

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
ДУ «Інститут стратегічних досліджень МОЗ України»



ПОГОДЖЕНО

Заступник Міністра охорони здоров'я України

О.К.Толстанов
О.К.Толстанов

Г.Р.М.Н.А.
2012

ПІДГОТОВКА ДО ВАГІТНОСТІ ДИСКОРДАНТНИХ ПАР
(методичні рекомендації)

Київ-2011

ПІДГОТОВКА ДО ВАГІТНОСТІ ДИСКОРДАНТНИХ ПАР. (методичні рекомендації). Київ, 2012. – 36 с

Розробники: Вдовиченко Ю.П., Гойда Н.Г., Грищенко О.В., Жилка Н.Я.,
Грищенко Н.Г., Жук С.І., Квашенко В.П., Слабкий Г.О., Чепурнова Н.В.

Рецензент:

І. Потапов В.О. – завідувач кафедри акушерства і гінекології
Дніпропетровської державної медичної академії, д.мед.н., професор

Рекомендовано рішенням вченої ради Українського інституту
стратегічних досліджень МОЗ України від 20 березня 2012 року. Протокол №5.

ВІЛ-інфекція і допоміжні репродуктивні технології

Ще зовсім недавно діагностована ВІЛ-інфекція, досягнення «нерепродуктивного» віку жінкою, онкологічне захворювання або смерть одного із подружжя були протипоказанням для ДРТ. Робота багатьох вчених останніх років дозволили реалізувати репродуктивне бажання означених категорій пацієнтів (Квашнина, Е.В., 2009; А.І. Bensdorp, 2007; А. Gambardella, 2006; G. Liberty, 2007).

Після винайдення антиретровірусної терапії ВІЛ-інфіковані особи можуть тривалий час вести активний спосіб життя і вони задумуються про бажання мати дітей. Сучасна репродуктивна медицина не залишила без уваги цю категорію пацієнтів. Причому сьогодні реалізувати свої репродуктивні плани можуть не лише ВІЛ-позитивні дискордантні пари, коли заражений ВІЛ один із подружжя), а й конкордантні пари, коли заражені ВІЛ обидва партнери (Е.С. Naagen, 2008; D.T. Baird, 2005).

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) - це динамічна галузь медицини, яка розвивається у всьому світі протягом сорока років і використовує останні досягнення біотехнології, фармакології, кріобіології молекулярної біології і генетики для профілактики та інтенсивного подолання безпліддя людини. ДРТ включають численні програми, з яких можливо виділити декілька основних: програма екстракорпорального запліднення; програма внутрішньоматкової інсемінації; кріоконсервації і кріозбереження статевих клітин та ембріонів людини; донорство гамет та ембріонів; сурогатне материнство; преімплантаційна генетична діагностика (Іванов А.В., 2010; . Маркова, Е.В., 2006)

Зрозуміло, що парам, в яких чоловік ВІЛ-позитивний, а жінка не інфікована ВІЛ, не треба ризикувати здоров'ям жінки або відмовлятися від бажання мати дітей. Результати наукових досліджень, отримані за останнє десятиріччя, а також результати досліджень, отримані у європейських програмах, показали, що застосування спеціальних методик відокремлення сперматозоїдів від інших фракцій сперми, які мають вірус, з наступним

застосуванням різних методик ДРТ, практично не супроводжуються ризиком інфікування жінки.

Враховуючи можливості зниження ризику передачі ВІЛ від матері до дитини до 2% та нижче, допомога ВІЛ-інфікованим жінкам у досягненні її бажання мати дітей стає все більш доступною. Або шляхом самостійного введення сперми партнера у статеві шляхи, або з використанням ДРТ (в залежності від стану репродуктивного здоров'я подружньої пари) ВІЛ-інфіковані жінки можуть зачати дитину, не піддаючи ризику свого неінфікованого партнера. Рівних прав ВІЛ-інфікованих чоловіків та жінок на зачаття дитини дотримуються не у всіх європейських країнах. В лікувальних закладах деяких країн, в тому числі й України, ВІЛ-інфікованим жінкам та подружнім парам, в яких обидва партнери інфіковані ВІЛ, до цих пір отримують відмову у наданні послуг щодо ДРТ (Dulioust 2002, Müller 2003, Pena 2003, Nicopoullos 2004).

В результаті досягнень в антиретровірусній терапії ВІЛ-позитивні дискордантні пари отримали довгоочікувану можливість реалізувати свої репродуктивні плани. Сучасні наукові досягнення дозволяють не лише звести до мінімуму можливість зараження партнера, а й в разі знизити ризик народження ВІЛ-інфікованої дитини. Тому репродуктивні технології для ВІЛ-інфікованих майбутніх батьків активно застосовуються у багатьох країнах світу, де це урегульовано на законодавчому рівні (В. Ф. Москаленко, 2003; Нізова Н.М, 2010).

Самим доступним методом із ДРТ для дискордантних пар є ВМІ, хоча за ефективністю не виключаються і ЕКЗ та інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїду в яйцеклітину (за міжнародною назвою ІКСІ). Останні два методи є більш ефективними, оскільки виключається тривалий контакт яйцеклітини із спермою. Методика штучної інсемінації, як метод лікування безпліддя існує в медичній практиці майже два сторіччя (Robb, 2004).

З метою зведення до мінімуму ризику передачі ВІЛ рекомендуються наступні методи зачаття:

- якщо ВІЛ-інфікована жінка, здійснюється введення сперми партнера у вагіну або ВМІ;
- якщо ВІЛ-інфікований чоловік, необхідно здійснити ВМІ партнерші попередньо очищеною від ВІЛ спермою.

Наукові повідомлення щодо впровадження технології введення очищеної сперми методом ВМІ, показали безпеку цієї методики, при якій у жінок або у їх дітей сероконверсія не відбувається (Sonnenberg-Schwan U, 2005).

Процедура ВМІ може виконуватись в умовах природного менструального циклу або з використанням індукторів овуляції.

Для досягнення ефективності застосування ВМІ дискордантні пара повинна пройти комплексне обстеження на наявність для наявності можливості оцінити ефективність методики ДРТ, а саме виявити фактори, що можуть знизити успішність програм лікування чи вірогідність виношування вагітності або негативно вплинути на розвиток дитини. Необхідно також в результаті комплексного обстеження виключити можливі протипоказання до проведення ДРТ, зважити позитивні та негативні прогностичні фактори щодо вірогідності настання вагітності.

Обстеження дискордантних пар для ВМІ

Для досягнення ефективності застосування ВМІ дискордантні пара повинна пройти комплексне обстеження на наявність інфекційних захворювань та стану репродуктивних функцій.

1. Обсяг обстеження жінки:

- висновок терапевта про стан соматичного здоров'я та відсутність протипоказань для виношування вагітності;
- визначення групи крові та резус-фактора;
- клінічний аналіз крові, що враховує час згортання;
- аналіз крові на сифіліс, ВІЛ, гепатити В і С;
- бактеріоскопічний аналіз виділень із трьох точок (вагіни, уретри і цервікального каналу);
- цитологічне обстеження мазків із шийки матки;

- загальне гінекологічне обстеження;
- ультразвукове обстеження органів малого таза.
 - обстеження матки та маткових труб (гістеросальпінгографія, лапароскопія, гістероскопія, кольпоскопія);
- біопсія ендометрія;
- бактеріологічне обстеження матеріалу із уретри та цервікального каналу;
- аналізи крові фолітропін (ФСГ), лютропін (ЛГ), естрадіол (Е2), пролактін (Прл), тестостерон (Т), кортизол (К), прогестерон (П), тироксин (Т3), трийодтиронін (Т4), тиреотропін (ТТГ), соматотропін (СТГ);
- обстеження на наявність антиспермальних та антифосфоліпідних антитіл;
- обстеження на урогенітальні та TORCH – інфекції;
- висновки інших спеціалістів за показаннями (визначає лікар);
- медико-генетичне консультування та каріотипування;
- флюорографія.

При виявленні захворювань за наявності показань до ДРТ проводиться лікування виявленої патології.

Обсяг додаткового обстеження жінки перед проведенням ВМІ:

- біопсія ендометрія;
- цитологічне обстеження шийки матки;
- дослідження на наявність антиспермальних та антифосфоліпідних антитіл.

2. Обсяг обстеження чоловіка:

- аналіз крові на сифіліс, ВІЛ, гепатити В і С;
- спермограма.
- визначення групи крові та резус-фактора;
- консультація андролога;
- медико-генетичне консультування та каріотипування;
- обстеження на інфекції TORCH – комплексу;

- аналіз крові на фолітропін (ФСГ), лютропін (ЛГ), тестостерон (Т), пролактин (Прл).

Тести, що визначають фертильність сперми:

- посткоїтальний тест, ТКЦС;
- MAR, IB – тест;
- переживаємість;
- відсоток патологічних форм, індекс множинних аномалій;
- фрагментація ДНК сперматозоїдів;
- тест фіксації сперматозоїдів на zona pellucida.

Оцінка ефективності ДРТ

З метою підвищення успішності лікувальних програм ДРТ необхідно здійснити попередню оцінку ефективності лікувальної програми дискордантної пари, а саме:

- оцінку ефективності в залежності від кількості циклів лікування;
- **фертильність** – вірогідність настання вагітності у першому циклі;
- **кумулятивна частота** настання вагітності - вірогідність настання вагітності за певний проміжок часу.

А. фактори ризику обох партнерів дискордантної пари:

1. Вірогідність настання вагітності (складає близько 20 % за цикл (в натуральному циклі):

- *знижується у віці після 31 року жінки;*
- *знижується у кожному наступному циклі за відсутності вагітності у попередніх.*

2. Вплив віку жінки та чоловіка на частоту настання вагітності:

- *знижується за 10 років до остаточного припинення функції яєчників*
- *знижується за умови настання ранньої менопаузи (у 10 % жінок);*
- *у чоловіків відбувається зниження показників спермограми починається після 35 років;*
- *у чоловіків відбувається суттєве зниження фертильності після 50 років.*

Б. Фертильність

1. Вплив менструального циклу жінки в залежності від кількості днів до овуляції:

- *“Вікно фертильності” – якщо програма розпочинається за 6 днів до потенційної овуляції, закінчується в день овуляції;*
- *найвищий індекс успішності відбувається за 2-0 днів до овуляції.*

2. Вплив на фертильність частоти статевих актів:

- *якщо статеві акти відбуваються щоденно, то в середньому фертильність становить 37% за 1 цикл;*
- *якщо статеві акти відбуваються через день – фертильність становить 33% за 1 цикл;*
- *якщо статеві акти відбуваються раз на тиждень - фертильність становить 15% за 1 цикл.*

3. Вплив на фертильність факторів способу життя (ASRM., 2008):

- *індекс маси тіла (ІМТ) > 35 кг/м² - у 2 рази збільшує час до настання вагітності;*
- *ІМТ < 18 кг/м² - у 4 рази збільшує час до настання вагітності;*
- *паління - відносний ризик безпліддя збільшується на 60%*
- *алкоголь (більше 2 доз /день) - відносний ризик безпліддя збільшується на 60%;*
- *кофеїн (більше 250 мг /день)- відносний ризик безпліддя збільшується на 45%;*
- *наркотичні речовини - відносний ризик безпліддя збільшується на 70%.*

4. Ожиріння, як самостійний фактор безпліддя:

- *ІМТ > 24 кг/м² - підвищується вірогідність ановуляторного безпліддя у 1,3 рази;*
- *ІМТ > 32 кг/м² - підвищується вірогідність ановуляторного безпліддя у 2,7 рази;*
- *ІМТ > 29 кг/м² – знижується частота настання вагітності на кожний кг/м² на 4%.*

5. Паління, як самостійний фактор та безпліддя:

- приблизно 40% жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) палять;
- паління збільшує час, необхідний для настання вагітності на 30%;
- частота безпліддя серед тих, хто палить в 1,6 разів більше;
- вірогідність настання вагітності при застосуванні ДРТ - вдвічі менше;
- паління збільшує вік яєчників на 10 років;
- зменшення ваги новонародженого;
 - порушення плацентажії;
 - передчасні пологи;
- дозозалежні ефекти.

В. Фактори ризику перебігу вагітності:

1. Ожиріння ($IMT > 30$ кг/м²) є фактором ризику вроджених вад розвитку плода (ASRM., 2008):

- дефект передньої черевної стінки – ризик збільшується у 3,3 рази;
- дефект нервової трубки - ризик збільшується у 2,7 разів;
- серцево-судинні дефекти - ризик збільшується у 2,0 рази;
- множинні вроджені вади розвитку - ризик збільшується у 2,0 рази
- Ендокринопатії - ризик збільшується у 2,5 рази.

2. Ожиріння ($IMT 40 >$ кг/м²) є фактором ризику ускладнень перебігу вагітності та пологів (Fertil. Steril., 2008). Підвищення ризику виникнення:

- пре еклампсії у 4,8 разів;
- гестаційного діабету - у 4,0 рази;
- крупного плоду - у 3,8 разів;
- ранньої неонатальної смерті – у 3,4 рази;
- гіпертензії – у 3,2 рази;
- вивиху плеча у новонародженого - у 3,1 рази;
- антенатальної загибелі плода – у 2,8 рази;
- кесаревого розтину - 2,7 разів;
- синдрому дистресу плода – у 2,5 рази;
- меконіальної аспірації - у 2,9 рази.

Г. Фактори ризику стану здоров'я дискордантної пари (Reproductive medicine secrets, Peter T.K.Chan, 2004):

1. Патологія маткових труб у жінки є фактором ризику фертильності у 25-30%:

- запальні процеси;
- ендометриоз;
- перенесена позаматкова вагітність;
- анатомічні аномалії;
- функціональні порушення;
 - стимуляція овуляції – підвищує ризик позаматкової вагітності;
 - хірургічні втручання (85% випадків складають - дистальна обструкція маткових труб, 15% - проксимальна). Хірургічна проксимальна оклюзія знижує фертильність до 6-8%, а кумулятивну частоту настання вагітності – до 50%; неосальпінгостомія - фертильність – <3%, кумулятивна частота настання вагітності < 25%;
 - гідро- та сактосальпінгси знижують кумулятивну частоту настання вагітності у 2 рази, а також сприяють ектопічній вагітності.

2. Ендометріоз (Fert. Ster, 2006):

- 25-50% жінок з безпліддям страждають на ендометріоз;
- 30-50% жінок з ендометріозом є безплідними;
- частота ендометріозу при безплідді у 6-8 разів вища.

3. Аденоміоз:

- дифузна форма погіршення імплантації на 22%
- Вузлова погіршення імплантації на 10 %

4. Вплив кількості та якості сперматозоїдів на запліднення та настання вагітності:

- концентрація - залежність частоти настання вагітності від рівня концентрації:
 - у нормі за визначенням ВООЗ – 20 млн/мл, 40 млн/еякуляті. Немає лінійної залежності між концентрацією сперматозоїдів та їх здатністю до запліднення при концентрації більше 13 млн/мл.
 - низький рівень концентрації - < 5 млн/мл;

- рухливість;
- морфологічні аномалії;
- наявність аутоімунних антитіл;
- фрагментація ДНК сперматозоїдів - від 8 до 40% безплідних чоловіків з нормальними показниками спермограми (концентрація, рухливість, морфологія) мають порушення цілісності ДНК; Клінічні прояви: безпліддя в шлюбі неясної етіології, самовільні аборти, низька якість ембріонів, знижена частота настання вагітності в програмах ДРТ;
- інфекції;
- генетичні аномалії.

5. Вплив прийому АРТ

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ, може бути:

- зменшена частка відновлення (прогесквання) спермійв;
- підвищення концентрації несім'яних клітин;
- зниження об'єму еякуляту та загальної кількості сперматозоїдів.

6. Супутні інфекції знижують ефективність ДРТ.

7. Ступінь вірусного навантаження ВІЛ прямопропорціонально знижує ефективність ДРТ.

Д. Фактори, які пов'язані з технологіями ДРТ

Вірогідність успіху ДРТ знижується, якщо очищені сперматозоїди піддавались заморожуванню (кріоконсервації), у тих лікувальних закладах, де відсутня можливість швидко отримати результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ВІЛ очищеної сперми.

Психологічна підготовка дискордантних подружніх пар до вагітності

Питання психології щодо застосування ДРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів посідають важливе значення пов'язане, перш за все, з тим що для них так, як і для всіх інших гетеросексуальних пар народження дитини свідчить про наявність повноцінних подружніх відносин.

Неможливість мати дитину є важким випробуванням для подружньої дискордантної пари. Відчуття "неповноцінності" сім'ї веде до розвитку хронічного стресу, значно знижує якість життя, працездатність чоловіка і жінки і нерідко призводить до дисгармонії шлюбу.

Важливим аспектом прийняття рішення щодо дітей у сім'ях, вражених ВІЛ-інфекцією, є їх умотивованість та психологічний стан цих сімей. До числа переваг при прийнятті рішення про те, щоб мати дитину, відносяться наступні:

- бажання стати матір'ю;
- наявність дітей;
- думка партнерів та думка про це медичних спеціалістів;
- релігійні цінності;
- суб'єктивна можливість партнера бути хорошим батьком.

Спеціалістам необхідно враховувати, що прийняття рішення про вагітність у чоловіків не завжди буває чітко визначеним, оскільки жінки є більш мотивованими.

Хоча в материнстві у ВІЛ-інфікованих жінок також зустрічаються випадки протиріччя, які заключаються в тому, що воно може як посилювати, так і гальмувати негативні фізичні та соціальні наслідки ВІЛ-інфікованості. Деякими дослідженнями доведено (EUROSUPPORT, 2005), що 68,5% усіх батьків, які живуть з ВІЛ, вважали своє планування сім'ї завершеним, оскільки їм вже не хотілось мати дітей, і лише 15,5% мали чітке бажання мати дітей. Тобто зазначені результати, що ВІЛ-інфекція має фактор пригніченості у виборі мати чи не мати дітей з огляду на невідому перспективу сім'ї. Спеціалістам необхідно надавати допомогу щодо психологічної підтримки, використовуючи високу якість антиретровірусної терапії (АРТ), яка на сьогодні дає можливість значно покращити якість та тривалість життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Психологічне навантаження у дискордантних подружніх парах зменшується все ж таки за рахунок того, що ВІЛ-інфікованим є тільки один із батьків або майбутніх батьків, чим забезпечується перспектива майбутньої дитини.

В організації психологічної допомоги при підготовці до вагітності, спеціалісти повинні враховувати навіть географічні особливості, де

проживають дискордантні пари. Наприклад, дослідженням, проведеним у Франції (2005), показано можливі психологічні відмінності між ВІЛ-позитивними жінками, які проживають в Європі та жінками із Африки, а саме африканські жінки частіше хотіли мати дитину, незважаючи на те, що вже мали дітей.

Психологічної підтримки потребує також питання здоров'я дітей, народжених у дискордантних сім'ях після застосування методик ДРТ. Деякими дослідженнями (Великобританія, 1999) доведений низький ступінь ризику ВІЛ-інфікування дитини за умови дотримання правил профілактики ВІЛ-інфекції можливим горизонтальним, потім вертикальним шляхом.

Існують також проблеми етичного плану, які стосуються занепокоєності дискордантної сім'ї з приводу соціально-економічних наслідків ситуації, коли дитина виховується в сім'ї, де один із батьків страждає на потенційно смертельну хворобу, хоча ця занепокоєність стосується усіх випадків сімей з ВІЛ-інфекцією.

Здоров'я батьків у дискордантних парах має вирішальне значення при вирішенні питання щодо народження дитини. Схвалене консультантом бажання стати батьками, представлена дискордантній парі можливість обговорити глибинні передумови, які є основою наміру народити дитину з одного боку, з іншого може скластися ситуація, що пара в процесі консультування усвідомлює наявність різних перешкод до здійснення свого задуму щодо народження дитини, і зможе побудувати плани на майбутнє з урахуванням того, що їх бажання за будь-яких причин може не здійснитися.

Психологічне навантаження також можуть викликати невдалі спроби завагітніти методом ДРТ або випадки невиношування вагітності, що супроводжується розчаруванням та почуттям безвихідності. Непоодинокі подібні випадки за відсутності професійного консультування спонукають подружні пари до прийняття проблемного рішення на зачаття методом незахищеного статевого акта, відмовитись від подальших медичних втручань. В залежності від відношення партнерів до ризику зараження ВІЛ, таке рішення може бути як ретельно спланованим, так і спонтанним, відчайдушним.

Наявність психічних розладів у одного або обох партнерів (зловживання психоактивними медикаментами, психози) може слугувати причиною відтермінування ДРТ. В таких випадках необхідним є консультування спеціалістом.

Перед прийняттям рішення щодо застосування ДРТ у дискордантної пари, подружжю необхідно пояснити усі вираховані ризики, які можуть вплинути на ефективність методик ДРТ, що зменшить психологічне навантаження у разі неефективної спроби.

В залежності від ситуації психологічна підготовка здійснюється у двох напрямках:

І. Психологічна підготовка дискордантної пари, в якій ВІЛ-позитивним є чоловік

Необхідно враховувати особливості в тому, що дискордантних парам, в яких чоловік є ВІЛ-позитивним, а жінка не інфікована ВІЛ, не треба ризикувати здоров'ям жінки або відмовлятися від бажання мати дітей, оскільки застосування спеціальних методик відокремлення сперматозоїдів від інших фракцій сперми, які мають вірус, з наступним застосуванням різних методик ДРТ, практично не супроводжуються ризиком інфікування жінки.

Психологічна підготовка таких дискордантних пар передбачає вирішення проблем:

- щодо статевої поведінки дискордантної пари;
- вибору оптимального методу ДРТ;
- психологічної підготовки ВІЛ-інфікованого чоловіка до батьківства;
- психологічної підготовки жінки дискордантної пари.

Питання статевої поведінки дискордантної пари обговорюються з метою профілактики ВІЛ у партнерки. Єдиним методом запобігання ВІЛ-інфекції у жінки є застосування презервативу.

Презервативи за умови правильного користування є достатньо надійним засобом профілактики передачі ВІЛ. Навіть найнижькоякісніший презерватив скорочує ризик інфікування в 10 000 разів.

Матеріали, які застосовують при виготовленні презервативів, – це каучук

та латекс. Більш надійними є латексні презервативи, оскільки в них відсутні пори, через які можуть проникати збудники хвороб, що передаються статевим шляхом, у тому числі ВІЛ. Цілісність латексу в презервативі можуть порушувати умови впливу:

- світла та тепла – не треба зберігати презерватив на сонячному світлі, біля нагрівальних приладів, радіаторів, носити в нагрудній кишені одягу або в кишені (особливо задній) штанів;

- жирів – для змазування презерватива не можна використовувати засоби з масляною основою, а лише з водною;

- гострих предметів – кілець, навіть нігтів.

Вибір оптимального методу ДРТ

У випадку ВІЛ-інфекції у чоловіка самими безпечними методами є інсемінація або ЕКЗ з використанням донорської сперми. Однак, на сьогодні існують безпечні технології щодо введення очищеної сперми методом внутрішньоматкової інсемінації, при якій у жінок або у їх дітей сероконверсія не відбувається. Однак, застереження щодо повного видалення усіх CD4-позитивних клітин при очищенні сперми за будь-якої технології існують, оскільки теоретично ВІЛ може залишатися не знайденим. Деякі вчені вважають, що очищення сперми є ефективним методом зниження ризику, але не виключає ризик повністю.

Самим доступним методом із ДРТ для дискордантних пар є ВМІ, хоча за ефективністю не виключаються і ЕКЗ та інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїду в яйцеклітину (за міжнародною назвою ІКСІ). Останні два методи є більш ефективними, оскільки виключається тривалий контакт яйцеклітини із спермою.

Під час визначення методики ДРТ необхідно враховувати результати гінекологічного та андрологічного обстеження, а також бажання подружньої пари.

Надання психологічної допомоги ВІЛ-інфікованому чоловікові щодо майбутнього батьківства

Численними спостереженнями встановлено, що ВІЛ-позитивні чоловіки з гетеросексуальними статевими відносинами хоча і вважали, що діти надають сенс та є метою їхнього життя, вони не були забезпечені інформацією про репродуктивні батьківські функціональні можливості. Тому необхідним є обговорення з ВІЛ-позитивними чоловіками з дискордантних пар існуючі на сьогодні можливості щодо народження від них дитини, а також питання їх майбутнього батьківства.

Необхідно пояснювати ВІЛ-інфікованим партнерам дискордантних пар про зниження ризику горизонтальної передачі ВІЛ внаслідок застосування сучасних технологій по очищенню сперми. Існуючі технології виключають дозволяють зробити висновок, що життєздатні рухомі сперматозоїди, як правило, не несуть в собі ВІЛ.

Більш складним питанням психологічної підготовки дискордантної пари до вагітності є, якщо у партнера поєднана патологія ВІЛ-інфекції з патологією сперми, яка не може бути використана для запліднення. У випадку ВІЛ-інфекції у чоловіка самими безпечними методами є інсемінація або ЕКЗ з використанням донорської сперми, однак, чоловіки нерідко більш хворобливо ніж жінки сприймають відсутність генетичного зв'язку з дитиною. Тому психологічна підготовка полягає у наданні консультативної допомоги з питань єдності сім'ї, збереження почуттів з не інфікованою на ВІЛ дружиною, а також в перспективі повноцінної сім'ї.

Психологічна підготовка до вагітності жінки дискордантної пари

Здоровій жінці з дискордантної пари, у якої ВІЛ-позитивний чоловік, іноді нелегко прийняти рішення щодо застосування його генетичного матеріалу з огляду на страх зараження ВІЛ, який в деяких випадках переважає над бажанням мати генетичної дитини для обох партнерів.

Дискордантна пара повинна бути поінформована про те, що:

- очищення сперми з наступним тестуванням на ВІЛ в значному ступені знижує ризик інфікування, проте не виключає його повністю, хоча за

результатами проведених досліджень ризик інфікування існує лише теоретично;

- на тлі проведення ДРТ дуже важливо використовувати презервативи. Інфікування жінки в ранньому терміні вагітності підвищує ризик передачі ВІЛ дитині;

- навіть застосування самих складних методик ДРТ не може гарантувати успішний результат.

Надзвичайно цінними є результати отримані вченими у 2007 р. (V.Savasi I). Оцінку безпечності очищеної сперми та ВМІ провели у серодискордантних пар з ВІЛ-позитивними чоловіками. Всі жінки-партнери після ДРТ були ВІЛ-негативними. За умови дотримання усіх правил щодо очистки сперми та тестування її на ВІЛ перед проведенням процедури ДРТ, не було зареєстровано жодного випадку сероконверсії.

2. Психологічна підготовка дискордантної пари, в якій ВІЛ-позитивною є жінка

У випадках ВІЛ-інфікованості жінки, психологічна підготовка її до вагітності полягає в тому, що жінці необхідно надати повний обсяг інформації щодо:

- статевої поведінки з метою профілактики ВІЛ у партнера;
- вибору оптимального методу ДРТ;
- психологічна підготовка з питань можливої індукції яєчників;
- застосування заходів з питань профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ.

ВІЛ-інфіковані жінки можуть зачати дитину, не піддаючи ризику свого неінфікованого партнера або шляхом самостійного введення сперми партнера у статеві шляхи, або з використанням ДРТ.

Враховуючи можливості зниження ризику передачі ВІЛ від матері до дитини до 2% та нижче, допомога ВІЛ-інфікованим жінкам у досягненні її бажання мати дітей стає все більш доступною. з більшим бажанням завагітніти

вважають, що у них шанси вертикальної передачі ВІЛ нижче, ніж у жінки, у якої бажання завагітніти не так сильно мотивоване.

Психологічна підготовка з питань статевої поведінки дискордантної пари

Питання психологічної підготовки з питань статевої поведінки у дискордантній парі, де ВІЛ-інфікована жінка, а чоловік є ВІЛ-негативним здійснюється з метою профілактики ВІЛ у партнера. Заходи не відрізняються від таких, які застосовуються у випадку ВІЛ-інфікованості чоловіка.

Психологічна підготовка з вибору оптимального методу ДРТ

Вибір оптимальної методики ДРТ у цих випадках залежить здебільшого від стану репродуктивного здоров'я подружньої дискордантної пари. Здебільшого це стосується ВІЛ-позитивної дружини. Якщо у ВІЛ-негативного чоловіка не знайдено ніяких порушень репродуктивної функції, то у подальшому психологічна підготовка здійснюється з ВІЛ-позитивною дружиною з огляду на наступні результати численних досліджень.

Репродуктивне здоров'я ВІЛ-інфікованих пацієнтів, один із яких складає дискордантну пару, має нерідко незадовільні характеристики, що відображується на здоров'ї майбутніх дітей. Серед ВІЛ-інфікованих жінок в Україні спостерігається високий рівень розповсюдженості бактеріальних ІПСШ, який в 11 разів перевищує рівень у ВІЛ-інфікованих вагітних жінок, обстежених в Західноєвропейських країнах. Серед чинників ризику зараження бактеріальними ІПСШ були: відсутність постійного сексуального партнера і сексуальні контакти з СІН у минулому. Частота ІПСШ у ВІЛ-інфікованих вагітних, які народили ВІЛ-інфікованих дітей, значно перевищувала таку серед ВІЛ-інфікованих жінок, які народили здорових дітей. Захворювання органів сечовивідної системи були зареєстровані у кожній третій ВІЛ-інфікованій вагітній серед тих, які народили ВІЛ-інфікованих дітей, що, ймовірно, є результатом реалізації ризику внутрішньоутробного інфікування плода. Запальними хворобами печінки ВІЛ-інфіковані вагітні, які народили ВІЛ-інфікованих дітей, хворіли у 1,9 разів частіше вагітних, які народили здорових дітей (Посохова С.П., 2006; Thorne С.,

2007; Жилка Н.Я., 2010).

У ВІЛ-позитивних жінок, частіше зустрічаються порушення репродуктивної функції ніж у ВІЛ-негативних жінок, що належать до тих же вікових груп. В деяких випадках жінки можуть запліднити лише за допомогою методик ДРТ.

Для ПІСШ характерні високий рівень контагіозності, швидкі темпи поширення серед деяких контингентів населення, зокрема серед осіб з ризикованою сексуальною поведінкою. Ступінь поширення вірусу папіломи людини (ВПЛ) серед ВІЛ-інфікованих вище, ніж серед загальної популяції, причому, перебіг папіломатозу у цій групі має більш тяжкі форми, а ризик цервікальної неоплазії підвищений (Щербинська А.М.,2008).

Зважаючи на незадовільний стан репродуктивного здоров'я, таким жінкам може стати необхідним застосування однієї із методик ДРТ, як етапу до запліднення. ВІЛ-інфікованій вагітній необхідно пояснити необхідність в даній процедурі, механізм використання та можливі наслідки.

Психологічна підготовка з питань профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ

У випадку з ВІЛ-позитивною жінкою є додатковою проблемою можливість вертикальної передачі вірусу від матері до дитини (ПМД), що може відбуватися під час вагітності (через плаценту), пологів (при проходженні через пологові шляхи) та годування груддю. В 25-40% випадків ВІЛ передається під час гестації. Це відбувається по причині незахищеності молочно-плацентарного бар'єру, в результаті чого вірус може проникати із крові матері в кров плода. Ризик підвищується за наявності інших статевих інфекцій, незбалансованого харчування, паління, уживання наркотиків.

За умови виконання призначень спеціалістів з метою профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини у ВІЛ-інфікованої матері може народитись дитина без ВІЛ-інфекції.

Спеціалістам необхідно провести ретельну підготовку жінки з питань прихильності до профілактичної АРТ, оскільки не всі жінки витримують фармакологічне навантаження на організм АРТ-препаратів, особливо ті, які їх

не приймали до вагітності. Для цього необхідно провести консультування із спеціалістами центрів профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІД.

Необхідно також пояснити ВІЛ-інфікованій жінці з дискордантної пари, що вагітність та пологи, навіть із застосуванням ДРТ, за умови дотримання правил безпечної статевої поведінки, рекомендацій з виношування вагітності та пологів, не зашкодить її здоров'ю та дитині, а сім'я з дітьми буде щасливішою.

Медична допомога дискордантній парі з питань підготовки до вагітності

Після психологічної підготовки та обстеження дискордантної пари до ВМІ приймається рішення про застосування чоловічої чи донорської сперми.

Рішення про використання сперми чоловіка або донора приймається пацієнтами за рекомендацією лікаря, що залежить від кількісних та якісних характеристик еякуляту.

Питання підготовки дискордантних пар до вагітності застосуванням методики ВМІ розглядається як особливість підготовки ВІЛ-інфікованих чоловіка або жінки. Якщо у подружньої пари виявляється патологія окрім ВІЛ-інфекції, то питання використання методик ДРТ приймається у відповідності до вимог наказу МОЗ України від 23.12.2008 № 771 «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій».

I. Медична допомога з питань підготовки до вагітності дискордантної пари, в якій ВІЛ-інфікованим є чоловік

1. Проведення ВМІ у дискордантних пар з використанням сперми чоловіка

Основною складовою медичної допомоги дискордантній парі, у якій ВІЛ-інфікований партнер, є заходи щодо очищення сперми від вірусу ВІЛ, що дасть можливість народити здорову дитину та попередити ВІЛ-інфекцію у дружини.

Методика очищення сперми ВІЛ-інфікованого чоловіка дискордантної пари:

Після дослідження спермо грами та оцінки якості сперми проводиться очистка сперми від ВІЛ та підготовка матеріалу до ВМІ. Підготовка заключається у відділенні найбільш рухомих сперматозоїдів для інсемінації.

Метод очистки сперми ВІЛ-позитивного чоловіка із дискордантної пари від РНК ВІЛ-1 і провірусної ДНК здійснюється методом доведення до переміщення спермій на поверхню та градієнту щільності.

Рухомі сперматозоїди можливо виділити із еякуляту стандартизованими методами. Після відокремлення сперматозоїдів від спермоплазми та супутніх клітин їх промивають двічі рідкою поживною речовиною, а потім поміщають в свіже поживне середовище та інкубують протягом 20-60 хв. За цей час рухомі сперматозоїди впливають на поверхню середовища, верхній прошарок якої (супернатант) забирають для проведення запліднення. Щоб впевнитися у відсутності вірусних частинок в супернатанті, його перевіряють на наявність нуклеїнової кислоти ВІЛ, використовуючи високочутливі методи.

Процедура очистки сперми складається з трьох етапів:

1. Центрифугування в градієнті щільності для відділення рухомих сперматозоїдів і зниження числа інших клітин в еякуляті, що можуть бути інфіковані ВІЛ.
2. Повторне відмивання спермій для позаклітинного розташування ВІЛ.
3. Самовільна міграція для отримання рухомих спермій, що не містять ВІЛ.

Перед внутрішньоматковим введенням очищеної сперми від ВІЛ-інфекції рекомендовано обстежити готовий матеріал методом ПЛР.

В клінічній лабораторії використовують для очистки та відділення сперматозоїдів дві методики: «swim-up» та відділення за допомогою градієнту щільності. Ці методики дозволяють відділити найбільш рухомі сперматозоїди для інсемінації. Вони вказують на те, що відділені найбільш рухомі сперматозоїди у спермі мають кращу морфологію у порівнянні з нативною спермою.

Метод відділення сперми за допомогою градієнту щільності є швидким у виконанні, потребує центрифугування протягом двадцяти хвилин та ефективним для нативної сперми будь-якої якості. Метод «swim-up» підходить для очистки нормальних (відсутні порушення рухливості) взірців сперми, оскільки займає біля однієї години інкубації.

При використанні метода «swim-up» очищені сперматозоїди залишаються недоторканими і покритими середовищем (для приготування сперми), таким чином, що рухомі сперматозоїди можуть вільно спливати на поверхню.

При використанні методу градієнту щільності, сперма поміщається в різні градієнти та виділяється в осад на дно пробірки, сім'яна плазма та інфіковані супутні клітини розташовуються зверху. Загальнопоширений метод градієнту щільності базується на закритих колоїдних силіконових частках (Супра Сперм).

ВМІ в умовах природного менструального циклу очищеною спермою чоловіка дискордантної пари

Введення сперми здійснюється в периовуляторний період. Для ВМІ можуть використовуватись тільки капацитовані спермії.

Дуже важливим є встановлення моменту овуляції за допомогою ультразвукового обстеження або експрес-аналізів сечі на лютеїнізований гормон (ЛГ). Простим та дешевим способом контролю овуляції у жінок з регулярним менструальним циклом є щоденне вимірювання базальної температури протягом 3 міс. перед першою спробою ВМІ та використання тестів на овуляцію.

Досліджені умови ВМІ з достатньою ефективністю вимагають захищеного статевого акту в день овуляції із презервативом без сперміцидного зволоження з наступним ВМІ еякуляту або отримати сперму за допомогою мастурбації і або ввести її в вагіну шприцем без голки, або надіти на шийку матки ковпачок із спермою. Таким способом можливо виключити додаткові втручання в процес зачаття.

Не рекомендується проводити більше 2 спроб ВМІ протягом одного циклу, оскільки кількість рухомих сперматозоїдів з кожною наступною спробою може зменшуватись. Крім цього, пара може відчувати психологічний дискомфорт, викликаний кількістю спроб зачаття.

Після року безуспішних самостійних спроб завагітніти подружжю необхідно пройти обстеження на наявність репродуктивних порушень та визначення показань до застосування ВМІ.

ВМІ з використанням індукторів овуляції очищеною спермою чоловіка дискордантної пари

Контрольована стимуляція яєчників (КСЯ), для якої можуть застосовуватись лише лікарські засоби, зареєстровані в установленому законодавством порядку на території України.

Вибір схеми стимуляції, препаратів, корекція доз здійснюються спеціалістом з урахуванням інструкції щодо використання лікарських засобів, індивідуальних особливостей пацієнтки, результатів клінічного та ультразвукового обстеження, моніторингу.

Для КСЯ використовуються такі групи препаратів: селективні модулятори естрогенових рецепторів (СМЕР), інгібітори ароматази, гонадотропіни: людський менопаузальний гонадотропін (лМГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ); рекомбінантні: фолікулостимулюючий гормон (рФСГ), рекомбінантний лютеїнізуючий гормон (рЛГ); хоріонічний гонадотропін (далі - ХГ); агоністи гонадотропін-релізинг-гормона (а-ГнРГ); антагоністи гонадотропін-релізинг-гормону (ант-ГнРГ).

Стимуляція функції яєчників є одним з основних складових при лікуванні безпліддя в подружньої пари та при проведенні ВМІ у дискордантних пар. Стимуляцію використовують при ановуляторних формах безпліддя.

При ановуляторних порушеннях цей вид лікування часто називають стимуляцією або індукцією овуляції, при внутрішньоматковій інсемінації - контрольованою індукцією або стимуляцією овуляції, при проведенні програм

ЕКО- стимуляцією суперовуляції або контрольованою гіперстимуляцією яєчників.

В клінічній практиці важливе значення має визначення *оваріального резерву*, щоб здійснити прогноз відповіді яєчників на стимуляцію, вибір схеми стимуляції та доз лікарських препаратів. Оваріальний резерв визначає функціональний стан репродуктивної системи, повноцінність якої забезпечує, дозрівання фолікула, дозрівання ооцита в домінантному фолікулі, овуляцію та запліднення повноцінної яйцеклітини.

Основні методи для оцінки оваріального резерву:

1. Клінічні:

- вік;
- перенесенні оперативні втручання;
- характер та тривалість менструального циклу;
- наявність гінекологічних захворювань (запальні процеси, ендометріоз, кісти яєчників і т.ін.);
- соматичні захворювання (захворювання щитовидної залози, цукровий діабет та ін.).

2. Гормональні тести:

- Базальний рівень ФСГ.
- Співвідношення ФСГ/ЛГ.
- Базальний рівень інгібіна В.
- Рівень антимюллерового гормону (АМГ).

3. Гормональні тести з навантаженням:

- Тест з кломіфен цитратом.
- Тест з навантаженням екзогенним ФСГ.
- Тест з навантаженням а-Гн- РГ.

4. Ультразвукові тести:

- Вимірювання об'єму яєчників.
- Визначення числа антральних фолікулів.
- Доплерометричне дослідження кровотоку в яєчниках.

Фактори, на які потрібно орієнтуватися практикуючому спеціалісту для того, щоб прогнозувати, яка буде відповідь яєчників на стимуляцію:

Вік жінки є важливим аргументом в оцінці функціонального стану її репродуктивної системи, і, хоча в межах репродуктивного віку, особливо старшого репродуктивного, мають місце індивідуальні особливості організму, обумовлені генетикою людини. загально-біологічна закономірність полягає в тому, що з віком в яєчнику жінки зменшується число фолікулів і змінюється якість ооцитів. Процес «старіння яєчників» починається вже з 27 років, після 37 різко прискорюється елімінація фолікулів, в 45-50 років визначити фолікули практично не можливо (Meldrum D., 1993).

Анамнестичні дані: вагоме значення мають перенесені оперативні втручання на яєчниках. Якщо була проведена резекція або видалення одного яєчника у молодій жінки, то її оваріальний резерв є більш сприятливим у порівнянні з випадками втручання на обох яєчниках (їх резекція, видалення одного яєчника і резекція другого, повторні оперативні втручання на яєчниках).

Тривалість менструального циклу. Негативною ознакою є вкорочення менструального циклу у порівнянні з тим, який він був раніше за тривалістю. Як правило, така тенденція спостерігається у жінок старшого репродуктивного віку, коли менструальний цикл вкорочується до 21-23 днів у порівнянні з 28-30-денним. Інколи цю ознаку можна спостерігати і у молодих жінок, що перенесли операцію а яєчниках.

Рівень ФСГ на 2-3 день менструального циклу є досить точним маркером, що дає оцінити оваріальний резерв. Рівень ФСГ в межах 10-12 МО/л свідчить про знижений оваріальний резерв, а підвищення його більш ніж на 15 МО/л,- про неможливість отримати адекватний фолікулогенез та повноцінну яйцеклітину.

Об'єм яєчника (на 2-3 день менструального циклу) менше 5 см³ вказує на знижений оваріальний резерв, а при наявності об'єму 2 см³, як правило, неможливо отримати повноцінний ооцит. Виключенням можуть стати хворі, які страждають на гіпогонадотропний гіпогонадизм.

Число антральних фолікулів (на 2-3 день менструального циклу) – наявність менше 5 фолікулів в кожному яєчнику чітко вказує на знижений оваріальний резерв. Якщо ж в яєчнику візуалізується 1 фолікул або не визначається жодного - відповіді такого яєчника на екзогенну стимуляцію не буде.

Необхідно оцінювати сукупність всіх показників оваріального резерву, оскільки однократне визначення одного з вищенерахованих параметрів може дати невірний результат. Тим більше, що всі ці характеристики взаємопов'язані.

Вимоги до планування та вибору протоколу стимуляції овуляції:

1. Протипоказання до проведення стимуляції функції яєчників - це ряд захворювань, при яких лікування і вагітність можуть ускладнити їх перебіг, погіршити стан здоров'я жінки або загрозувати її життю (важкі соматичні хвороби, злоякісні новоутворення, психічні захворювання). До протипоказань слід віднести індивідуальну непереносимість індукторів овуляції, маткові кровотечі невиясненої етіології і т. ін.

2. Необхідно чітко визначити стан репродуктивної системи чоловіка та жінки для вибору схеми стимуляції.

3. Для дискордантної пари важливе значення має клінічна стадія ВІЛ-інфекції, супутні захворювання, вибір та тривалість прийому ВААРТ, вплив антиретровірусних препаратів на репродуктивну функцію жінки та сперматогенез у чоловіка і т.ін.).

4. Індуктори овуляції необхідно вводити на 2-5 день менструального циклу. В день призначення методом ультразвукового сканування оцінюють товщину ендометрію, стан оваріального резерву.

5. Вибір початкової схеми індуктора овуляції орієнтований на параметри оваріального резерву, хоча ці критерії не можна вважати абсолютними. В кожному конкретному випадку питання про початкову дозу препарату вирішується індивідуально.

Провідна роль в моніторі індукованого циклу належить ультразвуковому дослідженню росту фолікулів та ендометрію: ультразвукове обстеження проводиться перед початком стимуляції, через 5-6 днів від початку стимуляції та за 1-2 дні до введення тригера овуляції. Після введення тригера овуляції пацієнтку оглядають через 36-48 годин і в цей період проводять внутрішньоматкову інсемінацію очищеною спермою. Моніторинг індукованого циклу полягає в оцінці адекватності фолікулогенезу, який характеризується «класичними» показниками:

- ріст фолікула - на 2 мм за 1 добу;
- збільшення товщини ендометрію - на 2 мм за 1 добу;
- збільшення концентрації E2 - у 1,5-2 рази за добу без зміни дози препарату.

2. Проведення ВМІ у дискордантних пар з використанням сперми донора

Медична допомога жінці з дискордантної пари при проведенні процедури ВМІ з використанням сперми донора здійснюється за таким же принципом, що і при проведенні ВМІ спермою чоловіка. Для пацієнтки донор може бути відомим або анонімним.

Використання сперми донора для ВМІ здійснюється на загальних підставах у відповідності до вимог наказу МОЗ України від 23.12.2008 № 771 «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій».

II. Медична допомога з питань підготовки до вагітності дискордантної пари, в якій ВІЛ-інфікованою є жінка

У дискордантної пари, в якій ВІЛ-інфікованою є жінка, ВМІ здійснюється з метою попередження ВІЛ-інфекції у не ВІЛ-інфікованого партнера.

У таких випадках може використовуватись сперма чоловіка або донора (у разі виявлених порушень репродуктивної функції у чоловіка) у відповідності до

вимог наказу МОЗ України від 23.12.2008 № 771 «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій».

Перед- та після проведення ВМІ у таких дискордантних пар, підготовка до вагітності ВІЛ-інфікованої жінки та ведення вагітності, пологів та новонародженого здійснюється з використанням заходів щодо профілактики передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини у відповідності до вимог спільного наказу Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Міністерства України у справах сім'ї, молоді та спорту, Державного департаменту України з питань виконання покарань та Міністерств праці та соціальної політики України від 23.11.2007 № 740/1030/4154/321/614а «Про заходи щодо організації профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, медичної допомоги і соціального супроводу ВІЛ-інфікованих дітей та їх сімей», а також клінічного протоколу «Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини», затвердженого наказом МОЗ України від 14.11.2007 №716.

III. Умови для проведення ВМІ:

з боку чоловіка:

- дві спермограми, що підтверджують наявність більше 10 млн. спермій в еякуляті;

з боку жінки:

- підтверджена прохідність хоча б однієї маткової труби;

- передбачуваність овуляторного циклу (двофазна крива базальної температури, тривалість лютеїнової фази не менше 12 днів, рівень прогестерону в сироватці крові всередині лютеїнової фази більше 35 nmol/l, підтвердження овуляції при ультразвуковому дослідженні);

- нормальний ендокринний профіль на 2-3-й день менструального циклу.

Підготовка до проведення ВМІ здійснюється з метою профілактики:

- алергічних реакцій, пов'язаних з введенням препаратів для стимуляції овуляції;

- шокоподібної реакції при введенні нативної сперми в порожнину матки;
- синдрому гіперстимуляції яєчників;
- гострого або загострення хронічного запалення органів жіночої статеві сфери;
- виникнення багатоплідної або ектопічної вагітності.

Після успішної процедури ВМІ жінку та її дитину спостерігають протягом 6-12 міс. після пологів (в залежності від медичного закладу), для проведення регулярного обстеження їх ВІЛ-статусу.

Працюючим пацієнтам після проведення ДРТ видається листок непрацездатності відповідно до наказу МОЗ України від 13.11.2001 № 455 «Про затвердження Інструкції про порядок видачі документів, що засвідчують тимчасову непрацездатність громадян», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 04. 12. 2001 за № 1005/6196.



Рис. 1. Алгоритм підготовки до вагітності дискордантних пар

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Квашнина Е.В. Оптимизация использования метода внутриматочной инсеминации в лечении бесплодия супружеской пары: автореф.... канд. мед. Наук: спец. 14.00.01 /Квашнина Е.В.; Пермь, 2009 – 170 с.
2. Intra-uterine insemination for male subfertility Electronic resource. / A.J. Bendsorp, B.J. Cohlen, M.J. Heineman, P. Vanderkerchove // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. - Vol. 17, №4. - CD000360.
3. Is the IUI always recommended as first option? Text. / A. Gambardella, E. Sereni, M.A. Bonu, L. Serrao // *Abstracts of the 22nd Annual Meeting of the ESHRE, Prague, 18-21 June, 2006.* P. 116.
4. Lidocaine-Prilocaine (EMLA) cream as analgesia for hystersalpingography: a prospective, randomized, controlled, double blinded study Text. / G. Liberty, M. Gal, T. Halevy-Shalem, R. Michaelson-Cohen // *Hum. Reprod.* 2007. - Vol. 22. - P. 1335-1339.
5. Economic benefits of guideline adherence in intrauterine insemination care Text. / E.C. Haagen, W.L.D.M. Nelen, R.P.M.G. Hermens, E.M. Adang // *Abstracts of the 24th Annual Meeting of the ESHRE. Barcelona, 7-9 July, 2008.* - P. 24.
6. Fertility and ageing Text. / D.T. Baird, J. Collins, J. Egozcue, L.H. Evers // *Hum. Reprod. Update.* 2005. - Vol. 11, № 3. - P. 261-276.
7. Маркова, Е.В. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека (обзор литературы) Текст. / Е.В. Маркова, А.С. Замай // *Проблемы репродукции.* 2006. - №4. - С. 15-19.
8. Dulioust E, le Du A, Costagliola D, Guibert J, Kunstmann JM, Heard I, Juillard JC, Salmon D, Leruez-Ville M, Mandelbrot L et al. (2002) Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod* 17,2112–2118.
9. Pena JE, Thornton MH and Sauer MV (2003) Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. *Fertil Steril* 80,356–362.

10. Nicopoulos JD, Almeida PA, Ramsay JW and Gilling-Smith C (2004) The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Hum Reprod* 19,2289–2297.
11. Muller CH, Coombs RW and Krieger JN (1998) Effects of clinical stage and immunological status on semen analysis results in human immunodeficiency virus type 1-seropositive men. *Andrologia* 30(Suppl 1),15–22.
12. Профілактика передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини / В. Ф. Москаленко, Н. Г. Гойда, Р. О. Моїсеєнко, Н. Я. Жилка // *Охорона здоров'я України*. – К., 2003. – № 4 (11). – С. 13–16.
13. Медична допомога і соціальний супровід дискордантних пар. Методичні рекомендації. Нізова Н., Сало Н. Й., Яцура О.П. – Київ, 2009. – 107 с.
14. Robb, P.A. Timing of hCG administration does not affect pregnancy rates in couples undergoing intrauterine insemination using clomiphene citrate *Text.* / P.A. Robb, J.C. Robins, M.A. Thomas // *J. Natl. Med. Assoc.* 2004. - Vol. 96, № 11.-P. 1431-1433.
15. Sonnenberg-Schwan U, Gilling-Smith C, Weigel M. HIV and wish for parenthood. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS, eds. *HIV medicine*. Paris, Flying Publisher, 2005:603-611
16. Наказ МОЗ України від 13.11.2001 № 455 «Про затвердження Інструкції про порядок видачі документів, що засвідчують тимчасову неприцездатність громадян», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 04. 12. 2001 за № 1005/6196.
17. Наказ МОЗ України від 23.12.2008 № 771 «Про затвердження Інструкції про порядок застосування дономіжних репродуктивних технологій»
18. Наказ Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Міністерства України у справах сім'ї, молоді та спорту, Державного департаменту України з питань виконання покарань та

- Міністерств праці та соціальної політики України від 23.11.2007 № 740/1030/4154/321/614а «Про заходи щодо організації профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, медичної допомоги і соціального супроводу ВІЛ-інфікованих дітей та їх сімей»
19. Наказ МОЗ України від 14.11.2007 №716 «Про затвердження клінічного протоколу «Про попередження передачі ВІЛ від матері до дитини».
 20. ВІЛ-інфекція в Україні : інформ. бюлетень № 34 / МОЗ України. – К., 2010. – 37 с.
 21. Здоровье, население и развитие. Позиция ВОЗ : Междунар. конф. по народонаселению и развитию; Каир, 1994 г. – Женева, 2000. – 55 с.
 22. Проблеми ВІЛ-інфекції, наркоманії та інфекцій, що передаються статевим шляхом : інформ. бюлетень / Укр. Центр профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України. – К., 2003. – 46 с.
 23. Щербинская А. М. Эпиднадзор за ВИЧ/СПИДом в Украине (1987–2000 гг.) / А. М. Щербинская, Ю. В. Круглов, Л. И. Андрущак ; МЗ Украины, Укр. Центр профилактики и борьбы со СПИДом, ЮНЕЙДС. – К., 2000. – 68 с.
 24. Доступ ВІЛ-позитивних жінок до якісних послуг з охорони репродуктивного здоров'я та материнства / О. М. Балакірєва, Енн Екман, О. Г. Левцун [та ін.]. – К. : Вид-во Раєвського, 2004. – 112 с.
 25. Шляхи подальшого вдосконалення профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини в Україні: досвід проекту АМАОЗ / Н. М. Нізова, Н. Я. Жилка, В. В. Беспоясна, З. Шабарова // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 4 (33). – С. 17–21.
 26. Репродуктивні права та механізми їх реалізації у ВІЛ - позитивних жінок в Україні. В.М. Буроменський , Н.М. Нізова , В.М. Рудий. - К., Вид. Раєвського , 2005: 144 с.
 27. Нормативно - правове врегулювання реалізації репродуктивних прав осіб та сімейних пар, уражених епідемією ВІЛ - інфекції: Аналітичний довідник / Під ред. Професора Нізової Н.М. - К.: Інжиніринг, 2010. – 128 с.

28. WHO. Strategy for prevention HIV infection in Europe. – Copengagen: Draft April, 2003. – P. 4
29. Effect of ejaculatory abstinence period on the pregnancy rate after intrauterine insemination Text. / M.W. Jurema, A.D. Vieira, B. Bankowski, C. Petrella // Fertil. Steril. 2005. - Vol. 84. - P. 678-681.
30. Preventing mother-to-child HIV transmission // Directions in global health. – 2006. – Aug., vol. 3, issue 2. – P. 2–3.
31. Жилка Н.Я. Медико-соціальне обґрунтування системи профілактики передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: спец. 14.02.03, 14.00.01 / Н.Я. Жилка; МОЗ України, Нац. мед. акад. післядипломної освіти. – К, 2011. – 41с.
32. Репродуктивное здоровье ВИЧ-позитивных женщин и девушек: учеб.-метод. пос. / под ред. А. М. Щербинской. – К. : ВЦ «День печати», 2008. – 148 с.
33. Bujan L., Sergerie M., Moinard N., Martinet S., PortevL., Massip P., Pasquier C., Daudin M. Decreased Semen Volume and Spermatozoa Motility in HIV-1-Infected Patients Under Antiretroviral Treatment Journal of Andrology, Vol. 28, No. 3, May/June 2007.