УДК 618.177(048)

ПРОБЛЕМИ ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЇ ІНСЕМІНАЦІЇ В ДИСКОРДАНТНИХ ПОДРУЖНІХ ПАР (аналітичний огляд наукової літератури)

Н.В.Чепурнова (Київ, Ужгород)
ДУ «Український інтитут стратегічних досліджень МОЗ України»
Закарпатський обласний центр з профілактики та боротьби із СНІДом

Резюме. *Наведено аналітичний огляд наукової літератури щодо застосування нутрішньоматкової інсемінації (ВМІ) в дискондантних подружніх пар.*

Ключові слова: *внутрішньоматкова інсемінація, дискордантні подружні пари.*

Метою аналітичного огляду наукової літератури стосовно застосування ВМІ як методу допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) був аналіз його використання на світовому рівні, в окремих країнах СНД та в Україні.

У роботі використано **метод** контент-аналізу.

Результати досліджень та їх обговорення

Допоміжні репродуктивні технології застосовуються в медичній практиці вже понад 30 років. В історичному аспекті ДРТ розглядається як екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), хоча це поняття в науковому розумінні має ширший зміст, а ДРТ – це процедури, пов'язані з роботою зі статевими клітинами поза тілом людини [1].

Сьогодні існують такі напрями застосування ДРТ:

1. Необхідність збереження та подальшого використання статевих клітин, ембріонів людини з метою вирішення питання щодо можливості мати дітей у разі втрати репродуктивної функції.
2. Допомога пацієнтам при різних генетичних розладах: якщо один із подружжя знає про наявність генетичного захворювання, при цьому існує високий ризик передачі даної хвороби нащадкам і є можливість дослідити ембріон на носійство цієї генетичної патології (передімплантаційна діагностика). У разі невиявлення патології в ембріону його переносять у порожнину матки.
3. Допомога парам з підвищеним ризиком передачі інфекцій (ВІЛ, гепатитів В і С) дитині.
4. Використання донорських статевих клітин, наприклад, у ситуації, за якої в одного з подружжя неможливо отримати статеві клітини.
5. Використання програми сурогатного материнства у разі відсутності матки або у випадку наявності захворювання, при якому виношування вагітності протипоказане.
6. Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) та перенесення ембріону в порожнину матки. Спочатку ЕКЗ застосовувалось лише для подолання проблеми трубного фактора безпліддя (непрохідність або відсутність маткових труб). На сьогодні ЕКЗ є універсальним і найефективнішим способом лікування безпліддя за будь-якої причини – чоловічого (будь-яка патологія сперми) або жіночого фактора (трубний, імунологічний, ендокринний).

Вперше проблему репродуктивних технологій у дискордантних пар порушено італійськими вченими, які у 350 пар очистили сперму від ВІЛ-інфекції, в результаті – 200 пацієнток успішно завагітніли. Другою країною використання цієї методики у 1998 р. стала Велика Британія, потім Польща, Ізраїль, Франція. Активну роботу з питань очищення сперми від ВІЛ-інфекції проводять в Університеті Кейо (Японія) [2–4].

Ще зовсім недавно ВІЛ-інфекція, досягнення «нерепродуктивного» віку жінкою, онкологічне захворювання або смерть одного із подружжя були протипоказанням для ДРТ. Робота багатьох вчених останніми роками сприяє реалізації репродуктивного бажання вищезазначених категорій пацієнтів. Однак окремі репродуктивні програми, зокрема ЕКЗ після 50 років, постмортальна репродукція, викликають неоднозначну реакцію в суспільстві [5–7].

У більшості європейських репродуктивних клініках на законодавчому рівні заборонено застосовувати ДРТ жінкам віком понад 40 років. Так, у США, залежно від штату, вікові обмеження становлять 39–55 років,

Ісландії – 42, Австралії – 35,5 (без донорської яйцеклітини), 40,5 (з донорською яйцеклітиною), Італії та Германії – з моменту менопаузи, Великої Британії – 50, Нідерландах – 40, Угорщині – 45, Норвегії – 38, Швеції – 35, Греції – 50, Туреччині – 40, Данії – 45, Чехії – 45.

Нелояльне законодавство багатьох країн щодо вирішення питання вікового обмеження до застосування ДРТ породили у світі так званий «репродуктивний туризм».

В Україні подібних обмежень щодо віку не існує. Згідно зі ст. 281 Цивільного кодексу України, повнолітні жінка та чоловік мають право за медичними показаннями на проведення ДРТ. Ст. 49 Сімейного кодексу України гарантує кожній жінці право на материнство. Ці права унормовано наказом МОЗ України від 23.12.2008 р. № 771 «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій», основними вимогами для участі в програмах ЕКЗ є задовільні медичні показання, які визначаються станом соматичного та психічного здоров'я, результатами гормонального та медико-генетичного обстеження, відсутністю протипоказань до виношування вагітності [8].

Не менш складними є питання щодо застосування ВМІ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які в кожному конкретному випадку не безплідні. Після винайдення антиретровірусної терапії (АРТ) ВІЛ-інфіковані особи можуть тривалий час вести активний спосіб життя і задумуються про народження ними дітей. Сучасна репродуктивна медицина не залишила без уваги цю категорію пацієнтів. Причому сьогодні реалізувати мрію про нащадків можуть не лише ВІЛ-позитивні дискордантні пари (інфікований один партнер), але й конкордантні пари (інфіковані обидва партнери).

У разі інфікування чоловіка найбезпечнішим методом є інсемінація або ЕКЗ з використанням донорської сперми. Проте сьогодні особливістю таких репродуктивних програм є використання технології очищення сперми чоловіка. У результаті ВМІ очищеними живими сперматозоїдами, проведених з 1989 р. в Італії та в Німеччині з 1991 р., народилося у 1991–2003 рр. 500 дітей. При цьому медичні заклади, в яких проводилося запліднення, дотримувались технології очищення сперми з подальшим тестуванням на ВІЛ, в результаті чого не зафіксовано жодного випадку інфікування [9;10].

Одним із важливих питань застосування ДРТ є висока ціна. Проте досвід інших країн свідчить, що перевагою саме ВМІ є відносна простота у проведенні процедури, мінімальна інвазивність, можливість послідовного застосування декількох лікувальних циклів, низька частота ускладнень, а також значно менша вартість порівняно з іншими методами ДРТ [11].

Враховуючи можливість зниження ризику передачі ВІЛ від матері до дитини в межах 2% і нижче, допомога ВІЛ-інфікованим жінкам у досягненні їхнього бажання мати дітей стає все більш доступною. Такі жінки можуть зачати дитину, не піддаючи ризику свого не інфікованого партнера, або шляхом самостійного введення сперми партнера в статеві шляхи, або з використанням ДРТ (залежно від стану репродуктивного здоров'я пари). Однак не у всіх європейських країнах ВІЛ-інфіковані чоловіки і жінки мають однакові права на зачаття дитини. У деяких країнах, у т.ч. в Україні, подружні пари, в яких обидва партнери інфіковані ВІЛ, не можуть отримати послуги ДРТ [12–14].

У багатьох медичних закладах Європи послуги ДРТ надаються парам лише в разі ВІЛ-інфікування чоловіка [15], однак у Бельгії, Франції, Німеччині, Великій Британії, Іспанії такі послуги доступні і для ВІЛ-позитивних жінок [16].

Важливим аспектом прийняття рішення щодо дітей у сім'ях, уражених ВІЛ-інфекцією, є мотивованість і психологічний стан цих сімей. Дослідження, проведені С. Кіршенбаумом зі співавторами в чотирьох містах США, показали, що основними перевагами при прийнятті рішення мати дитину є: бажання стати матір'ю; наявність дітей; думка партнерів і медичних спеціалістів щодо цього питання, релігійні цінності, а також суб'єктивна можливість партнера бути хорошим батьком. У дослідженні встановлено, що рішення про вагітність не завжди є чітким, а також, на думку самих жінок, у пацієнток із сильнішим бажанням завагітніти шанси вертикальної передачі ВІЛ нижчі, ніж у тих, в яких бажання завагітніти не таке мотивоване [17].

На думку деяких вчених, у разі ВІЛ-інфікування чоловіка найбезпечнішими методами є інсемінація або ЕКЗ з використанням донорської сперми. Однак чоловіки більш хворобливо порівняно з жінками сприймають відсутність генетичного зв'язку з дитиною [18]. В іншому дослідженні за участю 56 хворих показано, що в окремих випадках існують протиріччя щодо впливу материнства на подальші негативні фізичні та соціальні наслідки ВІЛ-інфікування (воно їх може як посилювати, так і гальмувати) [19].

У дослідженні EUROSUPPORT 68,5% усіх батьків, які живуть з ВІЛ, вже не хотіли мати дітей, 16% не могли визначитись, а 15,5% чітко вказали на бажання мати дітей.

Дослідження, проведене у Франції, показало можливі відмінності між ВІЛ-позитивними жінками в Європі та Африці (африканські жінки, незважаючи на наявність дітей, частіше хотіли народити іще), що слід враховувати при розробці державних заходів. Про бажання чоловіків стосовно цього відомо менше. Це вказує на необхідність їх включення в обговорення позитивного ставлення до виконання батьківських функцій та взаємодії з дітьми. Дослідження EUROSUPPORT показало, що 11% усіх чоловіків мали

статеві відносини з чоловіками, при цьому проживали хоча б з однією дитиною віком до 18 років [20].

Питання застосування сучасних технологій з очищення сперми ВІЛ-інфікованих чоловіків має психологічні аспекти, оскільки загальновідомо, що за такої технології знижується ризик горизонтальної передачі ВІЛ [21]. Наукові дослідження різних європейських центрів репродукції, які впровадили технологію введення очищеної сперми методом ВМІ, показали безпечність цієї методики, за якої у жінок або їхніх дітей сероконверсія не спостерігалася; при цьому наводяться деякі застереження щодо неможливості повного очищення сперми за будь-якої технології (теоретично ВІЛ може бути не встановленим). На думку деяких вчених, очищення сперми є ефективним методом зниження ризику, але й не виключає його повністю [22].

За даними більш раннього періоду використання ДРТ, висувалися застереження щодо здоров'я дітей, народжених після ВМІ очищеною спермою від ВІЛ. У Великій Британії (у клініках міст Челсі та Вестмінстера) у 1999 р. оцінено стан здоров'я дітей, які народилися у 131 подружньої пари, де один із партнерів був ВІЛ-позитивним. Із загальної кількості у 59 пар проведено запліднення очищеною від ВІЛ спермою. Народилось 17 здорових дітей [23].

Існують етичні проблеми щодо потенціального ризику передачі вірусу плоду або матері, а також стосовно соціально-економічних наслідків ситуації, коли дитина виховується в сім'ї, де один із батьків страждає на потенційно смертельну хворобу, хоча ця занепокоєність стосується усіх сімей з ВІЛ-інфекцією. Однією з перешкод може стати національне законодавство, коли ВМІ жінки спермою від ВІЛ-позитивного чоловіка не унормована [20;24].

Проведені дослідження психологічних та етичних проблем при застосуванні ДРТ, у т.ч. ВМІ, вказують на необхідність професійної психосоціальної підтримки подружніх пар до-, під час та після проведення ДРТ, оскільки без достатньої інформації кожна третя пара відмовляється від бажання народити дитину. Схвалене консультантом бажання стати батьками, представлена парі можливість обговорити глибинні передумови, які слугують основою такого бажання, а також співчуття з приводу психосоціальної ситуації, яка склалася, сприяють усвідомленню парою наявності різних перешкод до втілення свого задуму [13;14].

Психологічне навантаження також спричиняють невдалі спроби завагітніти методом ДРТ або випадки невиношування вагітності (що супроводжується розчаруванням і почуттям безвихідності). Така ситуація (у разі відсутності професійного консультування) спонукає подружню пару до прийняття рішення щодо зачаття методом незахищеного статевого акту. Залежно від ставлення партнерів до ризику інфікування ВІЛ, таке рішення може бути як спланованим, так і спонтанним, відчайдушним. Наявність психічних розладів у одного або обох партнерів (зловживання психоактивними медикаментами, психози) може слугувати причиною відтермінування ДРТ. У таких випадках необхідно проконсультуватися зі спеціалістом [12;15].

Допоміжні репродуктивні технології як один із методів лікування безпліддя, за яких маніпуляції з репродуктивними клітинами, процеси запліднення і розвитку ембріонів до переносу їх у матку реципієнта проводяться в умовах *in vitro*, дозволені відповідно до рішення 39 Всесвітньої медичної асамблеї, яка пройшла у Мадриді (Іспанія) у жовтні 1987 р.

В Україні сьогодні використовуються найсучасніші методики ДРТ. Завдяки цим технологіям, у 1999 р. в нашій країні народилося 157 дітей, у 2009 р. – 2545; усього за зазначений період – 8551 дитина [25].

Враховуючи, що накази МОЗ України від 23.12.2008 р. №771 «Про затвердження інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій» та від 29.11.2004 р. №579 «Про затвердження Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методом допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти» зареєстровані в Міністерстві юстиції, вони є обов'язковими до виконання для всіх закладів охорони здоров'я, незалежно від форми власності та підпорядкування. Відповідно до зазначеного Переліку (додаток 1 наказу №579), ВІЛ-інфекція, незалежно від рівня та стадії, є протипоказанням для застосування ДРТ, у т.ч. ВМІ [26;27].

В Україні ДРТ застосовуються для лікування безпліддя. За даними офіційної статистики, частота безплідності в Україні незначна (2,8–3,5 на 1000 жінок та 0,3–0,4 – чоловіків). Соціологічні дослідження свідчать, що з питаннями безплідності стикається від 6–8 до 18–20% сімей у різних регіонах України. Певну частку жінок і чоловіків становлять ВІЛ-інфіковані особи, тобто дискордантні пари, які використовують бар'єрні засоби контрацепції з метою попередження передачі ВІЛ партнеру і тим самим поповнюють відсоток безплідних пар (навіть за відсутності загальноприйнятих причин безплідності) [25].

У результаті досягнень в АРТ ВІЛ-позитивні дискордантні пари отримали довгоочікувану можливість реалізувати свої репродуктивні плани. Сучасні наукові досягнення дають змогу не лише мінімізувати можливість зараження партнера, але й значно знизити ризик народження ВІЛ-інфікованої дитини. Тому репродуктивні технології для ВІЛ-інфікованих майбутніх батьків активно застосовуються у багатьох країнах світу, де це врегульовано законодавством [16].

Клініки з ДРТ в Україні (це здебільшого приватні заклади, де впроваджуються сучасні методи ДРТ) відмовляють у наданні послуг ВІЛ-інфікованим особам через відсутність практичних навичок у технології очи-

щення та тестування сперми на ВІЛ, недосконалість нормативно-правової бази, високу вартість при відносно незначному відсотку позитивних результатів за першої спроби [9].

При цьому наукові дані, отримані останніми роками, свідчать, що у ВІЛ-позитивних жінок частіше зустрічаються порушення репродуктивної функції, ніж у ВІЛ-негативних жінок, які належать до тих самих вікових груп. У деяких випадках жінки можуть завагітніти лише за допомогою методик ДРТ [15]. За даними зі Страсбургу, протягом 30 місяців до програми надання послуг ДРТ включено 48 ВІЛ-позитивних жінок, серед яких у 22 виявлено порушення репродуктивної функції. Після проведення ДРТ у 9 з них наступила вагітність, а народилось 6 дітей [28].

В Україні серед ВІЛ-інфікованих вагітних спостерігається високий рівень поширеності бактеріальних інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), – 26,4%, серед яких переважають вагінальний трихомоноз і сифіліс (відповідно 22,7% і 3,3%), що в 11 разів вище за відповідний показник у західноєвропейських країнах. Серед чинників ризику зараження бактеріальними ІПСШ є: відсутність постійного сексуального партнера і сексуальні контакти з СІН у минулому [29].

Частота ІПСШ у ВІЛ-інфікованих вагітних, які народили ВІЛ-інфікованих дітей, значно перевищує таку серед ВІЛ-інфікованих жінок, які народили здорових дітей: бактеріальні ураження статевих органів – на 44,8%, кандидоз – на 35,7%, трихомоноз – на 62,4%, захворювання, викликані генітальним герпесом, – на 90,0%, сифіліс – на 84,3%, інфекції, викликані хламідіями, – на 17,8%, інфекції, викликані вірусом папіломи людини, – на 67,3% [30].

Рівень захворюваності на хвороби, викликані TORCH-інфекціями, серед ВІЛ-інфікованих, які народили ВІЛ-інфікованих дітей, перевищує на 60,5% аналогічний у групі ВІЛ-інфікованих жінок, які народили здорових дітей: цитомегаловірус – на 40,8%, краснуха – на 55,2%, токсоплазмоз – на 35,7%. Загроза переривання вагітності у ВІЛ-інфікованих вагітних, яким проводилась МП і які народили ВІЛ-інфікованих дітей, у 1,9 разу перевищує рівень цього ускладнення у ВІЛ-інфікованих вагітних, які народили здорових дітей; на ранній гестоз частіше (на 10,9%) страждають ВІЛ-інфіковані жінки, які народили ВІЛ-інфікованих дітей, на пізній гестоз – на 8,3%. Ускладнення перебігу вагітності у групі ВІЛ-інфікованих вагітних, що отримували АРВ-профілактику, виявляються у 2,3 разу рідше, ніж у вагітних, які її не отримували [11;31–33].

Питання щодо застосування ВМІ разом із проведенням АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів дотепер є складним і не повністю вивченим. Відомо, що АРТ пов'язана з прогресуванням ВІЛ-інфекції, на що, своєю чергою, впливає багато факторів: стан репродуктивного здоров'я, якість життя пацієнтів тощо. Це все має вплив на ефективність ВМІ.

У зв'язку зі складністю ВІЛ поки що не знайдено ліків від цієї хвороби. Проте, завдяки досягненням АРТ, якість і тривалість життя ВІЛ-інфікованих значно поліпшилися. ВІЛ-інфіковані можуть вести нормальний спосіб життя. У результаті ВІЛ-позитивні дискордантні, а також конкордантні пари мають змогу реалізувати свої репродуктивні плани. Репродуктивні технології для ВІЛ-інфікованих майбутніх батьків можуть розглядатися в декількох варіантах: ДРТ при ВІЛ-інфекції чоловіка, жінки або обох партнерів [13;14].

Успішність розвитку ДРТ напряму залежить від розвитку суміжних дисциплін: біології, ембріології, гінекології, ендокринології, андрології. Тому центри ДРТ доцільно відкривати у багатопрофільних стаціонарах [1]. Для досягнення ефективності застосування ВМІ дискордантні пари повинні пройти комплексне обстеження на наявність інфекційних захворювань і стан репродуктивних функцій. Найдоступнішим 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 зі спермою [12–14].

З метою досягнення ефективності ВМІ вчені Німеччини та Великої Британії розробили перелік обстежень ВІЛ-дискордантної пари, який використовується сьогодні в багатьох європейських країнах [34;35]. Після відокремлення живих сперматозоїдів і тестування отриманої суміші на ВІЛ, її можна застосовувати для ВМІ. За рекомендаціями, прийнятими в Німеччині, під час визначення методики ДРТ слід враховувати результати гінекологічного та андрологічного обстеження, а також бажання подружньої пари. Встановлено, що вірогідність успіху ВМІ знижується у разі заморожування (кріоконсервації) очищених сперматозоїдів. На думку вчених, сперматозоїди необхідно заморожувати лише у тих лікувальних закладах, де немає змоги швидко отримати результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ВІЛ очищеної сперми і тому немає можливості проводити ВМІ в день забору сперми [13;14].

Дискордантна пара, за німецькими рекомендаціями, повинна бути поінформована про таке:

- очищення сперми з подальшим тестуванням на ВІЛ значною мірою знижує ризик інфікування, проте не виключає його повністю; однак, за результатами досліджень, ризик інфікування існує лише теоретично, тому оцінити його у відсотках неможливо;
- на тлі проведення ДРТ слід використовувати презервативи; інфікування жінки в ранньому терміні вагітності підвищує ризик передачі ВІЛ дитині;

- більшість пар, які звертаються до медичних закладів Європи, оплачують послуги ДРТ самостійно; вартість послуги залежить від методу і становить 500–5000 євро за одну спробу (за винятком Франції, де вони надаються безкоштовно); у Німеччині медичні страхові компанії можуть взяти на себе частину витрат, хоча це не є їх обов'язком;
- навіть застосування найскладніших методик ДРТ не може гарантувати успішний результат.

Після успішної процедури ВМІ жінку та її дитину спостерігають протягом 6–12 міс. після пологів (залежно від медичного закладу), для проведення регулярного обстеження їх ВІЛ-статусу [35;38].

ВІЛ-позитивні жінки без порушень репродуктивної функції здатні до зачаття дитини за допомогою ДРТ. У деяких випадках може бути необхідною стимуляція яєчників. При стимуляції яєчників слід провести висококваліфіковане обстеження з метою виключення багатоплідної вагітності. Дуже важливо встановити момент овуляції за допомогою ультразвукового дослідження або експрес-аналізів сечі на лютеїнізований гормон (ЛГ). Простим і дешевим способом контролю овуляції у жінок з регулярним менструальним циклом є щоденне вимірювання базальної температури протягом 3 міс. перед першою спробою ВМІ.

ВМІ з достатньою ефективністю передбачає у день овуляції такі дії: отримання сперми шляхом захищеного статевого акту з презервативом без сперміцидного зволожування або за допомогою мастурбації з подальшим введенням еякуляту у вагіну шприцем без голки чи шляхом надівання на шийку матки ковпачка зі спермою. Таким чином, можна виключити додаткові втручання в процес зачаття. Протягом одного циклу не рекомендується проводити понад 2 спроби ВМІ, оскільки кількість рухомих сперматозоїдів з кожною наступною спробою зменшується. Крім цього, пара може відчувати психологічний дискомфорт, викликаний кількістю спроб зачаття. Після року безуспішних самостійних спроб завагітніти слід обстежити подружжя на наявність репродуктивних порушень і визначити показань до застосування ВМІ [13;14].

У 2007 р. отримано цінні результати щодо оцінки безпечності очищеної сперми та ВМІ у серодискордантних пар з ВІЛ-позитивними чоловіками. Очищену сперму після ПЛР на ВІЛ використано свіжою. ВМІ та ЕКЗ застосовано залежно від стану здоров'я кожної пари. Неінфікованих жінок протестовано на ВІЛ за 2 тиж. до кожної процедури та протягом 6 міс. після неї. До групи дослідження увійшло 741 із 2011 серодискордантних пар. Суперовуляції і ВМІ проведено у 581 пари, де частота наступлення вагітності на цикл і частота наступлення вагітності в парі становила відповідно 19% і 78%. Усі жінки-партнери були, як і раніше, ВІЛ-негативними. Встановлено, що очищена сперма була безпечною щодо зараження ВІЛ; загальна частота наступлення вагітності становила 70,3%, незалежно від використаної методики, яка виправдовує намагання медичної галузі у створенні та впровадженні ВМІ в дискордантних пар [37].

У 1992 р. Semprini описано ефективні технології очистки сперми ВІЛ-інфікованих чоловіків перед інсемінацією не інфікованих дружин. До середини 2003 р. проведено понад 4500 інсемінацій очищеними сперматозоїдами із застосуванням різних методик ДРТ. Таку процедуру повторно застосовано у 1800 пар. У результаті народилося понад 500 дітей, при цьому в лікувальних закладах, які строго дотримувались правил очищення сперми та тестування її на ВІЛ перед проведенням процедури ДРТ, не зареєстровано жодного випадку сероконверсії. Виділено три основні складові негативного еякуляту: сперматозоїди, спермоплазму та супутні ядерні клітини. Із сім'яної рідини виокремлено вірус, а вбудовану ДНК ВІЛ діагностовано в супутніх клітинах і навіть у нерухомих сперматозоїдах. На основі результатів декількох досліджень встановлено, що життєздатні рухомі сперматозоїди, як правило, не містять ВІЛ [38;39].

На сьогодні досить відома методика очищення сперми від ВІЛ. Рухомі сперматозоїди можна виділити з еякуляту стандартизованими методами. Після відокремлення сперматозоїдів від спермоплазми і супутніх клітин їх промивають двічі рідкою поживною речовиною, а потім поміщують у свіже поживне середовище та інкубують протягом 20–60 хв. За цей час рухомі сперматозоїди випливають на поверхню середовища, верхній прошарок якої (супернатант) забирають для проведення запліднення. Щоб впевнитися у відсутності вірусних частинок у супернатанті, його перевіряють на наявність нуклеїнової кислоти ВІЛ, використовуючи високочутливі методи [40;41].

У найбільш високочутливих методів поріг чутливості становить 10 копій/мл. На основі результатів оцінки ефективності декількох методик очистки сперми методика ВМІ є досить безпечною [42;43].

Доведено, що поєднання методу центрифугування в градієнті щільності та методу флотації (swim-up) дає змогу знизити концентрацію ВІЛ-1 у спермі в 10 тис. разів. Оскільки теоретично не виключено, що вміст ВІЛ у супернатанті нижчий за поріг чутливості, то сьогодні метод очищення сперми вважається високоефективним щодо зниження ризику передачі ВІЛ до мінімального, однак не зовсім безпечним. Більшість європейських медичних закладів, які надають послуги щодо ДРТ дискордантним парам, входять до мережі CREATHE (European Network of Centres Providing Reproductive Assistance to Couples with Sexually Transmitted Infections – Європейська мережа медичних закладів, які надають послуги ДРТ парам з ІПСШ). Ця організація об'єднує зусилля щодо ефективності та безпечності методик запліднення, а також веде загальну базу даних. Узагальнені

дані декількох центрів вказують на безпечність і надійність очищення сперми [44;45].

За численними дослідженнями, для мінімізації ризику передачі ВІЛ рекомендуються такі методи зачаття:

- якщо ВІЛ-інфікована жінка – слід самостійно ввести сперму партнера у вагіну або вдатись до інших методів штучного запліднення;
- якщо ВІЛ-інфікований чоловік – необхідно провести штучне запліднення партнерші попередньо очищеною від ВІЛ спермою.

На сьогодні технічно ВМІ можуть проводити майже всі європейські країни із законодавчим забезпеченням [12;15].

У науковій літературі існує багато робіт, присвячених дослідженню самого ВІЛ. ВІЛ-подібні частинки в сперматозоїдах інфікованих осіб або в нормальних сперматозоїдах, інкубованих з ВІЛ, виявлено при електронно-мікроскопічних дослідженнях [46–48]. Показано *in vivo* та *in vitro*, що ВІЛ-1 зв'язується з поверхнею і проникає в сперматозоїди [49;50]. У сперматозоїдах ВІЛ-інфікованого пацієнта оболонкові віруси знайдено в цитоплазматичній каплі сперматозоїда. При інкубації здорових сперматозоїдів з ВІЛ виявлено вірусні частинки, прикріплені до зовнішньої поверхні плазматичної мембрани або під плазматичною мембраною сперміїв. Авторами підтверджено результати методом імуноелектронної мікроскопії – антитіла до ВІЛ, помічені колоїдним золотом, знайдено в субакросомальному просторі. Цей факт підтверджено даними [51] про виявлення РНК ВІЛ у фракції рухомих сперматозоїдів. Під час відмивання сперматозоїдів кількість ВІЛ РНК не знизилася, що свідчило на користь внутрішньоклітинної локалізації вірусу. Сперматозоїди можуть брати участь у горизонтальному поширенні ВІЛ шляхом передачі вірусів соматичним клітинам: in vitro показано, що сперматозоїди від здорових донорів можуть нести на зовнішній поверхні ВІЛ-1 та переносити їх у культивовані лімфоцити [52].

Основним у дослідженнях ВІЛ-інфікованих сперматозоїдів є питання щодо можливості уникнення ВІЛ при їх використанні в репродуктивних технологіях [53]. У ряді наукових робіт показано, що очистка в градієнті середовищ для розподілу сперматозоїдів значно інактивує ВІЛ-1, зменшуючи рівень інфікування нижче за клінічно розпізнаний [54;55]. При цьому на ступінь очищення сперми від ВІЛ-1 впливає рівень вірусного навантаження, який слід визначати перед застосуванням ДРТ [56]. Слід врахувати, що очищення сперматозоїдів від ВІЛ не гарантує повного звільнення від вірусу, оскільки ВІЛ може знаходитися у меншій кількості за допустиму здатність методу виявлення [57].

У дослідженні після відмивання сперматозоїдів у 107 випадках еякуляту від ВІЛ-серопозитивних чоловіків отримано позитивні результати лише в 6 випадах. У процедурі ВМІ використано сперму з негативними результатами на ВІЛ, народжені здорові діти [58].

У випадку з ВІЛ-позитивною жінкою додатково постає проблема вертикальної передачі вірусу від матері до дитини (ПМД) 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 через незахищеність молочно-плацентарного бар'єру, внаслідок чого вірус проникає з крові матері у кров плода. Ризик підвищується за наявності інших статевих інфекцій, незбалансованого харчування, паління, уживання наркотиків. У пологах зараження дитини відбувається у 60–75% випадків, коли кров матері та секрет її пологових шляхів потрапляє на шкіру та слизові оболонки плода, особливо у разі акушерських втручань.

За даними ВООЗ, вертикальна трансмісія ВІЛ становить 20–30%. В умовах спеціального догляду, МП та виключення грудного вигодовування новонародженого ризик вертикальної трансмісії ВІЛ знижується до 2–5%. В Україні її рівень у 2010 р. становив близько 4% [30]. Успішність програми ДРТ, у т.ч. ВМІ, залежить від дискордантності подружньої пари. Якщо пара конкордантна, у неї вищі шанси отримати здорову дитину. Тому тільки за наявності повної картини стану здоров'я обох партнерів, можна розрахувати шанси та ризики [18].

За даними літератури, успішність ВМІ залежить від якості сперми ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Встановлено, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ, зменшується частка відновлення (прогесквання) сперміїв, підвищується концентрація несім'яних клітин, знижується об'єм еякуляту та загальної кількості сперматозоїдів. Деякі із цих аномалій можуть бути пов'язані з АРТ [11].

При плануванні ВМІ спермою ВІЛ-інфікованого пацієнта необхідно враховувати можливість наявності супутніх інфекцій у чоловічому статевому тракті. За даними ВООЗ, щорічне число чоловіків з ІПСШ становить близько 40 млн осіб [59;60].

Висновки

Таким чином, аналіз літературних джерел щодо застосування ВМІ у дискордантних пар дав змогу виявити низку невивчених питань стосовно унормування прав пацієнтів на цю послугу і запровадження сучасних технологій в Україні, тому **перспективи подальших досліджень** полягають у вирішенні зазначених проблем.

Список літератури

1. *Кузьмин А. В.* Современные представления о повышении эффективности вспомогательных репродуктивных технологий / А. В. Кузьмин // Инновационные технологии репродуктивной медицины : матер. междунар. конф., г. Новосибирск, 16 ноября 2010 г. – Новосибирск, 2010. – 170 с.
2. *Довідник* з питань репродуктивного здоров'я / за ред. проф. Н. Г. Гойди. – К. : Вид-во Раєвського, 2004. – 128 с.
3. *Доклад* о глобальной эпидемии ВИЧ/СПИДа 2004 г. : пер. с англ. / исполнит. резюме. – ЮНЭЙДС, 2004. – 234 с.
4. *Україна*: моніторинг упровадження цілей ССГАООН щодо сексуального та репродуктивного здоров'я : аналіт. огляд / за заг. ред. Н. Й. Сало. – К. : Інжиніринг, 2010. – 94 с.
5. *Квашнина Е. В.* Оптимизация использования метода внутриматочной инсеминации в лечении бесплодия супружеской пары : автореф. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 / Е. В. Квашнина. – Пермь, 2009. – 170 с.
6. *Intra-uterine* insemination for male subfertility Electronic resource / A. J. Bensdorp, B. J. Cohlen, M. J. Heineman, P. Vanderkerchove // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 17, № 4. – CD000360.
7. *Is the IUI* always recommended as fist option? / 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.
8. *Про* затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій : наказ МОЗ України № 771 від 23.12.2008 р. – К., 2008. – 181 с.
9. *Нізова Н.* Медична допомога і соціальний супровід дискордантних пар : метод. реком. / Н. Нізова, Н. Й. Сало, О. П. Яцура. – К., 2009. – 107 с.
10. *Подольський В. В.* Застосування сучасних допоміжних репродуктивних технологій та їх значення для вирішення питань репродуктивного здоров'я / В. В. Подольський, Н. І. Раковська, В. М. Бадюк // Здоровье женщины. – 2009. – № 4. – С. 175–179.
11. *Textbook* of assisted reproductive techniques. Laboratory and clinical perspectives / D. K. Gardner, A. Weissman, C. M. Howies, Z. Shoham. 2nd ed. – London; New York : Taylor & Francis Group, 2004. – 984 p.
12. *Semen* alterations in HIV-1 infected men / E. Duliоust, A. le Du, D. Costagliola [et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17. – P. 2112–2118.
13. *Pena J. E.* 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 / J. E. Pena, M. H. Thornton, M. V. Sauer // Fertil Steril. – 2003. – Vol. 80. – P. 356–362.
14. *The effect* of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing / J. D. Nicopoullos, P. A. Almeida, J. W. Ramsay, C. Gilling-Smith // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19. – P. 2289–2297.
15. *Guidelines* for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and AdolescentsHIV/AIDS // Learning Library. – 2011. – 21 Jan. – 229 p.
16. *O'Brien J.* Sperm DNA integrity and male infertility / J. O'Brien, A. Zini // Urology. – 2005. – Vol. 65. – P. 16–22.
17. «*Throwing* the dice»: pregnancy decision-making among HIV-positive women in four U.S. cities / S. B. Kirshenbaum [et al.] // Perspectives on Sexual and Reproductive Health. – 2004. – Vol. 36. – P. 106–113.
18. *Смагина Л.* Новые репродуктивные технологии. Мифы и реальность / Л. Смагина // Мед. практика. – 2011. – № 6. – С. 11–13.
19. *Sandalowski M.* Motherhood in the context of maternal HIV infection / M. Sandalowski, J. Barroso // Research in Nursing & Health. – 2003. – Vol. 26. – P. 470–482.
20. *Psychosocial* problems and needs of caregivers living with HIV and theirHIV-affected children / N stlinger C [et al.] // Oral presentation at the AIDS Impact Conference, Capetown, SouthAfrica, 4–7 April 2005.
21. *Semprini A. E.* Sperm washing, use of HAART and role of electivecaesarean section / A. E. Semprini, A. Vucetich, L. Hollander // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2004. – Vol. 16 (6). – P. 465–470.
22. *Sonnenberg-Schwan U.* HIV and wish for parenthood / U. Sonnenberg-Schwan, C. Gilling-Smith, M. Weigel // HIV medicine / C. Hoffmann, J. Rockstroh, B. S. Kamps [ed al.]. – Paris : Flying Publisher, 2005. – P. 603–611.
23. *Access* mode: http://www.hivmedicine.com/hivmedicine(2005.pdf, accessed 30 October 2005). – Title from screen.
24. *Frodsham L. C. G.* Assessment of welfare of the child in HIV positive couples / L.C.G. Frodsham, J. R. Smith, C. Gilling-Smith // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 10, № 22. – P. 2420–2423.
25. *Стан* здоров'я жіночого населення в Україні за 2009 рік : стат.-аналіт. дов. / за ред. З. М. Митника. – К., 2009. – 211 с.
26. *Жилка Н. Я.* Ситуаційний аналіз стану попередження профілактики передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини. 2007 рік / Н. Я. Жилка, Г. О. Слабкий // МОЗ України, Укр. ін-т стратегічних досліджень. – К., 2008. – 25 с.

27. *Слабкий Г. О.* Моніторинг профілактики передачі ВІЛ ід матері до дитини (у таблицях, картограмах та графіках) / Г. О. Слабкий, Н. Я. Жилка ; Укр. ін-т стратегічних досліджень МОЗ України. – К., 2009. – 21 с.
28. *Назаренко Т. А.* Н19 Стимуляция функции яичников / Т. А. Назаренко. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с. : ил.
29. *Thorne C.* Prevention of HIV infection in infants. Documenting and learning and the Ukraine experience / C. Thorne, M. Newell, N. Zhylka. – K., 2007. – 100 p.
30. *Жилка Н. Я.* Медико-соціальне обгрунтування 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. – 41 с.
31. *Затримка* росту плода: діагностика, профілактика та лікування : метод. рекомендації / В. Є. Дашкевич, Н. Я. Жилка, А.Г. Ципкун [та ін.]. – К., 2006. – 16 с.
32. *Жилка Н. Я.* Організація денних стаціонарів акушерсько-гінекологічного профілю : метод. рекомендації / Н. Я. Жилка, В. М. Лобас, Г. О. Слабкий. – Донецьк, 2004. – 35 с.
33. *Жилка Н. Я.* Контрацепция и холистическое понятие сексуального здоровья / Н. Я. Жилка, Л. А. Матыцина, А. В. Горбенко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 153–156.
34. *Derevyanko K. A.* Congenital syphilis in Ukranian: implications of European and CDC guidelines. Healthy skin for everyone – OUR AIM / K. A. Derevyanko, N. Y. Zhylka, M. V. Pacelya // Mat. Baltic Association of Dermatovenerologists 7th Congress; September 6–8, 2007. – Riga, 2007. – P. 70–71.
35. *German* recommendations for assisted reproduction in HIV-discordant couples, Weigel, 2001.
36. *Muller C. H.* Effects of clinical stage and immunological status on semen analysis results in human immunodeficiency virus type 1-seropositive men / C. H. Muller, R. W. Coombs, J. N. Krieger // Andrologia. – 1998. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P. 15–22.
37. *Successive* pregnancies with delivery of two healthy infants in a couple who was discordant for human immunodeficiency virus infection / J. E. Pena, J. Klein, M. Thornton [et al.] // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 78. – P. 421–423.
38. *Safety* of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples / V. Savasi1, E. Ferrazzi, C. Lanzani [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 772–777.
39. *Gilling-Smith.* Addressing the Fertility Needs of HIV-seropositive / Gilling-Smith. – Males : Experience at Columbia University. – 2003. – P. 4–6.
40. *HIV* and reproductive care – a review of current practice / C. Gilling-Smith, J. Nicopoullos, A. Semprini, L. Frodsham // B.J.O.G. – 2006. – Vol. 113. – P. 1–10.
41. *Reproductive* assistance to HIV-discordant couples – the German approach / M.M. Weigel, M. Gentili, M. Beichert [et al.] // Eur. J. Med. Res. – 2001. – Vol. 6. – P. 259–262.
42. *Multicenter* quality control of the detection of HIV-1 genome in semen before medically assisted procreation / C. Pasquier, D. Anderson, C. Andreutti-Zaugg [et al.] // J. Med. Virol. – 2006. – Vol. 78. – P. 877–882.
43. *Anderson D. J.* Assisted reproduction for couples infected with the human immunodeficiency virus type 1 / D. J. Anderson // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 72. – P. 592–594.
44. *Bendikson K. A.* Fertility options for HIV patients / K. A. Bendikson, D. Anderson, M. D. Hornstein // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2002. – Vol. 14. – P. 453–457.
45. *Addressing* the Fertility needs of HIV-seropositive Males: 04/25/2011 / Brian A. Levine; Sahadat K. Nurudeen; Jennifer T. Gosselin; Mark V. SauerPosted. – Future Virology. – 2011. – Vol. 6 (3). – P. 299–306.
46. *Factors* of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes / L. Bujan, M. Daudin, T. Matsuda [et al.] // AIDS. – 2004. – Vol. 18, Issue 5. – P. 757–766. – DOI: 10.1097/00002030-200403260-00006 Published: MAR 26.
47. *Interaction* of human immunodeficiency virus with human sperm in vitro / O. Bagasra, M. Freund, J. Weidmann, G. Harley // J. Acquir Immun Defic Syndr. – 1988. – Vol. 1 (5). – P. 431–435.
48. *HIV* particles detected in spermatozoa of patients with AIDS / B. Baccetti, A. Benedetto, A.G. Burrini [et al.] // J. Submicrosc. Cytol. Pathol. – 1991. – Vol. 23 (2). – P. 339–345.
49. *Scofield V.* Sperm as a vector and cofactor for HIV-1 transmission / V. Scofield // J. NIH Res. – 1992. – Vol. 4. – P. 108–111.
50. *Scofield V.* Sperm as infection-potentiating cofactor in HIV transmission / V. Scofield // J. Reprod. Immunol. – 1998. – Vol. 41. – P. 359–372.
51. *HIV-particles* in spermatozoa of patients with AIDS and their transfer into the oocyte / B. Baccetti, A. Benedetto, A. G. Burrini [et al.] // J. Cell. Biol. – 1994. – Vol. 127 (4). – P. 903–914.
52. *Piomboni P.* Spermatozoon as a vehicle for HIV-1 and other viruses: a review / P. Piomboni, B. Baccetti // Mol. Reprod. Dev. – 2000. – Vol. 56 (2). – P. 238–242.

53. *Assisted* conception in HIV discordant couples: evaluation of semen processing techniques in reducing HIV viral load / I. L. Chrystie, J. E. Mullen, P. R. Braude [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 1998. – Vol. 41. – P. 301–306.
54. *Spermatozoa* as potential carriers of HIV / E. Dussaix, D. Guetard, C. Dauguet [et al.] // Res Virol. – 1993. – Vol. 144. – P. 437–445.
55. *Assisted* procreation in cases of hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus infection of the male partner / P. Honeck, M. Weigel, S. T. Kwon [et al.] // Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 21 (5). – P. 1117–1121.
56. *Separation* of human immunodeficiency virus type 1 from motile sperm by the double tube gradient method versus other methods / J. A. Politch, C. Xu, L. Tucker, D. J. Anderson // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 81 (2). – P. 440–447.
57. *The efficiency* of sperm washing in removing human immunodeficiency virus type 1 varies according to the seminal viral load / J. R. Fiore, F. Lorusso, M. Vacca [et al.] // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84 (1). – P. 232–234.
58. *Comparison* of polymerase chain reaction-dependent methods for determining the presence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in washed sperm / M. Meseguer, N. Garrido, C. Gimeno [et al.] // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 78 (6). – P. 1199–1202.
59. *Persistence* of human immunodeficiency virus in semen after adding indinavir to combination antiretroviral therapy / K. H. Mayer, S. Boswell, R. Goldstein [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 1999. – Vol. 28. – P. 1252–1259.
60. *Sexual* transmission of hiv / R. A. Royce, A. Sena, W. Cates [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1997. – Vol. 336. – P. 1072–1078.

Проблемы применения внутриматочной инсеминации у дискордантных семейных пар (аналитический обзор научной литературы)

Н.В. Чепурнова (Киев, Ужгород)

Представлен аналитический обзор научной литературы по применению нутриматочной инсеминации у дискордантных семейных пар.

Ключевые слова: внутриматочная инсеминация, дискордантные семейные пары.

Application problems of intrauterine insemination in discordant couples (an analytical review of scientific literature)

N.V. Chepurnova (Kyiv, Uzhgorod)

An analytical review of scientific literature on application of intrauterine insemination at discordant couples has been presented.

Key words: intrauterine insemination, discordant couples.

Рецензент: д-р мед. наук Н.Я. Жилка.