

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Исаковой Камилы Муслимовны на тему «Особенности применения методов вспомогательной репродукции у ВИЧ-инфицированных больных», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что ВИЧ-инфекция стала важнейшей медико-социальной проблемой, так как кроме непосредственного социального значения, болезни и смерти миллионов людей, СПИД наносит экономический и политический ущерб, что позволяет эту инфекцию отнести к значимой социопатии современности. Общепризнано, что социальные и экологические детерминанты являются существенными факторами, влияющими на сохранение здоровья человека, его потомства, а, следовательно, настоящих и будущих поколений людей. В этой связи, профилактика и борьба с ВИЧ определяется как одна из главных стратегий во многих странах мира.

Признано, что эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-СПИД в России не является благополучной, о чем свидетельствуют данные ФБУН ЦНИИ эпидемиологии.

Последнее десятилетие значительно изменило портрет ВИЧ-инфицированных пациентов, что выражается в постепенном преобладании гетеросексуального пути инфицирования, увеличения доли инфицированных женщин, увеличении доли людей старшего возраста с впервые выявленной инфекцией (30-40 лет – 9,9% в 2000 году против 47,7% - в 2015 году). По данным ФБУН ЦНИИ эпидемиологии ВИЧ-инфекцией поражены, в основном, молодые люди в возрасте 20-40 лет из всех зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции, 37% составляют женщины, доля которых с 2002 года увеличивается. Распространение ВИЧ происходит не только в группах с высоким риском инфицирования, но и среди социально благополучной категории населения.

В связи с этим, значимым аспектом является реализация репродуктивной функции у ВИЧ-инфицированных пациентов, предотвращение инфицирования партнера и рождение здоровых детей. Такая возможность существует при правильном наблюдении за ВИЧ-инфицированными пациентами, применении современной антиретровирусной терапии (АРТ) и адекватных пособиях для достижения беременности, в том числе с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

До сих пор неизвестно, как влияет ВИЧ-инфекция или антиретровирусная терапия на репродуктивную функцию человека, качество женских и мужских гамет и эмбрионов, частоту наступления беременности, а также, отличается ли частота встречаемости и структура бесплодия в данной группе от популяционных у неинфицированных пациентов.

Кроме того, в нашей стране до настоящего времени не проведены исследования и нет клинического опыта, которые позволили бы эффективно и безопасно использовать методы ВРТ для реализации репродуктивной функции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Принимая во внимание эти обстоятельства, можно констатировать, что выполненное в данной диссертационной работе исследование является чрезвычайно актуальным, своевременным и современным.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Исаковой К.М. обусловлена достаточным объемом клинического материала, сопоставимостью групп исследуемых пациентов, продуманным дизайном исследования, а также современными методами диагностики и лечения.

Все исследования автора научно обоснованы, достоверно подтверждены полученными результатами. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из них.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием адекватных методов вариационной статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна исследования и полученных результатов. Данная диссертационная работа является новаторским исследованием. Автором впервые изучено состояние репродуктивной системы ВИЧ-инфицированных пациентов детородного возраста. Определены показания для реализации репродуктивной функции методом ВРТ и обозначены особенности его проведения. Изучено качество гамет, эмбрионов у ВИЧ-инфицированных пациентов, обозначены оптимальные эмбриологические методики. Оценена эффективность реализации репродуктивной функции методом ВРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики. Диссертационная работа Исаковой К.М. выполнена на современном научно-методическом уровне, имеет важное значение для решения актуальных задач современной гинекологии и является серьезным вкладом в науку и практику.

Полученные результаты предоставляют достаточно убедительные аргументы в пользу эффективности проведения лечения бесплодия методом ВРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Автор акцентирует внимание на том, что неблагоприятное состояние гинекологического здоровья инфицированных женщин (воспалительные заболевания органов малого таза, CIN, сопряженный с носительством онкогенных типов ВПЧ, ИППП, в анамнезе аборт, внематочные и неразвивающиеся беременности и выкидыши) формирует бесплодие у этого контингента больных и требует расширения спектра обследований перед проведением программы ВРТ.

Кроме того, автором обозначено, что для повышения эффективности программ ВРТ у ВИЧ-инфицированных пациенток необходима предварительная замена препаратов АРТ на менее токсичные; культивирование эмбрионов до

стадии бластоцисты с целью отбора лучших из них; использование программ с переносом криоконсервированный эмбрионов.

Важной задачей явилось описание организации работы лаборатории экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), были сформулированы и внедрены в клиническую практику принципы конфиденциальности общения с больными и хранения полученной информации, изолированной работы с биологическим материалом, исключающие малейшую возможность инфицирования и др.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа имеет традиционное построение, включающее введение, обзор литературы, материалы и методы, клиническую характеристику обследованных больных, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель использованной литературы. Текст работы занимает 144 машинописные страницы, содержит 17 таблиц и 5 рисунков. Библиографический список включает 153 источника, где 21 представлен на русском и 132 – на английском языках.

В разделе **Введение** диссертант продуманно обосновывает актуальность, новизну и практическую значимость выполненного исследования, четко формулирует цель и задачи работы, а также основные положения, выносимые на защиту (4 положения).

Глава 1. Обзор литературы «Основные сведения о ВИЧ-инфекции и способах безопасной реализации репродуктивной функции у инфицированных пациентов». Анализ современной литературы позволил автору выделить следующие основополагающие моменты: ВИЧ-инфицированные пациенты, обращающиеся по поводу лечения бесплодия методами ВРТ, относятся к социально устойчивой группе населения, имеющей образование, работу, стабильно благополучный инфекционный статус, желающие иметь здоровых детей и способные их воспитывать. Гендерные отношения указывают на преобладание мужчин по сравнению с инфицированными женщинами и серодискордантных пар по сравнению с конкордантными. Источником

инфицирования у двухтретей мужчин и четверти женщин является парентеральное употребление наркотиков.

Неблагополучный гинекологический статус и анамнез инфицированных женщин формируют бесплодие у этого контингента больных и требуют индивидуального подхода к обследованию перед проведением программы ЭКО.

В главе 2 Материалы и методы дано подробное описание критериев включения в исследование, достаточно полно характеризуются использованные методы обследования, применение которых позволило получить данные, необходимые для обоснования всех сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Объектом исследования явились 106 пар, в которых инфицирован один из партнёров (дискордантные пары – 85 пар, из них инфицированных мужчин – 66%, женщин – 34%), или оба партнёра (конкордантные пары – 21 пара).

Инфицированных мужчин было 77, женщин – 50. Всего обследовано 127 инфицированных пациентов. Программа ЭКО проведена у 60 пар, всего 90 попыток лечения, в 72 (80%) случаев перенос проводили в стимулированном цикле, в 27 – в цикле криопереноса.

Из пациентов, с проведенными программами ЭКО дискордантных пар было 46 (76,7%), из них инфицирован мужчина – 28 (60,9%), инфицирована женщина – 18 (39,1%); конкордантных пар – 14 (23,3%).

При обследовании пациентов полученные данные (анамнестические, состояние соматического, гинекологического, репродуктивного здоровья и особенности репродуктивного поведения) сравнивали между позитивными и негативными пациентами.

При проведении программ ЭКО результаты лечения сравнивали в зависимости от того, инфицирована женщина или здорова. Так, сравнивали 53 протокола ЭКО, проведенных у ВИЧ-инфицированных женщин и 37 протоколов, выполненных у здоровых женщин в супружеских парах, где инфицирован мужчина.

Исследование носило характер проспективного, оценивающего социальные, клинические, инфекционные характеристики пациентов, состояние репродуктивной системы, показания для проведения ЭКО, особенности циклов ЭКО, параметры фолликуло-, оо-, эмбриогенеза, частоту наступления беременности в программах ЭКО.

Анализ данных автор проводил с использованием компьютерной программы, включающей все необходимые методы описательной и вариационной статистики.

Для оценки достоверности различий между сопоставляемыми группами по качественным признакам использовали непараметрический критерий Пирсона (χ^2 -тест).

Глава 3 Результаты собственных исследований. Результаты проведенного исследования позволяют автору обоснованно утверждать о наличии «ооцитарного фактора» у ВИЧ-инфицированных пациенток, т.е. плохого качества ооцитов, низкого показателя дробления эмбрионов, низкой частоты формирования бластоцист и наступления беременности, в случаях, если инфицирована женщина. При наличии инфекции у мужчины и здоровой женщины параметры эмбриогенеза и частота наступления беременности удовлетворительные.

Важным вопросом, который на сегодняшний день не имеет доказательного ответа, является, как сам вирус или АРТ повреждают ооцит.

В этой связи автор предложил рассматривать пациенток, готовящихся к проведению программы ЭКО, как потенциально беременных, менять терапию на менее токсичную, как это делают у беременных, назначать антиоксидантную терапию, а также культивировать полученные эмбрионы до стадии бластоцисты. Проведенная работа показала более высокую частоту наступления беременности при переносе предварительно криоконсервирования бластоцист, что делает эту методику перспективной для ВИЧ-инфицированных пациенток в программах ВРТ.

Глава 4 Обсуждение результатов исследования. В данном разделе проводится подробное обсуждение полученных данных и их сопоставление с сообщениями ученых и специалистов, проводивших похожие исследования. Представленный материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет представить работу как законченное исследование.

Проведённая работа поставила много вопросов, решение которых является предметом для дальнейших исследований.

Выводы и практические рекомендации. Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из проведенного исследования и научно обоснованы. Практические рекомендации сформулированы конкретно и могут быть полезны для применения в клинической практике центров, занимающихся применением методов ВРТ у ВИЧ-инфицированных больных.

Давая итоговую характеристику выполненной диссертационной работы, следует отметить четкую постановку задач исследования, правильный отбор профильных больных, методологически грамотное выполнение работы и хороший литературный стиль при изложении материалов диссертации. По содержанию и оформлению диссертационной работы замечаний нет. Данные, представленные автором в автореферате и в научных публикациях, в полном объеме отражают основные научные положения диссертации.

Принципиальных замечаний нет.

Вопросы:

1. Как Вы можете объяснить более высокую частоту наступления беременности у ВИЧ-инфицированных больных в программе криопереноса эмбрионов?
2. Оценивали ли Вы состояние здоровья новорожденных детей этих ВИЧ-инфицированных пациентов?

Заключение. Диссертационная работа Исаковой Камилы Муслимовны «Особенности применения методов вспомогательной репродукции у ВИЧ-инфицированных больных» является законченной научно-квалификационной

работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача акушерства и гинекологии — разработка принципов использования методов вспомогательных репродуктивных технологий для достижения беременности у ВИЧ-инфицированных пациентов, что имеет важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа Исаковой К.М. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени Б.В. Леонова
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент
(специальность: 14.01.01 – Акушерство и гинекология)
117997, г. Москва,
ул. Ак. Опарина, дом 4.
+7(495)4381341
[e kalinina@oparina4.ru](mailto:kalinina@oparina4.ru)


Калинина Е.А.

Подпись д.м.н., доцента Калининой Е.А.

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент


Павлович С.В.

19.01.18г.