

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Аношиної Тетяни Миколаївни на тему “Система перинатальної охорони плода і новонародженого у ВІЛ-інфікованих жінок на тлі герпесвірусної інфекції”, представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія

Актуальність теми. Віруси герпесу у пацієнтів з ВІЛ, а особливо у стадії СНІД, є провідними етіологічними чинниками різноманітної патології. При традиційно доброякісному перебігу герпесвірусної інфекції на фоні імунодефіцитного стану можуть проявлятися в тяжких формах. Герпес і ЦМВ є не тільки опортуністами ВІЛ-інфекції, але і сприяють її прогресуванню, у свою чергу ВІЛ активує герпесвіруси.

Всім відома надзвичайна поширеність герпесвірусів. Так за даними багатьох дослідників, вірусами простого герпесу інфіковано 65-90% дорослого і дитячого населення планети, а при ВІЛ-інфекції та СНІД - це 95-100 % випадків.

Особливої уваги віруси герпесу потребують у перинатальній практиці. Прихована інфекція не відіграє суттєвої ролі у патології плода, але гостра форма або рецидив інфекції на ранніх термінах вагітності можуть спровокувати тяжкі вади плода і навіть зрив вагітності, а у більш пізніх термінах обумовлюють різноманітну акушерську і перинатальну патологію.

На сучасному етапі розвитку акушерської науки велика увага приділяється вивченню можливостей та механізмів внутрішньоутробного інфікування при вагітності у жінок з ВІЛ та герпесвірусною інфекцією та пошуку нових засобів його профілактики та лікування. В цьому аспекті робота Аношиної Т.М., метою якої було 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, порушує актуальну та практично вагому проблему.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Виконана робота пов'язана з планом НДР кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика і є фрагментом комплексної НДР «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).

Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації. Робота є глибоким комплексним дослідженням, в якому використані адекватні і сучасні клінічні, інструментальні, біохімічні, морфологічні, імуногістохімічні і математичні методи аналізу.

Основні результати досліджень автора достатньою мірою обґрунтовані, їх наукова достовірність не викликає сумнівів, оскільки вони отримані в результаті аналітичної роботи на значному об'ємі фактичного матеріалу: ретроспективний аналіз медичної документації 1177 вагітних з ВІЛ за 5 років і комплексне дослідження 200 ВІЛ-інфікованих жінок (150 жінок з герпесвірусною інфекцією і 50 – без герпесвірусної інфекції), 50 здорових вагітних складала контрольну групу.

Розглядаючи основні риси **наукової новизни** представленої докторської дисертації, необхідно відзначити, що автором запропонована оновлена концепція патогенезу акушерських і перинатальних порушень при ВІЛ-асоційованій герпесвірусній інфекції.

Проведений ретроспективний аналіз дозволив встановити високу частоту герпесвірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих вагітних (42,3 %).

Вперше показано, що наявність герпесвірусної інфекції у вагітних обтяжує показники перебігу ВІЛ та вагітності, суттєво збільшуючи частоту акшерських та перинатальних ускладнень, обумовлює високий рівень перинатальної смертності (80,0 %), порушення стану плода і новонародженого, Вперше встановлена частота внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами при ВІЛ у матері (36,7 %).

Вперше детально описані особливості змін усіх ланок системи імунітету у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією (клітинний та гуморальний імунітет, фагоцитарна ланка, система комплементу, цитокіновий профіль). Виявлені порушення імунітету, які пов'язані з пошкодженням ендотелію судин, що при найбільш виражених імунних зрушеннях обумовлює розвиток перинатальних ускладнень.

Наявність судинних порушень підтверджена дослідженнями системи гемостазу (схильність до тромбозів та гіперкоагуляції, високий ризик ДВЗ-синдрому), показника ендотеліальної функції (NO), гомоцистеїну, як фактору пошкодження ендотелію, та плацентарного фактору росту, який відіграє важливу роль у процесах ангіогенеза в плаценті. Показано, що судинні зрушення є фоном для виникнення плацентарної недостатності, яка і обумовлює перинатальну патологію. Порушення у роботі найбільш важливих для життєзабезпечення плода структур плаценти (судини та ворсини) підтверджено імуногістохімічними дослідженнями (фактору адгезії CD31 та фактору Вілібранда).

Вперше систематизовано комплекс методів діагностики генітального герпесу у ВІЛ-інфікованих вагітних: оцінка клінічного стану, кольпо- та вульвоскопічні дослідження, експрес-тести, цитологічне дослідження. Виділені специфічні для герпесу цитологічні прояви (збільшення ядер

епітеліоцитів, які мають вигляд годинникового скла, багатоядерні клітини, неструктурований хроматин, наявність тілець Коудрі).

Інтегральний аналіз отриманих результатів дозволив встановити фактори ризику перинатальної патології при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції, найбільш значимими з яких виявились показники активності інфекцій, стану системи імунітету, гемостазу, судинної регуляції, мікробіоти, фетоплацентарного комплексу. Виділені критерії ризику стали основою для розробки нового алгоритму прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень.

Встановлені ланки патогенезу створили теоретичне підґрунтя для розробки нової патогенетично спрямованої системи перинатальної охорони у ВІЛ-інфікованих жінок з асоційованою герпесвірусною інфекцією, яка передбачає проведення етапів додаткових обстежень, прогнозування ризику ускладнень та диференційованого комплексу терапевтичних заходів, спрямованих на усунення виявлених порушень (протівірусний, імуномодулюючий, детоксикаційний, ендотелійпротекторний вплив, нормалізація біоценозу, відновлення місцевого імунітету слизових).

Робота має і беззаперечне **практичне значення**, оскільки для практичного акушерства запропоновано високоточні алгоритми віднесення жінок до груп ризику ускладнень вагітності та ефективний, патогенетично обґрунтований лікувально-профілактичний комплекс, що включає імуномодулятори, флавоноїди, пробіотики та препарат, що містить аргінін.

Запропоновану систему ведення вагітних жінок при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції впроваджено в практику роботи жіночих консультацій та родопомічних закладів ряду областей України. Наукові розробки та матеріали дисертації використовуються в учбовому процесі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації. Переходячи до оцінки дисертації, слід зазначити, що вона побудована за загальноприйнятою схемою і складається із вступу, огляду літератури, глави, присвяченої методам досліджень, 9 глав власних досліджень, обговорення одержаних даних, висновків та практичних рекомендацій.

Загальний обсяг дисертації становить 316 сторінок принтерного тексту. Робота містить 62 таблиці та 62 рисунки. Список літератури включає 285 джерел.

Назва дисертації, її тема, мета та завдання і висновки - відповідають паспорту спеціальності 14.01.01 – акушерство і гінекологія.

У «Вступі» чітко обґрунтовано актуальність проблеми, науково коректно сформульовано мету, яка корелює з темою, та конкретизується у завданнях, окреслено об'єкт та предмет роботи. Логічно окреслено систему використаних в роботі дослідницьких методів, визначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, вказано обсяг та структуру дисертації, підсумовано особистий внесок, надано перелік наукових форумів, на яких відбувалася апробація результатів виконаної наукової роботи і публікації по темі дисертації.

У першому розділі “Сучасний стан проблеми «вагітність при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції» (огляд літератури)” використано результати аналізу та узагальнення широкого наукового доробку вітчизняних та закордонних науковців, на основі чого висвітлено сучасні уявлення про ВІЛ-інфекцію, асоційовані інфекції, герпесвірусну інфекцію зокрема, особливості перебігу вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок та на тлі герпесвірусної інфекції, представлені сучасні принципи ведення вагітності при ВІЛ-асоційованих інфекціях для профілактики перинатальної патології

Критичний підхід до аналізу даних літератури дозволив автору виявити відсутні ланки в даній проблемі та визначити задачі роботи і методи їх

вирішення. Слід при цьому підкреслити достатньо глибоке знання проблеми, вміння автора критично оцінювати дані літератури та узагальнювати їх.

Другий розділ роботи присвячений характеристиці матеріалу і методів дослідження. Цей розділ є основним для будь-якого наукового пошуку. При виконанні роботи використані сучасні інформативні методи дослідження. Вважаю необхідним відмітити, що кількість спостережень, їх характер, а головне методичні підкріплення цільових установок дослідження з прийняттям до уваги клінічних даних роботи, дають можливість вважати отримані результати, висновки і положення достовірними. Безумовною перевагою роботи, яка суттєво підвищує достовірність отриманих даних, є використання методів математичного аналізу.

У **третьому розділі** наведені результати ретроспективного аналізу 1177 індивідуальних карт вагітних з ВІЛ для визначення перинатальних наслідків у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією (ГВІ). Встановлена досить висока частота ГВІ (42,3 % серед ВІЛ-інфікованих та 28,0 % серед жінок контрольної групи) але вона нижча за цифри, які часто наводяться в літературних джерелах. Найчастіше лабораторно виявлено ВПГ1/2, ЦМВ та змішана інфекція (одночасно ВПГ1/2 та ЦМВ), інші типи ГВІ зустрічались досить рідко. У 8,5 % вагітних відмічено первинне інфікування ГВІ, яке є особливо небезпечним для плода, у 27,2 % – реактивація інфекції, тоді як у 86,0 % жінок контрольної групи спостерігався хронічний латентний перебіг інфекції без рецидивування. Перебіг вагітності був обтяжений у 84,3 % вагітних. У жінок з ГВІ відмічена вища частота плацентарної недостатності, загрози переривання вагітності та загрози передчасних пологів, дистресу плода. Перинатальна смертність відмічена у 8 (22 ‰) у жінок з ГВІ. Стан дітей від ВІЛ-інфікованих матерів при ГВІ також був гіршим: 12,1 % дітей народились у стані тяжкої асфіксії, 31,3 % – з гіпотрофією. Результати ретроспективний аналізу також підтвердили актуальність вибраного напрямку досліджень.

Четвертий розділ роботи розкриває особливості клінічного стану, перебігу вагітності, пологів, стан плода і новонародженого у ВІЛ-інфікованих жінок залежно від виду асоційованої герпесвірусної інфекції. При приєднанні герпесвірусної інфекції у вагітних відмічені гірші показники ВІЛ (нижчі рівні CD4+ та вищі вірусного навантаження, які тяжче піддаються корекції під впливом АРТ). Підвищення рівнів білірубіну, трансаміназ та креатиніну та сечовини, автор пов'язує з інтоксикацією організму. Перебіг вагітності обтяжений у 76,0 % вагітних, найвища частота ускладнень відмічена у групі жінок зі змішаною герпесвірусною інфекцією (плацентарна недостатність, загроза переривання вагітності, загроза передчасних пологів, дистрес плода). Перинатальна смертність склала 80,0 %, 14,9 % дітей народилось у стані тяжкої асфіксії. Серед порушень періоду неонатальної адаптації переважають неврологічні розлади та синдром дихальних розладів. Частота внутрішньоутробних пневмоній склала 21,3 %. Частота внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами – 36,7 %, серед дітей з пневмонією – 75,0 %. Частота акушерських і перинатальних ускладнень при активації герпесвірусної інфекції у 1,5–2 рази вища.

Дуже важливим в теоретичному плані є результати проведених автором комплексних досліджень стану імунітету, що наведені у **розділі 5**. Показана розбалансованість всіх ланок системи імунітету у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією. Поряд з характерним для ВІЛ зниженням кількості Т-хелперів та імунорегуляторного індексу відмічено зниження відсотку активованих Т-хелперів, Т-цитотоксичних лімфоцитів, В-лімфоцитів та кількості натуральних кілерів. Підвищення частки дубль-позитивних та дубль-негативних Т-лімфоцитів свідчить про тривалу антигенну стимуляцію, запуск аутоімунних процесів. Зростання низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів, які пошкоджують судинну стінку, активують систему гемостазу, є фактором ризику перинатальних ускладнень. Зростання окислювальної інтенсивності

гранулоцитів вказує на надмірну продукцію активних форм кисню, які пошкоджують ендотелій. Зниження фагоцитарної активності моноцитів свідчить про послаблення антимікробного захисту, що автором підтверджено подальшими дослідженнями стану мікробіотопів організму.

Для підтвердження ролі виявлених імунних порушень у виникненні найбільш значимих акушерських і перинатальних ускладнень (загроза передчасних пологів, плацентарна недостатність, дистрес плода, прееклампсія, асфіксія при народженні, СДР) у групі ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ виділено 2 підгрупи жінок (35 жінок, у яких спостерігались ці порушення та 115 жінок, у яких не відмічались вказані ускладнення). Наведені у кінці розділу результати такого аналізу представлено у вигляді діаграми, яка наочно ілюструє, що перинатальні ускладнення спостерігаються на тлі особливо виражених імунних порушень у вагітної. Таким аналізом закінчуються і інші розділи роботи, присвячені визначенню факторів ризику перинатальних порушень у даної категорії вагітних, що підтверджує цілісність роботи і спрямованість досліджень на досягнення мети.

Розділ 6 роботи присвячено результатам дослідження стану судинно-тромбоцитарно-гемокоагуляційного гомеостазу у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією. Переконливо доведено, що встановлені порушення тромбоцитарної ланки системи гемостазу (підвищена агрегаційна здатність тромбоцитів на тлі тромбоцитопенії та анізоцитозу) та підвищений коагуляційний потенціал, зростання рівнів продуктів деградації фібрину (підвищення рівня D-димеру), судинні порушення (зниження оксиду азоту та плацентарного фактору росту, зростання гомоцистеїну) можуть бути ранніми доклінічними ознаками акушерських і перинатальних ускладнень.

Дослідження особливостей мікробіому у ВІЛ-інфікованих жінок при наявності герпесвірусної інфекції та його роль у виникненні перинатальної патології описані у **розділі 7**. При розподілі обстежених жінок за станом

біоценозу піхви автор застосовувала удосконалену нею класифікацію Кира з урахуванням результатів мікробіологічного та мікроскопічного обстежень, показників клініки та додаткових скринінгових тестів. Більш ніж у половини жінок при асоціації ВІЛ з ГВІ діагностовано умовний або виражений дисбіоз. Встановлено, що у всіх жінок з дисбіозом піхви відмічаються дисбіози кишківника того чи іншого ступеня. Проведений кореляційний аналіз показав взаємопов'язаність пригнічення імунітету та дисбіотичних порушень різних біотопів. Доведено, що частота акушерських і перинатальних ускладнень напряду залежить від вираженості порушень мікробіоцинозу піхви.

Дуже цікавими є результати сучасних імуногістохімічних досліджень структур плаценти (фактору адгезії CD31 та маркеру ендотеліальної дисфункції фактору Вілібранда), що наведені у **розділі 8**. У цьому ж розділі детально описані прояви субкомпенсованої плацентарної дисфункції з вираженими в різній мірі неспецифічними інволютивно-дистрофічними змінами і гострими циркуляторними розладами, наведені зміни плаценти, характерні для вірусу простого герпесу, цитомегаловірусу та їх поєднання. Всі положення розділу підтвержені ілюстративним матеріалом.

Дуже значний і цікавий ілюстративний матеріал представлено також у **розділі 9** «Клініко-діагностичні особливості герпесвірусних інфекцій у ВІЛ-інфікованих вагітних», у якому узагальнено особистий досвід роботи автора з пацієнтками з клінікою генітального герпесу. Показано, що ефективність ранньої діагностики генітального герпесу у ВІЛ-інфікованих вагітних підвищується при застосуванні кольпо- та вульвоскопії, експрес-тестів, цитологічного дослідження. Визначені специфічні цитологічні прояви (збільшені ядра епітеліоцитів, що мають вигляд годинникового скла, багатоядерні клітини, мутний неструктурований хроматин, тільця Коудрі). Відмічено, що клінічні прояви герпесу у ВІЛ-позитивних пацієнток мають

більш агресивний характер, з частими рецидивами і системними ураженнями.

Хочеться особливо відмітити цілісність роботи, яка послідовно на кожному етапі дослідження підводить до кульмінаційного результату – розробки патогенетично обгрунтованої системи перинатальної охорони плода при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції.

У **розділі 10** представлено розроблений новий двоетапний алгоритм прогнозування, що дозволяє на основі аналізу додаткових факторів ризику (показники анамнезу, активності ВІЛ та герпесвірусної інфекції, стану системи імунітету, гемостазу, судинної регуляції, мікробіоти, фетоплацентарного комплексу) з високою точністю відносити жінок до груп ризику перинатальної патології і вчасно проводити відповідну терапію.

У **розділі 11** детально описана запропонована система перинатальної охорони у ВІЛ-інфікованих жінок з асоційованою герпесвірусною інфекцією: проведення додаткових обстежень, прогнозування ризику ускладнень та диференційований відносно ступеня ризику двоетапний комплекс терапевтичних заходів. Наведено патогенетичне обгрунтування терапевтичного комплексу, до якого включено препарати з протівірусною та імуномодуючою дією, з детоксикаційними та ендотелійпротекторними властивостями, засоби для усунення системного дисбіозу, детально розписана схема його практичного застосування. Проведена перевірка підтвердила високу ефективність запропонованої системи перинатальної охорони, про що свідчить зниження у 1,5–2,0 рази частоти акушерських і перинатальних ускладнень, у 3 рази – частоти внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами, покращення стану плода і новонародженого.

В обговоренні отриманих результатів дослідження (**розділ 12**) автор дає їх стислий підсумок та оцінку. Більшості змін, описаних в роботі, автор дає свої пояснення, порівнюючи їх з даними інших дослідників.

Висновки та практичні рекомендації витікають з отриманих даних дослідження, сформульовані чітко, аргументовано і є логічним завершенням роботи.

Теоретична та практична значимість виконаної роботи дозволили автору широко впровадити результати досліджень в практику.

За матеріалами дисертації опубліковано 26 наукових робіт (20 – у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України). Опубліковані роботи повністю відображають всі положення дисертації. Основні положення дисертації доповідались на конгресах, з'їздах, симпозіумах та конференціях. Автореферат повністю відповідає змісту дисертації.

Принципових зауважень по роботі немає, є деякі зауваження які не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не знижують її цінність, а саме: деякі невдалі вислови; завеликі вступні та заключні частини розділів власних досліджень.

У порядку дискусії та уточнення положень роботи бажано було б почути відповідь на такі запитання:

1. Що дало Вам застосування такої великої кількості методик дослідження?
2. Ви дуже детально описали клінічні прояви генітального герпесу у ВІЛ-інфікованих вагітних. Чому Ви не приділили увагу клінічним проявам цитомегаорвірусів?
3. Чи застосовували Ви при виконанні досліджень принципи доказової медицини і, якщо так, то які саме?

Заключення.

Дисертація Аношиної Тетяни Миколаївни на тему “Система перинатальної охорони плода і новонародженого у ВІЛ-інфікованих жінок на тлі герпесвірусної інфекції” є завершеною самостійною науково-дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в

сукупності вирішують наукову проблему, 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.

Сукупність розроблених теоретичних положень і практичних рекомендацій можна кваліфікувати як досягнення в розвитку перспективного наукового напрямку в акушерстві та гінекології по забезпеченню рішення актуальної проблеми щодо профілактики перинатальних ускладнень у жінок з ВІЛ та герпесвірусною інфекцією. За актуальністю теми, методичним рівнем, 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 медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія.

Зав. кафедри акушерства і гінекології № 1
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
член-кореспондент НАМН України
доктор медичних наук, професор

Венцівський Б.М.

