

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертацію Аношиної Тетяни Миколаївни
«Система перинатальної охорони плода і новонародженого у ВІЛ-
інфікованих жінок на тлі герпесвірусної інфекції», подану
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія**

Актуальність теми дисертації. Дисертаційне дослідження Аношиної Тетяни Миколаївни присвячене актуальній для сучасного акушерства та гінекології проблемі –зниженню частоти 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.

Герпесвірусна інфекція – одна з найбільш поширених хвороб, що передається статевим шляхом і входить у спеціальну програму досліджень, проведених ВООЗ. За даними Національного медичного центру в Англії, генітальний герпес зустрічається в 7 разів частіше, ніж сифіліс. У країнах Європи серед хвороб, що передаються статевим шляхом, герпес посідає друге місце після статевого трихомоніазу.

Групи ризику генітального герпесу такі ж, як і при вірусному гепатиті або ВІЛ-інфекції: особи з множинними і випадковими сексуальними контактами. Поширеності генітального герпесу сприяє алкоголізм та наркоманія, що ведуть до безладного статевого життя і позашлюбних зв'язків.

Особливо небезпечне клінічне значення герпесвіруси мають при імунодефіцитних станах і при вагітності. Герпетична і цитомегаловірусна інфекція належать до TORCH-комплексу хвороб, які викликають внутрішньоутробну патологію.

Герпесвірусні інфекції відносяться до ВІЛ-асоційованих інфекцій і вважаються частою причиною ураження ЦНС і внутрішніх органів у осіб зі вторинним імунодефіцитом.

Отже, значне поширення герпесвірусних інфекцій, можливість пожиттєвої персистенції герпесвірусів в організмі людини, їх реактивація на фоні імунодефіциту, небажані наслідки при вагітності, труднощі лабораторної діагностики, недостатньо розроблена тактика ведення вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок при асоціації з герпесвірусами обумовлюють актуальність представленої дисертаційної роботи як для науки, так і для практичної медицини.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана робота є фрагментом 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).

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше встановлена частота герпесвірусної інфекції серед ВІЛ-інфікованих вагітних (42,3 %), у 8,5 % спостерігається первинний інфекційний процес, у 27,2 % – реактивація інфекції.

Вперше показані особливості перебігу ВІЛ у вагітних з герпесвірусною інфекцією (нижчі рівні CD4+ та вище вірусне навантаження, що гірше коригується АРТ, ознаки інтоксикації), перебігу вагітності (висока частота плацентарної недостатності, загрози переривання вагітності та передчасних пологів, дистресу плода), високий півень перинатальної смертності (80,0 ‰), порушення стану плода і новонародженого: 14,9 % дітей народжується у стані тяжкої асфіксії, часто відмічаються неврологічні розлади та синдром дихальних розладів, висока частота внутрішньоутробних пневмоній (21,3 %). Вперше встановлена частота внутрішньоутробного інфікування

герпесвірусами у даної категорії жінок (36,7 %). Показано, що частота акушерських і перинатальних ускладнень при активації герпесвірусної інфекції у 1,5 – 2 рази вища.

Вперше на основі комплексних досліджень описана розбалансованість системи імунітету у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією, що проявляється змінами всіх її ланок, зокрема підвищення відсоткового вмісту дубль-позитивних та подвійних негативних Т-лімфоцитів, зниження вмісту В-лімфоцитів та натуральних кілерів, зростання вмісту низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів, які пошкоджують судинну стінку, Зростання окислювальної інтенсивності гранулоцитів вказує на надмірну продукцію активних форм кисню, які пошкоджують ендотелій судин. Показано зростання співвідношень цитокінів-антагоністів ІЛ-1 β /ІЛ-4 та ІЛ-6/ІЛ-10 в прозапальний бік. Доведено, що перинатальні ускладнення спостерігаються на тлі особливо виражених імунних порушень у вагітної.

Вперше виявлені суттєві порушення судинної регуляції у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією (порушення системи гемостазу, ендотеліальна дисфункція), що є відправною точкою розвитку плацентарної недостатності та акушерських і перинатальних ускладнень.

На основі комплексних досліджень виявлені суттєві порушення стану мікробіоти вагітної (мікробіоценозу піхви, кишківника та носоглотки): пригнічення домінантної мікрофлори (біфідо- та лактобактерії) та заселення умовно-патогенними та патогенними організмами, серед яких переважають гриби рода Кандида (40,0 %), хламідії, уреоплазма та мікоплазма, у більшості випадків - в асоціаціях. На основі кореляційного аналізу доведена взаємопов'язаність пригнічення імунітету та дисбіотичних порушень різних біотопів.

Дослідженнями плаценти, зокрема імуногістохімічними (фактору адгезії CD31 та фактору Вілібранда), встановлена ендотеліальна дисфункція в плаценті, що є субстратом розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

Вперше показано із застосуванням кольпо- та вульвоскопічних досліджень, експрес-тестів, цитологічного дослідження особливості клінічного перебігу генітального герпесу у ВІЛ-інфікованих вагітних (тяжкість загальних та місцевих проявів, часте рецидивування). Виділені специфічні цитологічні прояви: ядра епітеліоцитів збільшеного розміру, мають вигляд годинникового скла, багатоядерні клітини, мутний неструктурований хроматин, тільця Коудрі.

Автором встановлені додаткові фактори ризику перинатальної патології у даної категорії жінок (дані анамнезу, показники активності ВІЛ, герпесвірусної інфекції, показники стану системи імунітету, гемостазу, судинної регуляції, мікробіоти, фетоплацентарного комплексу) і розроблено новий двохетапний високоточний алгоритм прогнозування цих станів.

Отримані результати стали теоретичним підґрунтям для розробки нової системи перинатальної охорони у ВІЛ-інфікованих жінок з асоційованою герпесвірусною інфекцією: проведення додаткових обстежень, прогнозування ризику ускладнень та диференційований комплекс терапевтичних заходів, що включає препарати з протівірусною та імуномодулюючою дією, з детоксикаційними та ендотелійпротекторними властивостями, засоби для усунення системного дисбіозу і відновлення місцевого імунітету слизових.

Проведена оцінка показала високу ефективність застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу (зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень, покращення стану плода і новонародженого).

Практичне значення роботи. Автор пропонує до впровадження в роботу жіночих консультацій та родопомічних закладів для оцінки ризику перинатальних ускладнень проводити у ВІЛ-інфікованих вагітних додаткові обстеження (імунограма, рівень в крові оксиду азоту, гомоцистеїну та плацентарного фактору росту, оцінку мікробіоценозу піхви за доповненою класифікацією Кира, мікробіоценозу кишківника). Рекомендовано

застосовувати двохетапний алгоритм прогнозування ризику акушерських і перинатальних ускладнень, який дозволяє відносити жінок до груп ризику і проводити диференційовану терапію на кожному з етапів. Для ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією рекомендований базовий терапевтичний комплекс і посилені заходи при підвищеному ризику або тяжких клінічних проявах генітального герпесу.

Результати дослідження широко впроваджено в практичну роботу родопомічних закладів України.

Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків та рекомендацій, що містяться в дисертації забезпечена достатнім фактичним матеріалом та використанням для обробки отриманих даних сучасних методів математичного аналізу, що надає проведеним дослідженням силу переконливості.

До вирішення завдань, сформульованих у дисертації, автор підійшов методологічно вірно, послідовно виконуючи всі етапи дослідження, завершивши, таким чином, всю визначену проблему. Вирішивши поставлені завдання, автор розкрив нові ланки патогенезу акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ВІЛ-асоційованою герпесвірусною інфекцією та запропонував заходи профілактики та лікування вказаних ускладнень, зробивши таким чином суттєвий внесок в одну із важливих проблем сучасного акушерства та гінекології.

Всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, логічно впливають зі змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення.

У дисертації представлено великий фактичний матеріал, отриманий на основі обстеження 150 вагітних з ВІЛ-асоційованою герпесвірусною інфекцією та 50 вагітних з ВІЛ без герпесвірусів. Комплексне обстеження пацієнток проводилось в динаміці вагітності, до та після лікування.

Загальна характеристика роботи.

Дисертація побудована за загальноприйнятою схемою і складається зі вступу, огляду літератури, 9 розділів власних досліджень, аналізу отриманих

результатів, висновків та практичних рекомендацій, переліку використаних джерел.

У вступі розкривається суть дослідження, його актуальність, сформульована мета, чітко й обґрунтовано висвітлені задачі дослідження та новизна, що внесена автором в дослідження проблеми, а також основні положення, які виносяться на захист. Задекларовано особистий внесок здобувача у виконання роботи.

У першому розділі роботи з використанням бібліосемантичного методу проведено аналіз вітчизняних та зарубіжних наукових джерел з досліджуваної теми.

Узагальнюючи та аналізуючи літературні дані, автор справедливо відмічає, що в сучасній літературі зростає кількість робіт з проблеми ВІЛ-асоційованої вагітності при опортуністичних інфекціях, але багато питань, як і раніше, залишаються без відповіді.

Розрізнені повідомлення не дозволяють оцінити вплив вірусів герпетичної групи на перебіг вагітності, пологи і післяпологовий період у ВІЛ-інфікованих жінок, відсутні точні дані про частоту перинатальної передачі новонародженим герпесвірусів від ВІЛ-інфікованих матерів, недостатньо розроблена тактика ведення вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок на тлі асоційованих герпесвірусних інфекцій.

Огляд літератури свідчить про широкий діапазон знань дисертанта та його вміння проводити критичний науковий аналіз, що дозволило використати отриману інформацію для визначення напрямку досліджень, його мети та завдань.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» представлено програму, матеріали, методологічний матеріал та дизайн дослідження. Детально описана та представлена у вигляді схем послідовність дослідження на кожному з етапів. Описано всі методи, що використані при комплексному дослідженні пацієнтів, методи прогнозування та статистичної обробки результатів.

У розділах власних досліджень представлено отримані результати, які дозволили вирішити поставлені завдання.

Третій розділ роботи присвячено ретроспективному аналізу перинатальних наслідків у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією. Проведений клініко-статистичний аналіз 1177 індивідуальних карт вагітних з ВІЛ, історій пологів та історій розвитку їхніх новонароджених, що народились на базі Київського міського центру репродуктології та перинатальної медицини 5 років. Контрольну групу склали 200 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та пологів. Виявилось, що лише у 74,7 % в медичній документації є дані обстеження на герпесвірусну інфекцію, частота якої склала 42,3 %, що суттєво вище, ніж у жінок без ВІЛ (28,0 %), темпи зростання показника також вищі при ВІЛ-інфікуванні. Проведений ретроспективний аналіз показав негативний вплив герпесвірусної інфекції як на перебіг ВІЛ-інфекції, так і на стан жінки, перебіг вагітності, пологів, стан плода і новонародженого, що підтвердило правильність обраного напрямку дослідження.

У розділі 4 встановлені і детально описані особливості клінічного стану, перебігу вагітності, пологів, стан плода і новонародженого у ВІЛ-інфікованих жінок залежно від виду асоційованої герпесвірусної інфекції. Автор встановила, що показники клінічного стану, перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у ВІЛ-інфікованих жінок при асоційованій герпесвірусній інфекції були гіршими, особливо при змішаній її формі. При герпесвірусній інфекції спостерігались гірші показники ВІЛ (нижчі рівні CD4+ та вищі – вірусного навантаження), які тяжче піддавались корекції приантитретровірусні терапії. Визначена частота внутрішньо-утробного інфікування герпесвірусами, яка склала 36,7%, а серед дітей з пневмонією – 75,0%. Частота акушерських і перинатальних ускладнень при активації герпесвірусної інфекції у 1,5–2 рази вища.

У кінці розділу автор справедливо резюмує, що встановлений високий ризик акушерських і перинатальних ускладнень при асоціації ВІЛ та ГВІ,

особливо змішаній її формі, потребує конкретизації механізмів розвитку таких порушень та пошуку нових ефективних способів їх профілактики і лікування.

Вивчення змін різних ланок системи імунітету у вагітних з ВІЛ та ГВІ, чому присвячено п'ятий розділ роботи, має надзвичайно важливе значення для з'ясування можливих патогенетичних механізмів розвитку імунодефіцитних захворювань та їх ускладнень. Автор провела дослідження клітинної ланки імунітету за великою кількістю показників, включаючи такі мало досліджені як дубль-позитивні та дубль-негативні Т-лімфоцити, показники гуморальної ланки імунітету, активності комплементу та фагоцитозу, цитокінового профілю обстежених жінок. Встановлена розбалансованість всіх ланок імунітету, асоційована зі зниженням захисних можливостей організму, пошкодженням судинної стінки, ендотеліальними порушеннями, гіперкоагуляцією, що і обумовлює перинатальні ускладнення, які частіше спостерігаються на тлі особливо виражених імунних порушень у вагітної. Виділені імунологічні показники, які є критеріями ризику перинатальних ускладнень при асоціаційованій з ВІЛ герпесвірусній інфекції.

У шостому розділі роботи автор показала, що порушення гемостазу та ендотеліальна дисфункція, які останнім часом визнаються універсальним механізмом акушерських ускладнень, властиві і для вагітних з ВІЛ-асоційованими герпесвірусами, причому особливо глибокі зміни виявлені при активному герпесвірусному процесі. Такі зміни можуть бути ранніми доклінічними ознаками акушерських і перинатальних ускладнень.

У сьомому розділі роботи автор розглянула стан мікробіоценозу піхви у сукупності з оцінкою загального стану мікробіому жінки. Виражений дисбіозкишечника і порожнини рота, який часто супроводжує порушення мікробіоти піхви, може бути причиною не тільки патологічного перебігу вагітності та пологів, а й визначати формування кишкового біоценозу новонароджених, повинен враховуватись при веденні таких вагітних.

Інтегральний аналіз результатів мікробіологічного та мікроскопічного обстежень, показників клініки та додаткових скринінгових тестів з урахуванням удосконаленої автором класифікації Кира дозволив розділити жінок обстежених груп за станом біоценозу піхви. Більш ніж у половини ВІЛ-інфікованих жінок з герпесвірусами діагностовано умовний або виражений дисбіоз піхви, а при змішаній інфекції (герпес та цитомегаловірус) у 46 % жінок стан піхви відповідав вираженому дисбіозу. Цікавим є проведений кореляційний аналіз, що довів взаємопов'язаність пригнічення імунітету та дисбіотичних порушень різних біотопів у ВІЛ-інфікованих вагітних, а приєднання герпесвірусної інфекції посилює взаємний негативний вплив даних чинників. Встановлено, що порушення мікробіому є додатковим чинником розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у даної категорії вагітних, а тому потребують адекватної корекції.

Проведені морфологічні та імуногістохімічні дослідження структур плаценти, опису результатів яких присвячено розділ 8, довели, що виявлені прояви субкомпенсованої плацентарної недостатності при вагітності, що розвивалась в умовах пошкоджуючого впливу ВІЛ та герпесвірусів, обумовлені ендотеліальною дисфункцією в плаценті, що є субстратом розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Розділ добре ілюстровано фотографічним матеріалом.

Дуже важливим і цікавим в практичному плані видається 9 розділ дисертаційної роботи, в якому детально з великою кількістю ілюстративного матеріалу описані клінічні, кольпо- та вульвоскопічні та цитологічні прояви гострої фази генітального герпесу у ВІЛ-інфікованих вагітних, виділені специфічні ознаки, застосування яких підвищить ефективність ранньої діагностики генітального герпесу.

Розділ 10 присвячено прогнозуванню акушерських і перинатальних ускладнень при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції. Проведені комплексні дослідження дозволили встановити показники, які можуть бути використані при прогнозуванні ризику ускладнень. Оцінка інформативності

показників у відповідності до обраного методу прогнозування (послідовна процедура Вальда в модифікації Є.В.Гублера) дозволили обрати найбільш інформативні з них, розрахувати для них прогностичні коефіцієнти і розробити двохетапний алгоритм прогнозування гестаційних ускладнень у жінок з асоціацією ВІЛ та герпесвірусів. Проведена перевірка встановила високу точність алгоритму прогнозування на кожному з етапів (більше 90 %).

Всі ці положення, описані в попередніх розділах, представляють безсумнівний інтерес, оскільки подібні багатопланові наукові дослідження привели до широкого теоретичного узагальнення і дозволили автору розробити та запропонувати комплексну патогенетично спрямовану систему перинатальної охорони у ВІЛ-інфікованих жінок з асоційованою герпесвірусною інфекцією.

У розділі 11 наведено патогенетичне обґрунтування, детальний опис та результати перевірки ефективності застосування запропонованої системи перинатальної охорони плода, яка включає проведення додаткових обстежень, прогнозування ризику ускладнень та диференційований відносно ступеня ризику двохетапний комплекс терапевтичних заходів (препарати з противірусною та імуномодулюючою дією, детоксикаційними та ендотелій-протекторними властивостями, засоби для усунення дисбіозу). Застосування лікувально-профілактичного комплексу дозволяло у 1,5-2,0 рази знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень, у 3 рази – частоту внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами, покращити стан плода і новонародженого.

У заключному розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» дисертантка аналізує отримані результати дослідження, логічно підводить підсумок проведених досліджень і обґрунтовує висновки роботи. При цьому автор проаналізувала власні дані в порівняльному аспекті із існуючими твердженнями різних дослідників.

Висновки повністю відповідають меті і завданням дослідження, викладені стисло, конкретно. Здобувачем наведені рекомендації щодо

використання результатів дослідження в практичній діяльності лікаря акушера-гінеколога.

Основні положення дисертації викладено в 25 наукових роботах: 20 статей опубліковані в наукових фахових виданнях (з них 14 самостійних), 1 – у збірнику наукових праць, 4 – тези доповідей на вітчизняних та зарубіжних конференціях. Опубліковані праці достатньо повно розкривають суть наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Результати доповідались на 9 наукових конференціях (2 з них – за кордоном).

Принципових зауважень немає. Серед незначних недоліків слід відмітити:

- стилістичні огріхи, нечисленні невдалі вислови, окремі помилки;
- завеликий огляд літератури (48 сторінок), який можна скоротити за рахунок виключення загальновідомих положень.

Вказані зауваження не мають принципового значення і не впливають на в цілому високу позитивну оцінку дисертаційної роботи

В плані дискусії та уточнення окремих положень, висунутих автором, виникли запитання:

1. Чи спостерігали Ви клінічні прояви генералізованої герпесвірусної інфекції у жінки та новонародженого? Які були найбільш значні клінічні прояви?
2. Які показники виявились найбільш інформативними на кожному з етапів прогнозування і як Ви можете це прокоментувати?
3. Яким був рівень вертикальної передачі ВІЛ у обстежених Вами жінок? Чи вплинуло запропоноване лікування на даний показник?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Враховуючи все вище викладене, вважаю можливим віднести дисертаційну роботу Аношиної Тетяни Миколаївни «Система перинатальної охорони

плода і новонародженого у ВІЛ-інфікованих жінок на тлі герпесвірусної інфекції», виконану на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика (науковий консультант – член-кор. НАМН України, докт. мед. наук, проф. В.В.Камінський) до категорії закінченої науково-дослідної роботи, яка містить нове рішення актуальної проблеми сучасного акушерства і гінекології – зниження частоти 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.

За актуальністю теми, методичним рівнем, отриманими результатами дослідження вважаю, що дисертаційна робота повністю відповідає спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія та вимогам пп. 9, 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 стосовно докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент
завідувач відділення реабілітації
репродуктивної функції жінок
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології НАМН України»
д. мед. н., професор

ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ:
Корнацька А.Г.
УЧЕБНИЙ СЕКРЕТАР ІНСТИТУТУ

