

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Кузьмина Владимира Николаевича**

**по диссертационной работе Митюриной Елены Викторовны на тему:
«Вспомогательные репродуктивные технологии у супружеских пар с
ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология**

Актуальность исследования

ВИЧ-инфекция – длительно текущее инфекционное заболевание, развивающееся в результате инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В настоящее время большинство ВИЧ-позитивных – это люди молодого возраста, которые имеют трудовую занятость, социальный статус и планируют рождение детей. Использование антиретровирусной терапии (АРТ) и своевременное ее назначение способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией. Наряду с этим, снижается контагиозность ВИЧ-инфицированных пациентов, что позволяет им планировать беременность, как самостоятельно, так и с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

ВРТ в дискордантных по ВИЧ – инфекции парах используются не только для лечения бесплодия, но и являются одним из способов профилактики инфицирования здорового партнера. Исследования, посвященные анализу циклов ВРТ в дискордантных парах при ВИЧ-инфекции у женщины немногочисленны и противоречивы. В ряде из них было показано, что у женщин, инфицированных ВИЧ, исходно имеется снижение параметров овариального резерва и, как результат, наблюдается повышение потребности в больших дозах гонадотропинов и более высокая частота отмены цикла овариальной. Другие авторы, напротив, в данной группе пациенток не выявили значимых различий в показателях овариального резерва,

особенностях стимуляции функции яичников, оо- и эмбриогенеза. Вместе с тем, большинство исследователей едины во мнении о низкой эффективности программ ВРТ у женщин, инфицированных ВИЧ. Так, по разным данным, частота наступления клинической беременности колеблется от 6,7 до 24,1%, что существенно ниже по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции. Исследования по оценке эффективности ВРТ в дискордантных парах при наличии ВИЧ-инфекции у мужчины также противоречивы. По разным данным частота клинической беременности варьирует от 22% до 53,6%, а в некоторых работах – сопоставима с пациентами без ВИЧ инфекции.

Наиболее обсуждаемой в научной литературе темой является причина низкой эффективности программы ЭКО при ВИЧ-инфекции у женщины. В качестве основной причины рассматривается неблагоприятное воздействие АРТ, а именно препаратов группы нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) на качество ооцитов и их способность к оплодотворению. Данная точка зрения основана на единственном исследовании, проведенном Lopez и соавт. в 2008 году, в котором было показано, что в ооцитах ВИЧ-инфицированных женщин с бесплодием, принимающих комбинированную АРТ, в 32% случаев наблюдалось истощение митохондриальной ДНК (мтДНК), содержание которой во многом определяет компетентность яйцеклеток. Морфологические характеристики ооцитов, при этом, остаются неизученными.

Использование АРТ может оказывать неблагоприятное воздействие и на показатели спермограммы у мужчин с ВИЧ – инфекцией, снижая их концентрацию и подвижность, увеличивая число патологических форм. Некоторые исследователи объясняют эти изменения показателей спермограммы также влиянием препаратов группы НИОТ за счет изменения метаболизма сперматозоидов, обусловленное токсическим повреждением митохондрий. Другие исследователи придерживаются противоположной

точки зрения и полагают, что ВИЧ-инфекция и/или АРТ не оказывает негативного влияния на показатели спермограммы пациентов данной группы.

Изучению влияния ВИЧ и АРТ на качество гамет, эмбрионов и исходы циклов ЭКО посвящено данное исследование. Цель работы сформулирована четко и достигается решением 9 задач в проспективном исследовании с включением 830 супружеских пар. На первом этапе работы проведено анкетирование пациентов, инфицированных ВИЧ, для анализа их социального статуса. Выполнен анализ состояния репродуктивной функции, овариального резерва, параметров спермограммы в зависимости от «стажа» заболевания, длительности АРТ, митохондриальной токсичности используемых препаратов. На втором этапе исследования проведена программа ЭКО и выполнена оценка параметров овариальной стимуляции, эмбриологических показателей, морфологических характеристик ооцитов, копийности мтДНК гамет и исходов циклов.

В работе использованы адекватные поставленным задачам методы лабораторного исследования и современные методы статистической обработки данных. В результате проведенного исследования получены новые данные важные, как для науки, так и для практического здравоохранения.

Научная новизна

В диссертационной работе проведен анализ социального статуса и путей инфицирования ВИЧ у пациентов, которые обратились для проведения программ ВРТ; изучены «стаж» ВИЧ-инфекции и длительность приема АРВП, состояние иммунной системы перед программой ЭКО. Изучено состояние репродуктивного здоровья и овариального резерва у женщин, инфицированных ВИЧ, и принимающих АРТ. Определены показатели спермограммы мужчин с ВИЧ-инфекцией, принимающих и не принимающих АРТ, а также имеющих коинфекцию ВИЧ/ВГС.

Важным в данном исследовании является то, что на основании оценки содержания мтДНК в кумулюсных клетках ооцитов и сперматозоидах, изучены возможные механизмы снижения репродуктивного потенциала пациентов с ВИЧ-инфекцией. Кроме этого, впервые была изучена частота выявления дисморфизмов ооцитов у женщин с ВИЧ-инфекцией, принимающих АРВП. Проведена оценка эффективности программ ВРТ в зависимости от ВИЧ-статуса партнера, частота ранних репродуктивных потерь и живорождения в изучаемой когорте пациентов. Показана безопасность программы ЭКО у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Практическая значимость

Полученные в результате проведенного исследования данные, подтвердили имеющиеся в научной литературе сведения о роли ВИЧ – инфекции и длительной АРТ в снижении фертильности инфицированных пациентов. Автором доказана значимость ранней диагностики заболевания и необходимость своевременного назначения АРВП, имеющих минимальную митохондриальную токсичность. Кроме этого, показана важность ранней оценки статуса фертильности супружеской пары, проведение скрининга антимюллерова гормона и параметров спермограммы в случаях диагностики ВИЧ-инфекции в репродуктивном возрасте. Обосновано проведение программы ЭКО при ВИЧ-инфекции у женщины, как в случаях бесплодия, так и по эпидемиологическим показаниям и/или сохранении генетического материала при снижении овариального резерва и длительной АРТ. В парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины, которые не планируют беременность в настоящее время, показана оценка фертильности супруга, а при наличии изменений показателей спермограммы – криоконсервация эякулята. Доказана безопасность проведения программы ЭКО у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Полученные результаты и сформулированный автором алгоритм реализации репродуктивной функции у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией

может быть широко использован в клинической практике, в первую очередь врачами акушерами-гинекологами и инфекционистами амбулаторного звена.

Основные положения и выводы диссертационной работы вытекают из результатов проведенных исследований, внедрены в практическую деятельность врачей Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, а также в лекционный курс образовательного центра «Бесплодный брак и вспомогательные репродуктивные технологии» им. Фредерика Паулсена-старшего.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа имеет стандартную структуру, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав собственных исследования и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения.

Работа изложена в традиционном стиле, содержит иллюстрации в виде таблиц и рисунков. Исследование выполнено на большом количестве пациентов, и статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении представлена актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логически вытекают поставленные задачи. Научная новизна, практическая значимость, внедрение результатов работы в практику, положения, выносимые на защиту, четко изложены и соответствуют содержанию диссертационной работы.

В обзоре литературы представлены современные данные об эпидемиологии ВИЧ-инфекций, используемой в настоящее время АРТ и ее влиянии на репродуктивную функцию пациентов. Описаны гинекологические заболевания, которые наиболее часто встречаются у женщин с ВИЧ-инфекцией и изменения показателей спермограммы у мужчин,

инфицированных ВИЧ. Отражены возможные методы реализации репродуктивной функции у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией, в том числе особенности ВРТ в данной группе пациентов. Представлена роль мтДНК гамет в определении их компетентности и возможные механизмы влияния АРВП на качество ооцитов и сперматозоидов. Проведен анализ исследований эффективности и безопасности программы ЭКО у пациентов, инфицированных ВИЧ. Для написания обзора литературы использовано 266 источников, в том числе 28 на русском и 238 источников на английском языках.

Глава «Материал и методы» содержит информацию о дизайне исследования, обязательных и специальных методах обследования, статистической обработки данных. В качестве специальных методов исследования были использованы полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления РНК ВИЧ в эякуляте и определение абсолютного числа копий мтДНК в клетках кумулюса и сперматозоидах, что также проводили методом ПЦР в реальном времени. Для сравнения полученных данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Для каждого раздела диссертации применены наиболее подходящие статистические показатели, позволяющие с высокой точностью описать полученные закономерности.

В третьей главе представлены социальные характеристики пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые обратились в Центр для оценки фертильности и проведения программы ЭКО; выполнена оценка «стажа» ВИЧ-инфекции, длительности АРТ, групп, используемых АРВП и их влиянии на показатели овариального резерва и параметров спермограммы. Изучены гинекологические заболевания и репродуктивный анамнез у женщин, инфицированных ВИЧ. Проанализированы показатели спермограммы мужчин с ВИЧ-инфекцией, которые принимают АРТ в сравнении со здоровым фертильным контролем, а также с теми, кто не использует АРВП. Отдельное

внимание уделено пациентам коинфицированным вирусным гепатитом С. Выполнен тщательный анализ овариальной стимуляции, эмбриологических показателей и исходов программ ВРТ в зависимости от ВИЧ-статуса партнеров. Кроме классических показателей эмбриологического этапа, проведен анализ морфологических характеристик 1228 ооцитов, полученных от женщин с ВИЧ-инфекцией, принимающих АРТ, а для подтверждения гипотезы митохондриальной токсичности АРТ на гаметы выполнена оценка содержания мтДНК в кумулюсных клетках ооцитов и сперматозоидах. Представлена безопасность программы ЭКО у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией.

Глава «Обсуждение» включает оценку полученных данных и их сравнительный анализ с результатами отечественных и зарубежных исследователей. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, логично вытекают из полученных результатов, соответствуют цели и задачам исследования. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 15 статей в журналах, рекомендуемых ВАК.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Митюриной Елены Викторовны на тему «Вспомогательные репродуктивные технологии у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы в акушерстве и гинекологии - эффективной и безопасной реализации репродуктивной функции у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных

результатов позволяют считать, что диссертационная работа Митюриной Елены Викторовны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в редакциях постановления Правительства РФ), предъявляемых к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ,
профессор кафедры акушерства,
гинекологии и репродуктивной медицины
Научно-образовательного института
клинической медицины имени Н.А. Семашко
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
127006, г. Москва,
ул. Долгоруковская, 4
тел.: +7 (495) 609-67-00
e-mail: msmsu@msmsu.ru



Кузьмин Владимир Николаевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кузьмина Владимира Николаевича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор Васюк Юрий Александрович

«24» 03 2024 г.

