ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой:

д.м.н., проф. Ниаури Д.А.

« »\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА НА ТЕМУ:**

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ И ИСХОДЫ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

Выполнила

студентка 608 группы

Сторожева Ксения Васильевна

Научный руководитель

д.м.н., проф. Ниаури Д.А.

Санкт-Петербург

2018

Оглавление

[Список сокращений 3](#_Toc514115021)

[Введение 4](#_Toc514115022)

[Актуальность исследования 4](#_Toc514115023)

[Цель исследования 5](#_Toc514115024)

[Задачи исследования 5](#_Toc514115025)

[Глава 1. Обзор литературы 6](#_Toc514115026)

[Вирус иммунодефицита человека 6](#_Toc514115027)

[Вертикальная передача ВИЧ 12](#_Toc514115028)

[Ко-инфекция ВИЧ и вирусных гепатитов 15](#_Toc514115029)

[Возможности вспомогательных репродуктивных технологий в предотвращении реализации вертикального пути передачи вируса 16](#_Toc514115030)

[Глава 2. Материалы и методы исследования 24](#_Toc514115031)

[Материалы исследования 24](#_Toc514115032)

[Конечные точки исследования 25](#_Toc514115033)

[Методы исследования 27](#_Toc514115034)

[Глава 3. Результаты исследования 28](#_Toc514115035)

[Клинико-анамнестическая характеристика пар 28](#_Toc514115036)

[Оценка показателей протоколов ЭКО 36](#_Toc514115037)

[Сравнительный анализ результативности протоколов ЭКО 38](#_Toc514115038)

[Заключение 46](#_Toc514115039)

[Выводы: 49](#_Toc514115040)

[Список литературы 50](#_Toc514115041)

# Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

ВААРТ - высокоактивная антиретровирусная терапия

ВИЧ(HIV) – вирус иммунодефицита человека

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ВГВ(HBV) – вирус гепатита В

ВГС(HCV) – вирус гепатита С

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИКСИ (ICSI) - интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ИИ – искусственная инсеминация

ИМТ - индекс массы тела

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТ-ПЦР - полимеразная цепная реакция в реальном времени

РНК - рибонуклеиновая кислота

ХГЧ - хорионический гонадотропин человека

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

# 

# Введение

## Актуальность исследования

Статистика неумолимо свидетельствует о том, что в современном стремительно изменяющемся мире на очень высоком уровне остается пораженность населения социально значимыми вирусными инфекциями: вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, причем, преимущественно, среди лиц репродуктивного возраста [43]. Среди женщин наиболее частой причиной инфицирования является гетеросексуальный контакт [21]. В 2016 году было зарегистрировано 658 141 новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации [10]. В России мы имеем дело с крайне сложным контингентом ВИЧ-инфицированных людей. Более половины из них являются наркопотребителями в возрасте до 30 лет, неработающими, имеющими судимости, ко-инфекции в виде хронических гепатитов с исходом в цирроз печени [1]. Количество ВИЧ-инфицированных, зарегистрированных в Российской Федерации на 31.12.2014 составило 913 035 человек. 162931 человек умерло. Диагноз СПИД встречался в 43584 случаев, количество умерших составило 40389 человек.

Кумулятивное количество детей до 15 лет с диагнозом ВИЧ-инфекция на 31.12.14 составляет 9125. Кумулятивное число детей, инфицированных от ВИЧ-позитивных матерей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция составило 7385 случаев на 31.12.14. На 31.12.14 умерло 708 детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция. Число детей, больных СПИД составило 443 человека. 324 ребенка на момент смерти имели диагноз СПИД [7]. В то же время эпидемия ВИЧ вышла за пределы групп социального риска и, безусловно, рождение ребенка является актуальной проблемой для семейных пар [16,30]. С целью снижения риска передачи вируса горизонтальным и вертикальным путем многие гетеросексуальные серодискордантные пары имеют желание использовать вспомогательные репродуктивные технологии [41,44,45]. До начала применения ВААРТ партнеры, инфицированные ВИЧ, имели большой риск передачи инфекции неинфицированному партнеру и ребёнку [20,44]. ВААРТ показала высокую эффективность в уменьшении вирусной нагрузки и риска передачи инфекции [41]. В связи с появлением возможности предотвращения передачи ВИЧ среди супружеских пар увеличивается количество семей, планирующих беременность. В течение последних 15 лет вспомогательные репродуктивные технологии пользуются активным спросом со стороны пациентов, инфицированных ВИЧ и ВГС [42]. В 2007 году процентное соотношение женщин, имеющих репродуктивные планы, составляло 26%. К 2009 году желание рождения здорового ребенка наблюдалось уже среди 69% ВИЧ-инфицированных женщин. Вспомогательные репродуктивные технологии уменьшают риск заражения неинфицированного партнера и помогают преодолеть бесплодие [22,25,41]. В случае если ВИЧ-инфицированным является мужчина, ведущим методом предотвращения трансмиссии вируса является использование методов обработки спермы с дальнейшим применением вспомогательных репродуктивных технологий [25,41,42,44,45].

## Цель исследования

Оценка эффективности применения вспомогательных репродуктивных технологий при ВИЧ-инфекции, ко-инфекции ВИЧ и вирусных гепатитов в супружеской паре.

## Задачи исследования

1. Изучить клинико-анамнестическую характеристику супружеских пар при ВИЧ-инфекции
2. Оценить особенности проведения протоколов вспомогательных репродуктивных технологий у ВИЧ-инфицированных женщин
3. Изучить влияние ВИЧ-инфекции на количество получаемых ооцитов и эмбрионов хорошего качества
4. Оценить результативность программ ВРТ при ВИЧ-инфекции и ко-инфекции ВИЧ с вирусными гепатитами в супружеской паре

# Глава 1. Обзор литературы

## Вирус иммунодефицита человека

**Особенности возбудителя**

Вирус иммунодефицита человека относят к царству Viridae, семейству Retroviridae, подсемейству Lentiviridae [4]. Вирус иммунодефицита человека образует сферические вирусные частицы диаметром 100-120нм. В состав ВИЧ входят 2 цепи РНК. Каждая цепь состоит из 9749 нуклеотидов, 9 генов.

Структурные гены: gag- кодирует внутренние белки; pol- кодирует 3 фермента ВИЧ; env –кодирует оболочечные белки gp120, gp 41.

Гены неструктурных белков: tat, rev, vif, nef, vpr/vpu (характерен для ВИЧ-2)

Длинные концевые повторы (LTR - long terminal repeats): являются концами молекулы РНК, играют роль промотора транскрипции ВИЧ, определяющие интенсивность его размножения. «КЭП» - короткая последовательность нуклеотидов на 5´-конце молекулы РНК. «Хвост»- последовательность нуклеотидов на 3´-конце молекулы РНК. Trp/pro/lys –транспортная РНК [2].

Механизм передачи ВИЧ-инфекции – контактный. Выделяют естественные пути передачи и искусственный путь. Естественные пути: половой, вертикальный (от матери к ребенку). Искусственный путь (артифициальный): парентеральный [4]. ВИЧ не является высоконтагиозным агентом. Вероятность заражения при однократном контакте составляет 1:100-1:1000 [2]. В настоящее время превалирует половой путь передачи ВИЧ. Следует обратить внимание, что около 30-40% случаев заражения женщин происходят при вагинальном контакте. Считается, что влагалище является первичной анатомической зоной инфицирования. Это объясняется относительно большей площадью влагалища, по сравнению с другими отделами половых путей, а также возможностью повреждения слизистой оболочки влагалища. Во время овуляции шейка и полость матки становятся более уязвимыми, что связывают с качественным изменением отделяемого. Секрет становится более жидким и щелочным. Среди мужчин 70-75% инфицирования возникают так же во время влагалищного контакта. Наибольшее количество клеток-мишеней для ВИЧ находится на внутренней поверхности крайней плоти [2]. После появления информации о том, что обрезание снижает риск передачи ВИЧ, некоторые страны, согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, начали внедрять процедуру обрезания для снижения вероятности заражения мужчин ВИЧ-инфекцией при половом контакте. Около 2,5 млн человек были добровольно подвергнуты процедуре обрезания в Уганде, согласно рекомендация ВОЗ. Важно отметить, что все мужчины были осведомлены, что данная процедура лишь снижает вероятность заражения, а не гарантирует 100% результат [27]. Уретра является вторым анатомическим сайтом для инфицирования ВИЧ в связи с отсутствием кератинизированного эпителия и насыщенностью клетками, чувствительными к вирусу.

**Эпидемиология**

В 2016 году было зарегистрировано 658 141 новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации [10]. В Санкт‑Петербурге в течение года обследуется на ВИЧ‑инфекцию около 550 тыс. человек, т. е. каждый 8–9‑й житель. При этом у больных в стационарах осуществляется около 100 тыс. исследований с выявлением более трети ВИЧ‑положительных людей. В России мы имеем дело с крайне сложным контингентом ВИЧ-инфицированных людей. Более половины из них являются наркопотребителями в возрасте до 30 лет, неработающими, имеющими судимости, ко-инфекции в виде хронических гепатитов и циррозов печени [1]. На 31.12.2014 кумулятивное число российских граждан, в крови которых были выявлены антитела к ВИЧ, за исключением детей с неустановленным диагнозом, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей и обследованных анонимно составило 914 035 человек. Число новых случаев обнаружения антител к ВИЧ на 100 000 обследованных сывороток крови среди населения РФ в 2014 году составило 320,4. В Российской Федерации кумулятивное количество детей до 15 лет с диагнозом ВИЧ-инфекция на 31.12.14 составило 9125 человек. Кумулятивное число детей, инфицированных от ВИЧ-позитивных матерей, с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция составило 7385 на 31.12.14. Из них 443 ребенка больны СПИД. На 31.12.14 умерло 708 детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция. 324 ребенка на момент смерти имели диагноз СПИД [7]. Количество новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди обследованных граждан Российской Федерации в Ленинградской области составило 1173 человек, в Санкт-Петербурге 3404 человека. Количество новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди потребителей наркотиков составило 44 человека среди жителей Ленинградской области и 243 новых случая среди жителей Санкт-Петербурга. На 31.12.2014 пораженность населения России ВИЧ-инфекцией среди возрастной группы 15-49 лет среди мужчин составляет 1,21%, среди женщин 0,76% [7].

В отсутствии какого-либо медицинского вмешательства уровень вертикальной передачи ВИЧ может составлять от 15-45%. В случае присоединения антиретровирусной терапии в течение беременности и при выборе метода родоразрешения этот показатель может составлять менее 2% [14].

**Профессиональное заражение**

Вероятность заражения коррелирует с уровнем вирусной нагрузки. Быстрое удаление инфекционного агента способно снизить риск заражения.

В случае внутрикожного укола при профессиональном заражении производят профилактику антиретровирусной терапией в течение 28 дней. Считается, что данная терапия способна предотвратить инфицирование у 80% медработников [2]. Неуспех в 20% случаев объясняется: 1)очень высоким исходным уровнем вирусной нагрузки; 2)скорость репликации выше возможности лекарственных средств в её ограничении; 3) устойчивость вируса к лекарственным препаратам; 4) исходное нарушение иммунной системы реципиента.

**Клиническая картина**

Продолжительность инкубационного периода ВИЧ-инфекции составляет от 2 недель до 6 месяцев и более [4].

**Классификация ВИЧ-инфекции (была переработана академиком В.И. Покровским в 2001 году) [4].**

* Стадия инкубации (стадия I).
* Стадия первичных проявлений (стадия II).

Варианты течения:

* + Бессимптомный период (стадия IIА).
  + Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний (стадия IIБ).
  + Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями (стадия IIВ).
* Латентная (субклиническая) стадия (стадия III).
* Стадия вторичных заболеваний (клинических проявлений; стадия IV).

Потеря массы тела составляет менее 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; повторные фарингиты и синуситы; опоясывающий лишай (стадия IVА).

* Фазы течения:
  + Прогрессирование:
    - При отсутствии антиретровирусной терапии
    - На фоне антиретровирусной терапии.
  + Ремиссия.
    - Спонтанная.
    - После ранее проводимой антиретровирусной терапии.
    - На фоне антиретровирусной терапии.

Потеря массы тела составляет более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка, продолжающаяся более месяца; волосистая лейкоплакия; туберкулёз лёгких; стойкие повторные вирусные, бактериальные, грибковые и протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай (стадия IVБ).

* Фазы течения:
* Прогрессирование.
  + При отсутствии антиретровирусной терапии.
  + На фоне антиретровирусной терапии.
* Ремиссия.
  + Спонтанная.
  + После ранее проводимой антиретровирусной терапии.
  + На фоне антиретровирусной терапии.

Кахексия; генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные или паразитарные заболевания. Например, кандидоз пищевода, бронхов, трахеи и лёгких; пневмоцистная пневмония; внелёгочный туберкулёз; диссеминированная саркома Капоши; атипичные микобактериозы; злокачественные опухоли; поражения ЦНС различной этиологии (стадия IVВ).

* Фазы течения:
  + Прогрессирование.
    - При отсутствии антиретровирусной терапии.
    - На фоне антиретровирусной терапии.
  + Ремиссия.
    - Спонтанная.
    - После ранее проводимой антиретровирусной терапии.
    - На фоне антиретровирусной терапии.
* Терминальная стадия (стадия V).

**Наиболее распространённые индикаторные заболевания у больных с установленным диагнозом СПИД в Российской Федерации на 31.12.2014[7]**

1. Туберкулёз легких 47,8%
2. Туберкулёз внелегочный 14,2%
3. Синдром истощения, обусловленный воздействием ВИЧ 8,0%
4. Пневмоцистная пневмония 5,6%
5. Кандидоз пищевода 4,5%
6. Энцефалопатия, обусловленная воздействием ВИЧ 4,1%
7. Другие микобактериозы или недифференцированные микобактериозы, диссеминированные или внелегочные 3,0%
8. Кандидоз трахеи, бронхов и легких 2,5%
9. Пневмонии возвратные (2 и более раз в течение 12 мес) 1,8%
10. Цитомегаловирусная инфекция 1,6%
11. Токсоплазмоз мозга 1,4%
12. Саркома Капоши 1,0%
13. Иммунобластическая саркома 0,9%
14. Лимфома мозга первичная 0,6%
15. Рак шейки матки (инвазивный) 0,6%
16. Микобактериозы, вызванные M.Kansasii, M.avium, диссеминированные и внелегочные 0,4%
17. Криптококкоз внелегочный 0,3%
18. Лимфома Беркита 0,3%
19. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия 0,3%
20. Простой герпес, хронические язвы более 1 месяца, бронхит, пневмония, эзофагит 0,3%

## Вертикальная передача ВИЧ

**Внутриутробная передача ВИЧ-1**

Большее количество случаев внутриутробной передачи происходит в течение третьего триместра беременности. В то же время, вирус иммунодефицита человека выделяется и на более ранних сроках. Вирус иммунодефицита человека определяется в организме плода даже при сроке беременности менее 8 недель, что подтверждается выделением вируса из тканей плода после аборта.

Наиболее вероятно, что внутриутробная передача происходит, когда ВИЧ-1 проникает в плаценту. Это подтверждается фактом выделения ВИЧ-1 из ткани плаценты среди женщин передающих ВИЧ ребенку и не передающий, даже при условии обнаружения вируса в плаценте. Плацента является барьером, который предотвращает передачу некоторых вирусов, но позволяет другим достичь циркуляции плода. Плацента также может выступать в качестве резервуара, в котором вирус реплицируется до достижения плода. У ВИЧ-1-инфицированных матерей, не принимающих антиретровирусной терапии во время беременности, трофобласт имеет вирусное поражение. Однако более 90% их детей защищены от ВИЧ-1 во время беременности. При приеме антиретровирусной терапии, такой препарат как зидовудин метаболизируется в активную форму в плаценте. Зидовудин ингибирует репликацию ВИЧ в плацентарных клетках. Чтобы достичь плода, ВИЧ-1 должен пересечь трофобластный плацентарный барьер (цитотрофобласты и синцитиотрофобласты) [13]. Существует гипотеза, подтвержденная исследованиями in vitro и in vivo, что свободное проникновение ВИЧ-1 сквозь плацентарный барьер невозможно, поэтому передача связана с поломкой в плацентарном барьере или просачиванием клеточно-ассоциированного вируса [31].

**Интранатальная передача ВИЧ-1**

Большое количество случаев передачи вируса от матери ребенку происходит во время родов. Это возникает, когда плод проходит через родовой канал и подвергается воздействию материнской крови и вагинальному секрету.

Множество факторов, имеющих значение при внутриутробной передаче, могут повышать риск интранатальной передачи ВИЧ. Высокая вирусная нагрузка, отсутствие антиретровирусной терапии во время беременности, сопутствующие инфекции увеличивают риск вертикальной передачи ВИЧ. Уровень ВИЧ-1 в половых путях матери, язвенное поражение половых органов, наличие микротравм, осложнения в процессе родовой деятельности, разрывы в плацентарном барьере, приводящие к микротрансфузии материнской крови плоду, влияют на внутриутробную передачу ВИЧ [31].

**Передача ВИЧ-1 при грудном вскармливании**

Передача ВИЧ от матери к ребенку во время грудного вскармливания является одной из основных причин заражения ВИЧ в педиатрии [28]. Длительность грудного вскармливания и уровень вирусной нагрузки в грудном молоке являются основными показателями, определяющими риск передачи ВИЧ [35,39]. Концентрация РНК ВИЧ-1 в грудном молоке ниже, чем в плазме крови, сильно коррелирует с вирусной нагрузкой. Местная воспалительная реакция, маститы, абсцессы груди или другая патология увеличивают риск передачи вируса [31].

**Факторы риска вертикальной передачи ВИЧ**

Отсутствие антиретровирусной терапии, высокая вирусная нагрузка у беременной женщины, длительный безводный промежуток более 4 часов повышают риск передачи вируса иммунодефицита человека от матери ребенку [12,38].

В условиях, когда ВИЧ-инфицированные женщины используют для кормления ребенка смеси, в отсутствие антиретровирусной профилактики общие показатели передачи варьируются от 15-30%. В странах с ограниченными возможностями, где у ВИЧ-инфицированных женщин нет альтернатив грудному вскармливанию, общий риск передачи ВИЧ ребенку возрастает до 30-45% [31].

Восходящие бактериальные инфекции, вызывающие воспаление плаценты, хориона и амниона, приводят к увеличению риска внутриутробной передачи инфекции. Воспаление плаценты или плодовых оболочек может привести к миграции ВИЧ-инфицированных материнских клеток в амниотическую полость, предрасполагая детей к заражению ВИЧ-1. Считается, что инфекции, передающиеся половым путем, такие как сифилис и гонорея, повышают риск передачи через этот механизм [31].

Девочки имеют вдвое увеличенный риск инфицирования при рождении по сравнению с мальчиками. Возможно, потому что внутриутробная смертность среди мальчиков, инфицированных ВИЧ-1, выше, чем у плодов женского пола. Альтернативная теория состоит в том, что Y-антигены, присутствующие в мужских, но не женских плодах, активируют материнские лимфоциты и вызывают высвобождение цитокинов, которые вызывают процессы, направленные против ВИЧ или ограничивают выживаемость материнских ВИЧ-1-лимфоцитов у младенцев мужского пола [31].

Активный генитальный герпес приводит к повышению содержания РНК ВИЧ-1 в выделениях цервикального канала, возможно, путем увеличения ВИЧ-1-мишеневых клеток и увеличения репликации ВИЧ-1 [31]. Клинический диагноз герпеса 2 типа во время беременности увеличивает риск вертикальной передачи более чем втрое.

Другими факторами риска внутриутробной передачи ВИЧ являются: длительный безводный промежуток, разрывы шейки матки и промежности в процессе родовой деятельности. Однако эпизиотомия не приводит к значительному повышению риска передачи ВИЧ, если женщина принимает ВААРТ и уровень вирусной нагрузки является неопределимым [36]. Считается, что риск передачи вируса возрастает на 2% с каждым часов безводного промежутка [31].

**Диагностические критерии**

Для диагностики внутриутробного инфицирования, тестирование ребенка должно проводиться на момент рождения. Используется метод ПЦР для обнаружения ДНК HIV-1, также предпочтительно определение РНК HIV-1, который считается чувствительным индикатором. Однако, отрицательный результат при проведении ПЦР исследования для обнаружения РНК вируса иммунодефицита человека не исключает внутриутробную передачу, которая могла произойти в поздние сроки беременности и на момент исследования HIV-1 может не определяться в плазме крови в течение нескольких дней и более недели после рождения [31].

## Ко-инфекция ВИЧ и вирусных гепатитов

В 2016 году около 2,3 миллиона человек, живущих с ВИЧ-1, были коинфицированы вирусом гепатита C (ВГС) во всем мире [24]. Приблизительно 10% ВИЧ-инфицированных по всему миру имеют ко-инфекцию с вирусом гепатита В, 25 % - имеют коинфекцию с вирусом гепатита С. Прогресс развития ВИЧ-1 ассоциируется с уровнем генетического разнообразия в популяции вирусов. Коинфекция различными генотипами / видами генотипов является важным фактором прогрессирования заболевания, который может иметь далеко идущие последствия для динамики инфекции внутри хозяина [21,24]. ВИЧ-инфекция может повысить восприимчивость к последующему инфицированию HBV или HCV, а сопутствующая ВИЧ-инфекция может привести к увеличению виремии HBV или HCV, тем самым ускоряя повреждение печени [17,37,24]. При коинфекции ВИЧ и ВГС повышен риск возникновения цирроза печени, связанного с HCV [21,34]. Коинфекция ВИЧ и вирусных гепатитов ассоциирована с высокой смертностью в отсутствии клинического контроля и лечения [17]. Влияние коинфекции HCV на прогрессирование ВИЧ-инфекции менее выражено. Совместная инфекция с ВГС и ВИЧ-1 является общим заболеванием, связанным со сложным медицинским курсом и скомпрометированным медицинским результатом даже при использовании ВААРТ [21]. Коинфекция ВИЧ и вируса гепатита С часто ассоциирована с употреблением наркотических веществ в анамнезе [15]. ВИЧ-1, вирусы гепатита В и С обычно передаются через кровь или путем введения вируса через парентеральный или половой контакт. Обнаружение РНК ВИЧ и HCV в образцах спермы делает обоснованным применение методов обработки спермы перед применением протоколов вспомогательных репродуктивных технологий среди ВИЧ-серодискордантных и ВГС-серодискордантных пар по мужскому фактору [21].

При сочетании вируса гепатита С и вируса иммунодефицита человека передача вируса гепатита С ребенка возрастает до 19%. В данных случаях ВИЧ-индуцированная иммуносупрессия позволяет возрастать репликативной активности вируса и приводит к высокой вирусной нагрузке [33].

## Возможности вспомогательных репродуктивных технологий в предотвращении реализации вертикального пути передачи вируса

В случаях, когда один партнер инфицирован, а другой здоров, всегда существует риск передачи инфекции другому партнеру. Одним из основных вопросов в таких ситуациях является возможность планирования беременности у женщин и безопасность для женщины и ребёнка[2].

**1.Серодискордантные пары** (наличие вирусной инфекции у одного партнера)

**2.Конкордантные пары** (наличие вирусной инфекции у обоих партнеров) [2].

Использование вспомогательных репродуктивных технологий с применением методов обработки спермы помогает обеспечить беременность минимальным риском горизонтальной и вертикальной передачи хронических вирусных заболеваний, таких как вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С среди серодискордантных пар [26]. По эпидемиологическим показаниям ВРТ проводится в серодискордантных парах с целью снижения риска инфицирования партнера при попытке зачатия [2]. Возможно использование: искусственной инсеминации, экстракорпорального оплодотворения, введения единственного сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки, проведение биопсии яичка с последующим выполнением процедуры ИКСИ, используются программы донорства ооцитов, преимплантационная генетическая диагностика, программы криоконсервации и переноса замороженных эмбрионов [2].

**ВРТ в серодискордантных парах**

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н "о порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к отбору пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ.

При консультировании врачом-инфекционистом Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и/или специалистом Центра ВРТ, женщине и мужчине предоставляется подробная информация о методе, о вероятности риска инфицирования женщины при ЭКО, ИКСИ, ИИ специально подготовленными сперматозоидами мужа (партнера). Перед использованием ВРТ ВИЧ-серодискордантные мужчина и женщина должны использовать презерватив при каждом половом контакте в период проведения процедуры и во время беременности. По данным клинико-лабораторного обследования в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями необходимо убедиться в том, что женщина перед проведением ВРТ не инфицирована ВИЧ.

При отсутствии у мужчины и женщины бесплодия возможно использование метода ИИ женщины без проведения стимуляции суперовуляции или с таковой по показаниям. При наличии факторов бесплодия у серодискордантной супружеской пары применяются другие методы ВРТ [8].

В случае отказа мужчины и женщины от использования донорской спермы применяется специально подготовленная (отмытая) сперма мужа (партнера).

Наблюдение врачом-инфекционистом Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями женщины, беременность у которой наступила в результате ВРТ, проводится в течение всей беременности [8].

Множество исследований отражают эффективность сочетания методов обработки спермы с ИИ. Однако большинство центров предпочитают использование методов ИКСИ и ЭКО для достижения беременности и снижения риска вертикальной и горизонтальной передачи ВИЧ [29].

**Особенности использования ВРТ среди серодискордантных пар в случае, когда ВИЧ-инфицирован только мужчина**

В случае если инфицирован мужчина, достижение беременности возможно при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Предпочтительно применение методики ИКСИ с предварительной специальной обработкой спермы.

Важно учитывать, что эякулят может служить резервуаром инфекции в связи с наличием гематотестикулярного барьера. Гематотестикулярный барьер предохраняет вирус иммунодефицита человека от иммунологической атаки со стороны организма и от лекарственной терапии [2]. Инфицирование половых клеток позволяет предполагать возможность вертикальной передачи вирусов, что становится особенно актуальным в связи с развитием ВРТ, применение которой снижает уровень естественной селекции половых клеток при оплодотворении. Частота определения ВИЧ достигает 4-6% после проведенной обработки спермы. Целью обработки является отделение сперматозоидов от других компонентов спермы и выделение фракций, свободных от вируса, обладающих достаточным количеством нормальных сперматозоидов с хорошей подвижностью [2].

Для достижения снижения риска вертикальной передачи ВИЧ при ВИЧ-положительном статусе у мужчины требуется длительное вмешательство, в связи с возможностью передачи вируса через семенную жидкость. Основным принципом, лежащим в основе поддерживаемых методов фертильности для мужчин, живущих с ВИЧ, является выделение подвижных сперматозоидов из семенной плазмы [2,37]. В мужском половом тракте основное содержание ВИЧ находится в семенной плазме в виде свободных вирионов или в сочетании с эпителиальными клетками или лимфоцитами, которые имеют рецепторы для вируса. Если в сперме присутствует вирус иммунодефицита человека, вирусные РНК и провирусные ДНК могут находиться в свободном состоянии в семенной жидкости и на не сперматогенных клетках [9,40]. Так как рецепторы к ВИЧ (CD4, CCR5, CXCR4.) экспрессируются только на не сперматогенных клетках [9]. Поэтому использование концентрата сперматозоидов обеспечивает безопасность от половой передачи ВИЧ. Обрабатываемый образец, скорее всего, не инфицирован и может быть использован для процедур ИИ, ИКСИ, ЭКО [29,37].

Среди ВИЧ-положительных партнёров мужского пола, методы обработки спермы показали свою эффективность в уменьшении риска вертикальной передачи, в то время как при инфицировании мужчины вирусом гепатита В обработка спермы не является эффективным методом в снижении риска. ДНК вируса гепатита В интегрирована в сперматозоид. Отделение сперматозоидов от других компонентов спермы не приводит к элиминации вируса, поэтому использование методов очистки спермы в комбинации с искусственным осеменением или экстракорпоральным оплодотворением недостаточно эффективны в предотвращении риска вертикальной передачи вируса гепатита В. В случае если женщина вакцинирована против гепатита В, вспомогательные репродуктивные технологии не показаны если целью их использования является лишь предотвращение вертикальной передачи [18].

В ситуации, где вирусом гепатита С инфицирован партнер мужского пола, методы обработки спермы также могут быть использованы с целью минимизации риска передачи HCV как неинфицированной женщине, так и ребенку. Вирус гепатита С представлен только в семенной жидкости, поэтому методы обработки спермы эффективны и используются при проведении процедур ИИ, ЭКО [18].

**Методы обработки спермы**

При ВИЧ-инфекции у мужчины, рекомендуется проводить обработку спермы в градиенте плотностей с последующим применением прямого метода обработки спермы swim-up. Эти методики разработаны для того, чтобы отделить зараженные не сперматогенные клетки и семенную жидкость (в супернанте градиента плоскости) от незараженных подвижных сперматозоидов при swim up (из осадка центрифугирования в градиенте плоскости).

**Градиент плотностей**

Метод используется для отделения и подготовки сперматозоидов для ЭКО или ИКСИ. Методика заключается в центрифугирование эякулята в градиенте плотностей, содержащее коллоидные шарики, покрытые силаном, которые разделяют клетки по плотности. Подвижные сперматозоиды хорошо проникают через градиент и формируют небольшой осадок на дне пробирки. Обработка сперматозоидов по методу градиента плотностей позволяет получить фракцию высокоподвижных сперматозоидов, свободную от клеточного дебриса, лейкоцитов, округлых клеток, дегенерирующих половых клеток. Метод простого двукратного градиента плоскостей является наиболее применимым, обычно применяют 40% (v/v) плотность как верхний слой и 80% (v/v) как нижний слой.

**Прямой метод swim-up**

Сперматозоиды могут быть разделены благодаря их способности выплывать из семенной жидкости в культуральную среду. Данная процедура помогает отобрать сперматозоиды по подвижности.

Обработанные образцы тестируют с помощью метода обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (PT- PCR). При определении ВИЧ-инфекции в полученном супернатанте он не используется в программах ВРТ, и пациентам рекомендуется использование донорской спермы. Возможно проведение криоконсервации дополнительной порции специально подготовленной (отмытой) ВИЧ-отрицательной порции спермы ВИЧ-инфицированного мужчины [8, 9].

Для процедур ВРТ применяют только неинфицированные ВИЧ образцы [9].

Искусственная инсеминация

ИИ является наиболее безопасной процедурой для женщины по сравнению с ЭКО и ИКСИ. Сперма подвергается специальной обработке и тестированию на наличие вируса. При проведении искусственной инсеминации женщина получает миллионы сперматозоидов[2]. Несмотря на теоретически повышенный риск передачи вируса при помощи ИИ из-за увеличения объема вводимого образца по сравнению с ЭКО, нет значительной разницы в частоте передачи ВИЧ [18].

ИКСИ

В программах ИКСИ оплодотворение яйцеклетки производится единственным сперматозоидом. В этом случае значительно снижается риск передачи вируса по сравнению с другими методами ВРТ. ИКСИ используется для лечения cеродискордантных пар, где инфицирован один партнер. Отделение семенной плазмы и клеточных элементов путем специальной обработки спермы снижает вирусную нагрузку, определяемую ПЦР или РТ-ПЦР [2]. Использование ИКСИ сводит к минимуму передачу ВИЧ на клеточном уровне, в связи с введением единственного сперматозоида в ооцит [29].

Сравнивая частоту наступления беременностей после методов ИИ и ЭКО после обработки спермы, можно говорить о снижении частоты беременности при использовании ИИ на один цикл по сравнению с ЭКО [18].

**Особенности использования ВРТ среди серодискордантных пар в случае, когда ВИЧ-инфицирована только женщина**

Женщинам с ВИЧ-инфекцией перед проведением ВРТ рекомендуется лечение антиретровирусными лекарственными препаратами независимо от наличия клинических и лабораторных показаний к их назначению. Неинфицированному пациенту выдается медицинское заключение об отсутствии ВИЧ-инфекции [23]. В ситуациях, когда женщина является ВИЧ-положительной, наиболее эффективным способом достижения беременности является ИИ или ЭКО для уменьшения риска горизонтальной передачи ВИЧ. Схемы ВААРТ и PrEP чрезвычайно эффективны для снижения риска передачи ВИЧ между партнерами [19,32]. ИИ и ЭКО являются очень эффективными методами для устранения риска передачи ВИЧ неинфицированному партнеру. Вспомогательные репродуктивные технологии являются рекомендуемыми вариантами лечения для партнеров, пытающихся забеременеть. В случае, ВИЧ-негативного статуса у мужчины методика обработки спермы не требуется [18].

Перед проведением ВРТ женщине с ВИЧ-инфекцией проводится дополнительное консультирование врачом-инфекционистом Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и/или специалистом Центра ВРТ по вопросу предупреждения передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. При назначении женщине лекарственных препаратов фармакотерапевтической группы эстрогенов и/или гестагенов следует учитывать их лекарственное взаимодействие с антиретровирусными лекарственными препаратами. Стимуляцию овуляции целесообразно проводить на фоне лечения антиретровирусными лекарственными препаратами, независимо от наличия показаний к началу лечения ВИЧ-инфекции. При наступлении беременности антиретровирусную терапию следует продолжить на весь период гестации до родов. В период беременности не рекомендуется проведение инвазивных медицинских вмешательств (кордоцентез, взятие ворсин хориона, редукцию многоплодной беременности, хирургичекую коррекцию истмико-цервикальной недостаточности и т.д.), которые могут привести к увеличению риска передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку [8].

**ВРТ в конкордантных парах**

Не существует единого мнения о вопросах проведения ВРТ в случаях, когда оба партнера инфицированы ВИЧ. Мужчине и женщине, независимо от наличия у них ВИЧ-инфекции, или одинокой ВИЧ-инфицированной женщине назначается консультация врача-инфекциониста Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями по вопросу снижения риска передачи ВИЧ-инфекции партнеру и будущему ребенку, по результатам которой оформляется выписка из медицинской документации с указанием стадии и фазы ВИЧ-инфекции, результатов лабораторного обследования в течение последних 3 месяцев (уровень лимфоцитов (СД 4), вирусная нагрузка) и медицинского заключения о возможности проведения ВРТ в настоящее время или целесообразности отсрочить проведение ВРТ до достижения субклинической стадии заболевания, фазы ремиссии и неопределяемого уровня РНК ВИЧ.

Методы ЭКО и ИКСИ широко используются среди конкордантных пар. Кроме того, ВИЧ-серопозитивные мужчины обычно имеют аномальные анализы спермы. Следовательно, это сопровождается определением сперматозоидов более низкого качества. В связи с этим, методы ЭКО и ИКСИ являются привлекательным вариантом лечения[29]. Методы обработки спермы и процедуры ИКСИ, ЭКО являются достаточно эффективными в уменьшении риска вертикальной передачи вирусной инфекции в серодискордантных или конкордантных парах, желающих родить здорового ребенка [26].

# Глава 2. Материалы и методы исследования

## Материалы исследования

На базе ФГБНУ «НИИ Акушерства, Гинекологии и Репродуктологии им. Д.О. Отта» был проведён ретроспективный анализ 30 историй болезней женщин, обратившихся на отделение вспомогательных репродуктивных технологий с целью проведения процедуры ЭКО, в период с 2012 по 2015 годы. Пациенты были разделены на 4 группы: ВИЧ-серодискордантные пары по женcкому фактору (n=9), ВИЧ-серодискордантные пары по мужскому фактору (n=7), ВИЧ-конкордантные пары (n=4), группа контроля - 10 пар, неинфицированных ВИЧ.

Вид исследования - ретроспективныое, когортное, контролируемое;

Степень охвата исследования - несплошное.

Основная группа (n=20)

Критерии включения:

* ВИЧ-инфекция у одного/обоих супругов
* Достижение полной супрессии ВИЧ на фоне приема ВААРТ
* Наличие медицинского заключения врача-инфекциониста о возможности проведения программ ВРТ
* Добровольное согласие на проведение процедуры ЭКО

Критерии исключения:

* ВИЧ-инфекция в стадии инкубации (стадия 1); первичных проявлений (2А,2Б,2В); прогрессирования вторичных проявлений (4А,4Б,4В)
* Наличие нарушений углеводного обмена
* ИМТ более 30 кг/м2
* Противопоказания к проведению программ ВРТ

Группа контроля (n=10)

Критерии включения:

* ВИЧ-отрицательный статус у обоих партнеров
* Добровольное согласие на проведение процедуры ЭКО

Критерии исключения:

* Наличие нарушений углеводного обмена
* ИМТ более 30 кг/м²
* Противопоказания к проведению программ ВРТ

## Конечные точки исследования

Частота наступления биохимической и клинической беременности у женщин всех сравниваемых групп.

У всех пациенток использовался протокол с антагонистом гонадотропин релизинг фактора (АнГтРГ). Для стимуляции овуляции использовался препарат рекомбинантного ФСГ (150 МЕ) и рекомбинантного ЛГ (75МЕ) - (Перговерис) со 2-3 дня менструального цикла или человеческих мочевых гонадотропинов (Менопур). Начальная доза подбиралась индивидуально. Стимуляция проводилась под ультрозвуковым контролем. В качестве триггера овуляции использовались рекомбинантный ХГЧ (Овитрель) - 250 мкг или человеческий ХГЧ (Прегнил) в дозе 10 000 МЕ, до достижения не менее двух фолликулов диаметра 17-18 мм. Трансвагинальная пункция фолликулов проводилась через 34-36 часов после введения ХГЧ.

Полученные ооциты были оплодотворены методом инсеминации in vitro или способом интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ).

При наличии достаточного количества эмбрионов хорошего качества и наличия согласия супружеской пары, в том числе, осуществлялась криоконсервация эмбрионов.

Перенос не более 2-х эмбрионов «хорошего» качества осуществлялся на 4-5-е сутки культивирования. Отбор эмбрионов «хорошего» качества производился согласно классификации A. Van Steiterghem et al., 1995:

* класс 1(А): наибольшая скорость дробления, бластомеры регулярной формы, безъядерные фрагменты отсутствуют
* класс 2(В): неравномерные бластомеры, фрагменты цитоплазмы, занимающие менее 10% объема

На 14-15 день после переноса эмбрионов проводился контроль уровня β-ХГЧ сыворотки крови. При превышении табличного критического значения β-ХГЧ результат оценивался как биохимическая беременность. На 21- й день после переноса эмбрионов проводили ультразвуковое исследование матки для визуализации плодного яйца.

Среди пар, инфицированных ВИЧ, была проведена прегравидарная подготовка. Все ВИЧ-инфицированные принимали ВААРТ. ВААРТ применялась с целью снижения вирусной нагрузки. Перед применением программ вспомогательных репродуктивных технологий все ВИЧ-серодискордантные пары по женскому фактору, ВИЧ-серодискордантные пары по мужскому фактору, ВИЧ-конкордантные пары были проконсультированы инфекционистом центра по профилактике и борьбе со СПИД и имели заключение инфекциониста об отсутствии противопоказаний для применения программ вспомогательных репродуктивных технологий. В случае наличия ВИЧ-инфекции у мужчины, эякулят проходил предварительную обработку комбинированным методом обработки спермы: обработка эякулята в градиенте плотностей с последующим применением методики swim-up. После обработки эякулята все образцы были протестированы методом РТ-ПЦР.

## Методы исследования

1. Обследование супружеских пар согласно приказу Минздрава РФ от 30.08.2012 N 107н – О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению
2. Клинико-анамнестический метод
3. Мониторинг протоколов ЭКО
4. Методы оценки результатов оплодотворения и культивирования эмбрионов
5. Методы ранней диагностики биохимической и клинической беременности
6. Статистическая обработка данных (t-тест Стьюдента, коэффициент корреляции Тау Кендалла, точный критерий Фишера)

При сравнении средних значений количественных показателей двух групп, имеющих нормальное распределение, использовали стандартный критерий Стьюдента (t-тест). Для оценки корреляции признаков использовался непараметрический точный критерий Фишера, рассчитываемый на основе анализа сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот встречаемости признаков в таблице 2х2, коэффициент корреляции Тау Кендалла. Различия между сравнивавшимися группами по анализируемым количественным или качественным признакам во всех случаях расценивали как достоверные при уровне значимости р<0.05 [3].

# Глава 3. Результаты исследования

# Клинико-анамнестическая характеристика пар

Таблица 1. Клиническая характеристика женщин ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору, ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору, ВИЧ-конкордантных пар и группы контроля.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сравни-ваемый признак | ВИЧ (+) по жен. фактору, n=9 | ВИЧ (+) по муж. фактору, n=7 | ВИЧ-конкордантные пары, n=4 | Группа контро-ля,  n=10 | p, ВИЧ (+) по жен. фактору | p, ВИЧ (+) по муж. фактору | p, ВИЧ-конкордантные пары |
| Возраст,  лет | 31.11 ± 2.8 | 32.85 ± 2.34 | 32.75± 4,5 | 31.56± 3.05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ИМТ, кг/м² | 23.5 ±  3.6 | 20.42 ± 2.5 | 21.5± 3.78 | 22.33±1.94 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Возраст менархе,  лет | 14.25 ± 1.67 | 12.85± 1.21 | 13.75± 0.5 | 13.33± 2.02 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Длитель-ность бесплодия, лет | 5 ±  3.77 | 3.16± 1.72 | 3±1.4 | 4.44± 3.348 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Первичное бесплодие,% | 44.4% | 57.14% | 50% | 60% | p=0,05 | >0,05 | >0,05 |

Статистически значимых различий по возрасту женщин, возрасту наступления менархе, ИМТ, длительности бесплодия у пациенток в сравниваемых группах не выявлено. Однако, существует разница между встречаемостью первичного бесплодия среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору– 44.4%, по сравнению с группой контроля – 60% (р=0.05). Среди ВИЧ-серопозитивных пар первичное бесплодие встречается в 10 случаях (50%).

Таблица 2. Гормональное обследование женщин ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору, ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору, ВИЧ-конкордантных пар и группы контроля.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сравни-ваемый признак | ВИЧ (+) по женскому фактору, n=9 | ВИЧ (+) по мужскому фактору, n=7 | ВИЧ-конкордантные пары, n=4 | Группа контроля, n=10 | p, ВИЧ (+) по женскому фактору | p, ВИЧ (+) по мужскому фактору | p, ВИЧ-конкордантные пары |
| ФСГ, МЕ/мл | 6.69±3.13 | 7.59±2.02 | 6.8±2.29 | 7±1.72 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ЛГ, МЕ/мл | 5.96±2.4 | 6.49±2.98 | 8.1±3.01 | 4.81±1.98 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| АМГ, нг/мл | 3.93±3.59 | 3.5±1.12 | 2.21±0.72 | 3.34±1.65 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ТТГ | 1.63±0.57 | 1.49±0.42 | 2.02±0.68 | 1.37±0.53 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Пролактин | 348.15±185.21 | 424.96±373.52 | 389.17±100.83 | 245.85±199.48 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Статистически значимых различий по уровню ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ и пролактина у пациенток в сравниваемых группах не выявлено. Женщины среди всех клинических групп имеют сходные гормональные характеристики.

**Рис.1. Фактор бесплодия.** Среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору и ВИЧ-конкордантных пар основной причиной бесплодия является трубно-перитонеальное бесплодие и сочетание трубно-перитонеального бесплодия с мужским фактором. Наибольшая встречаемость ановуляции наблюдается среди группы контроля.

**Рис.2. Гинекологический анамнез.** Во всех сравниваемых группах в анамнезе присутствовали оперативные вмешательства. Среди ВИЧ-конкордантных пар у каждой женщины были оперативные вмешательства в анамнезе; также только в этой группе были оперативные вмешательства по поводу эндометриоза. Миомэктомия встречалась только в группе контроля. Наиболее частой причиной оперативного вмешательства являлась тубэктомия.

**Рис.3. Объем оперативных вмешательств на маточных трубах.** Среди всех оперативных вмешательств по поводу тубэктомии только двусторонняя тубэктомия наблюдается среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору и группы контроля. Среди ВИЧ-конкордантных пар преобладает односторонняя тубэктомия.

**Рис.4. Неудачные попытки ЭКО в анамнезе.** Среди всех сравниваемых групп встречаются 2 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе. Среди ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору с одинаковой частотой встречается одна и две и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе. Среди ВИЧ-серопозитивных пар, независимо от носителя ВИЧ-инфекции, 6 пар (30%) имеют неудачные попытки ЭКО в анамнезе.

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей спермограммы среди мужчин во всех клинических группах.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сравниваемый признак | ВИЧ (+) пары по женскому фактору | ВИЧ(+) пары по мужскому фактору | ВИЧ-конкорд-антные пары | Группа контроля | р |
| Нормозооспермия, % | 44.4% | 71.4% | 25% | 30% | >0.05 |
| Объем, мл | 2.75±1.32 | 4.52±2.4 | 4.35±3.25 | 2.63± 1.46 | >0.05 |
| Концентрация,  10\*6/мл | 89±69.4 | 94.07±63.01 | 42.8±37.1 | 74.17± 84.64 | >0.05 |
| Нормальные формы,% | 19.42±24.5 | 18.85±28.67 | 24± 5.89 | 12.12± 19.05 | >0.05 |

Статистически значимых различий по частоте нормозооспермии, объему, концентрации, количеству нормальных форм в сравниваемых группах не выявлено.

Среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору, ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору, ВИЧ-конкордантных пар встречается коинфекция ВИЧ с вирусными гепатитами.

В структуре группы ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору преобладает коинфекция ВИЧ и ВГС по сравнению с изолированной ВИЧ-инфекцией (рис.5).

**Рис.5. Структура группы ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору.** Среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору наблюдается тенденция к преобладанию пар, имеющих коинфекцию вируса гепатита С.

В структуре группы коинфекции ВГС наблюдается разная частота инфицирования ВГС партнеров мужчин (рис.6).

**Рис.6. Структура коинфекции ВГС среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору.** Среди пар, в которых женщины имеют коинфекцию вируса гепатита С, в 17% случаев вирусом гепатита С инфицированы оба партнера.

В структуре группы ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору преобладает изолированная ВИЧ-инфекция по сравнению с коинфекцией ВГС (рис.7).

**Рис.7. Структура группы ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору.** Среди ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору отсутствуют женщины, инфицированные вирусом гепатита С

В структуре группы ВИЧ-конкордантных пар преобладает коинфекция ВГС/ВГВ по сравнению с изолированной ВИЧ-инфекцией (рис.8).

**Рис.8. Структура группы ВИЧ-конкордантных пар.** Преобладают пары, имеющие коинфекцию ВГС или ВГВ. Изолированная ВИЧ-инфекция встречается лишь в 25% случаев**.**

При сравнении частоты коинфекции ВГС среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору с ВИЧ-серодискордантными парами по мужскому фактору (точный критерий φ= 0.06, p>0,05), с ВИЧ-конкордантными парами (точный критерий φ = 1, p>0,05) статистически значимой разницы не выявлено. При сравнении частоты коинфекции ВГС среди ВИЧ-серодискордантных пар мужскому фактору с ВИЧ-конкордантными парами статистически значимой разницы не выявлено (точный критерий φ= 0.08, p>0,05).

# Оценка показателей протоколов ЭКО

Проведен анализ характеристик 1 цикла протоколов ЭКО, ЭКО+ICSIсреди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору, ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору, ВИЧ-конкордантных пар и группы контроля (табл.4).

Таблица 4. Сравнительный анализ характеристик протоколов ЭКО, ЭКО+ICSIсреди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору, ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору, ВИЧ-конкордантных пар и группы контроля.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сравниваемый признак | ВИЧ (+) пары по женскому фактору, n=9 | ВИЧ (+) пары по мужскому фактору n=7 | ВИЧ-конкордантные пары,  n=4 | Группа контроля, n=10 | р |
| Суммарная доза гонадотропинов, МЕ | 1550 ± 639,50 | 1707.14 ±  637.33 | 1931.25 ±  505.54 | 2160 ± 1608,14 | >0,05 |
| Продолжитель-ность стимуляции суперовуляции, дней | 8 ± 1 | 8.28 ± 1.11 | 10.25 ± 1.7 | 8,7 ± 1,56 | >0,05 |
| Количество полученных фолликулов | 13,89 ± 8,8 | 12.71 ± 2.69 | 17.5 ± 13.07 | 10,6 ± 3,74 | >0,05 |
| Количество полученных ооцитов | 11,78 ± 9,78 | 12.42 ± 3.1 | 16.5 ± 13.72 | 9,1 ± 4,43 | >0,05 |
| Количество зрелых ооцитов, PN | 7,11 ± 6,64 | 7.5 ± 3.39 | 9.5 ± 9.25 | 6,4 ± 3,2 | >0,05 |
| Количество эмбрионов хорошего качества | 6 ± 5,83 | 5 ± 1.89 | 6 ± 6 | 5,2 ± 2,89 | >0,05 |
| Количество криоконсервиро-ванных эмбрионов | 3,11 ± 4,62 | 2.16 ± 2.31 | 2.75 ± 2.31 | 1,8 ± 2,29 | >0,05 |

Сравнительный анализ характеристики протоколов ЭКО, ЭКО+ICSI показал, что статистически значимых различий по суммарной дозе гонадотропинов, продолжительности стимуляции суперовуляции, количеству полученных ооцитов при пункции фолликулов, количеству зрелых ооцитов и количеству эмбрионов хорошего качества среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору, ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору, ВИЧ-конкордантных пар не получено. Можно отметить, что среди ВИЧ-конкордантных пар имеется тенденция к увеличению количества полученных фолликулов и ооцитов по сравнению с группой контроля, что может быть связано с 1 случаем возникновения синдрома гиперстимуляции яичников среди ВИЧ-конкордантных пар.

Таблица 5. Сравнительный анализ количества зрелых ооцитов и количества эмбрионов хорошего качества при ВИЧ-инфекции у женщины.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Количество зрелых ооцитов, количество эмбрионов хорошего качества | t | t  критическое | р | Коэффициент корреляции |
| ВИЧ (+) пары по женскому фактору | 0.83 | 0.52 | <0.05 | Тау Кендалла |
| ВИЧ-конкордантные пары | 1 | 0.96 | <0.05 | Тау Кендалла |

При сопоставлении факторов результативности протоколов ЭКО, ЭКО+ICSI среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору и ВИЧ-конкордантных пар прослеживается статистически значимая связь между количеством зрелых ооцитов и количеством эмбрионов хорошего качества у женщин, инфицированных ВИЧ. ВИЧ-инфекция приводит к снижению количества зрелых ооцитов и эмбрионов хорошего качества (p<0.05).

# Сравнительный анализ результативности протоколов ЭКО

**Сравнительный анализ результативности протоколов ЭКО среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору, ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору, ВИЧ-конкордантных пар по сравнению с группой контроля**

При сравнении ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору и группы контроля число биохимических беременностей оказалось равным числу беременностей, подтверждённых по УЗИ(табл.6).

Таблица 6. Беременность (биохимическая и клиническая) в результате применения программ ВРТ в группе ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору и в группе контроля.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Признак | Наступление беременности | Отсутствие беременности | Критерий φ | p |
| ВИЧ(+) пары по женскому фактору | 1 | 6 | 0.6 | >0,05 |
| группа контроля | 3 | 6 |
| Коинфекция ВГС среди ВИЧ(+) пар по женскому фактору | 0 | 4 | 0.42 | >0,05 |
| Изолированная ВИЧ-инфекция среди ВИЧ(+) пар по женскому фактору | 1 | 2 |

|  |
| --- |
| Расчет точного критерия Фишера |

Частота наступления беременности в группе ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору ниже, чем в группе контроля (критерий Фишера = 0,6, р>0,05). Частота наступления беременности в основной группе составляет 14,3%, в группе контроля 33,3%.

Таблица 7. Сравнительный анализ шанса наступления беременности в структуре группы ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору и в группе контроля.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа | Шанс наступления беременности | Отношение шансов (OR) | p |
| ВИЧ (+) пары по женскому фактору | 0.167 | 0.333 | < 0.05 |
| Группа контроля | 0.5 |  |  |
|
| ВИЧ (+) пары по женскому фактору: коинфекция ВГС | 0 | 0 | < 0.05 |
| ВИЧ (+) пары по женскому фактору: изолированная ВИЧ -инфекция | 0.500 |  |  |

Среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору шанс наступления беременности ниже, по сравнению с группой контроля (р<0,05). Среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору шанс наступления беременности на 33% ниже по сравнению с группой контроля (р < 0,05). В структуре группы ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору шанс наступления снижается среди женщин, имеющих коинфекцию ВГС по сравнению с женщинами, имеющими изолированную ВИЧ-инфекцию (р < 0,05).

Таблица 8. Беременность (биохимическая и клиническая) в результате применения программ ВРТ в группе ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору и в группе контроля.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа | Наступление беременности | Беременность не наступила | Критерий φ | p |
| Биохимическая беременность среди ВИЧ(+) пар по мужскому фактору | 5 | 2 | 0,2 | > 0.05 |
| Биохимическая беременность в группе контроля | 3 | 6 |
| Клиническая беременность среди ВИЧ(+) пар по мужскому фактору | 3 | 4 | 1 | > 0.05 |
| Клиническая беременность в группе контроля | 3 | 6 |
| Расчет точного критерия Фишера | | | | |

Частота наступления биохимической беременности среди ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору составляет 71.4%, в группе контроля 33,3%. Частота наступления клинической беременности среди ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору составляет 42.9%, в группе контроля 33,3%. Отмечается тенденция к уменьшению отношения частоты наступления клинической беременности к биохимической беременности в группе ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору. В группе контроля частота наступления биохимической и клинической беременности остается неизменной и составляет 33,3%.

Таблица 9. Сравнительный анализ шанса наступления биохимической и клинической беременности среди ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору по сравнению с группой контроля.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа | Шанс наступления беременности | Отношение шансов (OR) | р |
| Биохимическая беременность среди ВИЧ (+) пар по мужскому фактору | 2.5 | 5 | < 0.05 |
| Биохимическая беременность в группе контроля | 0.5 | < 0.05 |
| Клиническая беременность среди ВИЧ (+) пар по мужскому фактору | 0.75 | 1.5 | < 0.05 |
| Клиническая беременность в группе контроля | 0.5 | < 0.05 |

ВИЧ-инфекция среди ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору не приводит к снижению шанса наступления беременность по сравнению с группой контроля (р<0.05), что может быть связано с отсутствием статистической разницы в показателях спермограммы среди сравниваемых групп (р > 0.05).

При сравнении ВИЧ-конкордантных пар и группы контроля число биохимических беременностей оказалось равным числу беременностей, подтверждённых по УЗИ(табл.10).

Таблица 10. Биохимическая и клиническая беременность в результате применения программ ВРТ среди ВИЧ-конкордантных пар и группы контроля.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа | Наступление беременности | Отсутствие беременности | Критерий φ | p |
| ВИЧ-конкордантные пары | 1 | 2 | 1 | > 0.05 |
| Группа контроля | 3 | 6 |
| Расчет точного критерия Фишера | | | | |

Частота наступления биохимической и клинической беременности в основной группе составляет 33,3%, что соответствует частоте наступления биохимической и клинической беременности группе контроля. Статистически значимой разницы в частоте наступления беременности среди ВИЧ-конкордантных пар и группы контроля не выявлено. Возможно, это связано с наличием тенденции к большей частоте первичного бесплодия среди группы контроля, по сравнению с ВИЧ-конкордантными парами (р>0.05).

Таблица 11. Сравнительный анализ шанса наступления биохимической и клинической беременности в результате применения программ ВРТ среди ВИЧ-конкордантных пар и группы контроля.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа | Шанс наступления беременности | Отношение шансов (OR) | p |
| ВИЧ-конкордантные пары | 0.5 | 1 | < 0.05 |
| Группа контроля | 0.5 |

Шанс наступления биохимической и клинической беременности в основной группе равен шансу наступления биохимической и клинической беременности в группе контроля (p<0.05), что может быть связано с наличием тенденции преобладания первичного бесплодия в группе контроля по сравнению с ВИЧ-конкордантными парами (р> 0.05).

**Сравнительный анализ результативности протоколов ЭКО при ВИЧ-инфекции**

Таблица 12. Биохимическая и клиническая беременность среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору, ВИЧ-конкордантных пар по сравнению с ВИЧ-серодискордантными парами по мужскому фактору.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Сравниваемые группы | наступление беременности | отсутствие беременности | критерий φ | р |
| ВИЧ (+) пары по женскому фактору: биохимическая беременность | 1 | 6 | 0.053 | >0.05 |
| ВИЧ (+) пары по женскому фактору: клиническая беременность | 1 | 6 | 0.3 | >0.05 |
| ВИЧ-конкордантные пары: биохимическая беременность | 1 | 2 | 0.5 | >0.05 |
| ВИЧ-конкордантные пары: клиническая беременность | 1 | 2 | 1 | >0.05 |
| ВИЧ (+) пары по мужскому фактору: биохимическая беременность | 5 | 2 |  |  |
| ВИЧ (+) по мужскому фактору: клиническая беременность | 3 | 4 |  |  |

Статистически значимой разницы в частоте наступления биохиимческой и клинической беременности среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору, ВИЧ-конкордантных пар по сравнению с ВИЧ-серодискордантными парами по мужскому фактору не выявлено.

Таблица 12. Сравнительный анализ шанса наступления биохимической и клинической беременности среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору, ВИЧ-конкордантных пар по сравнению с ВИЧ-серодискордантными парами по мужскому фактору.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа | Шанс наступления биохими-ческой беремен-ности | Шанс наступления клини-ческой беремен-ности | Отношение шансов (OR): биохими-ческая беремен-ность | Отношение шансов (OR): клини-ческая беремен-ность | p |
| ВИЧ (+) пары по женскому фактору | 0.167 | 0.167 | 0.067 | 0.222 | < 0.05 |
| ВИЧ-конкордант-ные пары | 0.5 | 0.5 | 0.2 | 0.667 | < 0.05 |
| ВИЧ (+) пары по мужскому фактору | 2.5 | 0.75 |  |  |  |

Шанс наступления биохимической и клинической беременности снижается среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору и ВИЧ-конкордантных пар достоверно снижается по сравнению с ВИЧ-серодискордантными парами по мужскому фактору (p<0.05).

Таблица 13. Беременность биохимическая и клиническая в результате применения программ ВРТ при наличии ВИЧ-инфекции у женщины

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Признак | ВИЧ-серодискордантные по женскому фактору | ВИЧ-конкордантные пары | Критерий φ | p |
| Наступление беременности | 1 | 1 | 0.53 | >0,05 |
| Отсутствие беременности | 6 | 2 |
| Расчет точного критерия Фишера | | | | |

Статистически значимых различий по частоте наступления беременности при наличии ВИЧ-инфекции у женщины не выявлено среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору и среди ВИЧ-конкордантных пар.

# Заключение

Бесплодие в браке связано с состоянием здоровья обоих супругов. На состояние репродуктивного здоровья нередко оказывают влияние социальные факторы. Проблема ВИЧ-инфекции в настоящее время носит эпидемический характер. Большинство ВИЧ-инфицированных женщин находится в репродуктивном возрасте [2]. В настоящее время, некоторые гетеросексуальные серодискордантные пары имеют желание использовать вспомогательные репродуктивные технологии с целью снижения риска передачи вируса горизонтальным и вертикальным путем [41,44,45]. В данной работе проводилась оценка влияния ВИЧ-инфекции, а также коинфекции вирусных гепатитов на результативность протоколов ЭКО, ЭКО+ICSI. С этой целью проведен сравнительный анализ исхода протоколов ЭКО, ЭКО+ICSI между супружескими парами, обратившимися на отделение вспомогательных репродуктивных технологий, в которых один или оба партнера имеют ВИЧ-инфекцию (основная группа) и супружескими парами неинфицированными ВИЧ (группа контроля). Все женщины, вступающие в программы ЭКО, имели сходные клинико-анамнестические характеристики. Показатели спермограммы были сопоставимы среди мужчин всех клинических групп. Оценивались характеристики протоколов ЭКО: суммарная доза гонадотропинов, продолжительность стимуляции суперовуляции, количество полученных фолликулов и ооцитов, количество оплодотворенных ооцитов с двумя пронуклеусами, количество эмбрионов хорошего качества, количество криоконсервированных эмбрионов. В результате исследования выявлено, что характеристики протоколов ЭКО, ЭКО+ICSI были сопоставимы среди всех обследованных супружеских пар, независимо от носителя ВИЧ инфекции.

Также оценивалась результативность протоколов ВРТ внутри группы ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору в зависимости от наличия изолированной ВИЧ-инфекции или коинфекции ВГС. Все ВИЧ-инфицированные пациенты принимали ВААРТ с целью снижения вирусной нагрузки. В случае ВИЧ-инфекции у мужчины применялись методы обработки спермы. С помощью анализа показателей параметров протоколов ЭКО, ЭКО + ICSI и исходов протоколов вспомогательных репродуктивных технологий, удалось оценить влияние ВИЧ-инфекции, коинфекции ВИЧ и вирусных гепатитов на результативность проведения протоколов ЭКО, ЭКО + ICSI. При сравнении биохимической и клинической беременности среди ВИЧ-конкордантных пар по сравнению с группой контроля частота беременности была сопоставима, составила 33,3%. ВИЧ-инфекция среди ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору не приводила к снижению шанса наступления беременность по сравнению с группой контроля (р<0.05). Частота наступления биохимической беременности среди ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору составляет 71.4%, в группе контроля 33,3%. Частота наступления клинической беременности среди ВИЧ-серодискордантных пар по мужскому фактору составляет 42.9%, в группе контроля 33,3%. В исследовании Y.Manigart et al.(2006) частота наступления беременности в случае ВИЧ-инфекции у мужчины была сопоставима с частотой наступления беременности при ВИЧ-инфекции у жещины и составляла 17,7%. Однако эти различия не являются статистически достоверными [2]. Также, в ходе исследования выявлено, что среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору и среди ВИЧ-конкордантных пар достоверно снижается количество ооцитов и эмбрионов хорошего качества по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. По данным S.Lopes (2008) у ВИЧ-инфицированных женщин наблюдается истощение митохондриального ДНК ооцитов на 32% по сравнению с контрольной группой, то есть неинфицированными ВИЧ клетками. Авторы связывают это с влиянием ВААРТ. О влиянии ВААРТ на дисфункцию митохондриальных структур также говорится в исследовании Brinkman K. et al. (1998) [2]. Оказалось, что в группе ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору частота наступления беременности составляет 14,3%, в то время как среди группы контроля частота наступления беременности составляет – 33,3%. Таким образом, эффективность проведения протоколов ЭКО, ЭКО+ICSI уменьшается в 2 раза среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору по сравнению с группой контроля. Также, в ходе исследования выявлено, что среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору при наличии коинфекции ВИЧ и ВГС шанс наступлениия беременности достоверно снижается по сравнению с женщинами, имеющими изолированную ВИЧ-инфекцию в группе ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору (р<0,05). Аналогичные результаты были получены у ряда зарубежных авторов, проводивших исследования о влиянии ВИЧ-инфекции на эффективность программ вспомогательных технологий. Так, по данным исследования Terriou et al. (2005), частота наступления беременности среди ВИЧ-серопозитивных пациентов составляла 14%, в то время как среди супружеских пар, неинфицированных ВИЧ – 20%. В ходе исследования Martinet et al. (2006) частота наступления беременности среди ВИЧ-серопозитивных пациентов составила 11%, по сравнению с пациентами, неинфицированными ВИЧ с частотой наступления беременности 21% [2].

# Выводы:

1. Среди ВИЧ-серопозитивных пар, независимо от носителя ВИЧ-инфекции, в программе ЭКО участвует в связи с первичным бесплодием по трубно-перитонеальному и мужскому фактору 10 пар (50%), 6 пар (30%) имеют неудачные попытки ЭКО в анамнезе.
2. Среди всех обследованных супружеских пар, независимо от носителя ВИЧ инфекции, характеристики протоколов ЭКО были сопоставимы (р>0,05).
3. Среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору и среди ВИЧ-конкордантных пар достоверно снижается количество ооцитов и эмбрионов хорошего качества (р<0,05).
4. Шанс наступления биохимической и клинической беременности достоверно снижен среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору по сравнению с аналогичным показателем у неинфицированных ВИЧ (р<0,05) и в 5 раз ниже при ко-инфекции с ВГС (р<0,05).
5. Среди ВИЧ-серодискордантных пар по женскому фактору и ВИЧ-конкордантных пар достоверно снижен шанс наступления биохимической и клинической беременности по сравнению с ВИЧ-серодискордантными парами по мужскому фактору (р<0,05).

# Список литературы

1. Беляков Н.А. ВИЧ — осознание вселенской опасности или введение в проблему. Лекция для врачей. - Балтийский медицинский образовательный центр, Санкт Петербург, 2011. -33стр.
2. Вирус Иммунодефицита Человека - медицина: руководство для врачей/под редакцией Н.А.Белякова, А.Г.Рахманиновой. – Балтийский Медицинский Образовательный Центр, Санкт-Петербург, 2011.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. «Практика», Москва. -1998.-495с.
4. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1040 с.
5. Ковалева Т.А. Хронические вирусные гепатиты В и С в период беременности: клинико-эпидемиологические, психосоциальные, патогенетические аспекты/автореферат, Москва, 2016.
6. Малов С.И. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С на сопредельных территориях России и Монголии/автореферат. Москва, 2017.
7. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Буравцова Е.В., Тушина О.И. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 40 –М. Федеральный центр СПИД. 2015 – 57с.
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «о порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
9. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека – ред. Курило Л.Ф. «капитал принт», Москва, 2012 -305стр.
10. Российский статистический ежегодник. 2017: Стат.сб.Росстат. - Р76 М., - 2017 – 686 с.
11. Шулакова Н.И. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность массовой вакцинации населения России против гепатита В. Автореферат. Москва-2017г.
12. Ahmad N. The vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: molecular and biological properties of the virus // Crit Rev Clin Lab Sci. - 2005;42(1):1-34.
13. Al-Husaini AM. Role of placenta in the vertical transmission of human immunodeficiency virus // J Perinatol. - 2009 May;29(5):331-6.
14. Barral MF, de Oliveira GR, Lobato RC, Mendoza-Sassi RA, Martínez AM, Gonçalves CV. Risk factors of HIV-1 vertical transmission (VT) and the influence of antiretroviral therapy (ART) in pregnancy outcome // Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2014 Mar-Apr.
15. Benhammou V, Tubiana R, Matheron S, Sellier P, Mandelbrot L, Chenadec JL, Marel E, Khoshnood B, Warszawski J / HBV or HCV Coinfection in HIV-1-Infected Pregnant Women in France: Prevalence and Pregnancy Outcomes. J Acquir Immune Defic Syndr. -2018Apr15;77(5):439-450.
16. Berhan Y, Berhan A. Meta-analyses of fertility desires of people living with HIV/ BMC Public Health.-2013 Apr 30;13:409.
17. Bosh KA, Coyle JR, Hansen V, Kim EM, Speers S, Comer M, Maddox LM, Khuwaja S, Zhou W, Jatta A, Mayer R, Brantley AD, Muriithi NW, Bhattacharjee R, Flynn C, Bouton L, John B, Keusch J, Barber CA, Sweet K, Ramaswamy C, Westheimer EF, VanderBusch L, Nishimura A, Vu A, Hoffman-Arriaga L, Rowlinson E, Carter AO, Yerkes LE, Li W, Reuer JR, Stockman LJ.HIV and viral hepatitis coinfection analysis using surveillance data from 15 US states and two cities//Epidemiol Infect.- 2018 Apr 11:1-11.
18. Brent M. Hanson, Jessie A. Dorais, Reproductive considerations in the setting of chronic viral illness// American journal of Obstetrics and Gynecology - July 2017Volume 217, Issue 1, 4–10.
19. Brooks JT, Kawwass JF, Smith DK, Kissin DM, Lampe M, Haddad LB, Boulet SL, Jamieson DJ.Effects of Antiretroviral Therapy to Prevent HIV Transmission to Women in Couples Attempting Conception When the Man Has HIV Infection - United States, 2017//MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017 Aug 18;66(32):859-860.
20. Bujan L, Sergerie M, Moinard N, Martinet S, Porte L, Massip P, Pasquier C, Daudin M Decreased semen volume and spermatozoa motility in HIV-1-infected patients under antiretroviral treatment// J Androl. -2007 May-Jun;28(3):444-52.
21. Chu MC, Pena JE, Nakhuda GS, Thornton MH 2nd, Sauer MV. Assessing the reproductive performance of men co-infected with HIV-1 and hepatitis C undergoing assisted reproduction//Arch Gynecol Obstet. 2006 Jun;274(3):155-9
22. Cobo A, Bellver J, de los Santos MJ, Remohí J. Viral screening of spent culture media and liquid nitrogen samples of oocytes and embryos from hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus chronically infected women undergoing in vitro fertilization cycles//Fertil Steril. - 2012 Jan;97(1):74-8
23. De Wit S, Battegay M, D'Arminio Monforte A, Lundgren JD, Oprea C, Antinori A, Bhagani S, Fätkenheuer G, Friis-Moller N, Furrer H, Mussini C: European AIDS Clinical Society.European AIDS Clinical Society Second Standard of Care Meeting, Brussels 16-17 November 2016: a summary// HIV Med. 2017 Oct 27.
24. Domínguez-Rodríguez S, Rojas P, Fernández McPhee C, Pagán I, Navarro ML, Ramos JT, Holguín. Effect of HIV/HCV Co-Infection on the Protease Evolution of HIV-1B: A Pilot Study in a Pediatric Population//Sci Rep. - 2018 Feb 5;8(1):2347.
25. Englert Y, Lesage B, Van Vooren JP, Liesnard C, Place I, Vannin AS, Emiliani S, Delbaere A. Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases// Hum Reprod Update. - 2004 Mar-Apr;10(2):149-62.
26. Irene Molina, María Carmen del Gonzalvo, Ana Clavero, Miguel Ángel López-Ruz, Juan Mozas, Juan Pasquau, Antonio Sampedro, Luis Martínez, and José Antonio Castilla. Assisted Reproductive Technology and Obstetric Outcome in Couples when The Male Partner Has A Chronic Viral Disease//Int J Fertil Steril. 2014 Jan-Mar; 7(4): 291–300.
27. Kibira SP, Daniel M, Atuyambe LM, Makumbi FE, Sandøy IF.Exploring drivers for safe male circumcision: Experiences with health education and understanding of partial HIV protection among newly circumcised men in Wakiso, Uganda. // PLoS One. 2017 Mar 31.
28. Kourtis AP, Butera S, Ibegbu C, Belec L, Duerr A.Breast milk and HIV-1: vector of transmission or vehicle of protection?// Lancet Infect Dis. - 2003 Dec;3(12):786-93.
29. Lauren Zakarin Safier, Mark V Sauer. Fertility care interventions should be provided as the first line options for HIV+ serodiscordant couples who desire children in settings with affordable access to care, regardless of their fertility status//J Int AIDS Soc. 2017; 2017 Mar 8.
30. Langendorf TF, Souza IEO, Padoin SM, Paula CC, Queiroz A, Moura MA, Melo MC, Silva LFD.Possibilities of care for serodiscordant couples for HIV who got pregnant//Rev Bras Enferm. - 2017 Nov-Dec;70(6):1199-1205.
31. Lehman DA, Farquhar C. Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission// Rev Med Virol. 2007 Nov-Dec;17(6):381-403
32. Lumaca A, Galli L, de Martino M, Chiappini E.Paediatric HIV-1 infection: updated strategies of prevention mother-to-child transmission.// J Chemother. - 2018 Mar 29:1-10.
33. Mavilia MG, Wu GY. Mechanisms and Prevention of Vertical Transmission in Chronic Viral Hepatitis.// J Clin Transl Hepatol. 2017 Jun 28;5(2):119-129.
34. Marcon PD, Tovo CV, Kliemann DA, Fisch P, de Mattos AA Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease due to hepatitis B or C and coinfected with the human immunodeficiency virus: A retrospective cohort study// World J Gastroenterol. 2018 Feb 7;24(5):613-622.
35. Ndirangu J, Viljoen J, Bland RM, Danaviah S, Thorne C, Van de Perre P, Newell MLCell-free (RNA) and cell-associated (DNA) HIV-1 and postnatal transmission through breastfeeding.// PLoS One. - 2012;7(12).
36. Ocheke AN, Samuels E, Ocheke IE, Agaba PA, Ekere C, Bitrus J, Agaba EI, Sagay AS.An Audit of Perineal Trauma and Vertical Transmisson Of HIV. Afr J Reprod Health. - 2017 Dec;21(4):67-72.
37. Pérez-Latorre L, Sánchez-Conde M, Miralles P, López JC4,5, Parras F, Tejerina F, Aldámiz-Echevarría T, Carrero A, Díez C, Ramírez M, Gutiérrez I, Bellón JM, Bañares R, Berenguer J. Prognostic value of liver stiffness in HIV/HCV-Coinfected patients with decompensated cirrhosis.//BMC Infect Dis. - 2018 Apr 11;18(1):170.
38. Rosa MC, Lobato RC, Gonçalves CV, Silva NM, Barral MF, Martinez AM, Hora VP Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission//J Pediatr (Rio J). 2015 Nov-Dec;
39. Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, John-Stewart GC, Mbori-Ngacha DA, Kreiss JK, Overbaugh J.

Association of levels of HIV-1-infected breast milk cells and risk of mother-to-child transmission.//J Infect Dis.- 2004 Nov 15;190(10):1880-8.

1. Safier LZ, Grossman LC, Sauer MV, Douglas NC.Sperm washing with intrauterine insemination and preexposure prophylaxis: an innovative approach to treating HIV-serodiscordant couples// Am J Obstet Gynecol. 2017 Jun;216(6):617-618.
2. Savasi V, Mandia L, Laoreti A, Cetin I.Reproductive assistance in HIV serodiscordant couples// Hum Reprod Update. - 2013 Mar-Apr;19(2):136-50.
3. Savasi V, Ferrazzi E, Fiore S. Reproductive assistance for infected couples with bloodborne viruses//Placenta. 2008 Oct;29 Suppl B:160-5.
4. Yakass MB, Woodward BJ, Otoo MA, Hiadzi EK.Prevalence of blood borne viruses in IVF: an audit of a fertility Centre// JBRA Assist Reprod. - 2016 Aug 1;20(3):132-6.
5. Zamora MJ, Obradors A, Woodward B, Vernaeve V, Vassena R. Semen residual viral load and reproductive outcomes in HIV-infected men undergoing ICSI after extended semen preparation// Reprod Biomed Online. -2016 Jun;32(6):584-90.
6. Zafer M, Horvath H, Mmeje O, van der Poel S, Semprini AE, Rutherford G, Brown J.Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis.// Fertil Steril.- 2016 Mar; 105(3):645-655.