

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гзгзяна Александра Мкртчичевича 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

В настоящее время решены многие, ранее спорные вопросы, относительно возможности планирования беременности, как самостоятельно, так и с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у лиц, живущих с ВИЧ. Разработаны принципы и система мероприятий по оказанию помощи пациентам данной группы. ВРТ в данных супружеских парах используются не только для лечения бесплодия, но и являются мерой профилактики инфицирования здорового партнера. По разным данным частота наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток с ВИЧ-инфекцией колеблется от 6,7% до 24,1%, что существенно ниже в сравнении с женщинами без ВИЧ-инфекции. Большинство ученых объясняют это негативным влиянием антиретровирусной терапии (АРТ) на качество ооцитов и их способность к оплодотворению. Известно, что нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), которые всегда используются в схемах АРТ, ингибируя активность обратной транскриптазы ВИЧ, нарушают процесс репликации вируса. Однако данная группа препаратов также способна подавлять гамма-полимеразу человека, которая необходима для репликации митохондриальной ДНК (мтДНК), как результат, наблюдается снижение содержания мтДНК, увеличивается уровень ее мутации.

Существует мнение, что АРТ может оказывать негативное влияние и на показатели спермы, что проявляется в снижении концентрации, подвижности сперматозоидов, увеличении количества патологических форм, как результат – снижение фертильности ВИЧ-инфицированных мужчин. Одним из возможных механизмов негативного влияния АРТ, и, в частности, препаратов группы НИОТ, на качество спермы, могут быть изменения метаболизма сперматозоидов в связи с токсическим повреждением митохондрий.

Изучению этих, и многих других вопросов, посвящена диссертационная работа Митюриной Е.В, а поскольку несмотря на достигнутые успехи в диагностике, лечении и профилактики ВИЧ-инфекции, проблема остается крайне актуальной, в особенности у пациентов репродуктивного возраста.

Научная новизна

По результатам проведенного исследования был представлен социальный статус и пути инфицирования ВИЧ у пациентов, которые обращаются для проведения программ ЭКО, как в случаях бесплодия, так и по эпидемиологическим показаниям.

Изучены длительность ВИЧ-инфекции и продолжительность АРТ, состояние иммунной системы и комбинации антиретровирусных препаратов в данной группе больных. Определены патогенетические механизмы снижения репродуктивного потенциала, а также влияния АРТ на качество гамет пациентов, инфицированных ВИЧ, на основании оценки копийности мтДНК кумулюсных клеток и сперматозоидов. Показано снижение числа копий мтДНК в кумулюсных клетках ооцитов, что обусловлено кумулятивным эффектом длительного использования АРВП с митохондриальной токсичностью.

Впервые проведена оценка морфологических характеристик ооцитов у женщин, инфицированных ВИЧ, и выявлена высокая частота встречаемости дисморфизмов, которая зависела от продолжительности АРТ.

Получены данные о том, что у мужчин с ВИЧ-инфекцией, которые не принимают АРВП, все показатели спермограммы находятся в пределах нормативных значений. При этом выявлена зависимость объема эякулята и подвижности сперматозоидов от уровня вирусной нагрузки и состояния иммунной системы. Проанализированы параметры спермограммы в зависимости от длительности АРТ, митохондриальной токсичности используемых препаратов и влияние коинфекции ВИЧ/ВГС по сравнению с моноинфекцией ВИЧ на показатели фертильности в данной группе пациентов.

Изучены исходы программ ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией, а также представлены данные о безопасности их проведения у пациентов данной группы.

Практическая значимость

Автором данного исследования доказана значимость ранней диагностики ВИЧ-инфекции у пациентов репродуктивного возраста и целесообразность своевременного назначения АРТ лекарственными препаратами с минимальной митохондриальной токсичностью. Кроме этого, обоснована ранняя оценка фертильности, скрининг антимюллера гормона и оценка показателей спермограммы при выявлении ВИЧ-инфекции у пациентов репродуктивного возраста, планирующих рождение детей. Исходя из полученных в работе данных, 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, а в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины, которые откладывают рождение детей, обоснована оценка спермограммы, а при наличии изменений – криоконсервация спермы. Обоснована тактика использования ооцитов донора при повторных неэффективных программах ЭКО у женщин с длительным «стажем» ВИЧ-инфекции и/или продолжительной АРТ; доказана безопасность программ ВРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

По результатам исследования разработаны практические рекомендации реализации репродуктивной функции у пациентов с ВИЧ-положительным статусом.

Основные положения и выводы исследования используется в лекционном курсе образовательного центра «Бесплодный брак и вспомогательные репродуктивные технологии» им. Фредерика Паулсена-старшего, а также внедрены в практическую деятельность врачей Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 15 статей в ведущих научных журналах, рекомендуемых ВАК.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа 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 написана хорошим литературным языком, изложена на 244 страницах компьютерного текста и иллюстрирована 44 таблицами и 28 рисунками. Во введении обосновывается актуальность темы исследования, сформулирована цель, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко представлены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы и ее апробация, отражен личный вклад автора.

Первая глава посвящена обзору данных литературы о влиянии ВИЧ-инфекции и АРТ на репродуктивное здоровье пациентов изучаемой группы. Также в данной главе представлен анализ исследований эффективности различных программ ВРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Автор проанализировал 266 научных работ по изучаемой теме, в том числе 28 на русском и 238 источников на английском языках.

Во второй главе традиционно представлен дизайн и объем исследования, описаны применяемые методики. Работа представлена на достаточном объеме выборки, поэтому статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Были обследованы 832 супружеские пары, из них 320 дискордантных пар с ВИЧ-положительным статусом одного из партнеров, 59 конкордантных (оба партнера ВИЧ-инфицированы) и 453 пары без ВИЧ-инфекции; использованы современные методы исследования: общеклинические, инструментальные, статистические. В рамках специальных методов в данной работе были применены: полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления РНК ВИЧ в эякуляте и определение абсолютного числа копий мтДНК в клетках кумулюса и сперматозоидах 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 проведен подробный анализ социально-демографического статуса пациентов с ВИЧ-инфекцией, обратившихся для проведения программ ВРТ, выполнена оценка длительности заболевания ВИЧ-инфекцией, продолжительности АРТ, группы используемых лекарственных АРВП. Изучены гинекологические заболевания, репродуктивный анамнез и состояние овариального резерва у женщин, инфицированных ВИЧ. Проведен тщательный анализ параметров спермограмм у мужчин с ВИЧ-инфекцией, как принимающих, так и не принимающих АРТ, а также коинфицированных вирусом гепатита С (ВГС). Представлены характеристики овариальной стимуляции, эмбриологические показатели и исходы программ ВРТ в зависимости от ВИЧ-статуса партнеров. Впервые в данной работе проведена оценка морфологических характеристик 1228 ооцитов, полученных от женщин с ВИЧ-инфекцией, принимающих АРТ, а для подтверждения гипотезы митохондриальной токсичности АРВП на гаметы выполнен анализ копийности мтДНК в кумулюсных клетках и сперматозоидах. Продемонстрирована безопасность программ ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией.

В заключительной главе представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования, предложены рекомендации по реализации репродуктивной функции в зависимости от ВИЧ-статуса партнера, которые могут быть использованы в практической работе врача акушера-гинеколога. Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

В порядке дискуссии хотел бы получить ответ на следующий вопрос: В Вашем исследовании было показано достоверное отрицательное влияние АРТ на показатели сперматогенеза, однако у пациенток из дискордантных пар по ВИЧ позитивным партнерам не было достоверных различий в эффективности программ ВРТ.

Заключение

Диссертационная работа Митюриной Елены Викторовны на тему «Вспомогательные репродуктивные технологии у супружеских пар с ВИЧ-

инфекцией» является законченной научно-квалификационной работой, в которой изложена концепция эффективной и безопасной реализации репродуктивной функции у пациентов, инфицированных ВИЧ.

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 ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, 28.08.2017 № 1024, 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 75), 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,
заведующий отделением
вспомогательных репродуктивных
технологий и консультативно-диагностическим
отделением ФГБНУ «НИИ акушерства,
гинекологии и репродуктологии имени
Д.О. Отта»
199034, г. Санкт-Петербург,
Ул. Менделеевская линия, д. 3,
тел.: +7 (812) 328-23-61,
e-mail: iagmail@ott.ru



Гзгзян Александр Мкртичевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гзгзяна А.М. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ
«НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О. Отта»
кандидат медицинских наук



Пачулия Ольга Владимировна

«27» марта 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Минобрнауки России, 199034, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д.3, тел. +7 (812) 328-23-6, e-mail: iagmail@ott.ru