

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение  
«Уральский научно-исследовательский  
институт охраны материнства  
и младенчества» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
**(ФГБУ «НИИ ОММ»  
Минздрава России)**

✉ ул.Репина, д.1, Екатеринбург, 620028  
☎ (343) 371-87-68, 371-10-57, факс 371-87-73  
ОГРН 1026602333944 ОКПО 01966845  
ИНН 6658021459 КПП 665801001  
E-mail: omm@niiomm.ru  
www: niiomm.ru

«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор ФГБУ «НИИ ОММ»  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук,  
Заслуженный Врач РФ  
Семенов Ю.А.



2024 г.

22.03.2024 № 36701  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## ОТЗЫВ

федерального государственного бюджетного учреждения  
«Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и  
младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
на диссертационную работу Митюриной Елены Викторовны на тему:  
«Вспомогательные репродуктивные технологии у супружеских пар с ВИЧ-  
инфекцией», представленную на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Митюриной Е.В. посвящена изучению значимой  
медико-социальной проблемы – реализации репродуктивной функции у  
пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Известно, что в настоящее время инфицирование ВИЧ приобрело характер  
глобальной эпидемии (пандемии). Большинство пациентов, живущих с ВИЧ,  
находятся в репродуктивном возрасте, многие из них планируют беременность,

что стало возможным с внедрением в клиническую практику антиретровирусной терапии (АРТ). Вместе с тем, имеются научные данные о снижении фертильности у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что может быть следствием негативного влияния на репродуктивную систему, как самого вируса, так и используемых для лечения антиретровирусных препаратов (АРВП).

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются одним из способов достижения беременности у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также мерой профилактики инфицирования здорового партнера в дискордантных парах. Выбор автором темы научной работы обусловлен тем, что несмотря на имеющиеся исследования, посвященные анализу овариальной стимуляцией, эмбриологических характеристик, исходов программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в данной группе пациентов, много вопросов остается спорными и нерешенными. Так, отсутствуют однозначные данные относительно влияния ВИЧ и/или АРТ на состояние овариального резерва, показатели сперматогенеза и исходы программ ВРТ. В научной литературе имеются сведения о системном негативном воздействии препаратов группы нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) за счет их митохондриальной токсичности, а влияние данных препаратов, длительности их использования на качество ооцитов и сперматозоидов, остается неизученным. Решению этих вопросов, а также изучению других важных аспектов репродуктивного здоровья и безопасности достижения беременности у пациентов, инфицированных ВИЧ, посвящена диссертационная работа Митюриной Е.В.

Принимая во внимание вышесказанное, данное исследование является актуальным и своевременным, что обусловлено ростом числа дискордантных по ВИЧ-инфекции пар, которые обращаются для проведения ВРТ, как в случаях бесплодия, так и по эпидемиологическим показаниям.

## **Оценка научной новизны и ценности полученных результатов**

Целью данного исследования явилось повышение эффективности реализации репродуктивной функции в программах ВРТ у супружеских пар с ВИЧ – инфекцией.

Согласно поставленной цели и задачам исследования, автором диссертационной работы, помимо анализа социального статуса пациентов с ВИЧ-инфекцией, была выполнена оценка стадий заболевания, состояния иммунного статуса, длительности АРТ, комбинаций антиретровирусных препаратов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, планирующих беременность с использованием методов ВРТ. Кроме этого, выявлены патогенетические механизмы снижения репродуктивного потенциала у пациентов, инфицированных ВИЧ, а также получены данные об изменении состояния овариального резерва у женщин с ВИЧ-инфекцией в зависимости от «стажа» заболевания, продолжительности АРТ и митохондриальной токсичности, используемых АРВП. Впервые выполнен анализ морфологических характеристик ооцитов у женщин, инфицированных ВИЧ, и выявлена высокая частота встречаемости дисморфизмов, которая зависела от продолжительности АРТ. Выявлено существенное снижение числа копий мтДНК в кумулюсных клетках ооцитов, что обусловлено кумулятивным эффектом длительного использования АРВП с митохондриальной токсичностью. Как результат, у женщин, инфицированных ВИЧ, выявлена низкая частота клинической беременности и родов, как в «свежих», так и в криоциклах с собственными ооцитами.

Представлены данные о том, что у мужчин с ВИЧ-инфекцией, которые не принимают АРТ параметры спермограммы находятся в пределах референсных значений, а повышение вирусной нагрузки приводит к снижению объема эякулята и подвижности сперматозоидов. Длительное использование АРВП обуславливает увеличение числа патологических форм и повышается индекс фрагментации ДНК сперматозоидов. При этом параметры спермограммы у

мужчин, инфицированных ВИЧ, не зависят от митохондриальной токсичности используемых в составе схемы АРТ препаратов группы НИОТ. Показано, что у мужчин, инфицированных ВИЧ, с тяжелой патозооспермией, которые длительно принимают АРВП, снижается содержание всего пула мтДНК.

Получены данные о безопасности проведения программ ВРТ у пациентов, инфицированных ВИЧ.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов основана на анализе большого клинического материала, лабораторных данных и современных диагностических тестов, четком отборе пациенток в группы исследования. Грамотно проведенный статистический анализ полученных результатов позволил выявить ряд закономерностей, отраженных в выводах и научных положениях.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования, результатам исследования, их доказательная база не вызывает сомнений.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Доказана значимость ранней диагностики ВИЧ-инфекции у пациентов репродуктивного возраста и целесообразность своевременного назначения АРВП, имеющих минимальную митохондриальную токсичность. Обоснована ранняя оценка фертильности, скрининг АМГ и оценка показателей спермограммы при выявлении ВИЧ-инфекции у пациентов репродуктивного возраста, планирующих рождение детей. У женщин, инфицированных ВИЧ, которые откладывают рождение детей, обоснована оценка овариального резерва, и при наличии неопределяемой вирусной нагрузки после назначения АРТ – проведение программы ЭКО и криоконсервация ооцитов/эмбрионов. У женщин с бесплодием и ВИЧ-инфекцией обоснована оценка овариального резерва, и раннее проведение программы ЭКО. Обосновано использование ооцитов донора

при повторных неэффективных программах ЭКО у женщин с длительным «стажем» ВИЧ – инфекции и/или продолжительной АРТ. В дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины, которые откладывают рождение детей, обоснована оценка спермограммы, а при наличии изменений – криоконсервация спермы. Доказана безопасность программ ВРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В результате проведенного научного исследования в клиническую практику был предложен алгоритм реализации репродуктивной функции у пациентов с ВИЧ-положительным статусом.

### **Оценка содержания работы и ее завершенность**

Диссертация изложена на 244 страницах компьютерного текста, содержит введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, дополнена приложениями, иллюстрирована таблицами и рисунками. В конце диссертации схематично представлен алгоритм реализации репродуктивной функции у пациентов с ВИЧ-положительным статусом. Список литературы включает 266 источников, в том числе 28 на русском и 238 источников на английском языках.

Обзор литературы представлен анализом современных отечественных и зарубежных статей по изучаемой проблеме.

Глава «Материал и методы» содержит сведения об объеме выборки, выделенных группах пациентов, критериях включения и невключения в исследование. Приведены общие и специальные методы исследования, описаны применяемые в протоколах ЭКО схемы стимуляции яичников и подготовки эндометрия в криоциклах, а также методы оценки показателей эмбриологического этапа и статистического анализа полученных результатов.

В главе «Результаты исследования» представлены результаты анкетирования пациентов с ВИЧ-инфекцией для анализа их социального статуса, а также оценка путей инфицирования, длительность заболевания, продолжительность АРТ и используемые для лечения группы АРВП. Подробно

описана клиническая характеристика пациенток основной и контрольной групп, результаты гормонального обследования женщин и данные спермограммы мужчин, инфицированных ВИЧ. Представлены результаты протоколов овариальной стимуляции, эмбриологические показатели и исходы программ ВРТ, а также описаны результаты оценки копийности мтДНК в кумулюсных клетках и сперматозоидах, исследования эякулята на наличие РНК ВИЧ.

В главе «Обсуждение» проанализированы и обобщены собственные данные и проведено их сравнение с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании полученных результатов, четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам.

Диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации. По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 15 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации. Материалы данного исследования докладывались на научно – практических конференциях, в том числе с международным участием.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

В качестве дискуссии хотелось бы задать следующий вопрос:

Как проводилась подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с ВИЧ-инфекцией?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Митюриной Е.В. является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится возможное решение актуальной научной проблемы акушерства и гинекологии – реализации репродуктивной функции у пациентов, инфицированных ВИЧ.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Митюриной Елены Викторовны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о

