицирования плода по разным литературным данным составляет 15-40%. Несмотря на весьма значительное число работ, посвященных этому вопросу в литературе, сведения о характере структурных изменений в последе крайне скудны. В 1988 г. Jauniaux E. et al. продемонстрировали наличие частиц ретровирусов в фибробластах ворсин, эндотелии и синцитиотрофобласте. В дальнейшем при использовании иммунопероксидазного метода вирусные белки были обнаружены в клетках Гофбауэра [41]. Последующие исследования показали наличие CD4-рецепторов у этих клеток [92]. В других исследованиях с использованием ИГХ и гибридизации *in situ* была доказана возможность выявления ВИЧ в трофобласте, амниотическом эпителии, лимфоцитах, децидуальной ткани [32, 33, 88]. Интересно, что не все из перечисленных клеток способны экспрессировать на своей поверхности CD4 рецепторы. Отмечено сходство антигена ВИЧ gp120 с антигенами клеток трофобласта, а также возможность прямой передачи ВИЧ от инфицированных лимфоцитов в клетки трофобласта путем эндоцитоза [41, 89].

В опытах на культурах клеток доказана возможность латентного инфицирования плацентарных клеток моноцитарного происхождения. При этом репликация ВИЧ регулируется цитокинами, вырабатываемыми самими инфицированными клетками. Несмотря на очевидную актуальность проблемы, работ с гистологической характеристикой изменений последов очень немного. Так E. Jauniaux et al. (1988) отметили в своих 50 наблюдениях лишь достоверное снижение плодно-плацентарного коэффициента, в 43% наблюдений был выявлен хориоамнионит - в ворсинчатом хорионе описывались васкулопатии с

образованием фибриновых тромбов, диффузной лимфоидной инфильтрацией и отеком стромы ворсин..

По данным В.А. Цинзерлинга (2002) при поражении плаценты ВИЧ выявляются прежде всего изменения трофобласта, децидуальных клеток, эндотелия и клеток стромы ворсин, которые увеличиваются в размерах, преимущественно за счет светлых, крупных ядер частью неправильной формы. Отмечалась та или иная степень нарушения созревания ворсин, чаще с очаговой диссоциацией их развития. Аналогичные изменения автор описывает со стороны синцитио- и цитотрофобласта как зрелой, так и незрелой плаценты. В измененных участках отмечают фокусы нарушения выстилки трофобласта ворсин с перивиллезными отложениями фибриноида [28].

Механизм влияния вирусов на развитие патологии эндометрия остается на сегодня не до конца изученным. Однако исключить вирусную природу хронического эндометрита, по имеющимся в литературе данным, невозможно. Имеющиеся работы по влиянию ВИЧ на слизистую оболочку матки проведены еще в прошлом столетии и не получили своего развития из-за ложного суждения о контаминации вируса из менструальной крови. Современные технологии дают нам возможность изучить этот вопрос более досконально.

1.5. Методы коррекции патологии эндометрия в подготовке к проведению ВРТ

Для обеспечения успешной имплантации и развития эмбриона необходима достаточная зрелость поверхностных желез слизистой оболочки матки с адекватной секреторной функцией и соответствующей структурой. Часто причиной неудач в программах ЭКО как раз и являются нарушения со стороны эндометрия [39, 68, 113].

Имплантация эмбриона - это многоступенчатый процесс с вовлечением большого числа клеточных и гуморальных факторов с каскадом разнообразных межклеточных взаимодействий. Значимой является синхронность процесса

созревания эндометрия и развития эмбриона, а также адекватность взаимодействия между ними [90, 138,139].

Нарушения созревания эндометрия бывают связаны с различными причинами - дисгормональные состояния (недостаточность первой или второй фазы менструального цикла), гипоплазия матки (как врожденное гипогормональное состояние), нарушения кровоснабжения в области матки (они могут быть врожденными (определенный тип кровотока) или приобретенными (после воспаления, травмы, искусственного аборта, при заболеваниях матки или соседних органов)), травма эндометрия (как правило, в результате чрезмерно активного выскабливания) [34, 66, 79].

При этом нарушения трансформации эндометрия могут происходить как в сторону гипо-, так и гиперпластических процессов.

Гипоплазия эндометрия чаще всего развивается на фоне хронической ановуляции, поэтому на этапе подготовки к ЭКО необходима коррекция - циклическая заместительная гормональная терапия.

"Тонкий" эндометрий на фоне регулярных овуляторных циклов может быть признаком хронического воспалительного процесса полости матки. По имеющимся литературным данным хронический эндометрит встречается у 22-47% пациенток, планирующих ЭКО [39, 47, 80, 113].

Гиперпластические процессы эндометрия можно разделить на 3 стадии: неполное отторжение эндометрия, гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия. На первом этапе оценки эндометрия проводится ультразвуковая оценка, по которой уже можно выявить подозрение на гиперпластический процесс. Возникновение гиперплазии чаще всего связано с неполноценным гестагенным влиянием во второй фазе менструального цикла, либо также как и гипоплазия является результатом хронического воспаления эндометрия – хронического эндометрита (ХЭ).

Хронический эндометрит – это клиничко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные

изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [1].

Морфологически выделяется три варианта хронического эндометрита:

- атрофический, при котором отмечается атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами;
- кистозный, при котором фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается и образуются кисты;
- гипертрофический, при котором слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии.

Структурные изменения в эндометрии сопровождаются нарушением его функции, в частности продукции эндометриальных белков, отражающих полноценность секреторных преобразований эндометрия в лютеиновую фазу цикла, необходимых для поддержания беременности: белков альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ) – показателя функциональной активности маточных желез и плацентарного альфа-1 микроглобулина (ПАМГ) – показателя децидуализации эндометрия [116]. Это ещё раз свидетельствует о том, что у женщин на фоне хронического эндометрита отмечается неполноценность эндометрия, включающая недоразвитие железистого и стромального элементов, являющихся основой недостаточности лютеиновой фазы цикла [118].

Неполноценность секреторной трансформации эндометрия приводит не только к отсутствию адекватных условий для имплантации и развития эмбриона, но и непосредственно влияет на развитие иммунологического конфликта между эмбрионом и материнским организмом [25].

В современных условиях эндометрит характеризуется рядом особенностей: изменением этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной флоры, ростом резистентности флоры к фармакотерапии, трансформацией клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипичного течения, длительными сроками терапии и высокой ее стоимостью. В литературе описан ряд клинических ситуаций, когда в ткани эндометрия в

качестве моноинфекции выявляли различные вирусы: простого герпеса (ВПГ), цитомегалии, вируса иммунодефицита человека и других вирусов [29, 38].

Ключевым в современной репродуктологии является понятие «рецептивность эндометрия», которая представляет собой комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными и пространственными константами, определяющий способность эндометрия к имплантации. На фоне хронического эндометрита наблюдается ослабление экспрессии эстрогеновых и особенно прогестероновых рецепторов в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия. Это снижает их чувствительность к стероидам, что проявляется неполноценностью циклических превращений эндометрия при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона [29,53, 85, 86].

Таким образом, нормальные абсолютные концентрации эстрогенов и прогестерона в сыворотке крови пациенток с хроническим эндометритом не являются критериями истинного благополучия в системе репродукции.

Эндометрий содержит большое число иммунокомпетентных клеток, при этом их фенотипический состав имеет большое значение для иммунологического «диалога» между плодным яйцом и эндометрием, успешной имплантации и плацентации [100]. Самой многочисленной популяцией среди лейкоцитов, представленных в эндометрии, являются большие гранулярные лимфоциты - CD56+ клетки [62]. Популяция CD56+ клеток в совокупности с Т-лимфоцитами и макрофагами эндометрия - основные источники цитокинов, благодаря которым при беременности поддерживается доминирование Т-хелперов (Th) 2-го типа иммунного ответа над Th-1. Изменение соотношения субпопуляций клеток и их активности может вызывать формирование каскада патологических реакций, приводящих к бесплодию или невынашиванию беременности. Среди паракринных медиаторов пролиферации эндометрия важным фактором считается эпидермальный фактор роста (EGF), который синтезируется в эндометрии на протяжении всего цикла, при этом его экспрессия наиболее выражена в железистом эпителии в фазу пролиферации. Трансформирующий фактор роста

(ТФР) а является лигандом для EGF-рецепторов и также стимулирует пролиферацию клеток эндометрия [95,53,79].

Среди женщин репродуктивного возраста с верифицированным хроническим эндометритом выявляются нарушения менструального цикла (47%) и репродуктивной функции (67%), бесплодие (60-87%), неудачные попытки ЭКО и ПЭ (37%), невынашивание беременности (60,5-86,7%) [27,53, 47, 80, 113, 149].

Алгоритм диагностики ХЭ включает в себя данные анамнеза и клинические симптомы: вторичное бесплодие, нарушения менструального цикла, «кровотечения прорыва» на фоне приёма гормональных контрацептивов, препаратов гормонозаместительной терапии, привычное невынашивание беременности при наличии репродуктивно значимых инфекций в анамнезе. При ХЭ не наблюдается специфических клинических симптомов заболевания. Среди клинических проявлений заболевания преобладают нарушения менструального цикла. Важно отметить, что «ключевой» симптом ХЭ – перименструальные кровяные выделения, встречаются почти у 90 % пациенток [83,39,47].

При ультразвуковом исследовании органов малого таза эндометрия на 5–7 и 22–24 дни менструального цикла выявляются следующие изменения: Использование трансвагинальной эхографии позволяет оценить состояние эндометрия, готовность к имплантации, динамику изменения структуры и толщины эндометрия на протяжении менструального цикла [39].

Гистероскопия позволяет выявить неравномерную толщину эндометрия, неравномерную окраску слизистой оболочки, гиперемиию слизистой оболочки, полиповидные разрастания, очаговую гипертрофию эндометрия, точечные кровоизлияния. Трудности гистероскопической интерпретации данных при ХЭ связаны с отсутствием типичных макроскопических признаков заболевания и зависимости выраженности изменений ткани от особенностей и фазы патологического процесса [149].

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия, полученного в амбулаторных условиях путём биопсии с помощью кюретки «Pipelle» на 7–10 день цикла в случае привычного невынашивания беременности,

неудачных попыток ЭКО и на 18–21 день цикла для проведения иммуногистохимического исследования в так называемое «окно имплантации» [39, 47, 85]. Имеет значение также определение содержания эндометриальных белков АМГФ – показателя функциональной активности маточных желез и ПАМГ – показателя децидуализации эндометрия [1,90].

Патогенетически обоснованная комплексная терапия ХЭ должна основываться на результатах микробиологического, иммунологического и морфологического исследования эндометрия [12,39,47, 79, 90].

На первом этапе лечения необходимо элиминировать повреждающий агент или снизить его активность. С этой целью используют этиотропные препараты. Принимая во внимание, что почти в 70% наблюдений применение рутинных методов диагностики не позволяет выявить этиологический фактор, эмпирическая антимикробная терапия при ХЭ оправдана и приводит к уменьшению частоты клинических симптомов. При этом она должна обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенов, включая хламидии, гонококки, микоплазмы, грамотрицательные и грамположительные факультативно- и облигатно-анаэробные бактерии. Учитывая массовую инфицированность населения патогенными вирусами препараты противовирусного действия также необходимо включать в комплексную терапию воспалительных заболеваний органов малого таза [24,29,47,79].

При ХЭ наиболее целесообразно применение иммуностропных препаратов, влияющих на макрофагальное звено иммунитета, так как фагоцитоз играет решающую роль в элиминации условно-патогенных микроорганизмов, которые являются постоянным компонентом воспаления; кроме того, активация фагоцитарных клеток вызывает естественную, легко обратимую активацию всех компонентов иммунной системы [15,29,79].

Второй этап лечения ХЭ должен быть направлен на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекция метаболических нарушений и последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия

[12,47]. Назначается циклическая гормонотерапия натуральными эстрогенами в сочетании с гестагенами - благодаря чему происходит усиление процессов пролиферации и создания должной секреторной трансформации эндометрия. Начальным этапом развития воспалительного процесса является медиаторная реакция, сопровождающаяся поражением эндометрия сосудов и нарушением реологических свойств крови и процесса микроциркуляции. В дальнейшем отмечается патологическая регенерация и склерозирование стенок сосудов, образование периваскулярного склероза вокруг спиральных артерий, что приводит к развитию ишемии и гипоксии эндометрия. В этой связи в комплексной терапии хронического эндометрита следует применять антиагреганты [26]. Помимо циклической гормонотерапии для восстановления активности рецепторного аппарата применяются различные физиотерапевтические методики - внутриматочные орошения полости матки, магнитотерапия, электрофорез с лекарственными растворами, микроволновое воздействие разного диапазона (СВЧ, УВЧ), фонофорез, лазеротерапия, бальнеолечение [47,83,79].

Данные исследований эффективности ЭКО у женщин, имеющих неудачные попытки в анамнезе, показывают повышение частоты имплантации в результате локального повреждения эндометрия. Механизм позитивного влияния заключается в нормализации децидуальной формации и повышении рецептивности эндометрия путем максимальной реализации позитивных преимплантационных эффектов тканевых медиаторов и цитокинов при контролируемой хирургической травме, предшествующей переносу эмбрионов [2, 88, 103, 130].

Резюме

Таким образом, исследования гинекологических и репродуктивных проблем ВИЧ-инфицированных женщин очень противоречивы. Внимание в основном уделено проблемам патологии шейки матки, которые являются на сегодня главной причиной высокой смертности данной категории пациенток, а

также воспалительным заболеваниям органов малого таза, которые сопровождают развитие иммунодефицита. Анализируя имеющиеся данные, можно констатировать, что частота наступления спонтанных беременностей у сероположительных женщин довольно низкая, а процент неудач в программах ВРТ остается высоким. Поиску причин неудачных попыток ЭКО на сегодняшний день уделено мало внимания.

В Европейских странах опыт применения ВРТ у ВИЧ-инфицированных женщин начался с 90-х годов [50, 84, 99, 139], в России приказ о возможности применения вспомогательных репродуктивных технологий у данной категории пациентов появился только в середине 2012г: «...п.93 ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к отбору пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ...» [22]. Поэтому исследования в России по данной теме только начинаются, а имеющиеся статьи – это в основном работы зарубежных коллег [50, 139], в большей мере которые посвящены качеству ооцитов, эмбрионов, возможности инфицирования сперматозоидов и питательных сред в программах ВРТ. Отсутствие изменений в качестве ооцитов и эмбрионов у серопозитивных женщин, приводит к поиску изменений в эндометрии, которые могут нарушать имплантацию эмбриона высокого качества.

По проблеме имплантации у ВИЧ-инфицированных женщин, а именно по состоянию эндометрия, как второму предиктору удачи в ЭКО, работ даже зарубежных авторов практически нет – лишь в прошлом веке масштабное исследование показало возможность персистенции ВИЧ в клетках слизистой оболочки полости матки. Но дальнейшего развития теории не последовало из-за мнения о контаминации вируса в эндометрий из менструальной крови [115].

Проблема изучения патологии эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием далека от окончательного решения. Поэтому необходимы дальнейшие исследования и поиски путей повышения эффективности ВРТ у этой категории пациенток, чему и посвящена данная работа.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. "Репродуктивные проблемы ВИЧ-инфицированных пар и возможности их коррекции с помощью ВРТ (обзор литературы)» журнал "Проблемы репродукции", том 22, 2/2016. - С. 56-65.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

В соответствии с поставленными задачами проведено проспективное когортное сравнительное с элементами рандомизации исследование в рамках научного плана ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ: государственное задание по научной работе, фрагмент «Разработка технологий восстановления рецепторного аппарата эндометрия на этапе предгравидарной подготовки у женщин с невынашиванием беременности, бесплодием, в том числе при подготовке к проведению ВРТ», а так же на базе хирургического отделения и отделения ВРТ АО "Центр семейной медицины" (Екатеринбург). Гистологические, иммунологические и микробиологические исследования осуществлялись в лабораториях АО ЦСМ, а также в научном отделении иммунологии, микробиологии и патогистологии института (зав. отделением д.м.н., профессор Чистякова Г.Н.). Исследование образцов крови и эндометрия методом ПЦР проводилось на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва, руководитель группы разработки новых методов диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов к.б.н., Киреев Д.Е.).

Исследовано 187 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, обратившихся для проведения программы экстракорпорального оплодотворения в АО "Центр семейной медицины" и ФГБУ НИИ ОММ в период с 2013 по 2016 годы. Все пациентки были разделены на основную и контрольную группы.

Основную группу составили 97 пациенток с ВИЧ инфекцией, 63 из них перед программой ЭКО была проведена лечебно-диагностическая гистероскопия с мануальной вакуумной аспирацией эндометрия, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия - эти пациентки составили первую подгруппу; 34 пациенткам с ВИЧ инфекцией гистероскопия не проводилась - пациентки составили вторую подгруппу. Рандомизация проведена

методом конвертов. 20 пациенткам первой подгруппы проведено ПЦР исследование образцов крови и эндометрия на наличие РНК ВИЧ.

Контрольную группу составили 90 бесплодных пациенток без ВИЧ-инфекции. Всем им перед ЭКО была проведена лечебно-диагностическая гистероскопия с мануальной вакуумной аспирацией эндометрия, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия.

Критерии включения в исследование:

- репродуктивный возраст (19-35 лет)
- стадии ВИЧ-инфекции 3 - 4А, Б
- трубный генез бесплодия
- подписание информированного согласия на исследование и использование биологического материала в научных целях
- отсутствие противопоказаний для проведения гистероскопии, ЭКО (согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»)

Критерии исключения:

- возраст менее 19 лет и более 35 лет
- ВИЧ инфекция 1, 2, 4В стадии
- наличие противопоказаний для проведения программы ВРТ (согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»)
- беременность
- наличие урогенитальной инфекции в стадии активного воспаления
- отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании и использования биологического материала в научных целях.

Ранжирование пациенток на стадии основного заболевания в группе ВИЧ/СПИД проводилось врачами-инфекционистами согласно классификации, предложенной В. И. Покровским в 2001 г. [64].

Химиопрофилактика у беременных и высокоактивная антиретровирусная терапия у женщин гинекологического профиля проводилась по единой стандартной схеме согласно рекомендациям Федерального научного центра СПИД.

Тактика ведения, сроки назначения и длительность ВААРТ определялась врачами-инфекционистами центра СПИД. Использование препаратов регламентировалось инструкцией производителя.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Все пациенты с ВИЧ-инфекцией, согласно приказу 107н, находились в зарегистрированном браке. Протокол ЭКО выбирался в зависимости от сопутствующей гинекологической патологии, овариального резерва пациентки. Оценка эффективности проведения программы ЭКО (конечная точка исследования) рассчитывалась по частоте наступления беременности на перенос эмбриона (ультразвуковая визуализация плодного яйца в полости матки через 21

день после эмбриотрансфера на фоне положительного результата анализа крови на ч-ХГ).

2.2. Клиническая характеристика исследуемых групп

При изучении анамнеза обследованных групп женщин были выявлены следующие особенности (см. таблицу 1).

Таблица 1- Характеристика исследуемых групп пациенток

Параметры	основная группа (N=97)		контрольная группа (N=90)		Достоверность, p
	n	Q±q (%)	n	Q±q (%)	
Проживание:					
Екатеринбург	37	38.14 ± 4.93	40	44.44 ± 5.24	p>0,05
Свердловская область	12	12.37 ± 3.34	20	22.22 ± 4.38	p>0,05
Другие регионы	27	27.84 ± 4.55	30	33.33 ± 4.97	p>0,05
Образование:					
высшее	44	45,36±5,05	48	53,33±5,26	p>0,05
среднее	39	40,21±4,98	32	35,56±5,05	p>0,05
общее	14	14,43±3,57	10	11,11±3,31	p>0,05
Вредные привычки:					
Курение	30	30,93±4,69	21	23,33±4,46	p>0,05
наркотики	28	28,87±4,60	1	1,11±1,10	p<0,05
алкоголь	5	5,15±2,25	5	5,56±2,41	p>0,05

В обеих группах наблюдения преобладало городское население - 37 женщин (38,1%) основной группы постоянно проживали в Екатеринбурге, 40 женщин (44,4%) контрольной группы имели екатеринбургскую прописку. География проживания остальных пациенток распределилась следующим

образом: в основной группе 21 женщина (21,1%) обратились в клиники ВРТ Екатеринбурга из Ханты-Мансийского Автономного округа, и только 12 женщин (12,4%) имели прописку в городах Свердловской области; 7 женщин (7%) проживали в Башкортостане, остальные 20 (21%) ВИЧ-инфицированных пациенток приехали из различных регионов (Саратов, Астрахань, Санкт-Петербург, Пермь, Казань, Курган, Челябинск, Якутия, Оренбург, Казахстан, Киргизия). В группе контроля Свердловская область была на третьем месте по количеству проживающих пациенток - 20 женщин (22,2%), остальные 30 женщин (33,3%) обратились из различных регионов России.

Все пациентки в группах наблюдения были сопоставимы по возрасту. Средний возраст пациенток обеих групп не превышал 34 лет (в основной группе составил $32,6 \pm 3,37$ лет, в контрольной группе – $33,4 \pm 3,42$ лет).

По социальному статусу среди женщин как с ВИЧ-инфекцией, так и среди женщин без ВИЧ-инфекции доминировали служащие с высшим образованием: 44 (45,4%) женщины в основной группе и 48 (53,3%) в контрольной группе. Большая часть пациенток обеих групп состоят в постоянных отношениях - 54 женщины (55,7%) основной группы и 57 женщин (63%) контрольной группы.

Вредные привычки (курение и алкоголь) одинаково часто присущи женщинам обеих исследуемых групп, однако наркоманию в анамнез чаще отметили ВИЧ-инфицированные пациентки - 28 женщин (29%).

У большей части пациенток основной группы ранее были беременности (см. таблицу 2) - 59,8% исследуемых обратились для лечения вторичного бесплодия, тогда как в группе контроля этот процент достоверно ниже - 27%.

Таблица 2- Клиническая характеристика обследованных пациенток

Анамнестические и клинические параметры	Основная группа N=97		Контрольная группа N=90		Достоверность различий p
	n	%	n	%	
Первичное бесплодие	39	40,21±4,98	63	70,0±4,83	p<0,05
Вторичное бесплодие	58	59,79±4,98	27	30,00±4,83	p<0,05
Самостоятельные роды в анамнезе	7	7,22±2,63	6	6,67±2,63	p>0,05
Рубец на матке после операции кесарево сечение	5	5,15±2,25	3	3,33±1,89	p>0,05
Аборты в анамнезе	39	40,21±4,98	15	16,67±3,93	p<0,05
Внематочные беременности в анамнезе	14	14,43±3,57	15	16,67±3,93	p>0,05
Выкидыши в анамнезе	14	14,43±3,57	5	5,56±2,41	p<0,05
Перенесенные ИППП	42	43,3±5,03	26	28,89±4,78	p<0,05
Преждевременное истощение овариального резерва	13	13,40±3,46	4	4,44±2,17	p<0,05

39 пациенток (40,2%) основной группы ранее прерывали беременности по собственному желанию в малом сроке, что достоверно чаще, чем у пациенток группы контроля (15 пациенток, что составляет 16,7%). Эктопическая беременность имела место в обеих группах с одинаковой частотой (14,4% в основной группе и 16,7% в контрольной группе), потери беременности в сроках выкидыша произошли у 14,4% пациенток основной группы и 5,6% пациенток контрольной группы. Только 5% исследуемых женщин имеют детей, этот

показатель не имеет достоверных различий в обеих группах. Учитывая влияние ВИЧ, у пациенток основной группы чаще выявлялись воспалительные заболевания органов малого таза, ИППП - у 43,3% пациенток основной группы против 29% пациенток контрольной группы.

При сравнении эффективности программ ЭКО у пациенток обеих групп, установлено снижение частоты наступления беременности в основной группе - 9,3% эффективности на пункцию (против 31% в контрольной группе) и 11% эффективности на перенос (против 36% в контрольной группе). При этом в группах не было достоверных различий ни по состоянию овариального резерва (по ультразвуковому подсчету числа антральных фолликулов в первую фазу менструального цикла - 7,6 против 8,2 фолликула, по уровню АМГ в крови - 2,3 против 2,6 нг/мл), ни по количеству полученных на пункцию ооцитов (7,4 против 8,1 ооцитов), ни по количеству выращенных эмбрионов (3,8 против 3,7 эмбриона).

Таким образом, пациентки основной группы, то есть женщины с ВИЧ-инфекцией, в компенсированной стадии, страдающие бесплодием - это социально-активные жительницы крупных городов, состоящие в браке и имеющие высшее или среднее профессиональное образование. От пациенток контрольной группы они отличаются более высоким процентом развития вторичного бесплодия, что связано с отягощением анамнеза прерываниями беременностей, а также более частым развитием инфекций передающихся половым путем, которые способствуют развитию воспалительных процессов органов малого таза, нарушая проходимость маточных труб. Сохраняя нормальный овариальный резерв данная группа пациенток имеет более низкую эффективность программ ЭКО, что возможно связано с дефектом имплантации.

2.3. Методы исследования

2.3.1 Общеклиническое и гинекологическое обследование

При клиническом обследовании женщин всех групп использовались общепринятые методы: сбор анамнеза, общий осмотр, общелабораторные исследования (согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»).

При сборе анамнеза обращалось внимание на следующие особенности: семейное положение, образование, профессиональная деятельность, вредные привычки (курение, употребление наркотиков в настоящее время или в анамнезе), наличие экстрагенитальной патологии в анамнезе и на момент обследования. При наличии экстрагенитальных заболеваний пациентки были осмотрены соответствующими специалистами, получены их заключения об отсутствии противопоказаний к проведению программы ЭКО.

Гинекологический анамнез включал в себя оценку менструальной функции, количество и исходы беременностей, гинекологические заболевания.

Наряду с клиническим осмотром всем пациенткам проводились гинекологический бимануальный осмотр, исследование в зеркалах, ультразвуковое исследование органов малого таза полостным датчиком в первую фазу менструального цикла (5-14 день менструального цикла), оценка микробиоценоза половых путей методом "Фемофлор". Гистероскопическое исследование с биопсией эндометрия или Пайпель-биопсия эндометрия проводилось по показаниям (с последующим проведением гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия). Части исследуемых проведено определение РНК ВИЧ в сыворотке крови и ткани эндометрия методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени».

2.3.2. Ультразвуковое исследование

Принцип метода. При взаимодействии ультразвука с тканями человека происходит излучение коротких импульсов с формированием изображения на основе отраженных сигналов.

Ход определения. УЗИ было проведено на аппарате Mindray DP-50 (Китай) конвексными датчиками частотой 2,0-5,0 МГц трансвагинальным доступом в гинекологической программе.

Всем пациенткам на этапе подготовки к программе ЭКО проводилось трансвагинальное (ТВ) сканирование на 5-7 день менструального цикла. А также неоднократно в протоколе ЭКО (с частотой 1 раз в 2-3 дня).

Ультразвуковую оценку состояния эндометрия на наличие эндометрита проводили, пользуясь следующими признаками:

- неоднородная структура и асимметрия толщины стенок эндометрия; - неоднородная структура субэндометриального слоя;
- гиперэхогенные включения с акустическим феноменом, характерным для пузырьков газа;
- расширение полости матки за счет жидкостного содержимого.

С целью констатации факта беременности пациенткам проводили УЗИ минимум через 21 день после переноса эмбриона. При УЗИ в сроке 6-7 недель беременности оценивали: наличие плодного яйца в матке, наличие эмбриональных структур (желточный мешочек, эмбрион с сердцебиением).

2.3.3. Гистероскопические операции

Принцип метода. Гистероскопия – эндоскопический метод исследования полости матки. Различают диагностическую и оперативную гистероскопию. Визуальный осмотр полости матки позволяет обнаружить внутриматочную патологию, провести топическую диагностику и, при необходимости, прицельную

биопсию или хирургическое вмешательство в полости матки. Гистероскопию проводили с помощью аппарата «Карл Шторц».

Ход определения. Гистероскопия проводилась в первую фазу менструального цикла с целью выявления или удаления патологии эндометрия, выявленной ранее на УЗИ. Процедура проведена по стандартному протоколу жидкостной гистероскопии (в качестве расширяющей среды использован 0,9% раствор натрия хлорида). Гистероскопию проводят в положении пациентки на гинекологическом кресле. Наружные половые органы и влагалище обрабатывают 5%-м спиртовым раствором йода или спирта. Шейку матки фиксируют пулевыми щипцами за переднюю губу. Цервикальный канал расширяют расширителями Гегара. Гистероскоп вводят в цервикальный канал и под контролем зрения постепенно продвигают в полость матки.

Поочередно тщательно осматривались все стенки матки, область устьев маточных труб и цервикальный канал. При осмотре проведена оценка цвета и толщины эндометрия, его соответствия дню менструального цикла, формы и величины полости матки, наличия тех или иных патологических образований и включений, рельефа стенок, состояния устьев маточных труб. На последнем этапе гистероскопии у всех пациенток произведен забор эндометрия мануальной вакуумной аспирацией для последующего гистологического исследования.

2.3.4. Гистологический метод исследования

Принцип метода. Гистологическое исследование материала включает микроскопическое исследование образцов тканей, взятых из репродуктивных органов женщины, с целью распознавания характера патологического процесса. Гистологические (патоморфологическое) исследование материала направлено на уточнение или подтверждение клинического диагноза, выбор тактики и метода лечения.

Ход определения.

Морфологический раздел исследования включал гистологическое исследование биопсированного материала эндометрия. Материал аспирата фиксировали в 10%-м нейтральном формалине (рН 7,4) в течение 24 часов. Дальнейшая обработка производилась по стандартной общепринятой унифицированной методике [30, 149]. После дегидратации материал заливали гомогенизированной парафиновой смесью (Гистомикс Экстра, BioVitrum, Россия) при температуре 80°C. Срезы толщиной 4±1 мкм получали на маятниковом микротоме МЗП-01 Техном. По 2 среза с каждого блока помещали на предметное стекло с колорированным краем (BioVitrum, Россия). Срезы окрашивались гематоксилин-эозином и пикрофуксином по ван-Гизону.

Исследование гистологических препаратов проводилось в световом микроскопе Zeiss Axio Scope A1 (Германия) при увеличениях от х50 до х400. Гистологические заключения формулировали в соответствии с современными стандартами, изложенными в общепринятых фундаментальных руководствах [10], и с учетом требований Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ 10) [16]. Исследование проведено совместно с сотрудниками патологоанатомического отделения Уральского НИИ ОММ (к.м.н. Чистяков М.А.).

При изучении морфологических особенностей структуры тканей шейки матки обращали внимание на железы (скопление, структуру, врастание в железы плоского эпителия и замещение им призматического), изменение в эпителиальном пласте, патологические изменения (отек, лейкоцитарная инфильтрация).

Критериями для морфологической диагностики ХЭ являлись:

-воспалительные инфильтраты из лимфоидных элементов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид «лимфоидных фолликулов» и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, в состав их входят также лейкоциты и гистиоциты;

-наличие плазматических клеток;

-очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки;

-склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике [39, 149].

2.3.5. Иммуногистохимический метод

Принцип метода. Определялось состояние рецепторного аппарата и пролиферативной активности эндометрия (CD3, CD20, CD79, Ki67, рецепторы к эстрогенам и прогестерону).

Ход определения. Парафиновые срезы обрабатывали по стандартной методике на иммуногистостенере Leica Bond-MAX с использованием мышиных моноклональных антител к Estrogen Receptor 6F11, Progesterone Receptor 16 (Leica Bond) и FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen Clone MIB-1 Ready-to-Use (Dako Autostainer/ Autostainer Plus). Для оценки рецептивности эндометрия исследовалась экспрессия рецепторов к эстрадиолу – альфа (ER- α) и рецепторов к прогестерону (PR); с целью уточнения степени и характера пролиферативных процессов в эндометрии изучался ядерный белок Ki-67, отражающий количество митотически активных клеток и являющийся информативным критерием их пролиферативной активности, а так же проведено определение количества антител к антигенам лимфоцитов CD3, CD20, CD79. Микрофотографии выполнены на микроскопе Zeiss Axio Scope A1(Германия).

Результаты ИГХ реакций оценивались по интенсивности коричневой окраски на 100 клеток в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$. Для эстрогеновых и прогестероновых рецепторов использовали метод гистологического счета H-score по формуле: $HS=1a+2b+3c$, где a – % слабо окрашенных клеток, b – % умеренно окрашенных клеток, c – % сильно окрашенных клеток, 1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах. Степень выраженности

экспрессии эстрогена и прогестерона расценивали: 0–10 баллов – отсутствие экспрессии, 11–100 баллов – слабая экспрессия, 101–200 баллов – умеренная экспрессия, 201–300 баллов – выраженная экспрессия. Для маркера Ki-67 учитывался процент лишь интенсивно окрашенных ядер [33, 71].

2.3.6. Вирусологический метод

Принцип метода. Выявление и количественное определение РНК ВИЧ в крови исследуемых женщин и ткани эндометрия.

Ход определения. Исследование проводилось с применением наборов реагентов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Для выявления РНК ВИЧ использовался набор реагентов «АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL». В образцах, давших положительный результат на ВИЧ, проводилось определение концентрации возбудителей с помощью набора реагентов «АмплиСенс ВИЧ-монитор-FRT».

Клинический материал «ткань эндометрия» подвергался предварительной обработке, которая заключалась в гомогенизации тканей с помощью TissueLyser LT (Qiagen, Германия), приготовлении 10%-ной суспензии в глицериновом буфере и последующим осаждением твердых частиц путем центрифугирования в течение 1 минуты при 8000 g. Надосадочная жидкость использовалась для экстракции нуклеиновых кислот. Чувствительность методики составила для ВИЧ-1 – 400 копий/мл. Образцы сыворотки крови исследовались по стандартному протоколу. Чувствительность для этого вида клинического материала составляла 200 копий/мл.

2.3.7. Исследование биоценоза половых путей

Принцип метода. С целью выделения чистых культур микроорганизмов, установления их вида производят оценку количества ПЦР микроорганизмов в режиме "Real time". Принцип метода основан на использовании процесса

амплификации ДНК в повторяющихся циклах: температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройкой полинуклеотидных цепей с этих праймеров Taq-полимеразой. Метод позволяет уточнить вид и концентрацию микроорганизма в полученной среде в режиме реального времени.

Ход определения. Исследование биоценоза половых путей проводили с использованием молекулярно-генетических методов исследования (технологии «ФЕМОФЛОР»). Материал для исследования собирали с заднебоковой стенки влагалища с помощью одноразового урогенитального ДНК-зонда - делали соскоб со слизистой влагалища, предварительно освобожденной от избытка выделений, и помещали биоматериал в пробирку в пробирку Эппендорф 1,5 мл, содержащую 1 мл транспортной среды (стерильный физиологический раствор). Материал исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора реагентов «Проба НК» и «Фемофлор 16» фирмы «ДНКТехнология» (Россия). Пробирки, содержащие анализируемый материал, центрифугировали в течение 10 мин при 13000 об. / мин. Амплификацию с детекцией в режиме «реального времени» осуществляли на приборе IQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection System фирмы BIO-RAD (США). Количество ДНК искомого материала в образце определяли с помощью программного обеспечения, поставляемого с детектирующим амплификатором ДТ-96. При наличии в исследуемом образце ДНК микроорганизмов, выявляемых набором Фемофлор данной комплектации, в строке с названием микроорганизма указана цифра, обозначающая количество микроорганизма (в логарифмическом масштабе), и гистограмма, в графическом виде отображающая количество данного микроорганизма и его соотношение с другими микроорганизмами. В результатах анализа учитывали значения контроля взятия материала (КВМ) и внутреннего контроля (ВК). В положительных контрольных образцах количество микроорганизмов (в логарифмическом масштабе) должно быть больше 4. При получении значений ниже 4, результаты всей постановочной серии считают

недостовверными. В этом случае требуется повторная постановка амплификации всей партии образцов.

2.4. Статистические методы

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» (2007) и «SPSS-22», русифицированная версия. В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней (m).

Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков в независимых группах осуществляли с использованием процедуры однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При отклонении распределения признака от закона нормального распределения, данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, P25-P75).

Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса (Kruskel-Wallis), при отклонении нулевой гипотезы в ходе анализа проводили попарное сравнение групп. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным 0,025 (критерий Краскела-Уоллиса) и $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

Использованы методы оценки средних значений и стандартных ошибок, t-критерий Стьюдента – для параметрических и U-критерий Манна-Уитни - для непараметрических выборок. Для выявления связи между исходом и влиянием

факторов риска изучалось отношение шансов (ОШ;OR). Критический уровень значимости (p) равен 0,05.

В таблице 3 отражено общее число проведенных исследований:

Таблица 3- Общее число проведенных исследований

Вид исследований	Число исследований
УЗИ	187
Гистероскопическое исследование	153
Гистологическое исследование эндометрия	153
Иммуногистохимические исследования, в т.ч.: Рецепторы к E Рецепторы к П Маркер пролиферации Ki-67 CD3, CD20, CD79	153
Вирусологические исследования	20
Исследование биоценоза половых путей методом ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор-16)	187
Всего исследований	853

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности соматического, акушерско-гинекологического анамнеза и характер бесплодия у ВИЧ-инфицированных пациенток

Социальный статус ВИЧ-инфицированных пациенток, обратившихся для проведения программы ЭКО, находится на высоком уровне и достоверно не отличается от социального статуса женщин из контрольной группы (таблица 4).

Таблица 4- Социальные характеристики женщин сравниваемых групп (абс,%)

Параметры	основная группа (N=97)		контрольная группа (N=90)		Достоверность, p
	n	%	n	%	
Семейное положение:					
Официальный брак	54	55,67±5,04	57	63,33±5,08	p>0,05
Гражданский брак	32	32,99±4,77	23	25,56±4,6	p>0,05
Первый брак	50	51,55±5,07	58	64,44±5,05	p>0,05
Повторный брак	36	37,11±4,91	22	24,44±4,53	p>0,05
Одинокая	11	11,34±3,22	10	11,11±3,31	p>0,05
Образование:					
высшее	44	45,36±5,05	48	53,33±5,26	p>0,05
среднее	39	40,21±4,98	32	35,56±5,05	p>0,05
общее	14	14,43±3,57	10	11,11±3,31	p>0,05
Вредные привычки:					
Курение	30	30,93±4,69	21	23,33±4,46	p>0,05
наркотики	28	28,87±4,60	1	1,11±1,10	p<0,05
алкоголь	5	5,15±2,25	5	5,56±2,41	p>0,05

Большинство пациенток основной группы имеют высшее или средне-специальное образование, занимают руководящие должности на работе и имеют высокий уровень дохода.

Большинство из них состоят в официальном браке, причем 36 пациенток - повторно.

Единственным достоверным отличием пациенток основной группы от пациенток группы контроля является их приверженность к вредным привычкам в анамнезе - на употребление наркотиков в анамнезе указали $28,87 \pm 4,60\%$ (28 человек) что в 28 раз чаще, чем в группе сравнения - $1,11 \pm 1,10\%$, где ранее употребляла наркотики 1 женщина. По частоте встречаемости никотинозависимых и умеренно употребляющих алкоголь пациенток группы достоверно не отличались.

Нужно отметить, что ни у одной пациентки в обеих группах на теле нет татуировок; о пути заражения вирусом известно только трем пациенткам - во всех случаях путь половой (две пациентки заразились от своего полового партнера, одна - подверглась изнасилованию ВИЧ-положительным мужчиной). Не исключено, что у части пациенток путь заражения парентеральный (связанный с употреблением наркотиков в прошлом).

Был изучен соматический анамнез пациенток сравниваемых групп. Обращает на себя внимание следующее (таблица 5). Достоверные различия между пациентками основной и контрольной групп были получены при сравнении частоты патологии желудочно-кишечного тракта, а именно: в основной группе чаще выявлялся хронический вирусный гепатит С, а также хронические неспецифические воспалительные явления желчного пузыря, желудка и/или кишечника в виде гастрита, колита, холецистита. Учитывая тропность ВИЧ к иммунным клеткам, возможно, данный факт связан как раз с персистенцией вируса в плазмодитах слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), предшественниками которых как раз являются лимфоциты ("клетки-мишени" вируса иммунодефицита человека). А также повышенная частота

заболеваний ЖКТ у женщин основной группы может являться проявлением побочных действие ВААРТ, которые описаны в литературе [105, 114, 123].

Таблица 5- Частота и характер экстрагенитальной патологии в сравниваемых группах (абс,%)

Экстрагенитальная патология	основная группа (N=97)		контрольная группа (N=90)		Достоверность, p
	n	%	n	%	
Гепатит С	18	18,56±3,95	5	5,56±2,41	p<0,05
Мастопатия	13	13,40±3,46	12	13,33±3,58	p>0,05
Гипотиреоз	24	24,74±4,38	12	13,33±3,58	p<0,05
Микроаденома гипофиза	7	7,22±2,63	6	6,67±2,63	p>0,05
Ожирение	5	5,15±2,25	7	7,78±2,82	p>0,05
ЖДА	4	4,12±2,02	3	3,33±1,89	p>0,05
Бронхиальная астма	4	4,12±2,02	1	1,11±1,10	p>0,05
Заболевания ЖКТ	27	27,84±4,55	14	15,56±3,82	p<0,05
Соматически здоровые	15	15,46±3,67	18	20,00±4,22	p>0,05

Выявлена повышенная частота развития гипотиреоза у пациенток основной группы - причем, выше она у пациенток, стаж приема ВААРТ у которых более 1 года. Эти данные согласуются с мнением других авторов, по результатам которых частота развития патологии щитовидной железы достоверно выше у женщин, длительно принимающих ВААРТ [131, 133].

Нами также проанализированы основные данные акушерско-гинекологического анамнеза исследуемых групп. При их сравнении были получены статистически достоверные различия, представленные в таблице 6.

Таблица 6- Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток сравнимых групп (абс,%)

Данные анамнеза	основная группа (N=97)		контрольная группа (N=90)		Достоверно сть, p
	n	%	n	%	
Первичное бесплодие	39	40,21±4,98	63	70,0±4,83	p<0,05
Вторичное бесплодие	58	59,79±4,98	27	30,00±4,83	p<0,05
Самостоятельные роды в анамнезе	7	7,22±2,63	6	6,67±2,63	p>0,05
Рубец на матке	5	5,15±2,25	3	3,33±1,89	p>0,05
Аборты в анамнезе	39	40,21±4,98	15	16,67±3,93	p<0,05
Внематочные беременности в анамнезе	14	14,43±3,57	15	16,67±3,93	p>0,05
Выкидыши в анамнезе	14	14,43±3,57	5	5,56±2,41	p<0,05
Перенесенные ИППП	42	43,3±5,03	26	28,89±4,78	p<0,05
Эктопия шейки матки	37	38,14±4,93	22	24,44±4,53	p<0,05
CIN 1-2	12	12,37±3,34	4	4,44±2,17	p<0,05
Аднексит	42	43,30±5,03	12	13,33±3,58	p<0,05
Миома матки	9	9,28±2,95	5	5,56±2,41	p>0,05
НМЦ	9	9,28±2,95	4	4,44±2,17	p>0,05
НГЭ	10	10,31±3,09	7	7,78±2,82	p>0,05
Аденомиоз	9	9,28±2,95	7	7,78±2,82	p>0,05
Преждевременное истощение овариального резерва	13	13,40±3,46	4	4,44±2,17	p<0,05

Средняя продолжительность бесплодия в основной группе составила $7,05 \pm 2,94$ лет, в контрольной группе $5,07 \pm 2,25$ лет, что достоверно не отличается.

В основной группе преобладающим является вторичное бесплодие - выше доля прерывания беременностей в первом триместре: выше процент как медицинских аборт (3 пациенткам проведено прерывание беременности по медицинским показаниям - ухудшение показателей иммунного статуса на фоне беременности без ВААРТ), так и процент самопроизвольных выкидышей в сроке до 12 недель оказался выше практически в 3 раза. Скорее всего, это обусловлено перенесенной в прошлом акушерской и гинекологической патологией у данных пациенток, что способствует формированию хронического воспалительного процесса матки и придатков и, как следствие, нарушению проходимости маточных труб и возникновению хронического эндометрита, что снижает шансы на имплантацию эмбриона [24].

В контрольной группе преобладает первичное бесплодие, в 2,5 раза ниже процент медицинских аборт, в 3 раза ниже процент самопроизвольных выкидышей, частота наступления внематочной беременности находится на одном уровне (14-15%). По способу родоразрешения при предыдущих беременностях группы достоверно не различаются.

Среди всех пациенток клиники (вне зависимости от наличия у них гемоконтактных инфекций) преобладают пациентки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (его частота составляет 49,7%); бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (как правило, при синдроме поликистозных яичников) встречается у 19,7% женщин, бесплодие неясного генеза - в 6,3% случаев. Мужской фактор бесплодия выявлен в 29,6% случаев, в 20,7% имеет место одновременное сочетание женского и мужского факторов бесплодия.

У 40% пациенток основной группы ранее было проведено оперативное лечение бесплодия, в том числе 7% из них - повторные реконструктивные операции на маточных трубах, 4 пациенткам проведена хирургическая стерилизация во время оперативного родоразрешения. В контрольной группе

оперативное лечение бесплодия в анамнезе имели 36,6% пациенток, что достоверно не отличается от данных основной группы.

У женщин основной группы значительно чаще выявляются ИППП. Предполагаем, что это связано с неадекватным ответом организма на внедрение микробных агентов в слизистые оболочки. Причиной неадекватного ответа является иммуносупрессия на фоне ВИЧ [38, 43]. Часть авторов выделяет ряд социально-психологических особенностей ВИЧ-инфицированных женщин, которые приводят их к рискованному сексуальному поведению (более частой смене половых партнеров, незащищенному половому акту), что может являться причиной появления ИППП [54, 75]. Лидирующее место среди выявляемых половых инфекций у основной группы женщин занимает *Chlamydia trachomatis*, которая была обнаружена у половины исследуемых ВИЧ-инфицированных женщин.

Среди женщин основной группы выявлен большой процент пациенток с заболеваниями шейки матки, что находит подтверждение в мировых данных [93, 137]. Скорее всего, это связано с большей частотой поражения пациенток основной группы ВПЧ, который на сегодняшний день является главным этиологическим фактором развития патологии шейки матки. Тяжелых поражений экзо- или эндоцервикса среди исследуемых не встретилось, но достоверно повышен процент эктопий и CIN 1-2 у пациенток основной группы.

При планировании лечения бесплодия, особенно методом экстракорпорального оплодотворения, одним из наиболее важных параметров, определяющих эффективность лечения, является овариальный резерв пациентки, поскольку именно от этого фактора зависит количество и качество получаемых яйцеклеток и, как следствие, качество переносимых в полость матки эмбрионов. Основными критериями, оценивающими овариальный резерв, являются: уровень ФСГ, определяемый в крови на 2-4 день менструального цикла и количество антральных фолликулов, определяемых в каждом яичнике при проведении ультразвукового исследования на 2-3 день от начала менструации. Согласно рекомендациям ведущих российских специалистов в лечении бесплодия,

критериями нормального овариального резерва являются: уровень ФСГ не более 10 МЕ/л и количество антральных фолликулов в каждом яичнике не менее 5 [18]. При оценке овариального резерва пациенток в исследуемых группах, у ВИЧ-инфицированных женщин выявлено достоверно более раннее истощение яичников - более чем в три раза чаще наблюдалась комбинация лабораторных и ультразвуковых признаков снижения овариального резерва. Нужно отметить, что эти признаки были выявлены у пациенток, обратившихся в клинику ВРТ для проведения ЭКО по трубному фактору бесплодия и не имели каких-либо предпосылок снижения овариального резерва (нарушение менструального цикла, кистообразование, резекции яичников в анамнезе), поэтому ранее оценка овариального резерва у них не проводилась.

При оценке ВИЧ-статуса выявлено, что 64% из них находились на 4А стадии ВИЧ-инфекции, 29% - на 3 стадии, из 7% на стадии 4Б. Все пациентки в период подготовки и проведения программы ЭКО находились на ВААРТ (согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению"), которая была назначена ранее по показаниям со стороны основного заболевания, или назначена непосредственно перед планированием беременности. Все пациентки с преждевременным истощением овариального резерва принимали ВААРТ более 5 лет. Полученные данные согласуются с мировыми, о том, что преждевременное снижение овариального резерва у ВИЧ-положительных пациенток может являться следствием действия вируса иммунодефицита человека или токсического влияния ВААРТ на овариальную ткань [44, 50, 146].

Таким образом, пациентки инфицированные вирусом иммунодефицита человека, имеют ряд особенностей социального, соматического и акушерско-гинекологического статусов, которые могут способствовать развитию бесплодия.

Социальный статус ВИЧ-инфицированных пациенток, обращающихся в клинику ВРТ, находится на высоком уровне и достоверно не отличается от

женщин без ВИЧ-инфекции. Единственным достоверным отличием является более частое употребление ими в анамнезе наркотиков.

Соматические проблемы у сероположительных по ВИЧ женщин связаны с заболеваниями органов ЖКТ - в данной группе пациенток чаще выявлялся хронический вирусный гепатит С, а также хронические неспецифические воспалительные явления желчного пузыря, желудка и/или кишечника в виде гастрита, колита, холецистита, что может быть связано как с действием самого вируса или является побочным действием приема ВААРТ.

Особенности акушерско-гинекологического статуса связаны с повышенной частотой прерывания беременности в первом триместре у ВИЧ-инфицированных женщин: более чем в 2 раза выше процент медицинских абортов и самопроизвольных выкидышей в анамнезе. У данной категории женщин в анамнезе чаще выявлялись ИППП, а также более частое развитие патологии шейки матки. В свою очередь, выявленные акушерские и гинекологические особенности объясняют повышенную частоту развития трубного фактора бесплодия у женщин данной группы.

Учитывая выявленные особенности социального, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, у бесплодных пациенток с ВИЧ инфекцией, можно предполагать как прямое воздействие вируса на яичниковую ткань и эндометрий, так и токсическое влияние антиретровирусной терапии.

3.2. Особенности микробиоценоза половых путей бесплодных пациенток с ВИЧ-инфекцией

Всем пациенткам проспективной и контрольной группы на этапе обследования перед программой ВРТ проведена количественная оценка урогенитального микробиоценоза методом "Фемофлор". Результаты исследования выражались как в абсолютных (геном-эквивалентах – ГЭ/образец), так и относительных показателях (%), которые рассчитывались программным

обеспечением прибора IQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection System фирмы BIO-RAD (США).

Линейный диапазон показателей составлял:

-для уреазплазм $0 - 10^9$ ГЭ/образец

-для общей бактериальной массы $10^4 - 10^{10}$ ГЭ/образец

-для остальных микроорганизмов $10^3 - 10^{10}$ ГЭ/образец.

Состояние микробиоценоза оценивалось по количеству лактобацилл и условно-патогенной микрофлоры.

Микробиоценоз влагалища расценивался как нормоценоз при абсолютном количестве *Lactobacillus spp.* – 10^6 - 10^8 и относительном показателе, составляющем 80-100% от общей бактериальной массы.

Условный нормоценоз – при абсолютном количестве *Lactobacillus spp.* – 10^6 - 10^8 , относительном показателе, составляющем 80-100% от общей бактериальной массы и наличии анаэробных микроорганизмов в диагностически значимом титре ($>10^4$ ГЭ/образец).

Умеренный дисбиоз – при абсолютном количестве *Lactobacillus spp.* – 10^6 - 10^8 и относительном показателе, составляющем от 20 до 80% от общей бактериальной массы.

Выраженный дисбиоз – при относительном показателе *Lactobacillus spp.* составляющем менее 20 % от общего количества бактериальной массы или ее отсутствия.

Анаэробный, аэробный или анаэробно-аэробный дисбиоз – в случае преобладания анаэробной и/или аэробной микрофлоры.

По полученным результатам статистически достоверной разницы между составом урогенитального микробиоценоза пациенток с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции получено не было (таблица 7). Полученные данные показали, что большинство женщин, планирующих проведение программы ЭКО по причине отсутствия или непроходимости маточных труб, не имели патологических отклонений в составе урогенитальной микробиоты. У большинства пациенток, независимо от наличия у них ВИЧ-инфекции, по результатам проведенного

исследования выявлен условный нормоценоз - у 42 (43%) женщин из 97 в основной группе и 46 (51%) женщин из 90 в контрольной группе.

Умеренный дисбиоз наблюдался у 22 (23%) женщин из 97, имеющих ВИЧ-инфекцию, что достоверно не отличалось от количества женщин с умеренным дисбиозом контрольной группы (16 (18%) женщин из 90).

Таблица 7- Общие характеристики вагинального микробиоценоза пациенток обследуемых групп

Характеристика биоценоза	Основная группа (N=97)		Контрольная группа (N=90)		P, достоверность
	n	Q±q	n	Q±q	
Абсолютный нормоценоз	19	19,59±4,03	22	24,44±4,53	p>0,05
Условный нормоценоз	42	43,30±5,03	46	51,11±5,27	p>0,05
Умеренный дисбиоз	22	22,68±4,25	16	17,78±4,03	p>0,05
Выраженный дисбиоз	9	9,28±2,95	10	11,11±3,31	p>0,05
Анаэробный, аэробный или анаэробно-аэробный дисбиоз	8	8,25±2,79	6	6,67±2,63	p>0,05

Количество пациенток с абсолютным нормоценозом было выше в группе женщин, не имеющих ВИЧ-инфекцию. Но статистическая достоверность различий не выявлена - в основной и контрольной группах количество пациенток с абсолютным нормоценозом находилось примерно на том же уровне, что и количество женщин с умеренным дисбиозом - 19 (20%) из 97 в основной группе и 22 (24%) из 90 женщин в группе контроля.

Патологические изменения микрофлоры в виде выраженного дисбиоза или анаэробного, аэробного/анаэробно-аэробного дисбиоза выявлены примерно в одинаковом количестве случаев основной и контрольной группы - 9 (9%) и 8 (8%) человек из 97 основной группы, 10 (11%) и 6 (7%) из 90 человек контрольной группы соответственно. Однако полученные различия статистически не значимы (p>0,05).

При анализе количественного содержания микроорганизмов в структуре вагинальной микрофлоры у женщин основной и контрольной групп статистически значимых различий также не выявлено, за исключением тенденции к повышению содержания *Candida spp.* у пациенток с ВИЧ-инфекцией (таблица 8).

Таблица 8- Состав микроорганизмов влагалища пациенток основной и контрольной групп, Me (25÷75)

Вид микроорганизма	Основная группа (N=97)	Контрольная группа (N=90)	P, достоверность
Нормофлора, ГЭ/мл			
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,29 (6,17÷6,39)	6,77 (6,57÷6,99)	p>0,05
Факультативно-аэробные микроорганизмы, ГЭ/мл			
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	2,46 (2,32÷2,64)	2,28 (2,12÷2,34)	p>0,05
<i>Streptococcus spp.</i>	1,88 (1,74÷2,91)	1,74 (1,54÷1,91)	p>0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	1,67 (1,22÷2,21)	1,23 (0÷1,93)	p>0,05
Облигатно-анаэробные микроорганизмы, ГЭ/мл			
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0 (0÷1,42)	0 (0÷0,79)	p>0,05
<i>Eubacterium spp.</i>	2,12 (1,82÷2,44)	1,96 (1,74÷2,13)	p>0,05
<i>Sneathia spp.</i>	0 (0÷1,19)	0 (0÷1,44)	p>0,05
<i>Megasphaera spp.</i>	1,56 (1,24÷2,13)	1,01 (0,74÷1,25)	p>0,05
<i>Clostridium spp.</i>	1,79 (0,84÷2,42)	1,65 (1,34÷2,68)	p>0,05
<i>Mobiluncus spp.</i>	2,28 (1,56÷3,17)	2,09 (0,77÷2,12)	p>0,05
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1,21 (0,91÷2,61)	1,13 (0,89÷2,32)	p>0,05
<i>Atopobium vaginae</i>	0 (0÷0,46)	0 (0÷0)	p>0,05
Микоплазмы, ГЭ/мл			
<i>Mycoplasma spp.</i>	0 (0÷0,55)	0 (0÷0,23)	p>0,05
<i>Ureaplasma spp.</i>	4,62 (3,88÷4,90)	4,57 (3,76÷4,74)	p>0,05
Дрожжеподобные грибы, ГЭ/мл			
<i>Candida spp.</i>	3,97 (3,75÷4,62)	2,64 (0÷2,82)	p<0,05

Несмотря на то, что у большинства женщин обеих групп по результату исследования влагалищного содержимого методом ПЦР-РВ был выявлен условный нормоценоз, практически у каждой третьей пациентки на фоне преобладания лактобацилл, были выявлены условно-патогенные бактерии (*Gardnerella vaginalis*, *Leptotrihia* spp., *Megasphaera* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp.). Статистически значимых различий между группой исследования и группой контроля получено не было.

Из генитальных микоплазм в формировании условного нормоценоза в большинстве случаев у пациенток обеих групп принимали участие представители *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., либо их сочетание. Перед проведением программы ВРТ всем пациенткам, с выявленным диагностически значимым титром микоплазм, проведено антибактериальное лечение.

Условный нормоценоз, ассоциированный с *Candida* spp. достоверно чаще выявлен у пациенток основной группы.

Таким образом, у пациенток с трубным генезом бесплодия не выявлено критического нарушения микрофлоры - чаще состояние микробиоценоза соответствует условному или абсолютному нормоценозу вне зависимости от наличия у них ВИЧ-инфекции. В обеих группах выявлены случаи выделения условно-патогенной флоры в диагностически значимом количестве, что без проблем поддается антибактериальной коррекции. Частота выявления *Ureaplasma* spp. в титре более 10^4 ГЭ/мл не различалась в группе ВИЧ-инфицированных пациенток и в контрольной группе. *Candida* spp. в диагностическом титре обнаруживалась у ВИЧ-инфицированных пациенток в полтора раза чаще, чем в группе контроля, что может быть связано с особенностями влияния вируса на иммунную систему данной категории женщин.

3.3. Клинико-морфологическая характеристика эндометрия бесплодных пациенток с ВИЧ-инфекцией

В результате проведенного гистологического исследования, у ВИЧ-инфицированных женщин в 80,4% была выявлена патология эндометрия при отсутствии её визуализации по УЗИ (рисунок 2).

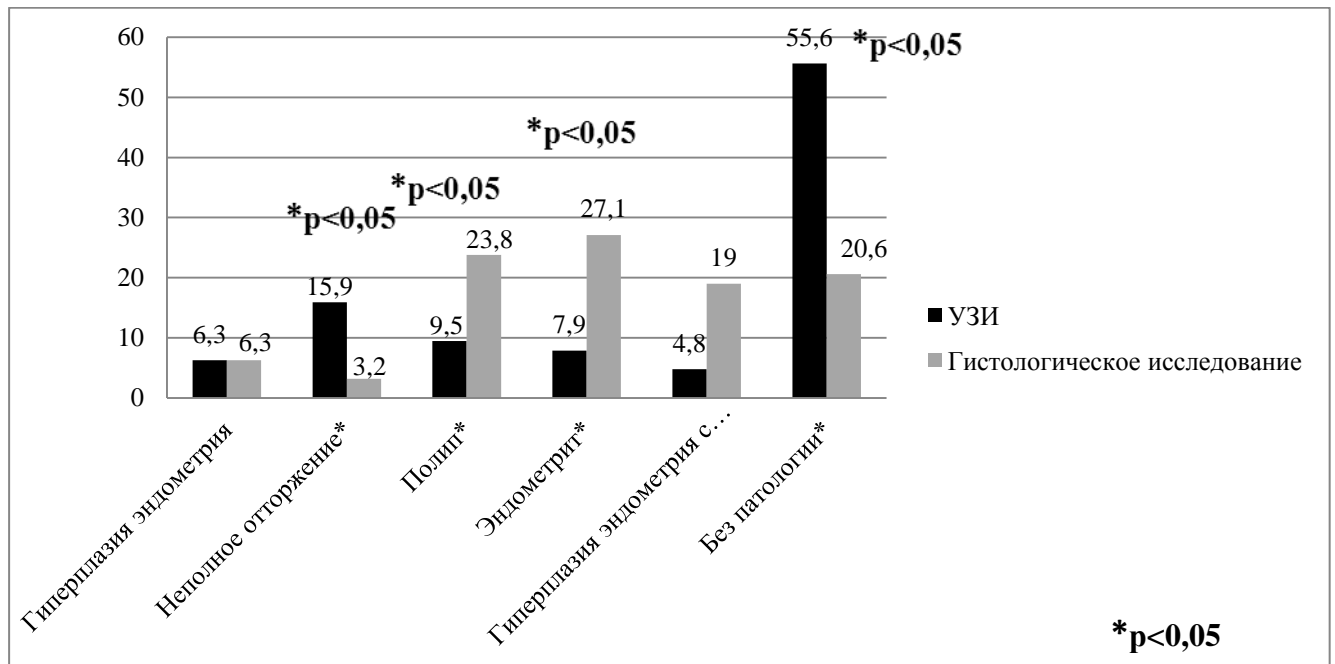


Рисунок 2- Патология эндометрия у бесплодных пациенток с ВИЧ по данным УЗИ и гистологического исследования (n=63, %)

У пациенток основной группы на первом месте (27,1%) среди патологических процессов выявлены признаки хронического эндометрита. Они выражались в том, что по гистологическому заключению в эндометрии обнаружены инфильтраты лимфоидных клеток, скопления плазматических клеток, в некоторых случаях - склеротические изменения стенок спиральных артерий. В то время, как ультразвуковые признаки хронического воспаления эндометрия (неоднородность М-эхо, истончение эндометрия) были выявлены только у 7,9% пациенток.

В 33,3% случаев у ВИЧ-положительных женщин по результату гистологического исследования выявлены гиперпластические состояния слизистой оболочки матки. Чаще всего диагностированы железистые полипы

эндометрия (23,8%), реже - простая железистая гиперплазия эндометрия (6,3%), и в 3,2% случаев выявлены признаки обратного развития эндометрия с задержкой его отторжения. Нужно отметить, что по данным ультразвукового исследования признаки гиперпластических процессов эндометрия (увеличение толщины эндометрия и его несоответствие дню менструального цикла) были выявлены в 31,7% - в основном за счет выявления неполного отторжения в первую фазу менструального цикла.

Сочетание гистологических признаков хронического эндометрита и гиперпластических процессов эндометрия обнаружены в 19% случаев, тогда как по ультразвуковому исследованию они были выявлены не более чем у 5% женщин.

В 20,6% у ВИЧ-инфицированных женщин гистологически не было выявлено патологии эндометрия - эндометрий соответствовал стадии пролиферации.

У пациенток группы сравнения получены сходные данные ультразвукового и гистологического исследований (рисунок 3).

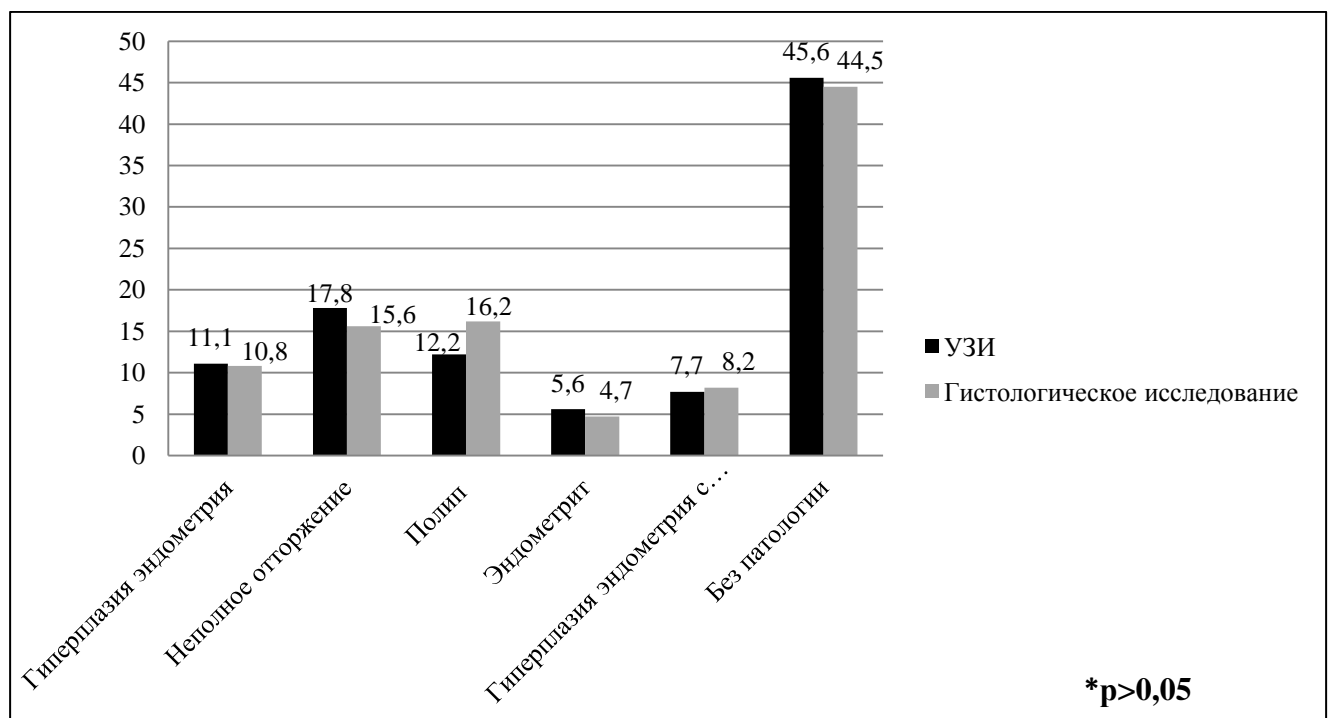


Рисунок 3- Патология эндометрия у бесплодных пациенток без ВИЧ по данным УЗИ и гистологического исследования (n=90, %)

В половине случаев патология не была выявлена ни по данным ультразвукового исследования, ни по данным гистологии.

Из патологических процессов чаще всего выявлялись гиперпластические изменения эндометрия - в 42,6% случаев по результату гистологии и в 41,1% случаев по результату ультразвукового исследования. Причем простая железистая гиперплазия, железистые полипы эндометрия и признаки неполного отторжения эндометрия выявлены примерно в равных долях.

Признаки хронического эндометрита по УЗИ имели 5,6% женщин группы сравнения, по гистологии эндометрит подтвержден в 4,7% случаев.

Сочетание гиперпластических и воспалительных изменений в эндометрии имели 7,7% женщин по результату ультразвукового исследования и 8,2% женщин по результату гистологического заключения.

По результату сопоставления гистологических заключений в группе исследования и в группе сравнения получены следующие данные (таблица 9).

Таблица 9- Патология эндометрия у пациенток сравниваемых групп

Патология:	Основная группа (n=63)		Контрольная группа (n=90)		Достоверность, p
	n	%	n	%	
Гиперплазия эндометрия	4	6,35±3,07	10	11,11±3,31	p>0,05
Неполное отторжение	2	3,17±2,21	16	17,78±4,03	p<0,05
Полип	15	23,81±5,37	11	12,22±3,45	p>0,05
Эндометрит	17	26,98±5,59	5	5,56±2,41	p<0,05
Сочетание гиперплазии и эндометрита	12	19,05±4,95	7	7,78±2,82	p<0,05
Норма	13	20,63±5,10	41	45,56±5,25	p<0,05

Так, у пациенток основной группы и контрольной группы с одинаковой частотой встречаются гиперпластические процессы эндометрия - очаговая простая железистая гиперплазия эндометрия с наличием крупных и кистозно расширенных желез, а также полипы эндометрия железистого строения с кистозной трансформацией желез. Вероятно, это связано с более высоким процентом перенесенных ранее воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с трубным генезом бесплодия - поскольку одной из причин развития гиперпластических процессов эндометрия является нарушение процессов пролиферации и секреции на фоне существующего воспалительного компонента [80, 89, 101].

Достоверно ниже процент выявления у женщин с ВИЧ-инфекцией признаков нарушения отторжения с обратным развитием эндометрия, но достоверно выше частота развития воспалительных процессов в эндометрии - в 27% (у 17 человек из 63) при гистологическом исследовании выявлены скопления нейтрофилов, лимфоидная инфильтрация вокруг желез и/или около кровеносных сосудов и очаговый фиброз стромы. Возможно это связано с непосредственным влиянием вируса иммунодефицита человека на клетки эндометрия, что нашло свое подтверждение в научных работах прошлого столетия, но не получило дальнейшего развития [78, 115].

Достоверно чаще у сероположительных по ВИЧ пациенток встречается сочетание гиперпластических и воспалительных компонентов в эндометрии. Полученные данные могут объяснить причину повышенной частоты потерь беременности у данной категории женщин [86, 95].

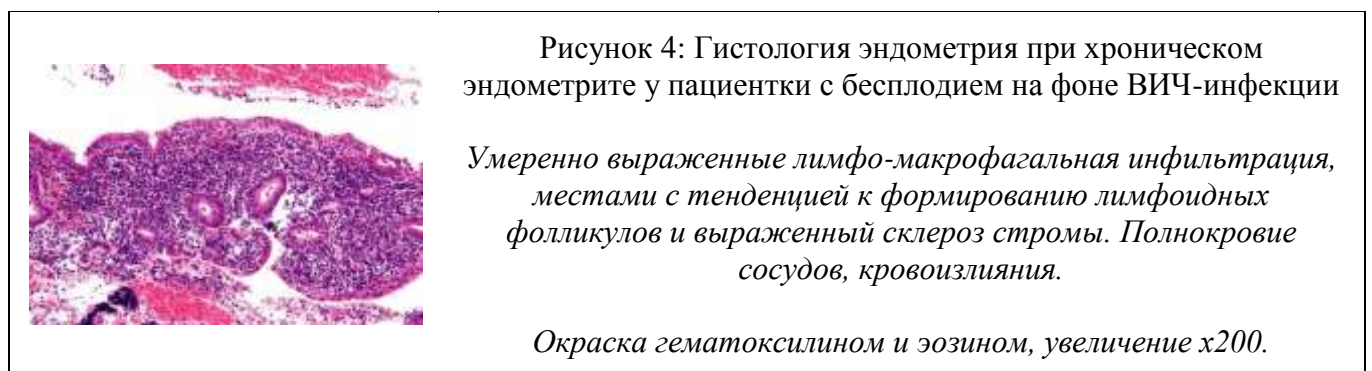
Нормальных результатов гистологических заключений получено достоверно больше в группе контроля.

По результату проведенного гистологического исследования эндометрия выявлено, что у ВИЧ-положительных пациенток чаще выявляются хронические воспалительные процессы в эндометрии, а также комбинация воспалительных и гиперпластических процессов в эндометрии. Причиной воспаления эндометрия у данной категории женщин может являться как следствие более частого

перенесения генитальных инфекций, так и специфическое действие самого вируса. В свою очередь воспаление дает субстрат для развития гиперпластических процессов в эндометрии. Полученные данные могут объяснить причину более низкой эффективности программ ВРТ и более высокий процент потери беременности у ВИЧ-положительных женщин.

На основании результатов гистологического исследования эндометрия пациентки основной группы были разделены на 4 подгруппы:

I подгруппа – пациентки с хроническим эндометритом (рисунок 4).



Гистологические признаки эндометрита были выявлены у 17 женщин. В данную подгруппу вошли женщины как с первичным, так и с вторичным бесплодием, различной продолжительности (от 2 до 7 лет). Стаж ВИЧ-инфекции у всех пациенток данной подгруппы не превышает 6 лет, стаж приема АРВТ составляет не менее 4 лет. 53% пациенток находятся на 3 стадии ВИЧ, 47% - на 4А стадии, в фазе ремиссии. Нужно отметить, что вирусная нагрузка в крови у пациенток данной подгруппы обнаруживалась в 94% случаев, что может являться причиной развития воспалительного процесса в эндометрии.

II подгруппа – пациентки с гиперпластическими процессами в эндометрии (рисунок 5)

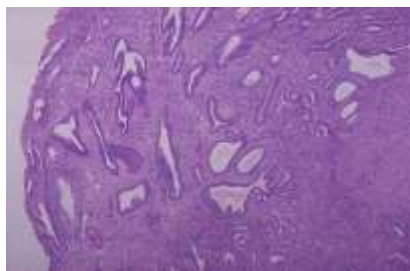


Рисунок 5: Гистология эндометрия при простой (типической) гиперплазии эндометрия у пациентки с ВИЧ-инфекцией и бесплодием

Увеличено количество желез эндометрия; железы имеют различную форму - пилообразные, штопорообразные, кистозно-расширенные. Эпителий желез цилиндрический, высокий, светлый.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200.

Во вторую подгруппу вошла 21 пациентка с выявленными в результате гистологического исследования гиперпластическими процессами: неполным отторжением, полипами, гиперплазией эндометрия. 71% пациенток находятся на 3 стадии заболевания, 29% - на 4А стадии, в фазе ремиссии. По результату исследования крови на ВИЧ вирусная нагрузка выявлена в 43% случаев. Стаж бесплодия в данной группе составил от 2 до 10 лет, а вот стаж ВИЧ инфекции - не менее 13 лет. Такая длительная персистенция вируса иммунодефицита человека в крови женщины, возможно, приводит к хронизации воспалительного процесса эндометрия, что приводит к развитию гиперпластических процессов в нем.

III подгруппа – женщины, у которых, по данным гистологического исследования, выявлено сочетание гиперпластического и воспалительного компонентов (рисунок 6)

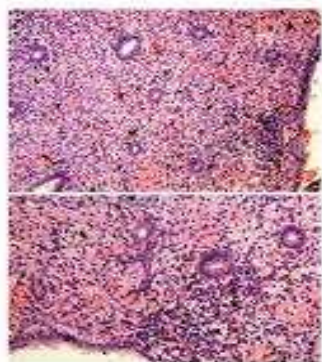


Рисунок 6: Гистология эндометрия при простой (типической) гиперплазии в сочетании с хроническим эндометритом у пациентки с бесплодием на фоне ВИЧ-инфекции

На фоне изменения количества и строения желез эндометрия имеются очаговые скопления лимфоцитов со склонностью к формированию фолликулоподобных структур.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200.

Данную подгруппу составили 12 пациенток, сочетающие в себе характеристики первых двух подгрупп. 50% пациенток находились на 3 стадии ВИЧ, 50% - на 4А стадии. Стаж бесплодия у пациенток данной подгруппы составил от 3 до 11 лет, а

стаж ВИЧ инфекции не превышал 5 лет. Все пациентки находились на АРВТ не более 3 лет. Развитие сочетанной патологии эндометрия у женщин данной подгруппы возможно связано с тем, что по данным акушерского анамнеза все они имели прерывание беременности.

IV подгруппа - женщины с нормальной гистологической картиной эндометрия (рисунок 7)



Рисунок 7. Гистология эндометрия у пациентки с бесплодием на фоне ВИЧ-инфекции: Эндометрий в стадии пролиферации.

Поверхность эндометрия покрыта эпителиальными клетками цилиндрического вида, железы слизистого слоя напоминают прямые трубочки, ядра клеток находятся у их основания, имеют овальную форму и интенсивную окраску. Клетки стромы веретенообразной формы с большими ядрами. Кровеносные артерии почти не извиты.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200.

Признаки патологии эндометрия отсутствовали у 13 исследуемых женщин с ВИЧ-инфекцией. Все пациентки данной подгруппы не имели ранее беременностей. Стаж ВИЧ-инфекции составил не более 4 лет, вирусная нагрузка присутствовала в крови только у 2 пациенток.

Морфологические особенности патологии эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием зависят не только от особенностей акушерско-гинекологического анамнеза (продолжительность бесплодия, прерывания и потери беременности в анамнезе), но и от особенностей инфекционного статуса - а именно от стажа ВИЧ-инфекции, уровня вирусной нагрузки в крови, продолжительности приема АРВТ (таблица 10).

Таблица 10- Зависимость состояния эндометрия от анамнеза пациенток с ВИЧ

параметры	1 п/группа (n=17)		2 п/группа (n=21)		3 п/группа (n=12)		4 п/группа (n=13)		Достоверность, р
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Бесплодие:									
-первичное	6	35,29 ±11.95	10	47,62 ±11.17	4	33,33 ±14.21	12	92,31 ±7.69	P ^{1,4} <0,05 P ^{2,4} <0,05 P ^{3,4} <0,05
-вторичное	11	64,71 ±11.95	11	52,38 ±11.17	8	66,67 ±14.21	1	7,69 ±7.69	P ^{1,4} <0,05 P ^{2,4} <0,05 P ^{3,4} <0,05
Стадия ВИЧ:									
- 3 стадия	9	52,94 ±12.48	15	71,43 ±10.10	6	50,00 ±15.08	7	53,85 ±14.39	P ^{1,4} >0,05 P ^{2,4} >0,05 P ^{3,4} >0,05
- 4А стадия	8	47,06 ±12.48	6	28,57 ±10.10	6	50,00 ±15.08	6	46,15±14.3 9	P ^{1,4} >0,05 P ^{2,4} >0,05 P ^{3,4} >0,05
Наличие вирусной нагрузки в крови	16	94,12 ±5.88	9	42,86±11 .07	7	58,33±14.8 6	2	15,38±10.4 2	P ^{1,4} <0,05 P ^{2,4} >0,05 P ^{3,4} <0,05

3.4. Состояние рецепторного аппарата эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием

Для уточнения характера влияния вируса иммунодефицита человека на рецепторный аппарат эндометрия была проведена иммуногистохимическая оценка чувствительности рецепторов эндометрия к стероидным гормонам и оценка пролиферативной активности клеток эндометрия у пациенток сравниваемых групп.

Результаты полученных данных представлены в следующих таблицах (табл 11, 12).

Как видно из таблицы 11, рецепция к эстрогенам в группах пациенток с бесплодием на фоне ВИЧ-инфекции с выявленным гистологически различными проявлениями патологии эндометрия: хроническим эндометритом (подгруппа 1), гиперпластическими процессами (подгруппа 2), сочетанной патологией (гиперпластические процессы в сочетании с воспалительными изменениями) не проявила существенных особенностей (таблица 11). Лишь у двух пациенток, сероположительных по ВИЧ, наблюдалось значительное снижение стероидной рецепции (рисунок 8).

Таблица 11- Оценка чувствительности рецепторов к стероидным гормонам (H-score) у пациенток обследуемых групп Me (25÷75)

Группы исследования	E2 (баллы)		P (баллы)	
	В строме	В железах	В строме	В железах
Подгруппа 1 (хронический эндометрит) n=17	250 (200÷295)	265 (205÷285)	30 (5÷55)*	40 (15÷90)*
Основная группа, подгруппа 2 (гиперпл. процессы) n=21	290 (280÷300)	274 (266÷300)	290 (280÷295)	290 (280÷295)
Основная группа, подгруппа 3 (воспалительные + гиперпластические изменения) n=12	257 (205÷264)	275 (205÷292)	295 (250÷300)	290 (250÷300)
Основная группа, подгруппа 4 (нормальная гистологическая картина) n=13	285 (280÷300)	295 (280÷300)	285 (280÷300)	290 (280÷300)
Контрольная группа сравнения, n=37	295 (280÷300)	300 (280÷300)	280 (260÷300)	279 (270÷300)
Примечание: * p<0,05				

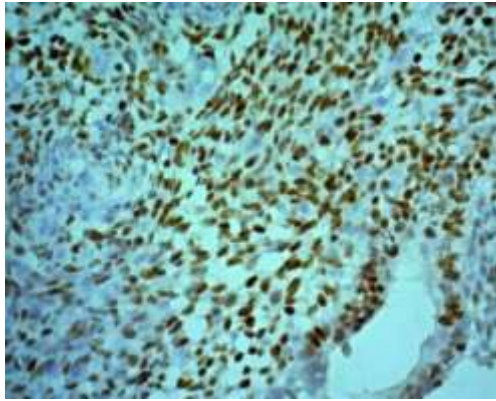


Рисунок 8: Экспрессия рецепторов к эстрогену – альфа (ER-α) при наличии хронического эндометрита у ВИЧ-инфицированной бесплодной пациентки

Экспрессия рецепторов к эстрогену резко выражена только в 10% клеток, умеренно выражена в 75% клеток, в 15% клеток выражено слабо. Окрашивание неравномерное, что говорит о слабой экспрессии к эстрогенам.

Иммуногистохимическое окрашивание антителом к рецептору эстрогена-альфа, увеличение x400.

Нужно отметить, что эти пациентки имели неудачные попытки ЭКО в анамнезе, возможно, обусловленные отсутствием имплантации эмбриона на фоне нарушения рецепторной экспрессии.

Таблица 12- Оценка пролиферативной активности в железах и строме эндометрия (H-score) у пациенток обследуемых групп Me (25÷75)

Группы исследования	Экспрессия Ki 67 (%) в строме	Экспрессия Ki 67 (%) в железах	Отношение экспрессии Ki- 67 в строме и железах эндометрия
Основная группа, подгруппа 1, n=17	30 (5÷55)*	40 (15÷90)*	0,75
Основная группа, подгруппа 2, n=21	15 (5÷45)*	55 (2÷90)	0,3
Основная группа, подгруппа 3, n=12	2,5 (2÷4)*	95 (60÷95)*	0,02
Основная группа, подгруппа 4 (нормальная гистологическая картина), n=13	45 (15÷90)	80 (15÷95)	0,56
Контрольная группа, n=37	79 (25÷95)	85 (25÷90)	0,92

Примечание: *разница между основной и контрольной группой статистически достоверна при $p < 0,05$

При оценке экспрессии рецепторов к прогестерону выявлено достоверное снижение в первой подгруппе – у пациенток с хроническим эндометритом, в остальных подгруппах основной группы экспрессия рецепторов к прогестерону сохранена.

Как видно из таблицы 12, пролиферативная активность эндометрия у ВИЧ-положительных пациенток первой подгруппы, с выявленным гистологически хроническим эндометритом, была значительно снижена, что говорит о возможном влиянии вируса на адекватное деление клеток эндометрия.

Группа пациенток, имеющих доказанные гистологически гиперпластические процессы в эндометрии (подгруппа 2), как было показано выше, не имела особенностей в состоянии стероидной рецепции эндометрия - как в строме, так и в клетках желез наблюдалась адекватная чувствительность рецепторов к стероидным гормонам. Однако, у пациенток с ВИЧ инфекцией выявлен дисбаланс в пролиферативной активности эндометрия, в первую очередь, в строме (рисунок 9).



Рисунок 9: Экспрессия Ki-67 при наличии гиперпластического процесса эндометрия у пациентки с бесплодием на фоне ВИЧ-инфекции.

Экспрессия Ki-67 резко выражена в ядрах эпителия (в железах) и слабо выражена – в части стромальных клеток.

Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к Ki-67, увеличение x120.

Это важно в свете современных представлений о том, что именно строма играет решающую роль в успешной имплантации эмбриона [57, 58, 71, 79].

Третья подгруппа, имевшая сочетание гиперпластических и воспалительных процессов в эндометрии, схожа по состоянию рецепции со второй подгруппой. В ней не выявлено особенностей в работе стероидных рецепторов. Но выявлено

значительное снижение пролиферативной активности в строме эндометрия у ВИЧ-положительных пациенток, с повышением её в эпителии желез (рисунок 10).



Нарушение пролиферативной активности клеток стромы, может отражать главное звено в патогенезе бесплодия у данной категории пациенток. Повышение при хроническом эндометрите экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в железах, является доказательством усиления процессов пролиферации клеток эндометрия и их апоптоза, особенно в поверхностных слоях, что способствует развитию гиперпластических процессов в эндометрии [20, 48].

Пациентки, имеющие нормальную гистологическую картину эндометрия, в обеих группах не имели нарушений в чувствительности рецепторов к половым стероидам в строме и в эпителии желез. Нарушений пролиферативной активности клеток эндометрия обнаружено не было.

Полученные данные показывают, что пациентки с ВИЧ-инфекцией и бесплодием в большинстве случаев не имеют изменений в стероидной рецепции эндометрия - как по отношению к чувствительности клеток к эстрогенам, так и по отношению чувствительности к прогестерону, за исключением группы пациенток с хроническим эндометритом, у которых выявлено снижение экспрессии рецепторов к прогестерону. Этот факт является дополнительным обоснованием назначения гестагеновой поддержки препаратом дигидрогестерон, у которого

средство к прогестероновым рецепторам в 1,5 раза выше, чем у эндогенного прогестерона [129].

Во всех подгруппах ВИЧ-положительных пациенток с бесплодием и выявленными при гистологическом исследовании патологическими изменениями эндометрия обнаружено достоверное снижение пролиферативной активности клеток стромы, что говорит о возможном влиянии вируса на адекватную пролиферацию эндометрия. Даже при нормальном состоянии эндометрия (по данным гистологического исследования) выявлена тенденция к снижению пролиферативной активности клеток стромы эндометрия. Однако, при исследовании пролиферативной активности в железах эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток с воспалительными изменениями эндометрия по данным гистологии выявлено умеренное снижение пролиферативной активности, а у пациенток с гиперпластическими процессами недостоверное снижение экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67. Возможно, именно это является причиной развития гиперпластических процессов в эндометрии. Наиболее выраженный дисбаланс в экспрессии маркера пролиферации в строме и железах выявлен у пациенток с сочетанием воспалительных и гиперпластических изменений на фоне ВИЧ-инфекции и бесплодия: выявлено значительное снижение экспрессии маркера пролиферативной активности в строме и умеренное повышение в железах.

При анализе соотношения экспрессии маркера пролиферации в строме и железах во всех подгруппах основной группы выявлено снижение этого отношения за счет превалирования экспрессии маркера пролиферации в эпителии желез. Наиболее выраженный дисбаланс этих показателей выявлен в группе ВИЧ-инфицированных бесплодных женщин с сочетанием воспалительных и гиперпластических изменений. Даже при нормальной картине состояния эндометрия при гистологическом исследовании выявлено снижение этого соотношения в 1,6 раза [20, 86].

3.5. Экспрессия лимфоцитов в эндометрии у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием

Параллельно с определением чувствительности к стероидным гормонам и оценкой пролиферативной активности было оценено наличие или отсутствие лимфоидного инфильтрата, при его наличии - проведено определение клеточного состава инфильтрата (таблица 13). Для определения специфических особенностей лимфоидного инфильтрата, связанных именно с инфицированием ВИЧ, контроль подбирался из образцов эндометрия пациенток с аналогичной патологией без ВИЧ-инфекции, поэтому в следующей таблице подгруппы разделены по патологии на ВИЧ+ (из числа пациенток основной группы) и ВИЧ- (из числа пациенток контрольной группы).

У пациенток первой подгруппы, имеющих ВИЧ-инфекцию, воспаление поддерживалось за счет лимфоидной инфильтрации в основном Т-хелперами (CD3). Активация экспрессии CD3 лимфоцитов в эндометрии обеспечивает иммуноцитотоксический эффект при воспалительном ответе, однако вследствие незавершенного характера иммунного ответа, зачастую принимает характер хронического воспаления - о чем собственно и говорит повышение уровня Т-хелперов в эндометрии пациенток первой подгруппы (рисунок 11) [24].

Во второй подгруппе пациенток, по результатам гистологии у которых выявлены гиперпластические процессы эндометрия, воспалительный инфильтрат обнаруживался только у сероположительных по ВИЧ пациенток. Инфильтрат состоял из повышенного количества Т-хелперов (CD3) и В-лимфоцитов (CD20), что является признаком хронического иммунного воспаления (рисунок 12). В небольшом количестве случаев выявлены признаки острого воспаления, о котором говорит инфильтрация плазмócитами и НК-клетками (CD79). В норме их количество увеличивается к концу менструального цикла [117]. Учитывая проведение забора эндометрия в первую фазу цикла, это можно интерпретировать как признак обострения хронического воспаления. У серонегативных по ВИЧ пациенток второй подгруппы изменений обнаружено не было.

Таблица 13- Определение клеточного состава инфильтрата эндометрия у бесплодных пациенток с ВИЧ, Me (25÷75)

Подгруппы, верифицированные по патологии эндометрия, выявленной при гистологическом исследовании		СД3, абс. кол-во	СД20, абс. кол-во	СД79, абс. кол-во
1 подгруппа	ВИЧ+, n=17	41,5 (15÷45)	2 (0÷4)	1,5 (0÷4)
	ВИЧ-, n=5	12 (8÷15)	2 (0÷4)	0
	P, достоверность отличий	p<0,05	p>0,05	p>0,05
2 подгруппа	ВИЧ+, n=21	66 (5÷72)	18,6 (3÷22)	3,0 (0÷4)
	ВИЧ-, n=37	5 (0÷10)	1,5 (0÷3)	0
	P, достоверность отличий	p<0,05	p<0,05	p<0,05
3 подгруппа	ВИЧ+, n=12	150 (18÷150)	11,0 (4÷22)	4,0 (0÷4)
	ВИЧ-, n=7	9 (0÷13)	2 (0÷4)	0
	P, достоверность отличий	p<0,05	p<0,05	p<0,05
4 подгруппа	ВИЧ+, n=13	31 (14÷48)	0	0
	ВИЧ-, n=41	6 (1÷14)	0	0
	P, достоверность отличий	p<0,05	p>0,05	p>0,05

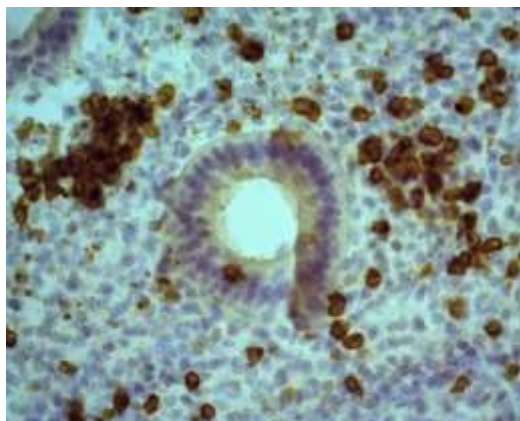


Рисунок 11: Экспрессия лимфоцитов с рецепторами CD3 при наличии хронического эндометрита у ВИЧ-инфицированной пациентки с бесплодием
Повышенное количество Т-хелперов в строме эндометрия, вокруг желез лимфоциты образуют фолликулоподобные структуры.
Иммуногистохимическое окрашивание антителами к антигенам лимфоцитов CD3, увеличение x400.

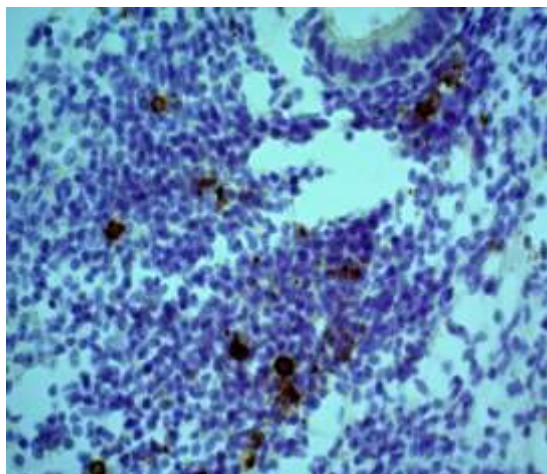


Рисунок 12: Экспрессия лимфоцитов с рецепторами CD20 при наличии гиперпластических процессов эндометрия у ВИЧ-инфицированной пациентки с бесплодием
Повышенное количество в В-лимфоцитов, расположенных диффузно в строме и скопления в железах эндометрия; местами формируют фолликулоподобные структуры.
Иммуногистохимическое окрашивание антителами к антигенам лимфоцитов CD20, увеличение x400.

По результату оценки состава клеточного инфильтрата эндометрия пациенток третьей подгруппы (по результату гистологии сочетание воспалительного и гиперпластического процессов в эндометрии) получены сходные со второй подгруппой результаты, только с более сильной выраженностью воспалительного компонента в эндометрии ВИЧ-положительных пациенток за счет повышенной экспрессии CD79 лимфоцитов и повышения уровня Т-хелперов (CD3) (рисунок 13). Такая активация воспалительного процесса может являться в данной группе пациенток причиной неполного отторжения и обратного развития эндометрия, что, в свою очередь, является

субстратом для развития гиперпластических процессов эндометрия [67]. У ВИЧ-отрицательных пациенток данной подгруппы изменений не обнаружено.

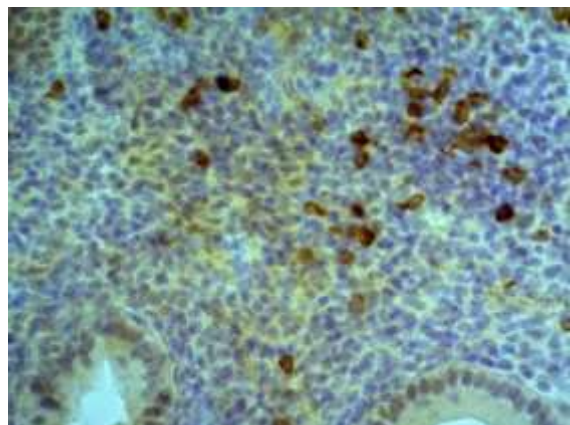


Рисунок 13: Экспрессия лимфоцитов с рецепторами CD79 при гиперпластическом процессе эндометрия и хронической эндометрите у ВИЧ-инфицированной пациентки с бесплодием

Скопление плазмоцитов и натуральных киллеров, которые образуют фолликулоподобные структуры. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к антигенам лимфоцитов CD79, увеличение x400.

У пациенток четвертой подгруппы - не имеющих патологии эндометрия по результатам гистологии - лимфоидный инфильтрат обнаружен только у сероположительных по ВИЧ пациенток. Инфильтрат состоял только из Т-хелперов (CD3), уровень экспрессии минимальный. Полученный результат говорит о низкой степени хронического воспаления эндометрия у данной группы пациенток.

Детальное изучение состава клеточного инфильтрата эндометрия дает информацию о том, что признаки хронического воспаления разной степени активности присутствуют в слизистой оболочке ВИЧ-инфицированных пациенток даже при отсутствии воспалительной патологии по результату гистологического заключения. Существующее воспаление может нарушать процесс имплантации эмбриона в эндометрии, который является ключевым для наступления как спонтанной беременности, так и в программе ВРТ. Поэтому прегравидарная подготовка пациенток с ВИЧ не должна ограничиваться проведением только морфологической оценки эндометрия, а должна включать в себя иммуногистохимическую оценку клеток эндометрия с последующей коррекцией выявленных изменений.

3.6. Роль репликации вируса иммунодефицита человека в эндометрии пациенток в формировании патологии эндометрия и бесплодии

Наряду с клиническим, гинекологическим осмотром, УЗИ органов малого таза полостным датчиком в первую фазу менструального цикла (5-14 день менструального цикла), гистероскопическим и обзорным гистологическим исследованием эндометрия, 20 пациенткам проведено определение РНК ВИЧ в сыворотке крови и ткани эндометрия методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени».

Всего проанализировано 20 образцов эндометрия, из них 12 - параллельно с образцами венозной крови забранной в день забора эндометрия. Нужно отметить, что все исследуемые находились на АРВТ, по последним исследованиям крови (не позднее 6 месяцев до дня забора эндометрия) вирусная нагрузка была неопределяемая у 15 из 20 женщин.

По результату ПЦР исследования ВИЧ был обнаружен в 13 образцах эндометрия (65%), при этом у 11 (85%) из них в крови вирус обнаружен не был (у 8 пациенток по результату ранее проведенного исследования крови, у 3 (пациенток по результату параллельного исследования парных сывороток).

При сопоставлении полученных результатов ПЦР исследования эндометрия с результатом гистологического исследования выявлены следующие закономерности.

В 8 образцах эндометрия, имеющих по результату гистологии признаки гиперпластических процессов, в 62,5% (5 образцов) обнаружен вирус иммунодефицита человека. В 37,5% (3 образцах) - вирус отсутствовал.

По результату исследования 6 образцов эндометрия, с выявленными признаками воспаления, персистенция вируса обнаружена в 33,3% (2 образца), тогда как остальные образцы с подтвержденным гистологически эндометритом были свободны от вируса.

3 образца эндометрия были исследованы от женщин, по результату гистологии у которых выявлено сочетание гиперпластического компонента с

воспалительным и 3 образца от пациенток с нормальной гистологической картиной. Представляют интерес полученные аналогичные результаты - в 66,7% (2-х образцах из 3) выявлен вирус иммунодефицита человека, при отсутствии его персистенции в крови как при нормальных результатах гистологии, так и при сочетании гиперплазии и воспаления.

По результатам ПЦР-исследования на присутствие РНК ВИЧ была подтверждена возможность репликации вирусов в ткани эндометрия в 65% случаях. При этом, результаты исследования парных биологических образцов (сыворотки и тканей эндометрия) от женщин, инфицированных ВИЧ, показали, что отрицательный результат ПЦР на вирусную нагрузку в сыворотке крови не является гарантией отсутствия репликации вируса в ткани эндометрия. Так, при исследовании образцов парных сывороток ВИЧ инфицированных пациенток, забранных в один день, в 23% случаев была обнаружена детектируемая вирусная нагрузка в эндометрии при отсутствии РНК вирусов в крови.

При оценке акушерско-гинекологического и инфекционного статусов женщин, с выявленным вирусом иммунодефицита человека в эндометрии, выявлено, что только в этой группе пациенток встречалось инфицирование хламидиозом в анамнезе - в 27,3% случаев (у 3 женщин из 11), но статистически эти различия не значимы. Частота первичного и вторичного бесплодия у женщин сравниваемых групп находится в одинаковом соотношении - у большинства пациенток ранее были беременности.

Достоверно чаще у пациенток с выявленной РНК ВИЧ в эндометрии обнаруживается вирусная нагрузка в сыворотке крови, что говорит об активности процесса репликации вируса в организме инфицированной женщины. При этом различий в уровне CD4-клеток не выявлено. Кроме того, у большинства пациенток, в эндометрии которых выявлена РНК ВИЧ, иммунный статус соответствовал статусу здорового человека (в 1 мл крови определялось более 600 клеток CD4).

Результаты гистологического исследования эндометрия не имели различий как при наличии, так и при отсутствии детекции вируса в эндометрии пациенток -

Таблица 14- Особенности акушерско-гинекологического и инфекционного статусов ВИЧ-инфицированных женщин с наличием и отсутствием вирусной нагрузки в эндометрии

Признак	Выявленная РНК ВИЧ в эндометрии (n=13)		Отсутствие ВИЧ в эндометрии (n=7)		Достоверность, p
	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6
Хламидиоз в анамнезе	3	23,08±12,16	0	0,00±0,00	p>0,05
Бесплодие:					
-первичное	6	46,15±14,39	2	28,57±18,44	p>0,05
-вторичное	7	53,85±14,39	5	71,43±18,44	p>0,05
Стадия ВИЧ:					
-3 ст.	5	38,46±14,04	3	42,86±20,2	p>0,05
-4А ст.	8	61,54±14,04	4	57,14±20,2	p>0,05
Вирусная нагрузка (в крови):					
-0 коп/мл	3	23,08±12,16	5	71,43±18,44	p<0,05
-определяемая	10	76,92±12,16	2	28,57±18,44	p<0,05
Уровень СД4:					
-менее 350 кл/мл	2	15,38±10,42	1	14,29±14,29	p>0,05
-351-600 кл/мл	3	23,08±12,16	4	57,14±20,20	p>0,05
-более 600 кл/мл	8	61,54±14,04	2	28,57±18,44	p>0,05
Результат гистологии:					
-без патологии	6	46,15±14,39	3	42,86±20,20	p>0,05
-гиперпластические процессы	2	15,38±10,42	2	28,57±18,44	p>0,05
-эндометрит	1	7,69±7,69	1	14,29±14,29	p>0,05

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6
-сочетание	2	15,38±10,42	1	14,29±14,29	p>0,05
ИГХ:					
-нарушение экспрессии E2, P	2	15,38±10,42	0	0,00±0,00	p>0,05
-признаки эндометрита	11	84,62±10,42	2	28,57±18,44	p<0,05
Качество эмбрионов:					
-бластоциста	9	69,23±13,32	5	71,43±18,44	p>0,05
-6В/8В	3	23,08±12,16	2	28,57±18,44	p>0,05
Беременность:	4	30,77±13,32	3	42,86±20,20	p>0,05

в большинстве случаев патология эндометрия не была выявлена. Но иммуногистохимическая оценка эндометрия дала иные результаты - нарушения экспрессии к половым стероидам выявлено не было у всех пациенток, при этом у 85% женщин с выявленной репликацией ВИЧ в эндометрии обнаружены признаки хронического эндометрита. Данный факт может являться результатом специфического влияния вируса на слизистую оболочку матки.

Достоверных различий в качестве получаемых эмбрионов в программе ЭКО получено не было. Тем не менее процент успешных программ ВРТ был выше в группе женщин с нулевой вирусной нагрузкой в эндометрии, но эти различия не имеют статистической значимости (таблица 14).

Выявленная возможность вирусной репликации в эндометрии может вызывать активное воспаление в слизистой оболочке матки, неподдающееся стандартным схемам антибактериальной терапии, с одной стороны; и склонность к пролиферативным процессам в эндометрии – с другой стороны. Наличие воспалительных процессов в эндометрии у пациенток с ВИЧ, очевидно, объясняется возможностью репликации самого вируса в слизистой оболочке матки.

Персистенция вируса в эндометрии, очевидно, способствует развитию патологии слизистой оболочки матки, которая может являться причиной бесплодия у данной категории женщин. А низкое качество эндометрия при ВИЧ предопределяет проблемы на этапе имплантации эмбриона и низкую эффективность программ ВРТ, а также повышает процент потерь беременностей в малом сроке.

Учитывая полученные данные, можно сделать заключение о том, что эндометрий является органом-мишенью для токсического воздействия ВИЧ с последующей стимуляцией воспалительных процессов или/и «резервуаром» для вирусной репликации. При этом, выявление вируса в ткани эндометрия при отсутствии его детекции в крови, свидетельствует о том, что данный факт связан не с контаминацией вируса из крови, а – с его внутритканевой репликацией.

3.7. Оптимизация алгоритма подготовки к ВРТ у бесплодных пациенток с ВИЧ-инфекцией и оценка его эффективности

Низкая эффективность программ ЭКО у ВИЧ-позитивных женщин, при отсутствии достоверных различий между качеством ооцитов и эмбрионов у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов, может свидетельствовать о нарушении имплантации эмбрионов на фоне структурных изменений эндометрия при стертой клинической картине.

Для обоснования алгоритма подготовки к проведению ВРТ основная группа (97 пациенток) была рандомизирована на 2 подгруппы методом конвертов - пациенткам первой подгруппы (63 пациентки) за 1-2 цикла до ЭКО проведена лечебно-диагностическая гистероскопия с мануальной вакуумной аспирацией эндометрия, пациентки второй подгруппы (34 пациентки) вступали в протокол ЭКО без предварительного исследования полости матки и эндометрия, то есть лечебно-диагностическая гистероскопия предварительно не проводилась.

При сравнении данных анамнеза первой и второй подгрупп достоверных различий получено не было (таблица 15).

Таблица 15- Особенности анамнеза ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием, обратившихся для проведения ВРТ по результатам рандомизации

Данные анамнеза	первая подгруппа (N=63)		вторая подгруппа (N=34)		достоверность, p
	n	%	n	%	
Средний возраст	63	31,4±3,37	34	32,1±3,42	p>0,05
Бесплодие более 5 лет	48	76,19±5,37	39	76,47±7,27	p>0,05
Первичное бесплодие	17	26,98±5,59	9	26,47±7,57	p>0,05
Вторичное бесплодие	46	73,02±5,59	20	58,82±8,44	p>0,05
Самостоятельные роды в анамнезе	3	4,76±2,68	3	8,82±4,86	p>0,05
Аборты в анамнезе	21	33,33±5,94	11	32,35±8,02	p>0,05
Внематочные беременности в анамнезе	8	12,70±4,19	4	11,76±5,53	p>0,05
Выкидыши в анамнезе	4	6,35±3,07	3	8,82±4,86	p>0,05

Средний возраст пациенток обеих подгрупп не превышал 33 лет (31,4 в первой подгруппе и 32,1 во второй подгруппе). У большей части пациенток обеих подгрупп ранее были беременности, но родами закончились только 6 из них - 3 родов (4,76%) у пациенток первой подгруппы и 3 родов (8,82%) у пациенток второй подгруппы. Прерыванием закончились 33% беременностей у женщин первой подгруппы и 32% у женщин второй подгруппы; у 12% женщин, как первой, так и второй подгруппы имела место эктопическая беременность, потери беременности в сроках выкидыша произошли у 6,4% пациенток первой подгруппы и 8,8% пациенток второй подгруппы.

По результату УЗ-исследования эндометрия у пациенток обеих подгрупп достоверных различий получено не было (таблица 16).

Таблица 16- Результаты УЗ-исследования эндометрия пациенток с ВИЧ-инфекцией

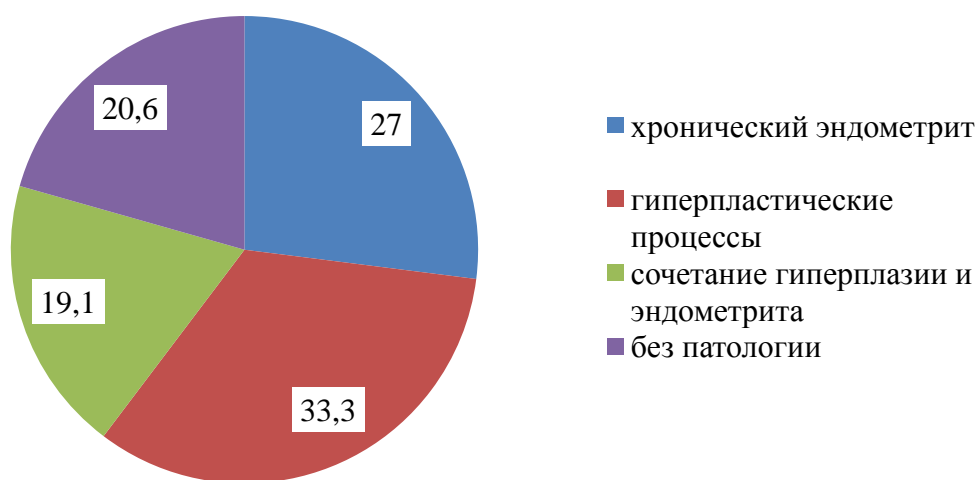
Данные УЗИ	первая подгруппа (N=63)		вторая подгруппа (N=34)		p
	n	%	n	%	
Патологии не выявлено	34	53,97±6,28	16	47,06±8,56	p>0,05
Признаки эндометрита	8	12,70±4,19	4	11,76±5,53	p>0,05
Неполное отторжение эндометрия	2	3,17±2,21	2	5,88±4,04	p>0,05
Гиперплазия эндометрия	4	6,35±3,07	3	8,82±4,86	p>0,05
Полип эндометрия	15	23,81±5,37	7	20,59±6,93	p>0,05

Патология отсутствовала у 54% пациенток первой подгруппы и у 47% пациенток второй подгруппы. По данным УЗИ-исследования, в структуре патологии чаще всего выявлялись полипы эндометрия - в 24% случаев у пациенток первой и у 21% пациенток второй подгруппы. Признаки эндометрита (неоднородная структура и асимметрия толщины стенок эндометрия; неоднородная структура субэндометриального слоя; гиперэхогенные включения с акустическим феноменом, характерным для пузырьков газа; расширение полости матки за счет жидкостного содержимого) были выявлены по УЗИ у 12% пациенток обеих подгрупп. В 3% и 6% случаев выявлено нарушение отторжения эндометрия с менструацией, признаки гиперплазии эндометрия обнаружены у 6% пациенток первой подгруппы и у 9% пациенток второй подгруппы.

Проведение лечебно-диагностической гистероскопии на этапе прегравидарной подготовки позволило выявить недиагностированную по УЗИ патологию эндометрия, уточнить её характер и провести адекватное лечение. В результате проведенного гистологического исследования эндометрия у пациенток

основной группы патология была выявлена у 79,4% пациенток, что в 1,7 раз чаще, чем по данным УЗИ, согласно результатам которого патология эндометрия выявлялась в 46% случаев. Спектр подтвержденной гистологически патологии эндометрия отражен на рисунке 14.

Рисунок 14- Структура патологии эндометрия у бесплодных пациенток с ВИЧ по данным гистологического исследования (%)



По структуре патологии эндометрия у женщин первой подгруппы в 27% выявлены признаки хронического воспаления эндометрия - из них в 87% случаев имелись все гистологические критерии эндометрита (обнаружены инфильтраты лимфоидных клеток, скопления плазматических клеток, склеротические изменения стенок спиральных артерий), в 13% случаев картина была "неполной" - признаки эндометрита выявлены не в полном объеме. В 33,3% случаев выявлены гиперпластические процессы эндометрия, а в 19,1% случаев - сочетание обоих патологических процессов. Только 20,6% пациенток не имели патологии эндометрия по данным гистологических заключений.

В зависимости от полученного результата гистологии, женщинам назначалась соответствующая коррекция патологии эндометрия. Всем

пациенткам после проведенной гистероскопии (до результата гистологии) назначался дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день с 14 по 25 день цикла.

При получении гистологического заключения о наличии признаков воспаления в ткани эндометрия добавлялась противовоспалительная терапия, в случае выделения патогенной и условно-патогенной микрофлоры из отделяемого цервикального канала – антибактериальная терапия, подобранная с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. Наиболее часто использовалась комбинация препаратов широкого спектра действия (доксциклин 0,1мг по 1 таблетке 2 раза в день и метронидазол 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 дней). Однако, по данным нашего исследования, выделение условно-патогенной флоры зарегистрировано в 17,5% в основной и 17,8 % в контрольной группе. Оценка биоценоза путем проведения ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор-16) показала, что у 43% в основной группе и 51% в контрольной группе выявлен абсолютный нормоценоз, в 19,6% в основной группе и 24,4% в контрольной группе выявлен относительный нормоценоз. Антибактериальная терапия назначалась 12,7 % пациенток в основной и 12,1% пациенток контрольной группы. Физиотерапевтическое лечение данной группе пациенток не проводилось.

Выявление в результате гистологического исследования гиперпластического процесса в эндометрии дополнительных назначений не требовало - пациентка продолжала прием дидрогестерона по схеме в каждом цикле до программы ЭКО.

Всем пациентам согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" с этапа прегравидарной подготовки назначалась антиретровирусная терапия. Одним из критериев начала программы ЭКО у ВИЧ-инфицированной женщины, согласно приказу, является неопределяемая вирусная нагрузка в крови (менее 100 копий ВИЧ в 1 мл крови) [22].

По данным вирусологического исследования эндометрия и крови 20 пациенток, ВИЧ в тканях эндометрия выявлен в 65% случаев, причем у 23% женщин - при неопределяемой вирусной нагрузке в крови. Учитывая доказанную возможность репликации ВИЧ в эндометрии с развитием признаков хронического эндометрита, проведение ВРТ рекомендовано не позднее второго цикла после лечебно-диагностической гистероскопии с мануальной вакуумной аспирацией и последующего лечения. Это обусловлено необходимостью снижения вероятности повторного "обсеменения" эндометрия вирусом, поскольку жизненный цикл продуктивно инфицированной клетки составляет 22 дня, а инкубационный период ВИЧ составляет 2-3 месяца [4].

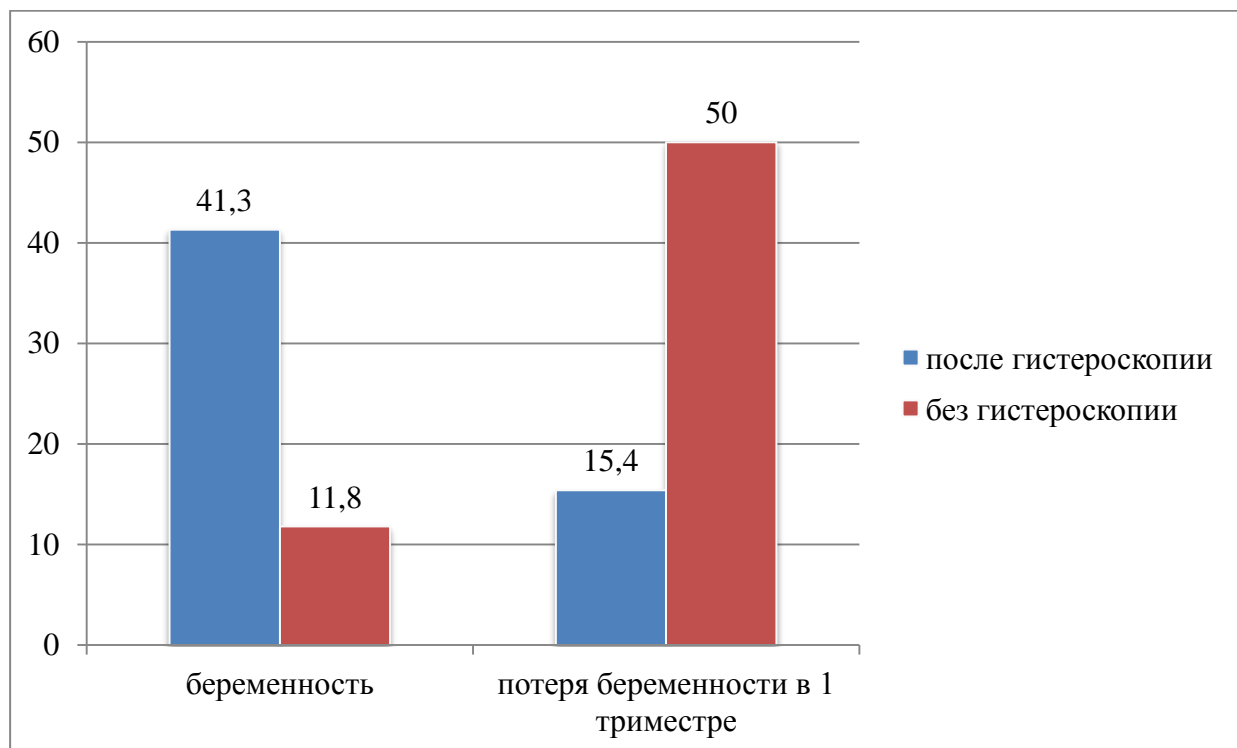
Рисунок 15- Алгоритм подготовки ВИЧ-инфицированных пациенток к ЭКО.



После проведенной гистероскопии и лечения пациентки включались в программу ЭКО. У 88% пациенток основной группы и 82% контрольной группы проведен короткий протокол с антагонистами, остальным пациенткам проведен длинный протокол с агонистами (12% пациенток основной и 18% пациенток контрольной групп). В результате программы ЭКО у пациенток основной группы беременность наступила в 40,7% случаев, тогда как в контрольной группе этот

показатель не превысил 14,2% ($p < 0,05$). Достоверно отличается процент потери беременности в первом триместре - он оказался значительно ниже у женщин, которым была проведена гистероскопия - 13% (против 50% в контрольной группе) ($p < 0,05$) (рисунок 16). Возможно улучшение репродуктивных исходов в циклах после предварительного проведения ЛДГ связано не только с индукцией децидуализации эндометрия, увеличением секреции цитокинов, интерлейкинов, макрофагов, необходимых для имплантации [2], но и с удалением при мануальной вакуумной аспирации эндометрия патологического очага скопления ВИЧ.

Рисунок 16- Репродуктивные результаты ВРТ у женщин первой и второй подгрупп основной группы (%) ($p < 0,05$)



При анализе репродуктивных результатов установлено, что из пациенток первой подгруппы основной группы, проведенных по разработанному алгоритму, в результате ЭКО получили беременность 26 человек из 63-х, что составило 41,3% (см. рисунок 16). При этом у женщин из второй подгруппы беременность в результате ВРТ наступила всего у четырех из 34-х, что составило 11,8%. Данные репродуктивные результаты статистически достоверны, критерий Хи-квадрат

составляет 8,999 ($p < 0,01$), точный критерий Фишера (двусторонний) 0,00273, $p < 0,05$. Таким образом, наблюдается средней силы связь между примененными технологиями и наступлением беременности у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на фоне ВИЧ-инфекции: коэффициент сопряженности Пирсона 0,412.

Ретроспективно, зная результаты эффективности применения ВРТ в обеих подгруппах основной группы можно оценить отношение шансов (OR) наступления беременности. Установлено, что OR составляет 5,27 при 95% ДИ 1,66-16,77, что является значимым репродуктивным результатом.

По частоте невынашивания в первом триместре отношение шансов оценить невозможно в связи с малым числом беременностей у женщин второй подгруппы основной группы.

В результате проведенных за время исследования программ ЭКО у женщин основной группы на сегодняшний день 10 беременностей закончились оперативными срочными родами, всем детям проведена послеродовая профилактика передачи ВИЧ от матери (зидовудином с первых 8-12 часов жизни в течение 4 недель), 3 детям уже исполнилось 18 месяцев, все дети имеют отрицательный ВИЧ-статус. В одном случае произошел поздний выкидыш вследствие отслойки плаценты. Одна беременность (моноамниотическая монохориальная двойня) закончилась преждевременными оперативными родами в 30 недель, дети имеют отрицательный ВИЧ-статус. 2 женщины продолжают вынашивать беременность (6,7%). О течении и исходах беременности у 10 женщин достоверных сведений не имеется, т.к. они проживают на других территориях и в других государствах (Казахстан, Киргизия).

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. «Патология эндометрия у женщин с хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией как причина неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения». Журнал сайта Scopus: Gynecology Endocrinology, импакт фактор 1,33.

2. «Особенности соматического, акушерско-гинекологического анамнеза у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием, обратившихся для проведения ВРТ». Журнал "Проблемы репродукции", 2016;22(5): 70-75

3. «Оптимизация подготовки эндометрия перед программами вспомогательных репродуктивных технологий у ВИЧ-инфицированных женщин с трубно-перитонеальным бесплодием». Журнал «Акушерство и гинекология», 2017 (принята в печать)

4. «Влияние ВИЧ-инфекции на развитие болезни эндометрия у женщин, планирующих экстракорпоральное оплодотворение». Материалы общероссийской конференции с международным участием "Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству". 9-11.12.14. г. Санкт-Петербург. Стр.82-83. (тезисы)

5. «Подготовка эндометрия к проведению программ экстракорпорального оплодотворения у ВИЧ-инфицированных женщин». «Журнал Акушерства и женских болезней» том LXIV 2015г., Стр. 62-63

6. «Бесплодие на фоне ВИЧ инфекции: особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток». Сборник тезисов на 7-ой конференции с международным участием «Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы», Екатеринбург, 14-15.10.2017.

7. «Маточный фактор бесплодия у ВИЧ-инфицированных женщин». Сборник тезисов на 11-ый международный конгресс по репродуктивной медицине, Москва, 17-20.01.2017.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения РФ, бесплодные браки составляют 17% от всех брачных пар. В России около 6 млн. супружеских пар бесплодны, из них 3 млн. нуждаются в проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [17, 40]. Эффективность экстракорпорального оплодотворения по различным данным на сегодня варьирует от 30 до 45%.

Среди ВИЧ-инфицированных пар 60% не могут иметь беременность самостоятельно, поэтому также нуждаются в проведении программ ВРТ [123]. В России нормативные документы о порядке применения ЭКО у ВИЧ-инфицированных пациентов появились только в середине 2012 года, но эффективность ЭКО у данной категории пациентов не превышает 25% [126].

Среди факторов бесплодия у пациентов с ВИЧ, лидирующим является трубно-перитонеальный, который, по данным разных авторов имеет место в 27-56% случаев. Причиной нарушения проходимости маточных труб может являться сам вирус, который, по мнению некоторых авторов, способствует развитию воспалительных заболеваний органов малого таза [45]. Не исключено, что возникновению воспаления способствуют передаваемые половым путем инфекции, выявляющиеся у данной категории женщин чаще, чем в популяции неинфицированных ВИЧ пациенток [43, 83]. Частота эндокринного бесплодия среди ВИЧ-инфицированных пациенток по разным данным составляет от 15 до 31% [68, 84].

Некоторые авторы объясняют снижение фертильности у ВИЧ-инфицированных женщин преждевременным снижением или истощением овариального резерва, особенно, среди женщин с низким уровнем CD4 лимфоцитов, сопутствующими вирусными гепатитами [110, 111]. Выявлено, что молодые ВИЧ-инфицированные пациентки имеют склонность к образованию персистирующих функциональных кист яичников, что свидетельствует о нарушении процесса овуляции [6, 148].

По литературным данным выявлено отсутствие достоверных различий в количестве и качестве получаемых эмбрионов у серопозитивных к ВИЧ и серонегативных пар. Однако, процент клинических беременностей по данным исследований достоверно ниже у серопозитивных женщин [42, 96]. В проведенном Mugo N.R. (2011) исследовании у 49% исследуемых женщин с ВИЧ-инфекцией по результату гистологического исследования был выявлен хронический эндометрит при отсутствии яркой клинической картины заболевания [101].

Низкая эффективность программ ЭКО у ВИЧ-позитивных пациентов, при отсутствии достоверных различий между качеством ооцитов и эмбрионов у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных лиц, может свидетельствовать о нарушении имплантации эмбрионов на фоне структурных изменений эндометрия при стертой клинической картине.

Поэтому целью работы стало повышение эффективности программ ВРТ у ВИЧ-положительных пациенток на основе оптимизации диагностики патологии эндометрия и её коррекции в период прегравидарной подготовки.

Для выполнения поставленной цели проведено изучение анамнеза 187 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, обратившихся для проведения программы экстракорпорального оплодотворения в АО "Центр семейной медицины" и ФГБУ НИИ ОММ в период с 2013 по 2016 годы. Все пациентки были разделены на основную и контрольную группы.

Основную группу составили 97 пациенток с ВИЧ инфекцией, 63 из них перед программой ЭКО была проведена лечебно-диагностическая гистероскопия с мануальной вакуумной аспирацией эндометрия, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия - эти пациентки составили первую подгруппу; 34 пациенткам с ВИЧ инфекцией гистероскопия не проводилась - пациентки составили вторую подгруппу. Рандомизация проведена методом конвертов. 20 пациенткам первой подгруппы проведено ПЦР исследование образцов крови и эндометрия на наличие РНК ВИЧ.

Контрольную группу составили 90 бесплодных пациенток без ВИЧ-инфекции. Всем им перед ЭКО была проведена лечебно-диагностическая гистероскопия с мануальной вакуумной аспирацией эндометрия, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия.

Отбор пациенток для исследования осуществлялся согласно критериям включения и исключения.

Далее пациенткам обеих групп проводилась программа ЭКО и оценивалась ее эффективность по наступлению беременности и по проценту невынашивания в первом триместре. Оценивались отдаленные результаты по показателю take-home baby и по инфицированию детей.

Разрешение поставленных в работе задач осуществлялось с помощью комплекса современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, подробно описанных во второй главе диссертации.

При изучении анамнеза исследуемых женщин были выявлены следующие особенности.

Социальный статус ВИЧ-инфицированных пациенток, обращающихся в клиники ВРТ, находится на высоком уровне и достоверно не отличается от женщин без ВИЧ-инфекции. В 40 % это жительницы города, высшее образование имеют 44 (45,4%) женщины в основной группе и 48 (53,3%) в контрольной группе. Большая часть пациенток обеих групп состоят в постоянных отношениях - 54 женщины (55,7%) основной группы и 57 женщин (63%) контрольной группы. Единственным достоверным отличием является более частое употребление наркотиков в анамнезе женщинами основной группы (28 женщин - 29% против 1 женщины контрольной группы - 1%).

Соматические проблемы у сероположительных по ВИЧ женщин чаще связаны с заболеваниями органов ЖКТ - в данной группе пациенток чаще выявлялся хронический вирусный гепатит С, а также хронические неспецифические воспалительные заболевания желчного пузыря, желудка и/или кишечника в виде гастрита, колита, холецистита, что может быть связано как с действием самого вируса или является побочным действием приема ВААРТ. Эти

данные подтверждают Sarfo F.S. (2015), Sarsekeyeva N. (2015), которые связывают повышенный процент гастроэнтерологических проблем с возможностью персистенции вируса в слизистой оболочке органов ЖКТ [124, 125]. Имеет место повышенная частота встречаемости заболеваний щитовидной железы у ВИЧ-инфицированных пациенток, что также находит подтверждение в зарубежных исследованиях [133]. В результате проведенного исследования выявлено, что причиной возникновения соматических проблем у бесплодных женщин репродуктивного возраста может являться токсическое действие ВААРТ, поскольку в большинстве случаев патология возникала у пациенток длительно (более 5 лет) принимавших антиретровирусные препараты.

Среди особенностей акушерско-гинекологического статуса у ВИЧ-инфицированных женщин обращает на себя внимание повышенная частота прерывания беременности в первом триместре: более чем в 2 раза выше процент медицинских абортов и самопроизвольных выкидышей в анамнезе. У данной категории женщин в анамнезе чаще выявлялись ИППП, а также более частое развитием патологии шейки матки. В свою очередь, выявленные акушерские и гинекологические особенности объясняют повышенную частоту развития трубного фактора бесплодия у женщин данной группы.

Учитывая выявленные особенности социального, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, у бесплодных пациенток с ВИЧ инфекцией, можно предполагать как прямое воздействие вируса на яичниковую ткань и эндометрий, влияние других персистирующих инфектов на фоне иммунодефицита и токсическое влияние антиретровирусной терапии на органы репродуктивной системы, желудочно-кишечный тракт и щитовидную железу.

В связи с этим была проведена оценка особенностей микробиоценоза половых путей бесплодных пациенток с ВИЧ-инфекцией. Для выполнения данной задачи всем пациенткам проведена количественная оценка урогенитального микробиоценоза методом "Фемофлор". В результате проведенной оценки выявлено, что у пациенток с трубным генезом бесплодия не наблюдается критического нарушения микрофлоры - чаще состояние микробиоценоза

соответствует условному или абсолютному нормоценозу вне зависимости от наличия у них ВИЧ-инфекции. Сдвиг абсолютного в сторону условного нормоценоза происходит за счет роста условно-патогенной флоры в диагностически значимом количестве.

Частота выявления *Ureaplasma spp.* в количестве более 10^4 ГЭ/мл не различалась в группе ВИЧ-инфицированных пациенток и в контрольной группе. *Candida spp.* в диагностическом количестве обнаруживалась у ВИЧ-инфицированных пациенток в полтора раза чаще, чем в группе контроля, что может быть связано с особенностями влияния вируса на иммунную систему данной категории женщин.

При проведении УЗИ у пациенток обеих групп патология отсутствовала более чем в половине случаев. Достоверных различий при выявлении патологии эндометрия в основной и контрольной группах получено не было - чаще всего выявлялись полипы эндометрия - у 24% пациенток основной группы и 23% пациенток контрольной группы.

В последние годы появляются работы, обосновывающие активную тактику подготовки эндометрия к ВРТ путем локальной травматизации эндометрия во время гистероскопии или самостоятельного проведения эндометриального скретчинга [2, 11, 104]. Авторы обосновывают повышение эффективности ВРТ за счет нормализации децидуальной формации и повышения рецептивности эндометрия путем максимальной реализации позитивных преимплантационных эффектов тканевых медиаторов и цитокинов при контролируемой хирургической травме, предшествующей переносу эмбрионов [11].

Пациенткам основной группы была проведена лечебно-диагностическая гистероскопия с мануальной вакуумной аспирацией эндометрия и его последующей гистологической оценкой. В результате проведенного гистологического исследования нормальная гистологическая картина наблюдалась у 19,6% ВИЧ-инфицированных женщин, тогда как в 80,4% была выявлена патология эндометрия. У пациенток основной группы на первом месте (27,1%) среди патологических процессов выявлены признаки хронического

эндометрита. В 33,3% случаев у ВИЧ-положительных женщин по результату гистологического исследования выявлены гиперпластические состояния слизистой оболочки матки. Сочетание гистологических признаков хронического эндометрита и гиперпластических процессов эндометрия обнаружены в 19% случаев, тогда как по ультразвуковому исследованию они были выявлены не более чем у 5% женщин.

У пациенток контрольной группы данные гистологического исследования подтверждали результаты проведенного предварительного УЗИ - патология отсутствовала в 45% случаев, в 41% случаев выявлены гиперпластические процессы эндометрия, в у 6% пациенток выявлены признаки эндометрита, а в 8% случаев наблюдалось сочетание гиперпластических и воспалительных компонентов.

По результату проведенного гистологического исследования эндометрия выявлено, что у ВИЧ-положительных пациенток чаще выявляются хронические воспалительные процессы в эндометрии, а также комбинация воспалительных и гиперпластических процессов в эндометрии. Причиной воспаления эндометрия у данной категории женщин может являться как следствие более частого перенесения генитальных инфекций, так и специфическое действие самого вируса. В свою очередь воспаление дает субстрат для развития гиперпластических процессов в эндометрии. Полученные данные могут объяснить причину более низкой эффективности программ ВРТ и более высокий процент потери беременности у ВИЧ-положительных женщин, что находит подтверждение в зарубежных исследованиях. [30, 36, 37, 62, 110].

На основании результатов гистологического исследования эндометрия пациентки обеих групп были разделены на 4 подгруппы:

I подгруппа – пациентки с хроническим эндометритом (n=17); в данную подгруппу вошли женщины как с первичным, так и с вторичным бесплодием, различной продолжительности (от 2 до 7 лет). Стаж ВИЧ-инфекции у всех пациенток данной подгруппы не превышает 6 лет, стаж приема АРВТ составляет не менее 4 лет. 53% пациенток находятся на 3 стадии ВИЧ, 47% - на 4А стадии, в

фазе ремиссии. Нужно отметить, что вирусная нагрузка в крови у пациенток данной подгруппы обнаруживалась в 94% случаев, что может являться причиной развития воспалительного процесса в эндометрии.

II подгруппа – пациентки с гиперпластическими процессами в эндометрии (n=21); из них 71% пациенток находятся на 3 стадии заболевания, 29% - на 4А стадии, в фазе ремиссии. По результату исследования крови на ВИЧ вирусная нагрузка выявлена в 43% случаев. Стаж бесплодия в данной группе составил от 2 до 10 лет, а вот стаж ВИЧ инфекции - не менее 13 лет. Такая длительная персистенция вируса иммунодефицита человека в крови женщины, возможно, приводит к хронизации воспалительного процесса эндометрия, что приводит к развитию гиперпластических процессов в нем

III подгруппа – женщины, у которых, по данным гистологического исследования, выявлено сочетание гиперпластического и воспалительного компонентов (n=12); 50% пациенток находятся на 3 стадии ВИЧ, 50% - на 4А стадии. Стаж бесплодия у пациенток данной подгруппы составляет от 3 до 11 лет, а стаж ВИЧ инфекции не превышает 5 лет. Все пациентки находятся на АРВТ не более 3 лет. Развитие сочетанной патологии эндометрия у женщин данной подгруппы возможно связано с тем, что по данным акушерского анамнеза все они имели прерывание беременности.

IV подгруппа - женщины с нормальной гистологической картиной эндометрия (n=13). Все пациентки данной подгруппы не имели ранее беременностей. Стаж ВИЧ-инфекции составил не более 4 лет, вирусная нагрузка присутствовала в крови только у 2 пациенток.

Далее всем образцам проведена иммуногистохимическая оценка чувствительности рецепторов эндометрия к стероидным гормонам и оценка пролиферативной активности клеток эндометрия.

Полученные данные показали, что пациентки с трубным генезом бесплодия (независимо от наличия у них ВИЧ-инфекции) в большинстве случаев не имеют изменений в стероидной рецепции эндометрия - как по отношению к чувствительности клеток к эстрогенам, так и по отношению чувствительности к

прогестерону. Однако у ВИЧ-положительных пациенток обнаружено снижение пролиферативной активности клеток стромы и тенденция к повышению ее в железах, что говорит о возможном влиянии вируса на адекватную пролиферацию эндометрия. Подобное нарушение пролиферации является причиной развития гиперпластических процессов в эндометрии, что объясняет более частое выявление патологии эндометрия у данной категории пациенток.

Параллельно с определением чувствительности к стероидным гормонам и оценкой пролиферативной активности было оценено наличие или отсутствие лимфоидного инфильтрата, при его наличии - проведено определение клеточного состава инфильтрата. Выявлено, что признаки хронического воспаления разной степени активности присутствуют в слизистой оболочке ВИЧ-инфицированных пациенток даже при отсутствии воспалительной патологии по результату гистологического заключения. Нужно отметить, что выявленные изменения количества лимфоцитов не имели системный характер. Существующее воспаление эндометрия может нарушать процесс имплантации эмбриона, который является ключевым для наступления как спонтанной беременности, так и в программе ВРТ. Подобных работ, характеризующих лимфоидную реакцию в эндометрии при ВИЧ у женщин репродуктивного возраста, мы не встречали

Последним этапом исследования 20 пациенткам проведено определение РНК ВИЧ в сыворотке крови и ткани эндометрия методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени».

По результатам ПЦР-исследования на присутствие РНК ВИЧ была подтверждена возможность репликации вирусов в ткани эндометрия в 65% случаях. При этом, результаты исследования парных биологических образцов (сыворотки и тканей эндометрия) от женщин, инфицированных ВИЧ, показали, что отрицательный результат ПЦР на вирусную нагрузку в сыворотке крови не является гарантией отсутствия репликации вируса в ткани эндометрия. Так, при исследовании образцов парных сывороток ВИЧ инфицированных пациенток, забранных в один день, в 23% случаев была обнаружена детектируемая вирусная нагрузка в эндометрии при отсутствии РНК вирусов в крови.

Далее проведено сопоставление полученных результатов ПЦР исследования эндометрия с результатом гистологического исследования. Результаты гистологического исследования эндометрия не имели различий как при наличии, так и при отсутствии детекции вируса в эндометрии пациенток - в большинстве случаев патология эндометрия не была выявлена. Достоверно чаще у пациенток с выявленной РНК ВИЧ в эндометрии обнаруживается вирусная нагрузка в сыворотке крови, что говорит об активности процесса репликации вируса в организме инфицированной женщины. При этом различий в уровне CD4-клеток не выявлено. Но иммуногистохимическая оценка эндометрия дала иные результаты - нарушения экспрессии к половым стероидам выявлено не было у всех пациенток, при этом у 85% женщин с выявленной репликацией ВИЧ в эндометрии обнаружены признаки хронического эндометрита. Данный факт может являться результатом специфического влияния вируса на слизистую оболочку матки. Учитывая полученные данные, можно сделать заключение о том, что эндометрий является органом-мишенью для токсического воздействия ВИЧ с последующей стимуляцией воспалительных процессов или/и «резервуаром» для вирусной репликации. При этом, выявление вируса в ткани эндометрия при отсутствии его детекции в крови, свидетельствует о том, что данный факт связан не с контаминацией вируса из крови, а – с его внутритканевой репликацией.

ВИЧ-инфицированные пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием имеют повышенную склонность к развитию патологии эндометрия в сравнении с бесплодными пациентками без ВИЧ - в 80,4% гистологических заключений выявляется патология эндометрия. При этом ультразвуковое исследование эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток выявляет патологию лишь в 46% случаев. Низкая диагностическая ценность УЗ-исследования вероятно связана с возможностью репликации ВИЧ в слизистой оболочке матки, который вызывает развитие недиагностируемого по УЗИ эндометрита. Проведение лечебно-диагностической гистероскопии не ранее чем за два цикла до ЭКО позволяет

удалить пораженный вирусом эндометрий и провести своевременное лечение выявленной по гистологии патологии.

Поэтому для правильной оценки качества эндометрия, определения противопоказаний к ЭКО, а также лечебной тактики на этапе прегравидарной подготовки, проведение гистероскопии является целесообразным для всех серопозитивных женщин с трубно-перитонеальным генезом бесплодия. Это позволяет увеличить эффективность ВРТ: частота наступления беременности увеличивается в 2,7 раза, а частота невынашивания беременности в первом триместре снижается в 3,5 раза.

У женщин основной группы в целом беременность в результате программы ЭКО наступила в 30,9% случаев (30 из 97), что ниже средних данных по клинике для пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (в среднем 41,2%). При этом в подгруппе, в которой проведена прегравидарная подготовка по предложенному алгоритму – в 41,3% (26 случаев из 63), потеря беременности в первом триместре зарегистрирована в этой группе всего в 15,4% (4 из 26) случаев. Таким образом, предложенный алгоритм увеличивает шансы наступления беременности у ВИЧ-инфицированных пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием в 5 раз: OR 5,27 при 95% ДИ 1,656-16,77; $p < 0,05$. У пациенток второй подгруппы, предгравидарная подготовка которым по предложенному алгоритму не проводилась, беременность наступила в 11,8% случаев (4 из 34), в 50% (2 случая) беременность закончилась выкидышем в первом триместре. В целом у пациенток основной группы в 20% (6 из 30) случаев беременности закончились выкидышами в раннем сроке, в 3,3% беременностей (1 случай) - в позднем сроке вследствие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Произошли 1 преждевременные роды в сроке 30 недель, 10 пациенток родоразрешились в сроке доношенной беременности (все оперативным путем), 6,7% женщин (2 пациентки) продолжают вынашивать беременности. Об исходах беременностей у остальных 10 пациенток сведений не имеем в связи с тем, что они проживают на других территориях и даже в других государствах (Киргизия, Казахстан).

Всем беременным проведена профилактика передачи вируса ребенку - на протяжении всей беременности женщины находились на ВААРТ, родоразрешение проведено оперативным путем, лактации не было.

Из числа родившихся детей ни у одного ВИЧ не был выявлен.

ВЫВОДЫ

1. ВИЧ-инфицированные пациентки репродуктивного возраста, страдающие трубно-перитонеальным бесплодием, имеют высокий социальный статус, но имеют более частые эпизоды употребления наркотиков в анамнезе (в 29% случаев против 1%; $p < 0,05$); соматические проблемы у данной категории женщин чаще связаны с заболеваниями органов ЖКТ (28% против 16% в группе контроля; $p < 0,05$) и гипотиреозом, особенностью акушерско-гинекологического анамнеза является повышенная частота прерывания беременности в первом триместре у данной категории женщин, что обуславливает преимущественно вторичное бесплодие.

2. По результату проведенного гистологического исследования эндометрия у ВИЧ-положительных пациенток выявлены следующие варианты морфологических изменений: преимущественно хронические воспалительные процессы в 27%, гиперпластические процессы 33%; комбинация воспалительных и гиперпластических процессов в эндометрии в 19% и вариант нормы в 21%.

3. Бесплодные пациентки с ВИЧ не имеют изменений в стероидной рецепции эндометрия, однако у них обнаружен дисбаланс пролиферативной активности клеток в строме и эпителии желез эндометрия.

4. Состояние микробиоценоза половых путей у ВИЧ-положительных пациенток в большинстве случаев соответствует условному или абсолютному нормоценозу. В полтора раза чаще в основной группе выявлена *Candida spp.* в диагностическом количестве.

5. Признаки хронического воспаления разной степени активности присутствуют в слизистой оболочке матки ВИЧ-инфицированных пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием даже при отсутствии воспалительной патологии по результату гистологического заключения, что подтверждается при ИГХ-исследовании лимфоидного инфильтрата: при наличии гистологических признаков хронического эндометрита выявлена активация экспрессии CD3 лимфоцитов; при наличии гистологических признаков гиперпластических

процессов лимфоидный инфильтрат состоит из Т-хелперов (СД3) и В-лимфоцитов (СД 20). При выявлении по результатам гистологического исследования сочетания гиперпластических и воспалительных процессов выявлена повышенная экспрессия СД79 лимфоцитов и уровня Т-хелперов (СД3).

6. По результатам ПЦР-исследования на присутствие РНК ВИЧ была подтверждена возможность репликации вирусов в ткани эндометрия в 65% случаях. При этом, результаты исследования парных биологических образцов (сыворотки и тканей эндометрия) от женщин, инфицированных ВИЧ, показали, что отрицательный результат ПЦР на вирусную нагрузку в сыворотке крови не является гарантией отсутствия репликации вируса в ткани эндометрия. Так, при исследовании образцов парных сывороток ВИЧ инфицированных пациенток, забранных в один день, в 23% случаев была обнаружена детектируемая вирусная нагрузка в эндометрии при отсутствии РНК вирусов в крови.

7. Включение в алгоритм прегравидарной подготовки ВИЧ-инфицированных пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием лечебно-диагностической гистероскопии с проведением мануальной вакуумной аспирации пораженного эндометрия значительно улучшает исходы ВРТ: частота наступления беременности увеличивается в 2,7 раза (до 40,7% против 14,8%), а частота невынашивания беременности в первом триместре снижается в 3,5 раза (до 14,2% против 50% в группе, где прегравидарная подготовка по предложенному алгоритму не проводилась) .

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Всем ВИЧ-инфицированным женщинам на этапе прегравидарной подготовки необходимо проведение гистероскопии в первую фазу менструального цикла, учитывая повышенный процент патологии эндометрия у данной категории женщин, а также возможную репликацию ВИЧ в эндометрии, даже при отсутствии вирусной нагрузки в крови.
2. После гистероскопии пациенткам необходимо назначить дидрогестерон по 20 мг/сутки с 14 по 25 день цикла до результата гистологического исследования.
3. При выявлении по результату гистологии признаков хронического эндометрита к дидрогестерону следует добавить противовоспалительную терапию (антибиотик широкого спектра действия в комбинации с меронидазолом, а также антимикотическую терапию после антибактериальной с учетом повышенной частоты выявления во влагалищном биотопе грибов рода кандиды).
4. Протокол ЭКО эффективнее всего начинать не позднее первых двух циклов после цикла проведения гистероскопии, учитывая жизненный цикл и скорость репликации вируса иммунодефицита человека.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АРВТ - антиретровирусная терапия

ВААРТ - высокоактивная антиретровирусная терапия

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВПГ - вирус простого герпеса

ВПЧ - вирус папилломы человека

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИГХ - иммуногистохимия

ИППП - инфекции, передаваемые половым путем

НГЭ - наружный генитальный эндометриоз

НМЦ - нарушение менструального цикла

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РНК - рибонуклеиновая кислота

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимова, О.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии : автореф. дис. ... канд.мед.наук / О.А.Алимова.-Челябинск, 2011.- 26 с.
2. Амян, Т.С. Иммунологические аспекты повторных неудач имплантации в программе экстракорпорального оплодотворения / Т.С.Амян, С.Г.Перминова, Л.В.Кречетова, В.В.Вторушина, Е.В.Митюрин// Акушерство и гинекология.-2017.-№ 1.- С.5-12.
3. Белозеров, Е.С. Классификация ВИЧ-инфекции / Е.С.Белозеров, Е.И.Змушко.- М., 2010. - С.87-89.
4. ВИЧ. СПИД. ВИЧ-инфекция [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://www.doctoribolit.ru>.
5. Воронин, Р.М. Психологические особенности ВИЧ-инфицированных осужденных [Электронный ресурс] / Р.М.Воронин. – Режим доступа: <http://www.humjournal.rzgmu.ru>
6. Гафуров, Ю.Т. Гинекологические заболевания у ВИЧ-инфицированных больных (клинико-лабораторные особенности, принципы диагностики и лечения): автореф. дис. ... канд.мед.наук / Ю.Т.Гафуров.- М., 2014.-26 с.
7. Дмитриевский, А.А. СПИД: приговор отменяется / А.А.Дмитриевский, И.М.Сазонов.- М.: Олимп, 2003. – 105 с.
8. Зайцева, Н.Н. Современные молекулярно-генетические методы исследования в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией (аналитический обзор) / Н.Н.Зайцева, Е.И.Ефимов, Н.Н.Носов // Медиаль.- 2014.- № 2.- С.122-134.
9. Зинченко, А.И. Влияние психологического ресурса ВИЧ-инфицированных на способность организма противостоять заболеванию : дис. ... канд. психол. наук / А.И.Зинченко.- СПб., 2009.- 163 с.
10. Кондриков, Н. И. Патология матки / Н.И.Кондриков. — М.: Практическая медицина, 2008. — 334 с.

11. Краснопольская, К.В. Влияние на эффективность ЭКО эндометриального скретчинга, назначаемого пациенткам с ультразвуковыми признаками экстремально «тонкого» эндометрия / К.В.Краснопольская, Т.А.Назаренко, А.А.Федоров, И.Ю.Ершова // Медицинский алфавит. - 2016. - № 27.- С.39-43.
12. Краснопольский, В.И. Лечение хронического эндометрита в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности : пособие для врачей / В.И.Краснопольский, О.Ф.Серова, Л.И.Титченко.- М., 2007. – 180 с.
13. Кудрич, Л.А. Социально-психологические особенности ВИЧ-инфицированных людей [Электронный ресурс]/ Л.А.Кудрич, М.Б.Брызгин // Современные исследования социальных проблем.- Электрон. журн.-2015.- №11.
14. Ликкен, Д. Психонейроиммунология. Психологическая энциклопедия / под ред. Р.Корсани, А.Ауэрбаха.- СПб.: Питер, 2003. - С. 695-699.
15. Макаров, О.В. Невынашивание беременности, инфекция, врождённый иммунитет / О.В.Макаров, Л.В.Ковальчук, Л.В.Ганковская.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 175 с.
16. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс].- М., 2016.- Режим доступа: <http://mkb-10.com>.
17. Министерство здравоохранения РФ [Электронный ресурс] : материалы по деятельности Департамента.- М., 2016.- Режим доступа : <http://www.rosminzdrav.ru>.
18. Назаренко, Т.А. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО / Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская. – М. : МЕДпресс – информ, 2014. – 80 с.
19. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / В. Покровский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 608 с.
20. Порубова, Я. П. Иммуногистохимическое исследование эндометрия как метод мониторинга в программах подготовки эндометрия у женщин с

неудачами вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе / Я.П.порубова, Т.Ю.Пестрикова // Молодой ученый. — 2014. — № 6. — С. 322-327.

21. **Последние** эпидемиологические данные Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом (на 30.11.16) <http://www.hivrussia.ru/stat/index.shtml>
22. **Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н "О порядке использования** вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".
23. **Российский** статистический ежегодник - 2014г. Copyright © Федеральная служба государственной статистики. http://www.gks.ru/bgd/regl/b14_13/IssWWW.exe/Stg/d02/08-19.htm.
24. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности./ В.М.Сидельникова.- М.: Триада-Х, 2012.- 304 с.
25. Соснова, Е. А. Прегравидарная подготовка у пациенток с вирусными инфекциями / Е.А.Соснова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2011.- № 5 - С.72-78.
26. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит / Г.Т.Сухих, А.В.Шуршалина.- М., 2010.- 64 с.
27. Федотов, В.П. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии: пособие для врачей / В.П.Федотов, С.Б.Рыбалкин,М.Г.Романцов.- СПб.: Тактик-Студио, 2009.-78 с.
28. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции: Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений : практическое руководство/ В.А.Цинзерлинг, В.Ф.Мельникова.- СПб.: ЭлбисПб, 2002. – 123с.
29. Шуршалина ,А.В. Вирусные поражения эндометрия / А.В.Шуршалина // Гинекология. -2003.-№ 6.- С.253-255

30. Шуршалина, А.В. Подготовка эндометрия к беременности и программам вспомогательных репродуктивных технологий / А.В.Шуршалина // *Consilium medicum*. -2012.- № 6.- С.63-66.
31. Юрасов, И.В. Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ И.В.Юрасов. – Волгоград, 2014. – 45 с.
32. Ackerman, W. Role of the placenta in adverse perinatal outcomes among HIV-1 seropositive women / W.Ackerman, J.J.Kwiek, J.Nippon // *Med. Sch.*- 2013.- Vol.80, № 2.- P.90-94.
33. Akhmetzyanova, I. PD-L1 Expression on Retrovirus-Infected Cells Mediates Immune Escape from CD8+ T Cell Killing / I.Akhmetzyanova, M.IDrabczyk, C.P.Neff, K.Gibbert // *PLoS Pathog.*- 2015.- Vol. 20.- P.123-135.
34. Akopians, A.L. The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges /A.L. Akopians, M.D.Pisarska, E.T.Wang // *Semin. Reprod. Med.* -2015.- Vol.33, № 4.- P.298-304.
35. Allen, V.M. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC); Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology /V.M. Allen, R.D.Wilson, A.Cheung // *J. Obstet. Gynaecol.Can.*- 2006.- Vol.28, № 3.- P.220-250.
36. Arab, K. Pregnancy outcomes in HIV-positive women: a retrospective cohort study / K.Arab, A.R.Spence, N.Czuzoj-Shulman // *Arch. Gynecol. Obstet.*- 2017.- Vol. 17.- P.1234-139.
37. Barnes, A. Efficacy and safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis / A.Barnes, D.Riche, L.Mena // *Fertil. Steril.*- 2014.- Vol.102, № 2.- P.424-434.

38. Bayer-Garner, I.B. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis / I.B.Bayer-Garner, J.A.Nickell, S.Korourian // Arch. Pathol. Lab. Med.- 2004.- Vol.128, № 9.- P.1000-1003.
39. Bouet, P.E. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P.E.Bouet, E.I. Hachem, E.Monceau // Fertil. Steril.- 2015.- Vol. 9.- P.678-763.
40. Bozhedomov, V.A. The male factor in childless marriage problem-solving strategies / V.A.Bozhedomov // Urologiia. -2016.- Vol.1.- P.28-34.
41. Brady, K. Localization of human immunodeficiency virus in placental tissue / K.Brady, A.Martin, D.Page // Mod. pathol. — 1989. — Vol. 2. — P.11.
42. Camille Stora, M.D. Women infected with HIV-1 have poorer assisted reproduction outcomes / M.D.Camille Stora // Fertility and Sterility.- 2016.- Vol.105, № 5.- P.1193–1201.
43. Carias, A.M. Defining the interaction of HIV-1 with the mucosal barriers of the female reproductive tract / A.M.Carias, S.McCoombe, M.McRaven // Virol.- 2013.- Vol.87, № 21.- P.11388-11400.
44. Cejtin, H.E. Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction / H.E.Cejtin, A.Kalinowski, P.Bacchetti // Obstet. Gynecol.- 2006.- Vol.108, № 6.- P.1423-1431.
45. Cejtin, H.E. Gynecologic issues in the HIV-infected woman / H.E.Cejtin // Infect. Dis. Clin. North. Am.- 2008.- Vol.22, № 4.- P.709-739.
46. Chang-Hua, C. Risk of cancer among HIV-infected patients from a population-based nested case-control study: implications for cancer prevention / C.Chang-Hua, C.Chih-Yuan, W. Li-Hsuan // Cancer.- 2015.-Vol.15.- P.133.
47. Cicinelli, E. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E.Cicinelli, M.Matteo, R.Tinelli // Hum. Reprod.- 2015.- Vol.30, № 2.- P.323-330.

48. Cacicnel, H.E. Chronic endometritis correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / H.E.Cacicnel, D.De Ziegler, R.Nicoletti // *Fertil. Steril.*- 2008.- Vol. 89, № 3.- P.677–684.
49. Clarke, L.M. Recovery of cytomegalovirus and herpes simplex virus from upper and lower genital tract specimens obtained from women with pelvic inflammatory disease / L.M.Clarke, A.Duerr, K.H.Yeung // *J.Infect. Dis.*- 1997.- Vol.1, 176.- P. 286–288.
50. Cobo, A. Viral screening of spent culture media and liquid nitrogen samples of oocytes and embryos from hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus chronically infected women undergoing in vitro fertilization cycles / A.Cobo, J.Bellver, M.J.de los Santos // *Fertil. Steril.* -2012.- Vol.97, №1.- P.74-78.
51. Corey, L. Immune correlates of vaccine protection against HIV-1 acquisition / L.Corey, P.B.Gilbert, G.D.Tomaras // *Sci Transl. Med.*- 2015.- Vol. 21.- P.78-98.
52. Croicu, A.M. Short- and Long-Term Optimal Control of a Mathematical Model for HIV Infection of Cells / A.M.Croicu // *Short- and Long-Term Bull Math Biol.* – 2015.- Vol. 22.- P.76-79.
53. Dana, B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / B.Dana, C.McQueen, O.Perfetto // *Fertil. Steril.* - 2015. Vol. 104, № 4.- P. 927–931.
54. Diawara, S. Low prevalences of HIV infection and HSV genital shedding in the general adult female population in Senegal / S.Diawara, L.Bélec, A.Dem // *J. Infect. Dev. Ctries.*- 2015.- Vol.9, № 11.- P.1272-1276.
55. Dinh, M.H. Expression of structural proteins in human female and male genital epithelia and implications for sexually transmitted infections / M.N.Dinh, E.A. Okocha, A.Koons // *Biol.Reprod.*- 2012.- Vol.86, № 2.- P.32.
56. Dmitryukova, M. Development and validation of protocol for HIV-1 detection in washed sperm before medically assisted procreation / M.Dmitryukova, D. Kireev, A.Lopatukhin // *Gynecol. Endocrinol.*- 2014.- Vol.30.- P.20–21.

57. Eckert, L.O. Histologic endometritis in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected women: characterization and effect of antimicrobial therapy / L.O.Eckert, D.H.Watts, S.Thwin // *Obstet Gynecol.*- 2003.- Vol.102.- P.962-969.
58. Edi-Osagie, E.C. Characterizing the endometrium in unexplained and tubal factor infertility: a multiparametric investigation /E.C.Edi-Osagie, M.W.Seif, J.D.Aplin // *Fertil. Steril.*-2009.-Vol.82, № 5.- P.1379-1389.
59. Evans, D.L. Severe life stress: Association with HIV disease progression / D.L.Evans, J.Leserman, D.O.Perkins // *Am .J. Psychiatry.* - 2007. – Vol. 34. - P.78-92.
60. Fantry, L.E. Age of menopause and menopausal symptoms in HIV-infected women / L.E.Fantry, M.Zhan, G.H.Taylor // *AIDS. Patient Care. STDS.*- 2005.- Vol.19, № 11.- P.703-711.
61. Feaster, D.J. The efficacy of structural ecosystems therapy for HIV medication adherence with African American women / D.J.Feaster, A.M.Brincks, V.B.Mitrani // *Journal of Family Psychology.* -2010.- Vol.24.- P.51-59.
62. FitzHarris, L.F. Pregnancy and linkage to care among women diagnosed with HIV infection in 61 CDC-funded health departments in the United States, 2013 / L.F.FitzHarris, N.D.Hollis, S.R.Nesheim // *AIDS. Care.*- 2017 .- Vol.29.- P.1-8.
63. Fourie, J. Treatment of human sperm with serine protease during density gradient centrifugation / J.Fourie, N.Loskutoff, C.J.Huyser // *Assist. Reprod. Genet.*- 2012.- Vol.29, № 11.- P.1273-1279.
64. Frodsham, L.C. Human immunodeficiency virus infection and fertility care in the United Kingdom: demand and supply/ L.C. Frodsham, F.Boag, S.Barton // *Fertil Steril.*- 2009.- Vol.85, № 2.- P.285–289.
65. Fryer, H.R. Predicting the extinction of HIV-2 in rural Guinea-Bissau / H.R. Fryer, C.Van Tienen, M.S.Van Der Loeff // *AIDS.*- 2015.- Vol.19.- P.45-49.
66. Gibreel, A. Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment / A.Gibreel, N.El-Adawi, E.Elgindey // *Gynecol. Endocrinol.*-2015.- Vol.31, №4):313-6.

67. Glukhova, E.V. Characteristics of microecological disturbances during endometritis / E.V.Glukhova, S.V.Chercasov, A.V.Sgibnev // *Zh. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.*- 2009.- № 4.- P. 93–96.
68. Gosselin, J.T. Life after HIV: examination of HIV serodiscordant couples' desire to conceive through assisted reproduction / J.T.Gosselin, M.V.Sauer // *AIDS. Behav.* -2011.- Vol.15, № 2.- P.469-478.
69. Gotti, D. Survival in HIV-infected patients after a cancer diagnosis in the ART Era: results of an Italian multicenter study / D.Gotti, E.Raffetti, L.Albini // *PLoS One.*- 2014.- Vol.9, № 4.- P.567.
70. Govender, P.S. Primary non-Hodgkins lymphoma of the ovary in the background of human immunodeficiency virus (HIV): a bold and curative approach to treatment / P.S.Govender, M.Moodley // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*- 2010.- Vol.31, № 1.- P.102-104.
71. Gupta, P.K. CD39 Expression Identifies Terminally Exhausted CD8+ T Cells / P.K.Gupta, J.Godec, D.Wolski // *PLoS Pathog.* -2015.- Vol. 20.- P.345.
72. Haeri, S. Endometriosis mimicking ovarian cancer in the setting of acquired immune deficiency syndrome / S.Haeri, J.A.Cosin // *Obstet. Gynecol.*- 2009.- Vol.114, № 2.- P.425-426.
73. Harris,T.G. Association of cutaneous anergy with human papillomavirus and cervical neoplasia in HIV-seropositive and seronegative women / T.G.Harris, R.D.Burk, X.Xue // *AIDS.*- 2007.- Vol.21, №14.- P.1933-1941.
74. Heráček, J. HIV and male infertility disorders / J.Heráček, J.Hrbáček, V.Sobotka // *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.*- 2012 .- Vol.18, №5.- P.150-155.
75. Holstad, M.M. Psychosocial characteristics associated with both antiretroviral therapy adherence and risk behaviors in women living with HIV / M.M.Holstad, S.Spangler, M.Higgins // *AIDS Behav.*- 2015.- Vol. 9.- P.1209-1213.
76. Huyser, C. ART in South Africa: The price to pay / C.Huyser, L Boyd // *Facts Views. Vis. Obgyn.* -2013.- Vol.5 № 2.- P.91-99.

77. Jerónimo, A. Factors associated with seminal impairment in HIV-infected men under antiretroviral therapy / A.Jerónimo, M.B.Baza, I.Río // Hum .Reprod.- 2017.- Vol.32, № 2.- P.265-271.
78. Johnstone, F.D. Immunohistochemical characterization of endometrial lymphoid cell populations in women infected with human immunodeficiency virus/ F.D.Johnstone, A.R.Williams, G.A.Bird // Obstet. Gynecol. – 1994.- Vol.83, № 4.- P.586-593.
79. Johnston-MacAnanny, E.B. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E.B.Johnston-MacAnanny, J.Hartnett, L.L.Engmann // Fertil. Steril.- 2010.- Vol.93, № 2.- P.437-441.
80. Judlin, P.G. Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des infections gnitales hautes. Pelvic inflammatory diseases / P.G.Judlin, O.Thiebauges // Gyn.Ocologie Obst.Otrique & Fertil. -2009 ;.- Vol.37.- P.172–182.
81. Kalu, E. Fertility needs and funding in couples with blood-borne viral infection/ E.Kalu, R.Wood, M.Vourliotis // HIV.Med.- 2010.- Vol.11, №1.- P.90-93.
82. Kato, S. Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method: assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1 / S.Kato, H.Hanabusa, S.Kaneko // AIDS.- 2006.- Vol.20, № 7.- P.967–973.
83. Kaushic, C. HIV-1 infection in the female reproductive tract: role of interactions between HIV-1 and genital epithelial cells / C. Kaushic // Am. J. ReprodImmunol.- 2011.- Vol.65, № 3.- P.253-260.
84. Kedem, E. Fertility and HIV: equal opportunity for everyone / E.Kedem, E.Shahar, G.Hassoun // Harefuah.- 2013.- Vol.152, № 4.- P.235-257.
85. Khadim, M.T. Morphological study of Pipelle biopsy specimens in cases of abnormal uterine bleeding / M.T.Khadim, T.Zehra, H.M.Ashraf // J. Pak. Med. Assoc.- 2015.- Vol.65, № 7.- P.705-709

86. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K.Kitaya, T.Yasuo // *Am. J. Reprod. Immunol.*- 2011.- Vol.66, № 5.- P.410-415.
87. Korean Society for AIDS. The 2015 Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of HIV/AIDS in HIV-Infected Koreans // *Infect. Chemother.*- 2015.- Vol.47, № 3.- P.205-211.
88. Lashley, L.E. Stronger T – cell alloreactivity and diminished suppressive capacity of peripheral regulatory T cells in infertile women undergoing in vitro fertilization / L.E.Lashley, C.van der Keur, E.van Beelen // *Am. J. Reprod. Immunol.*- 2015.- Vol.74, №3.- P.268-278.
89. Leslie, A.E. Pathogenesis and immunity: early pathogenesis of transmucosal feline immunodeficiency virus infection / A.E.Leslie, J.Hoover // *Virol.* – 2002.- Vol. 76, №12.- P. 6311-6322.
90. Liang, P.Y. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent implantation failure / P.Y.Liang, L.H.Diao, C.Y.Huang // *Reprod. Biomed. Online.*- 2015.- Vol.21, №15.- P.417-424.
91. Liberto, M.C. Virological mechanisms in the coinfection between HIV and HCV / M.C.Liberto, E.Zicca, G.Pavia // *Mediators Inflamm.*- 2015.-Vol.10.- P.320-532.
92. MacParland, S.A. Patient-derived hepatitis C virus inhibits CD4⁺ but not CD8⁺ T lymphocyte proliferation in primary T cells / S.A.MacParland, A.Y.Chen, C.P.Corkum // *Virol. J.*- 2015.- Vol. 19.- P.12-93.
93. Madeddu, G. HPV infection in HIV-positive females: the need for cervical cancer screening including HPV-DNA detection despite successful HAART / G.Madeddu, G.Mameli, G.Capobianco // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* -2014.- Vol.18, №8.- P.1277-1285.
94. Mbalinda, S.N. Reproductive health and lifestyle factors associated with health-related quality of life among perinatally HIV-infected adolescents in Uganda/

- S.N.Mbalinda, N.Kiwanuka, D.K.Kaye //Health. Qual. Life Outcomes.- 2015.- Vol.13, №1.- P.170.
95. McQueen, D.B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / D.B.McQueen, C.O.Perfetto, F.K.Hazard //Fertil. Steril.-2015.- Vol. 21.- P.123-145.
96. Melo, M.A. Human immunodeficiency type-1 virus (HIV-1) infection in serodiscordant couples (SDCs) does not have an impact on embryo quality or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome / M.A.Melo, M.Meseguer,J. Bellver // Fertil.Steril. -2008.- Vol.89, №1.- P.141-150.
97. Mitrani, V.B. Structural Ecosystems Therapy for recovering HIV-positive women: child, mother, and parenting outcomes / V.B.Mitrani, B.E.McCabe, C.Robinson // J. Fam. Psychol.- 2010.- Vol. 24, №6.- P.746–755.
98. Mitrani, V.B. Malaise, motivation, and motherhood: Predictors of engagement in a behavioral treatment for HIV+ women in drug abuse recovery / V.b.Mitrani, B.E.McCabe, C.Robinson // AIDS and Behavior.- 2010.-Vol.34.- P.345.
99. Moragianni, V.A. Why are we still, 20 years later, depriving human immunodeficiency virus-serodiscordant couples of equal access to fertility care? / V.A.Moragianni // Fertil Steril.- 2014.- Vol.102, №2.- P.352-353.
100. Morrison, S. Rapid Antiretroviral Therapy Initiation for Women in an HIV-1 Prevention Clinical Trial Experiencing Primary HIV-1 Infection during Pregnancy or Breastfeeding / S.Morrison, G.John-Stewart, J.J.Egessa //PLoS One.- 2015.- Vol.10, №10).- P.140-773.
101. Mugo, N.R. Endometrial histopathology in patients with laparoscopic proven salpingitis and HIV-1 infection /N.R.Mugo, J.Kiehlbauch, N.Kiviat // Infect. Dis. Obstet. Gynecol.- 2011.- Vol.20.- P.407-557.
102. Mussini, C. European Aids Clinical Society. European AIDS Clinical Society Standard of Care meeting on HIV and related coinfections: The Rome Statements / C.Mussini, A.Antinori, S.Bhagani // HIV Med.- 2015.- Vol. 22.- P.456-478.

103. Narvekar, S.A. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized con-trolled pilot study/ S.A.Narvekar, N.Gupta, N.Shetty // *J. Hum. Reprod. Sci.*- 2010.- Vol.3, №1.- P. 15-19.
104. Nastri, C.O. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial / C.O.Nastri, R.A.Ferriani, N.Raine-Fenning // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.*- 2013.- Vol.2.- P.345.
105. Nevin, D.T. Helicobacter pylori gastritis in HIV-infected patients: a review / D.T.Nevin, C.J.Morgan, D.Y.Graham // *Helicobacter.*- 2014.- Vol.19, №5.- P.323-329.
106. Nguyen, P.V. Innate and adaptive immune responses in male and female reproductive tracts in homeostasis and following HIV infection/ P.V.Nguyen, J.K.Kafka, V.Ferreira // *Cell. Mol. Immunol.*- 2014.- Vol.102, №2.- P.424-434
107. Nicopoulos, J.D. A decade of the sperm-washing programme: correlation between markers of HIV and seminal parameters / J..D.Nicopoulos, P.Almeida, M.Vourliotis // *HIV Med.*- 2011.- Vol.12, №4.- P.195-201.
108. Nurudeen, S.K. Reproductive outcomes of HIV seropositive women treated by assisted reproduction / S.K.Nurudeen, L.C.Grossman, L.Bourne // *J. Womens Health (Larchmt).*- 2013.- Vol.22, №3.- P.243-249.
109. Ogunwale, A.N. Assessment of factors impacting cervical cancer screening among low-income women living with HIV-AIDS / A.N.Ogunwale, M.A.Coleman, H.Sangi-Haghpeykar // *AIDS Care.*- 2015.- Vol.23.- P.1-4.
110. Ohl, J. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women using assisted reproduction techniques / J.Ohl, M.Partisani, C.Wittermer // *Hum. Reprod.*- 2005.- Vol.20, №11.- P.3136-3140.
111. Ohl J. Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women / J.Ohl, M.Partisani, C.Demangeat // *Gynecol. Obstet. Fertil.*- 2010.- Vol.38, №5.- P.313-373.

112. Olshtain-Pops, K. Fertility treatment options for discordant couples living with HIV / K.Olshtain-Pops, S.Maayan, Y.Shufaro // Harefuah.- 2013.- Vol.152, №4.- P.216-219.
113. Orvieto, R. A novel approach to normal responder patient with repeated implantation failures-a case report / R.Orvieto, M.Brengauz, B.Feldman // Gynecol Endocrinol.- 2015.- Vol.31, №6.- P.435-437.
114. Persson, E.C. Increased risk of stomach and esophageal malignancies in people with AIDS / E.C.Persson, M.S.Shiels, S.M.Dawsey // Gastroenterology.- 2012.- Vol. 143, №4.-P.943-950.
115. Peuchmaur, M. Vazeux RHIV-associated endometritis /M.Peuchmaur// AIDS.- 1989.- Vol.3,№4.- P.239-241.
116. Phillips, T. Implementation and operational research: postpartum transfer of care among HIV-Infected women initiating antiretroviral therapy during pregnancy / T.Phillips, M.L.McNairy, A.Zerbe //J. Acquir. Immune Defic Syndr.- 2015.- Vol.70, №3.- P.102-109.
117. Pietro, C.D. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C.D.Pietro, E.Cicinelli, M.R.Guglielmino //Am. J. Reprod. Immunol. -2013.- Vol.69,№5.- P.509–517.
118. Pinto, V. Altered uterine contractility in women with chronic endometrit / V.Pinto, M.Matteo, R.Tinelli //Fertil. Steril.- 2015.- Vol.103, №4.- P.1049-1052.
119. Poli, M. Characterization and quantification of proteins secreted by single human embryos prior to implantation / M.Poli, A.Ori, T.Child // Mol. Med.- 2015. – Vol.10.- P.1245 - 1384.
120. Politch, J.A. HIV-1 in pre-ejaculatory secretions from HIV-1 infected men on suppressive ART/ J.A.Politch //AIDS.-2016 – Vol. 30,№12.- P.1899–1903.
121. Potdar, N. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis / N.Potdar, T.Gelbaya, L.G.Nardo // Reprod. Biomed. Online.- 2012.- Vol.25,№6.- P.561-571.

122. Raffe, S.F. The management of HIV in pregnancy: A 10-year experience / S.F.Raffe, C.Savage, L.A.Perry // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* -2017 .- Vol.210.- P.310-313.
123. Robertson, M. Delayed entry into HIV medical care in a nationally representative sample of HIV-infected adults receiving medical care in the USA / M.Robertson, S.C.Wei, L.Beer // *AIDS Care.* - 2015.- Vol. 23.- P.1-9.
124. Sarfo, F.S. Helicobacter pylori Infection Is Associated with Higher CD4 T Cell Counts and Lower HIV-1 Viral Loads in ART-Naïve HIV-Positive Patients in Ghana / F.S.Sarfo, K.A.Eberhardt, A.Dompreh // *PLoS One.* - 2015.- Vol.10, №11.- P.0143-388.
125. Sarsekeyeva, N. Comparative analysis of combined course of chronic hepatitis c and HIV depending on the route of infection / N.Sarsekeyeva, B.Kosherova, N.Tabagari-Bregvadze // *Georgian. Med. News.* - 2015.- Vol.10.- P.12-16.
126. Sauer, M. American physicians remains low to embrace the reproductive needs of human immunodeficiency virus-infected patients / M.Sauer // *Fertil.Steril.* - 2006.- Vol.85, №2.- P.295–297.
127. Seifer, D.B. Biologic markers of ovarian reserve and reproductive aging: application in a cohort study of HIV infection in women / D.B.Seifer, E.T.Golub, G.Lambert-Messerlian // *Fertil. Steril.* - 2007.- Vol.88, №6.- P.1645-1652.
128. Semprini, A.E. Safe conception for HIV-discordant couples: insemination with processed semen from the HIV-infected partner / A.E.Semprini, M.Macaluso, L.Hollander // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2013.- Vol.208, №5.- P.1-9.
129. Schindler, A.E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the hu-man endometrium / A.E.Schindler // *Maturitas.* - 2009.- Vol.65, №1.- P.3–11.
130. Shohayeb, A. Does a single endometrial biopsy regimen (S-EBR) improve ICSI outcome in patients with repeated implantation failure? A randomised controlled trial / A.Shohayeb, W.El-Khayat // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2012.- Vol.164, №2.- P.176-179.

131. Silva, G.A. Association between antiretrovirals and thyroid diseases: a cross-sectional study / G.A.Silva, M.C.Andrade, D.Sugui //Arch. Endocrinol. Metab. -2015.- Vol.59, №2.- P.116-122.
132. Silva, R.A. Ways of coping with AIDS: opinion of mothers with HIV children / R.A.Silva, V.M.Rocha, R.M.Davim// Rev. Latino-am Enfermagem.- 2008.- Vol.16, №2.- P.260-265.
133. Sokalski, K.M. CIHR team grant on HIV therapy and aging: CARMA. Endocrine abnormalities in HIV-infected women are associated with peak viral load - the Children and Women: AntiRetrovirals and Markers of Aging (CARMA) Cohort / K.M.Sokalski, J.Chu, A.Y.Mai // Clin. Endocrinol.- 2016.- Vol.84, №3.- P.452-462.
134. Smith, C.J. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohortcollaboration / C.J.Smith, L.Ryom, R.Weber// Lancet.- 2014.- Vol.19.- P.241-248.
135. Smith, S.M. Topical estrogen protects against SIV vaginal transmission without evidence of systemic effect / S.M.Smith, M.Mefford, D.Sodora //AIDS.- 2004.- Vol.18, №12.- P.1637–1643.
136. Takebayashi, A. The association between endometriosis and chronic endometritis / A.Takebayashi, F.Kimura, Y.Kishi // PLoS One.- 2014.-Vol.9, №2.- P.883-954.
137. Thorsteinsson, K. Incidence of cervical dysplasia and cervical cancer in women living with HIV in Denmark: comparison with the general population. /K.Thorsteinsson, S.Ladelund, S.Jensen-Fangel //HIV Med.- 2015.- Vol.8.- P.456-467.
138. Tubiana, R. AMP à risque viral de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Assisted reproductive techniques in the context of HIV: the infectiologist's point of view / R.Tubiana // Gynecol. Obstet. Fertil.- 2007.- Vol.35,№10.- P.1030-1034.
139. Van, Leeuwen E. Assisted reproductive technologies to establish pregnancies in couples with an HIV-1-infected man / E.Van Leeuwen, S.Repping, J.M.Prins // Neth. J. Med.- 2009.- Vol.67, № 8ю- P.322-327.

140. Vandermaelen, A. Human immunodeficiency virus serodiscordant couples on highly active antiretroviral therapies with undetectable viral load: conception by unprotected sexual intercourse or by assisted reproduction techniques? / A.Vandermaelen, Y.Englert // *Hum. Reprod.*- 2010.- Vol.25, №2.- P.374-379.
141. Vernazza, P. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child; 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention / P.Vernazza, I.Brenner, I.Graf.- Sydney,2007.- P.789-790.
142. Vernazza, P.L. HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? / P.L.Vernazza, L.Hollander, A.E.Semprini // *AIDS.*- 2006.- Vol.20, №4.- P.635–636.
143. Villarroel, J. Young women with HIV infection acquired by vertical transmission: Expectations of having uninfected children / J.Villarroel, A.M.Álvarez, F.Salvador // *Rev. Chilena. Infectol.*- 2016.- Vol.33,№ 6.- P.650-655.
144. Vitorino, R.L. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive / R.L.Vitorino, B.G.Grinsztejn, C.A.de Andrade // *Fertil. Steril.*- 2011.- Vol.95,№5.- P.1684-1690.
145. Wejnert, C. HBS Study Group. Age-specific race and ethnicity disparities in HIV infection and awareness among men who have sex with men-20 U.S. cities, 2008 to 2014 / C.Wejnert, K.L.Hess, C.E.Rose // *J. Infect. Dis.*- 2015.- Vol.20.- P.234.
146. Willems, N. Is ovarian function impaired in HIV patients? A clinical pilot study in Burkina Faso / N.Willems, C.Lemoine, C.Liesnard // *Rev. Med. Brux.*- 2013.- Vol.34, №5.- P.397-404.
147. Wu, M.Y. Cost and safety of assisted reproductive technologies for human immunodeficiency virus-1 discordant couples / M.Y.Wu, H.N.Ho // *World. J. Virol.*- 2015.- Vol.4, №2.- P.142-146.

148. Yalamanchi, S. Gonadal function and reproductive health in women with human immunodeficiency virus infection / S.Yalamanchi, A.Dobs, R.M.Greenblatt // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*- 2014.- Vol.43, №3.- P. 731-741.
149. Yang, R. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R.Yang, X. Du, Y.Wang // *Arch. Gynecol. Obstet.*- 2014.- Vol.289, № 6.- P.1363-1369.
150. Yeung, T.W.The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial / T.W.Yeung, J.Chai, R.H.Li // *Hum. Reprod.*- 2014.- Vol.29, №11.- P.2474-2481.
151. Youn, J.C. Diffuse large B-cell lymphoma mimicking an ovarian tumor in a patient with HIV / J.C.Youn, R.M.Na // *Int.J.Gynaecol. Obstet.*- 2012.- Vol.119, №2.- P.196-197.
152. Zamora, M.J. Semen residual viral load and reproductive outcomes in HIV-infected men undergoing ICSI after extended semen preparation / M.J.Zamora, A.Obradors, B.Woodward // *Reprod. Biomed. Online.*- 2016.- Vol.32, №6.- P.584-590.