

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Аношиної Тетяни Миколаївни на тему “Система перинатальної охорони плода і новонародженого у ВІЛ-інфікованих жінок на тлі герпесвірусної інфекції”, подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія

Актуальність обраного напрямку досліджень. Особливе місце герпетичної інфекції серед вірусних захворювань людини пояснюється її убіквітарним поширенням, з одного боку, та негативним впливом на плід при вагітності, з іншого. Герпетична інфекція - група захворювань, спричинених вірусами герпесу людини 1-8 типів, найбільш поширені серед яких вірус простого герпесу 1 і 2 типу та цитомегаловірус. При герпетичній інфекції вражаються не тільки епітеліальні, кровотворні, нервові клітини, а й Т-лімфоцити, що призводить до розвитку вторинного імунодефіциту та генералізованих форм хвороби. Серед ВІЛ-позитивних осіб поширеність герпесвірусної інфекції значно вища. Тому особливо зросла актуальність цієї інфекції в період епідемії ВІЛ в Україні, на тлі якої герпесвірусна інфекція є опортуністичною і СНІД-індикаторною.

Клінічні форми герпесвірусної інфекції у ВІЛ-позитивних пацієнтів мають більш агресивний характер, протікають з частими рецидивами і системними ураженнями, що ускладнює перебіг основного захворювання. Значення вірусів герпетичної групи як активаторів експресії генома ВІЛ в організмі хворого на ВІЛ-інфекцію з прогресуванням імунодефіциту розглядається багатьма авторами.

Особливо небезпечною герпесвірусна інфекція стає при вагітності, як одна з найбільш перинатально небезпечних інфекцій, особливо при імунодефіцитах.

При будь-якому варіанті інфікування мають місце певні наслідки для вагітності та плода. Так, ще до інфікування плода нерідко вражаються всі оболонки плаценти, судини пуповини, що призводить до передчасного переривання вагітності. Звичне невиношування вагітності може бути пов'язано з герпесвірусами. Інфікування на ранніх термінах вагітності може призводити до антенатальної загибелі плода і формування вад розвитку. При зараженні жінки в пізні терміни вагітності можливі різні варіанти перебігу - від тяжкої внутрішньоутробної інфекції з летальним результатом до народження здорової дитини.

Не дивлячись на значний інтерес до проблеми вагітності при ВІЛ-асоційованих інфекціях, багато її аспектів лишаються не визначеними, не розроблена цілісна ефективна система запобігання перинатальної патології у такого контингенту жінок.

Все вищезгадане безумовно свідчить про актуальність обраної теми дослідження.

Дисертантом поставлена мета знизити частоту перинатальної патології у ВІЛ-інфікованих жінок з асоційованою герпесвірусною інфекцією шляхом розробки системи перинатальної охорони плода та новонародженого на основі вивчення патогенетичного впливу інфекцій на плацентарно-плодовий комплекс та стан новонародженого, удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана робота є фрагментом наукової тематики кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Оптимізація ведення вагітності, пологів та догляду за новонародженими при ВІЛ-асоційованих інфекціях у жінки з метою

покращення перинатальних наслідків шляхом розробки та впровадження новітніх технологій діагностики, прогнозування та лікування» (№ державної реєстрації 0115U002155).

Наукова новизна досліджень та отриманих результатів. Автором на сучасному методичному рівні приведено нове рішення важливої медико-соціальної проблеми, що полягає у теоретичному узагальненні результатів вивчення механізмів і факторів, що сприяють розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з асоційованою герпесвірусною інфекцією і на цій основі – патогенетичному обґрунтуванні та розробці системи перинатальної охорони плода та новонародженого.

Автор вперше встановила частоту герпесвірусної інфекції серед ВІЛ-інфікованих вагітних, рівень якої виявився біля 40 % та частоту стадій інфекційного процесу (біля 8 % - це первинне інфікування, у 27,% – реактивація інфекції).

Вперше представлені особливості перебігу ВІЛ у вагітних з герпесвірусною інфекцією та частота ускладнень вагітності (плацентарної недостатності, загрози переривання вагітності, дистресу плода), рівень перинатальної смертності, порушень стану плода і новонародженого, внутрішньоутробних пневмоній. Вперше встановлена частота внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами при його асоціації з ВІЛ, пов'язана з активацією герпесвірусної інфекції.

Всебічне комплексне дослідження імунних порушень у досліджуваній категорії вагітних виявило розбалансованість системи імунітету, що проявляється різнонаправленими змінами всіх її ланок, що не дозволяє ефективно захищати організм жінки та плода від негативної дії вірусів, а подекуди є причиною судинних порушень та перинатальних ускладнень.

Вперше виявлені порушення судинного гомеостазу у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією (зміни тромбоцитарної та коагуляційної ланок системи гемостазу, ендотеліальна дисфункція, порушення процесів

ангіогенезу), а це свідчить про те що формування та функціонування плаценти у таких жінок відбувається у вкрай несприятливих умовах і як результат спостерігаються суттєві ускладнення гестаційного процесу.

Важливими для розуміння патогенезу таких ускладнень є проведені комплексні дослідження мікробіоцинозів різних біотопів та їх взаємозв'язків з вираженістю імунодефіциту, що підтверджено кореляційним аналізом.

Вперше імуногістохімічними дослідженнями плаценти (фактор адгезії CD31 та фактору Вілібранда) встановлені ознаки ендотеліальної дисфункції в її структурах, що свідчить про порушення функції плаценти і обумовлює страждання плода.

Дуже переконливо із застосуванням великої кількості ілюстративного матеріалу подані результати використання комплексу діагностичних досліджень при генітальному герпесі у ВІЛ-інфікованих вагітних (кольпо- та вульвоскопія, експрес-тести, цитологічне дослідження). Виділені специфічні для вірусу простого герпесу 2 типу цитологічні прояви.

До безумовних переваг роботи слід віднести встановлення нового комплексу факторів ризику перинатальної патології у даній категорії жінок з оцінкою їх інформативності і розробку простого у застосуванні алгоритму прогнозування.

Врахувавши отримані результати автор представила систему перинатальної охорони у ВІЛ-інфікованих жінок з асоційованою герпесвірусною інфекцією, яка включає комплекс організаційних та лікувально-профілактичних заходів: проведення діагностичних обстежень, прогнозування ризику ускладнень, чітка диференційована схема терапевтичних заходів з включенням препаратів протівірусної та імуномодулюючої дії, детоксикаційних, засобів для захисту ендотелію та усунення дисбіозу, препарати місцевої дії. Автор довела ефективність застосування даної системи, на що вказувало зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Робота має вагоме практичне значення, що обумовлено наданими

рекомендаціями по обов'язковому обстеженню ВІЛ-інфікованих жінок на герпесвірусну інфекцію з оцінкою активності процесу. Для практичного акушерства запропоновано комплекс прогностичних критеріїв та алгоритми прогнозування перинатальних ускладнень. Розроблена поетапна система ведення жінок з асоційованою ВІЛ та герпесвірусною інфекцією, що включає діагностику, прогнозування та терапевтичний комплекс, спрямований на корекцію виявлених патогенетичних ланок виникнення акушерських і перинатальних ускладнень.

Обґрунтованість основних положень та висновків дисертації підтверджується достатнім об'ємом клінічного матеріалу (200 ВІЛ-інфікованих вагітних, розподілених на групи дослідження), сучасною методологією проведення досліджень, відповідними методами статистичної обробки даних. Всі наукові положення та рекомендації, представлені в дисертаційній роботі, логічно випливають з фактичного матеріалу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, у наукових фахових виданнях. Матеріали дисертаційної роботи цілком відображені в 26 друкованих працях, з яких 21 – опублікована в збірниках і журналах, включених до переліку ДАК МОН України, причому більшість з них – самостійні. Результати дослідження широко представлені на науково-практичних конференціях за фахом.

Результати проведеного наукового дослідження можуть бути використані в педагогічному процесі при навчанні студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів і лікарів.

Структура та зміст дисертації. Що стосується безпосередньо дисертаційної роботи, то вона викладена на 316 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку з 285 використаних джерел. Робота ілюстрована 62 таблицями та 62 рисунками.

У *вступі* обґрунтовано актуальність обраної теми дисертації, чітко викладені мета та 9 задач дослідження для її досягнення, сформульовані наукова новизна і практична значимість роботи, представлено особистий внесок автора та перелік наукових форумів, де обговорювались результати дослідження.

У *розділі 1* «Огляд літератури» відображено сучасний стан проблеми «вагітність при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції» у вітчизняній та зарубіжній літературі. Матеріал подано у 6 підрозділах: 1.1 ВІЛ-інфекція як актуальна проблема сучасної медицини, 1.2 ВІЛ-асоційовані інфекції, 1.3 Герпесвірусна інфекція, 1.4 Особливості перебігу вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок, 1.5 Вагітність на тлі герпесвірусної інфекції, 1.6 Сучасні принципи ведення вагітності при ВІЛ-асоційованих інфекціях і профілактика перинатальної патології. При цьому в кінці розділу проведено узагальнення даних літератури та визначені ще не вивчені питання, які лягли в основу особистих досліджень. В цілому огляд літератури написаний грамотно з критичним аналізом, що свідчить про те, що автор цілком володіє станом питання проблеми, яка вивчається.

У *розділі 2* «Матеріали і методи дослідження» дослідження зазначено, що робота ґрунтується на ретроспективному аналізі історій пологів та клінічному матеріалі комплексного обстеження ВІЛ-інфікованих. Усі дослідження проводили у 4 етапи за спеціально розробленим дизайном. Детально представлені групи обстежених, описаний весь комплекс застосованих клінічних, інструментальних, біохімічних, імунологічних, морфологічних, імуногістохімічних, цитологічних, мікробіологічних та математичних методів дослідження.

Розділ 3 роботи присвячено опису результатів ретроспективного аналізу перинатальних наслідків у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією. Проаналізовано 1177 індивідуальних карт вагітних з ВІЛ, історій пологів та історій розвитку їхніх новонароджених, що народились у Київському

міському центрі репродуктології та перинатальної медицини за 5 років (200 вагітних без ВІЛ - контрольна група). Встановлено, що не всі (74,7 %) ВІЛ-інфіковані жінки обстежені на герпесвірусну інфекцію, частота якої склала 42,3 %, що у 1,5 разу вище, ніж у жінок без ВІЛ. Показано негативний вплив приєднання герпесвірусної інфекції як на перебіг ВІЛ-інфекції, так і на стан жінки, перебіг вагітності, пологів, стан плода і новонародженого, що ще раз свідчить на користь актуальності обраного напрямку дослідження.

У *розділі 4* розкрито особливості клінічного стану, перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у ВІЛ-інфікованих жінок залежно від виду асоційованої інфекції (вірус простого герпесу 2 типу, цитомегаловірус, змішана інфекція) та її активності. Приєднання герпесвірусної інфекції погіршує перебіг ВІЛ у вагітних (нижчий рівень Т-хелперів, вищий – вірусного навантаження), причому показники ВІЛ гірше коригуються АРТ. Найвища частота ускладнень вагітності відмічалась у жінок зі змішаною герпесвірусною інфекцією (плацентарна недостатність, загроза переривання вагітності, загроза передчасних пологів, дистрес плода). Перинатальна смертність у них склала 80,0 %, 14,9 % дітей народилось у стані тяжкої асфіксії, висока частота розладів періоду неонатальної адаптації (переважають неврологічні розлади та синдром дихальних розладів). Частота внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами склала 36,7 %, серед дітей з пневмонією – 75,0 %, що свідчить про її герпесвірусну етіологію. При активації герпесвірусної інфекції частота акушерських і перинатальних ускладнень зростає у 1,5–2 рази. У наступних розділах роботи автор розкриває ланки патогенезу розвитку таких ускладнень у даної категорії жінок.

Одним з ключових розділів роботи можна вважати *розділ 5* «Імунний статус ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією», адже імунні порушення є тим фоном, на якому розвивається вагітність у таких пацієнток. Автор дослідила велику кількість показників клітинної ланки імунітету, що дозволило виявити мало досліджені аспекти, які обумовлюють не тільки

зниження імунної резистентності організму, а й імунообумовлені судинні порушення, які призводять до плацентарної недостатності. Встановлена розбалансованість всіх ланок імунітету (показники гуморальної ланки, активності комплементу та фагоцитозу, цитокінового профілю) обстежених жінок. Показано, що перинатальні ускладнення частіше спостерігаються на тлі глибоких імунних порушень у жінки. Виділені імунні фактори ризику перинатальних ускладнень.

Розділ 6 роботи «Стан судинно-тромбоцитарно-гемокоагуляційного гомеостазу у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією» складається з 2-х підрозділів. У першому підрозділі описані зміни системи гемостазу у обстежених жінок: порушення тромбоцитарної ланки (підвищена агрегаційна здатність тромбоцитів на тлі тромбоцитопенії та анізоцитозу) і підвищений коагуляційний потенціал, зростання рівнів продуктів деградації фібрину (підвищення рівня D-димеру), що вказує на підвищений ризик тромбоутворення та розвитку ДВЗ-синдрому. У підрозділі 6.2 описані суттєві зміни судинної регуляції, а саме зниження рівня оксиду азоту, основного вазорелаксуючого фактора, підвищення гомоцистеїну, який є відомим фактором пошкодження ендотелію, та зниження плацентарного фактору росту – важливого проангіогенного фактора. Виділені показники системи гемостазу та судинної регуляції, які можуть бути ранніми доклінічними ознаками акушерських і перинатальних ускладнень.

Сьогодні багатьма дослідниками порушення мікробіому розглядаються при визначенні патогенезу цілої низки захворювань. Автор роботи також детально вивчила стан мікробіому обстежених жінок, чому присвячено **розділ 7** роботи. Інтегральний аналіз результатів мікробіологічного та мікроскопічного обстежень, показників клініки та додаткових скринінгових тестів з урахуванням удосконаленої класифікації Кира дозволив автору розділити жінок за станом біоценозу піхви. Більш ніж у половини ВІЛ-інфікованих жінок з герпесвірусами діагностовано умовний або виражений дисбіоз піхви, а при змішаній інфекції у

46 % жінок встановлено виражений дисбіоз. Показано, що виражений дисбіоз кишечника і порожнини рота часто супроводжує порушення мікробіоти піхви, що може бути як причиною ускладнень вагітності та пологів, так і визначати формування кишкового біоценозу новонароджених. Проведений кореляційний аналіз довів взаємопов'язаність пригнічення імунітету та дисбіотичних порушень у ВІЛ-інфікованих вагітних, яка посилюється при приєднанні герпесвірусної інфекції. Встановлено, що порушення мікробіому є факторами ризику розвитку перинатальних ускладнень у даної категорії вагітних.

Розділ 8 описує результати морфологічних та імуногістохімічних досліджень плаценти з великою кількістю ілюстративного матеріалу. У плацентах жінок з ВІЛ та герпесвірусною інфекцією відмічені прояви субкомпенсованої плацентарної дисфункції з неспецифічними інволютивно-дистрофічними змінами і гострими циркуляторними розладами. При поєднанні цитомегаловірусного та герпесного інфікування спостерігається порушення плацентарної циркуляції на фоні запальних змін у вигляді амніоніту оболонки та хоріонічної пластинки плаценти, васкуліту опорних ворсин та судин пуповини, в частині плацент у плідних оболонках виявлені дрібні, вогнищеві ущільнення (amnion nodosum), що є морфологічним субстратом для перинатальних ускладнень. Виявлена виражена експресія фактору адгезії CD31 та фактору Вілібранда в ендотелії судин ворсин підтверджує ендотеліальну дисфункцію в плаценті.

Розділ 9 присвячено клініко-діагностичним особливостям герпесвірусних інфекцій у ВІЛ-інфікованих вагітних. Автор доводить необхідність застосування кольпо- та вульвоскопії, експрес-тестів, цитологічного дослідження для підвищення ефективності ранньої діагностики генітального герпесу у ВІЛ-інфікованих вагітних. Описані тяжкі клінічні прояви генітального герпесу у ВІЛ-інфікованих, які супроводжується характерною кольпо- та вульво-скопичною картиною (на запальному фоні наявність пухирців та виразок, ерозія, гіперемія, виражений набряк, серозно-запальні виділення,

багато судин, виражена реакція на оцтову кислоту, грубий епітеліальний рельєф з мікропапілярними гольчатоподібними виростами сполучної тканини). Встановлені специфічні цитологічні прояви генітального герпесу: збільшені ядра епітеліоцитів, що мають вигляд годинникового скла, багатоядерні клітини, мутний неструктурований хроматин, у 40,0 % пацієток виявляються тільця Коудрі. Всі положення розділу підкріплюються унікальними фотографіями.

Розділ 10 описує прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції. За результатами проведених комплексних досліджень автор виділила показники, які були використанні при розробці алгоритму прогнозування ризику гестаційних ускладнень, серед них анамнестичні дані, показники, що характеризують перебіг ВІЛ, стан мікробіоценозу піхви, показники ендотеліальної функції, стану гемостазу та системи імунітету. Проведена перевірка показала високу точність роботи алгоритму прогнозування, яка склала 94,0 та 90,0 % на I і II етапі. Запропоновані алгоритми є простими в застосуванні як при ручному обчисленні, так і з допомогою спеціалізованих програм.

Логічним завершенням і результатом розділів власних досліджень є *розділ 11*, у якому патогенетично обгрунтовано і представлено розроблену систему перинатальної охорони плода при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції. Запропонована система передбачає проведення обстежень, результати яких використовуються при прогнозуванні ризику ускладнень, та диференційований відносно ступеня ризику двохетапний комплекс терапевтичних заходів, до якого включено безпечні для матері та плода препарати з протівірусною та імуномодулюючою дією, детоксикаційними та ендотелійпротекторними властивостями, пробіотики для усунення системного дисбіозу і відновлення місцевого імунітету слизових. Для перевірки ефективності рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів відібрані 60 ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією та з високим ризиком перинатальних ускладнень, яких методом рандомізації розділено на 2

групи: основна – 30 вагітних з застосуванням рекомендованого комплексу, група порівняння – 30 вагітних з веденням вагітності згідно протоколів МОЗ. Доведено, що застосування лікувально-профілактичного комплексу дозволяє у 1,5–2 рази знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень, у 3 рази – частоту внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами, покращити стан плода і новонародженого.

У останньому *розділі 12* проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, що представляє собою порівняння отриманих даних з літературними матеріалами та глибокий аналіз виконаної роботи.

Висновки, практичні рекомендації дисертації чітко сформульовані і впливають зі змісту роботи, об'єктивні та достовірні.

Оцінка мови та стилю дисертації. Дисертаційна робота викладена літературною українською мовою. До дисертації не має принципових зауважень.

Серед несуттєвих недоліків роботи, які не знижують загальної її позитивної оцінки, можна виділити наступні:

1. Цифровий матеріал, представлений у таблицях та рисунках, подекуди дублюється в тексті.
2. Розділи власних досліджень дещо перевантажені посиланнями на літературні джерела та відомостями загального порядку, які можна було перенести в огляд літератури.
3. У тексті є окремі орфографічні, стилістичні і друкарські помилки.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на кілька питань:

1. Чи може застосовуватись запропонований Вами комплекс у вагітних з герпесвірусною інфекцією без ВІЛ?
2. Чи обов'язковим є рутинне обстеження всього спектру запропонованих Вами імунологічних показників?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Аношиної Тетяни Миколаївни “Система перинатальної охорони плода і новонародженого у ВІЛ-інфікованих жінок на тлі герпесвірусної інфекції”, виконана на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика, науковий консультант - член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор В.В.Камінський, є закінченою науковою працею, яка внесла значний науковий та практичний внесок у галузь акушерства та гінекології, забезпечує вирішення актуальної проблеми щодо профілактики перинатальних ускладнень у жінок з ВІЛ та герпесвірусною інфекцією.

За актуальністю теми, новизною отриманих результатів дослідження та їх практичним значенням, рівнем методичного вирішення поставлених завдань, впровадженням результатів дослідження в практику вважаю, що робота повністю відповідає вимогам пп. 9, 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія.

Офіційний опонент:

доцент кафедри акушерства та гінекології №2

Вінницького національного медичного університету

імені М.І. Пирогова МОЗ України

доктор медичних наук, доцент



Підпис Чечуга С.Б.
завіряю
Чечуга С.Б. відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
імені М.І. Пирогова
“16 09 2016”

Водарук

Надія Ільківна

Талашко О.А.
ЗАСЕДЧО
ІМЕННИЙ СЕКРЕТАР
В. секретар

Чечуга С.Б.
226.613.02-