

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.3.18

УДК 618.11-008.6:616.98;578.82Н1V

Генич Е.В., Лещенко О.Я., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф.

СОСТОЯНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Во всём мире наблюдается беспрецедентный рост ВИЧ-инфекции с преимущественным поражением людей молодого возраста. Иркутская область является регионом с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции среди субъектов Российской Федерации. Женщины, живущие с ВИЧ в России и посещающие центры СПИД, представляют социально и экономически активную часть населения, находятся в молодом репродуктивном возрасте и планируют рождение детей. Стоит отметить, что ВИЧ-инфекция у женщин может вызывать нейроэндокринные расстройства, яичниковую дисфункцию, способствовать снижению овариального резерва яичников, а это одни из важных звеньев патогенеза репродуктивных нарушений. Поэтому был изучен гормональный профиль у 17 ВИЧ-инфицированных женщин фертильного возраста с репродуктивными расстройствами и 33 женщин с ВИЧ-инфекцией и сохранным репродуктивным здоровьем, которые находились на стационарном лечении в отделении № 5 ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница». Определение уровней гормонов проводилось методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа. Полученные результаты свидетельствуют о нейроэндокринных расстройствах в виде снижения уровня общего тестостерона, 17-ОН прогестерона, дегидроэпиандростерона-сульфата, как проявление андрогенной недостаточности организма, которая приводит к дисфункции яичников. Снижение уровня антимюллера гормона и повышение содержания фолликулостимулирующего гормона, как проявление начинающейся ранней менопаузы или фактор, приводящий к бесплодию.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, женщины, репродуктивные нарушения, нейроэндокринные расстройства

Для цитирования: Генич Е.В., Лещенко О.Я., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф. Состояние нейроэндокринной регуляции и овариального резерва у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями. Acta biomedica scientifica, 3 (3), 116-120, DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.18.

NEUROENDOCRINE REGULATION AND OVARIAN RESERVE IN HIV-INFECTED WOMEN WITH REPRODUCTIVE DISORDERS

Genich E.V., Leshenko O.Ya., Darenskaya M.A., Sholokhov L.F.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva, 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Background: Among the subjects of the Russian Federation, Irkutsk region is an area with an unfavorable epidemiological situation for HIV-infection. Women living with HIV in Russia and visiting AIDS-centers represent a socially and economically active part of the population are at a young reproductive age and plan to have children.

Aims: to study the state of the neuroendocrine system and the ovarian reserve in HIV-infected women with reproductive disorders.

Materials and methods. We examined in 17 HIV-infected women with reproductive disorders and 33 women with HIV-infection and reproductive health at the age of 18–45 years (mean age 31,1 ± 4,4 years). The determination of hormone levels was carried out by a competitive solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The obtained results testify to neuroendocrine disorders in the form of a decrease in the level of total testosterone, 17-OH progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, as a manifestation of androgen deficiency of the body, as a result of ovarian dysfunction. Decrease in the level of Anti-Mullerian Hormone and increase the content of follicle-stimulating hormone, as a manifestation of the beginning of early menopause or a factor leading to infertility.

Conclusions. The results of this study show that a woman's body on the background of HIV-infection reveals disorders of the neuroendocrine system dysfunction and decreased ovarian reserve, and as a result, reproductive disorders.

Key words: HIV-infection, women, reproductive disorders, neuroendocrine disorders

For citation: Genich E.V., Leshenko O.Ya., Darenskaya M.A., Sholokhov L.F. Neuroendocrine regulation and ovarian reserve in HIV-infected women with reproductive disorders. Acta biomedica scientifica, 3 (3), 116-120, DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.18.

Согласно статистике Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом, число зарегистрированных ВИЧ-инфицированных в Российской Федерации на 31 декабря 2017 года составило 1,2 миллиона человек, из них около 350 тысяч – женщины в возрасте 30–39 лет (46,6 %), с преобладанием полового пути передачи (50,3 %). Иркутская область является регионом с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции среди субъектов Российской Федерации: к концу 2017 г. зафиксировано всего 54913 ВИЧ-инфицированных, новых случаев – 3910, с преобладанием полового пути передачи – 70 %, среди них женщин – 1683 человека (43 %), средний возраст – 30–39 лет (44 %).

Степень выраженности эндокринных расстройств у ВИЧ-инфицированных зависит от таких факторов, как 1) время, прошедшее после инфицирования, т.е. стадия заболевания [15]; 2) наличие сопутствующих оппортунистических инфекций, гемморагий и/или очагов малигнизации (лимфома или саркома Капоши), которые могут непосредственно поражать органы внутренней секреции [5]; 3) приём противовирусных препаратов, некоторые из которых могут модулировать функцию эндокринных желёз [23].

Результаты исследований последних лет показали, что ВИЧ-инфекция может снижать фертильность женщин на любой стадии заболевания [14], отмечены нарушения менструального цикла и овуляции [7, 8, 22], снижение овариального резерва. Ряд исследователей доказали, что вирус непосредственно оказывает воздействие на ооциты [14, 19], вызывает поражение эндокринных органов, в частности нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит), надпочечников, гипогонадизм [12, 13, 14, 21].

Исследования последних лет показали, что более 70 % женщин с ВИЧ ведут сексуально активный образ жизни и более 30 % планируют рождение детей [2, 3, 4]. Так как гормональные расстройства являются важным звеном патогенеза многих нарушений, в том числе и репродуктивных, а также могут способствовать более быстрому развитию стадии приобретённого иммунодефицита (СПИД), поэтому мониторинг за состоянием этой системы даёт дополнительную информацию о возможностях и путях предотвращения прогрессирования ВИЧ-инфекции, и возможности рождения здорового ребёнка.

Таким образом, увеличение количества ВИЧ-инфицированных женщин фертильного возраста, а также их репродуктивные планы иметь здоровых детей, явились основанием для изучения состояния нейроэндокринной системы и овариального резерва у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 50 ВИЧ-инфицированных женщин в возрасте 18–45 лет (средний возраст – $31,1 \pm 4,4$ года), которые находились на стационарном лечении в отделении № 5 ОГБУЗ «Иркутская Областная инфекционная клиническая больница». Диагноз ВИЧ-инфекция

был установлен ранее в Иркутском областном центре СПИД, стадия 4А обнаружена у 27 человек (54 %), 4В – у 23 человек (46 %). Средняя длительность заболевания с момента выявления вируса в крови составила $8 \pm 2,5$ года, высоко активную антиретровирусную терапию (ВААРТ) получали 10 пациенток (20 %). Согласно классификационному алгоритму (Филиппов О.С., 1999), данные пациентки распределились на две группы. Первая группа – 33 женщины с ВИЧ-инфекцией и сохранным репродуктивным здоровьем (критерии включения: фертильные, предполагаемо фертильные женщины, которые имели беременность (роды или медицинский аборт) при установленной ВИЧ-инфекции). Вторая группа – 17 женщин с ВИЧ-инфекцией и репродуктивными нарушениями (критерии включения: первичное и вторичное бесплодие, женщины предполагаемо фертильные, у которых последняя беременность закончилась самопроизвольным выкидышем или была неразвивающейся). Обе группы сопоставимы по возрасту, полу и наличию инфекционного заболевания.

В течение исследования произведён анализ медицинской документации, сбор гинекологического анамнеза, который включал следующую информацию: возраст менархе, особенности становления менструальной функции, характер и ритм менструаций, болезненность; анализ репродуктивной функции включал возраст начала половой жизни, исход первой беременности, количество родов, аборт, выкидышей, неразвивающихся и внематочных беременностей, наличие осложнений в послеродовом и постабортном периодах. При отсутствии беременностей в течение одного года при регулярной половой жизни без контрацепции, изучали длительность бесплодия, фертильность полового партнёра, результаты проведённых ранее обследований и лечений половых партнёров. Также проводили оценку физического развития по индексу массы тела, предложенному G. Brey (отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведённой в квадрат); измерение артериального давления (АД), температуры тела, оценку наличия или отсутствия трофических кожных проявлений, регистрация гирсутизма (Ferriman D., Galwey I., 1961). Общепринятое гинекологическое обследование включало осмотр и пальпацию молочных желёз, оценку наличия и степени галактореи, характер и степень оволосения (Левина Л.И., Куликов А.М., 2006). В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2013 ред.)).

Материалом исследования служили плазма и гемолизат крови, забор проводился с помощью одноразовых вакуумных систем из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 часов утра, с учётом фаз менструального цикла (на 3–9-й день менструального цикла) или на фоне аменореи, женщины на момент обследования не принимали гормональные препараты. Определение концентрации пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), общего тестостерона (Тс), кортизола, 17-ОН-

прогестерона (17-ОН-Пр), эстрадиола (Э₂), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св), прогестерона, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-S), антимюллерова гормона (АМГ) проводили методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе Cobos ELL (США). Концентрацию гормонов ПРЛ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, свободный Т4 выражали в мЕД/л; тестостерона, кортизола, прогестерона и 17-ОН-Пр – в нмоль/л; эстрадиола – в пмоль/л, ДГЭА-S – в мкмоль/л, АМГ – в нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов, распределение показателей, определение границ нормального распределения проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoftInc., США) (правообладатель лицензии – ФГБНУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Для проверки статистической гипотезы разности средних значений использован критерий Манна – Уитни. Выбранный критический уровень значимости составлял 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями статистически значимо снижается концентрация антимюллерова гормона – АМГ (в 1,65 раза; $p = 0,0001$), тестостерона (в 1,6 раза; $p = 0,0003$), 17-ОН-прогестерона – 17-ОН-Пр (в 1,2 раза; $p = 0,005$), дегидроэпиандростерона-сульфата – ДГЭА-S (в 2,07 раза; $p = 0,0001$), увеличивается концентрация фолликулостимулирующего гормона – ФСГ (в 1,67 раза; $p = 0,002$) относительно группы ВИЧ-инфицированных женщин с сохраненным репродуктивным здоровьем, при отсутствии статистически значимых изменений содержания пролактина, лютеинизирующего гормона, кортизола, эстрадиола, тиреотропного гормона, тироксина и прогестерона (рис. 1).



Рис. 1. Уровень содержания гормонов у женщин с ВИЧ-инфекцией и репродуктивными нарушениями, статистически значимые различия между показателями двух групп.

Fig. 1. The level of hormones in women with HIV-infection and reproductive disorders, statistically significant differences between the indicators of the two groups.

Полученные нами данные соотносятся с результатами ряда исследований, согласно которым установлено, что психоземotionalный стресс, который испытывают пациенты, узнавшие о том, что они инфицированы, несомненно, важный элемент патогенеза системных расстройств у ВИЧ-инфицированных [1, 20], чаще всего на данном фоне стероидный метаболизм сдвинут в сторону синтеза кортизола, активность ферментов, участвующих в синтезе надпочечниковых андрогенов и 17-дезоксистероидов снижается, поэтому диагностируются низкие уровни дегидроэпиандростерона-сульфата, 17-ОН-прогестерона [15], что приводит к андрогенной недостаточности [6]. Также на фоне хронической вирусной инфекции происходит потеря массы тела, в результате уменьшение мышечной массы и, как итог, снижение уровня общего тестостерона в сыворотке крови [10, 11]. Доказано, что гипоталамо-гипофизарная дисфункция, низкий уровень тестостерона, андрогенная недостаточность у женщин приводят к нарушению функционирования яичников и репродуктивным расстройствам [9].

В результате нашего исследования у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями выявили сниженный уровень антимюллерова гормона и повышение фолликулостимулирующего гормона, данные изменения могут свидетельствовать о начинающейся ранней менопаузе, дисфункции яичников или приводить к бесплодию. Известно, что яичниковая дисфункция связана с повреждающим действием самого вируса на яичниковую ткань, или аутоиммунным процессом на его фоне [16, 17]. Исследователи доказали, что низкий уровень CD4+ может приводить к уменьшению содержания антимюллерова гормона, так как данные лимфоциты участвуют в функционировании клеток яичниковой гранулёзы, которая является единственным источником данного гормона [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты данного исследования доказывают, что в организме женщины на фоне ВИЧ-инфекции выявлены расстройства нейроэндокринной системы, дисфункция и снижение овариального резерва яичников, и как следствие этого – репродуктивные нарушения. По итогу полученных данных, можно рекомендовать ВИЧ-инфицированным женщинам с репродуктивными нарушениями наблюдение у гинеколога-эндокринолога, контроль за массой тела, гормональный скрининг, медикаментозную коррекцию эндокринных расстройств, а в первую очередь назначение ВААРТ с целью снижения вирусной нагрузки и увеличения количества CD4+ лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я., Вантеева О.А., Рашидова М.А. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коин-

фекцией // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 17–21.

Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskay MA, Grebenkina LA, Timofeeva EV, Leshchenko OYa. (2016). Assessment of pro- and antioxidant status in women with HIV and co-infection [Otsenka pro- i antioksidantnogo statusa u zhenshchin s VICH i koinfektsiy]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 88 (11), 17-21.

2. Латышева И.Б., Додонов К.Н., Воронин Е.Е. Перинатальная профилактика ВИЧ-инфекции в регионах РФ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2012. – № 4 (3). – С. 71–77.

Latysheva IB, Dodonov KN, Voronin EE. (2012). Perinatal prevention of HIV-infection in the regions of the Russian Federation [Perinatalnaya profilaktika VICH-infektsii v regionakh RF]. *VICH-infektsiya i immunosupressiya*, 4 (3), 71-77.

3. Садовникова В.Н. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у беременных женщин и рождённых ими детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 1. – С. 8–13.

Sadovnikova VN. (2010). Epidemiological features of HIV infection in pregnant women and children born to them [Epidemiologicheskie osobennosti VICH-infektsii u beremennykh zhenshin i rozhdennykh imi detey]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*, (1), 8-13.

4. Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я. Современные представления о репродуктивном здоровье и потенциале у женщин с ВИЧ-инфекцией и вирусными гемоконтактными гепатитами // Бюл. ВЦНЦ СО РАМН. – 2014. – № 3 (97). – С. 128–132.

Timofeeva EV, Leshchenko OYa. (2014). Contemporary views on reproductive health and potential in HIV-infected women and viral hemocontact hepatitis [Sovremennye predstavleniya o reproduktivnom zdorove i potentsiale u zhenshin s VICH-infektsiei i virusnymi gemokontaktными гепатитами]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra*, (3), 128-132.

5. Brown TT. (2011). The effects of HIV-1 infection on endocrine organs. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25 (3), 403-413.

6. Cejtin H, Kalinowski A, Bacchetti P, Taylor RN, Watts DH, Kim S, Massad LS, Preston-Martin S, Anastos K, Moxley M, Minkoff HL. (2006). Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction. *Obstet Gynecol*, 108 (6), 1423-1431.

7. Choi HH, Gray PB, Storer TW, Calof OM, Woodhouse L, Singh AB, Padero C, Mac RP, Sinha-Hikim I, Shen R, Dzekov J, Dzekov C, Kushnir MM, Rockwood AL, Meikle AW, Lee ML, Hays RD, Bhasin S. (2005). Effects of testosterone replacement in human immunodeficiency virus-infected women with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (3), 1531-1541.

8. Clark R, Mulligan K, Stamenovic E, Chang B, Watts H, Andersen J, Squires K, Benson C. (2001). Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis*, 184 (10), 1325-1327.

9. Dolan S, Collins M, Lee H, Grinspoon S. (2009). Effects of long-term testosterone administration in HIV-infected women: a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS*, 23 (8), 951-959.

10. Dolan S, Grinspoon S. (2005). Androgen deficiency and the role of testosterone administration in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 38, 48-49.

11. Dolan S, Wilkie S, Aliabadi N, Sullivan MP, Basgoz N, Davis B, Grinspoon S. (2004). Effects of testosterone administration in human immunodeficiency virus-infected women with low weight: a randomized placebo-controlled study. *Arch Intern Med.*, 164 (8), 897-904.

12. Highleyman L. (2004). HIV and hormones. *San Francisco AIDS Foundation*, 16 (4), 67-79.

13. Hoffmann C, Brown TT. (2007). Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 45 (4), 488-494.

14. Kalra S, Sleim H, Kotwal N. (2011). Human immunodeficiency virus and the endocrine system. *Indian J Endocrinol Metab*, 15 (4), 231-233.

15. Kibirique D, Ssekitoleso R. (2013). Endocrine and metabolic abnormalities among HIV-infected patients: a current review. *Int J STD AIDS*, 24 (8), 603-611.

16. Kushnir V, Lewis W. (2011). HIV/AIDS and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. *Fertil Steril*, 96 (3), 546-553.

17. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, Binder-Foucard F, Nisand I, Lang JM. (2010). Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil*, 38 (5), 313-317.

18. Scherzer R, Bacchetti P, Messerlian G, Goderre J, Maki PM, Seifer DB, Anastos K, Karim R, Greenblatt RM. (2015). Impact of CD4+ lymphocytes and HIV infection on Anti-Müllerian hormone levels in a large cohort of HIV-infected and HIV-uninfected women. *Am J Reprod Immunol*, 73 (3), 273-284.

19. Seifer D, Golub E, Lambert-Messerlian G, Springer G, Holman S, Moxley M, Cejtin H, Nathwani N, Anastos K, Minkoff H, Greenblatt R. (2007). Biologic markers of ovarian reserve and reproductive aging: application in a cohort study of HIV infection in women. *Fertil Steril*, 88 (6), 1645-1652.

20. Sherr L, Nagra N, Kulubya G, Catalan J, Clucas C, Harding R. (2011). HIV infection associated post-traumatic stress disorder and post-traumatic growth – a systematic review. *Psychol Health Med*, 16 (5), 612-629.

21. Varthakavi PK. (2009). Thyroid dysfunction in HIV-AIDS. *JAPI*, 57 (7), 503-504.

22. Willems N, Lemoine C, Liesnard C, Gervy C, Hien AD, Karama R, Somda I, Englert Y. (2013). Is ovarian function impaired in HIV patients? A clinical pilot study in Burkina Faso. *Rev Med Brux*, 34 (5), 397-404.

23. Zapanti E, Terzidis K, Chrousos G. (2008). Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in HIV infection and disease. *Hormones*, 7 (3), 205-216.

Сведения об авторах
Information about the authors

Генич Елена Валентиновна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: egenich@list.ru)

Genich Elena Valentinovna – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: egenich@list.ru)

Лещенко Ольга Ярославна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории социально значимых инфекций в репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: loyairk@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5335-1248>

Leshchenko Olga Yaroslavna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Socially Significant Infections in Reproductive Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: loyairk@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5335-1248>

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс (3952) 20-76-36, (3952) 20-73-67; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Darenskaya Marina Aleksandrovna – Doctor of Biological Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel./fax (3952) 20-76-36, (3952) 20-73-67; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: Lfshol@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Sholokhov Leonid Fedorovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: Lfshol@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3588-6545>