

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Панова Станіслава Ігоровича

**«Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів»
на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина з галузі знань 22 Охорона здоров'я**

1. Обґрунтування вибору теми дослідження та її зв'язок із планами наукових робіт університету.

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) був невідомий до початку 1980-х років, однак, вже через кілька років після перших повідомлень в науковій літературі, ВІЛ-інфекції був привласнений статус пандемії. ВІЛ пригнічує імунну систему і призводить до виникнення синдрому набутого імунодефіциту (СНІД). Всі ВІЛ-інфіковані пацієнти мають високий ризик розвитку опортуністичних інфекцій та неопластичних ускладнень, які, по суті, є маніфестацією СНІДу та є основною причиною смерті.

На сьогоднішній день, за даними офіційного бюлетеня Об'єднаної Програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД (UNAIDS) за 2018 рік, в світі живе 36.9 мільйонів (31.1-43.9 мільйонів) ВІЛ-інфікованих осіб, серед яких 35.1 мільйонів (29.6-41.7 мільйонів) складають дорослі та 1.8 мільйонів (1.3-2.4 мільйонів) – діти молодше 15 років. Кількість ВІЛ-інфікованих жінок старше 15 років становить 18.2 мільйонів (15.6-21.4 мільйонів) [250, 247].

Західну та Східну Європу торкнулися дві окремі епідемії ВІЛ-інфекції з різницею 15 років між ними. Епідемія по всій Західній Європі почалася на початку 1980-х років в середовищі ін'єкційних наркоманів і гомосексуалістів [88, 89], а епіцентром епідемії ВІЛ-інфекції у Східній Європі, починаючи з 1995 року, стала Україна.

Серед усіх ВІЛ-інфікованих осіб різного віку в Україні на 2017 рік про свій ВІЛ-позитивний статус знають 56% (53-59%): діти 0-14 років – 50% (45-59%), жінки старше 15 років – 57% (54-60%), чоловіки старше 15 років – 55% (51-58%) [2, 131, 247].

Поширеність ВІЛ в Україні на 2017 рік серед працівників секс-індустрії складає 5.2% (з них знають про свій ВІЛ-позитивний статус – 58.2%; отримують антиретровірусну терапію – 29%), гомосексуалістів – 7.5% (з них знають про свій ВІЛ-позитивний статус – 39.2%; отримують антиретровірусну терапію – 46.3%), ін'єкційних наркоманів – 22.6% (з них знають про свій ВІЛ-позитивний статус – 43.1%; отримують

антиретровірусну терапію – 37.9%), ув'язнених – 3.3% (отримують антиретровірусну терапію – 62 %) [247].

ВІЛ вражає всі верстви населення, людей будь-якої статі та віку, включаючи плодів і новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. Проблемі ВІЛ-інфекції приділяється підвищена увага та витрачається колосальна кількість ресурсів у всіх країнах світу. Будь-які наукові дослідження, будь-які наукові дані привертають до себе підвищену увагу з боку наукового медичного співтовариства, преси та урядових структур. З огляду на те, що серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів переважають дорослі, в науковій літературі простежується очевидний дефіцит даних щодо новонароджених та дітей від ВІЛ-інфікованих матерів. Як правило, з огляду на специфіку взаємодії ВІЛ з організмом, вивченню підлягає в основному лімфоретикулярна система та опортуністичні інфекції у дітей, які були індуковані ВІЛ. Печінка є складним і багатокомпонентним органом, який виконує безліч різних завдань, який, як показали дослідження у дорослих ВІЛ-інфікованих пацієнтів, є важливою таргетною структурою для ВІЛ. У науковій літературі описується розвиток гепатомегалії у плодів і новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів без предметного аналізу які структури печінки та яким чином залучаються до патологічного процесу, якими є особливості постнатальної динаміки стану печінки дитини в умовах ВІЛ-інфекції, а також які функції печінки страждають найбільше.

Представлена дисертаційна робота є актуальною за багатьма критеріями: загальносвітова зацікавленість вивчити всі аспекти ВІЛ-інфекції; істотний дефіцит даних щодо новонароджених та дітей від ВІЛ-інфікованих матерів; таргетність гепатобіліарної системи для ВІЛ; тривалість і якість життя дітей з ВІЛ-індукованою патологією гепатобіліарної системи; потреба в нових наукових даних для патоморфологів і клініцистів для підвищення якості лікувально-діагностичних заходів.

Метою дисертаційної роботи є вивчити морфологічні особливості гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні **завдання дослідження:**

1. Встановити антропометричні та органометричні показники новонароджених дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у порівнянні з фізіологічною нормою.

2. Оцінити показники загального аналізу крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у порівнянні між собою та фізіологічною нормою.

3. Оцінити показники печінкової метаболічної панелі крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у порівнянні між собою та фізіологічною нормою.

4. Вивчити морфологічні та морфометричні особливості паренхіматозного компоненту печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у порівнянні між собою та фізіологічною нормою.

5. Вивчити морфологічні та морфометричні особливості стромального компоненту печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у порівнянні між собою та фізіологічною нормою.

6. Вивчити морфологічні та морфометричні особливості непаренхіматозних клітин печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у порівнянні між собою та фізіологічною нормою.

7. Визначити індекси біомаркерів фіброзу печінки APRI та FIB-4 дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у порівнянні між собою та фізіологічною нормою.

8. Вивчити ультраструктурні особливості гепатоцитів печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у порівнянні між собою та фізіологічною нормою.

9. Провести кореляційний аналіз отриманих даних дітей від ВІЛ-інфікованих матерів.

Об'єктом дослідження у дисертаційній роботі були: гепатобіліарна патологія дітей від ВІЛ-інфікованих матерів.

Предмет дослідження: морфофункціональні зміни гепатобіліарної системи дітей від ВІЛ-інфікованих матерів.

Методи дослідження: макроскопічний, органометричний, гістологічний, гістохімічний, імуногістохімічний, морфометричний та статистичний.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи (НДР) кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Виявлення впливу патології матері на розвиток організму плода та новонародженого» (№ держреєстрації 0117U004838). Дисертантом самостійно виконані антропометричні, органометричні, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, ультраструктурні та морфометричні дослідження та виконано статистичну обробку отриманих результатів

Наукові положення, розроблені особисто дисертантом, та їх новизна.

Наукова новизна результатів дослідження, отриманих особисто здобувачем, полягає у наступному:

Вперше, завдяки результатам комплексних морфологічних досліджень, доведено, що ВІЛ-інфекція матері має суттєвий негативний вплив на гепатобіліарну систему плоду та подальше життя дитини.

Встановлено, що при материнської ВІЛ-інфекції відбувається затримка внутрішньоутробного розвитку плода, народження дітей з малою масою тіла та гепатомегалія.

Визначено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в крові реєструвалися прогресивна анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфопенія зі значним зниженням рівня CD4-лімфоцитів та різке підвищення ШОЕ.

Визначено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в крові реєструвалося прогресивне підвищення рівнів печінкових ензимів (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ), білірубину та прогресивне зниження рівня альбуміну.

Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у паренхіматозному компоненті печінки реєструвалися ознаки його редукції, підвищення з подальшим зниженням рівня регенераторної активності гепатоцитів, прогресивний жировий гепатоз та стеатогепатит.

Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у стромальному компоненті печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів реєструвалися ознаки його прогресивного розростання та колагенізації за рахунок підвищеної продукції та накопичення фібронектину, колагенів I і III типів в стромі портальних трактів і сформованих септ, та колагену IV типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів.

Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів непаренхіматозні клітини печінки демонстрували ознаки їхньої редукції (клітини Купфера, печінково-асоційовані CD4-лімфоцити), проліферації та гіперактивації (зірчасті клітини печінки), і проліферації (дендритні клітини).

Була визначена та аргументована важлива діагностична значущість біомаркерів фіброзу печінки APRI та FIB-4, які дозволили ефективно встановити наявність і відстежити динаміку розвитку фібротичних змін печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів.

Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в гепатоцитах відбувалося прогресивне пошкодження мітохондрій у вигляді їх гіперплазії зі зміною форми (подовження, балонізація, химерні форми), гіпертрофії (мегамітохондрії),

збільшення кількості щільних гранул, конденсації матриксу, втрати крист, появи ниткоподібного та кристалічного матеріалу всередині них.

Проведений кореляційний аналіз отриманих показників зареєстрував позитивний кореляційний зв'язок між показниками рівня CD4-лімфоцитів і альбуміну в крові; рівня альбуміну та гемоглобіну в крові; процентного показника строми печінки та кількості активованих зірчастих клітин в печінці; рівня CD4-лімфоцитів в печінці та CD4-лімфоцитів в крові; кількості зірчастих клітин печінки та рівнів експресії фібронектину, колагену I, III і IV типів в печінці; процентного показника строми печінки та біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4. Також був зареєстрований негативний кореляційний зв'язок між показниками рівня білірубіну в крові та процентного показника жовчних протоків в печінці; кількості гепатоцитів в печінці та рівнями АЛТ і АСТ в крові.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Представлені у роботі матеріали є особистим внеском здобувача у проведенні морфологічного дослідження гепатобіліарної системи дітей від ВІЛ-інфікованих матерів. Автором самостійно проведено:

- 1) патентно-інформаційний пошук та аналіз джерел літератури за темою дисертації, розроблено дизайн дослідження,
- 2) зібрано морфологічний матеріал,
- 3) виконані антропометричні, органометричні, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, ультраструктурні та морфометричні дослідження,
- 4) проведено статистичну обробку отриманих даних,
- 5) проілюстровані усі розділи дисертації,
- 6) написано усі розділи дисертаційної роботи.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються.

Обґрунтованість та достовірність наукових результатів, одержаних Пановим С.І., під час проведення досліджень за темою дисертаційної роботи, забезпечується використанням сучасних підходів і методів. Основні результати дисертаційного дослідження опубліковані в міжнародних виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus та доповідалися на міжнародних наукових конференціях. Висновки дисертаційної роботи є обґрунтованими.

Рівень теоретичної підготовки здобувача, його особистий внесок у вирішення конкретного наукового завдання.

Дисертантом запропоновано: у педіатричній практиці проводити диспансерний нагляд дітей від ВІЛ-інфікованих матерів з урахуванням вже

наявної патології печінки та систематично проводити дослідження загального аналізу крові, печінкової метаболічної панелі та біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4, у патоморфологічній практиці результати клініко-морфологічного дослідження печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів можуть використовуватися в якості діагностичного алгоритму при виявленні та оцінці ступеня тяжкості патології гепатобіліарної системи новонароджених і дітей до 1 року від матерів з ВІЛ-моно-інфекцією. Здобувач показав високий рівень обізнаності з результатами наукових досліджень інших учених за темою дисертації.

Наукове та практичне значення роботи.

Вирішено актуальне наукове завдання – завдяки результатам комплексних морфологічних досліджень було доведено, що ВІЛ-інфекція матері має суттєвий негативний вплив на гепатобіліарну систему плоду та подальше життя дитини. Було встановлено, що при материнської ВІЛ-інфекції відбувається затримка внутрішньоутробного розвитку плода, народження дітей з малою масою тіла та гепатомегалія.

Практичні рекомендації

1. Результати комплексного клініко-морфологічного дослідження печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів показали, що гепатобіліарна система плоду піддається негативному впливу материнської ВІЛ-інфекції у всіх випадках і це необхідно враховувати як на допологовому, так і на післяпологовому етапах ведення таких дітей.
2. У педіатричній практиці необхідно проводити диспансерний нагляд дітей від ВІЛ-інфікованих матерів з урахуванням вже наявної патології печінки та систематично проводити дослідження загального аналізу крові, печінкової метаболічної панелі та біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4.
3. У патоморфологічній практиці результати клініко-морфологічного дослідження печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів можуть використовуватися в якості діагностичного алгоритму при виявленні та оцінці ступеня тяжкості патології гепатобіліарної системи новонароджених і дітей до 1 року від матерів з ВІЛ-моно-інфекцією.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Публікація у фаховому виданні України:

1. Панов С. І. Морфологічні особливості стромального та паренхіматозного компонентів печінки дітей віком від 6 до 12 місяців від віл-моно-інфікованих матерів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. № 7. С. 53–63. Doi:10.26565/2617-409X-2021-7-06.

Публікації в іноземних виданнях:

2. Sherstiuk, S. O., Panov, S. I., Liadova, T. I., Tsivenko, O. I., Sherstiuk, L. L.. The morphometric parameters of the parenchymal and stromal liver components of healthy newborns from healthy mothers with a physiological course of pregnancy. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. Vol.73, no. 9. P. 1895-1899. Doi:10.36740/wlek202009201. (**Scopus**).
3. Sherstiuk S.O., Panov S.I., Belozorov I.V., Liadova T.I., Tsivenko O.I.. The specifics of the stromal and parenchymal liver components of 0–6-month-old dead children from hiv-monoinfected mothers. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020. Vol. 8, B. P. 495-500. Doi:10.3889/oamjms.2020.4113. (**Scopus**).
4. Sherstiuk S, Panov S, Belozorov I, Liadova T. Morphological features of non-parenchymal liver cells of full-term stillbirths from HIV-mono-infected mothers. *Polish Journal of Pathology*. 2021. Vol. 72, no. 1. P. 57-63. Doi:10.5114/pjp.2021.106444. (**Scopus**).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Шерстюк С. О., Панов С. І., Кріпак К. М. Показники стромально-паренхіматозного компоненту печінки здорових доношених новонароджених від здорових матерів з фізіологічним перебігом вагітності. *Нове у медицині сучасного світу : Матеріали міжнар. науково-практ. конф., м. Львів, 22 листоп. 2019 р.* 2019. С. 95–99.
6. Шерстюк С.О., Панов С.І., Саяпіна А.А., Перець Д.В., Кріпак К.М. Імуногістохімічні особливості строми печінки дітей віком до 6 місяців від ВІЛ-моно-інфікованих матерів. *Modern Methods For Diagnostics And Treatment: Experience Of EU Countries : International Scientific Conference*, м. Lublin, Republic of Poland, 27 груд. 2019 р. 2019. С. 202–206.
7. Шерстюк С. О., Панов С. І., Перець Д.В., Кріпак К. М.. Імуногістохімічні особливості строми печінки дітей віком до 6 місяців від ВІЛ-моно-інфікованих матерів. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та*

медичної практики: Матеріали міжнар. науково-практ. конф., м. Львів, 27-28 грудня. 2019 р. 2019. С. 102–104.

Участь у науково-практичних конференціях з міжнародною діяльністю у якості спікера

8. Показники стромально-паренхіматозного компонента печінки здорових доношених новонароджених від здорових матерів з фізіологічним перебігом вагітності. Міжнародна конференція «Нове у медицині сучасного світу», Львів, 22 листопада 2022.
9. Імуногістохімічні особливості строми печінки дітей віком до 6 місяців від ВІЛ-моно-інфікованих матерів. Modern Methods For Diagnostics And Treatment: Experience Of EU Countries : International Scientific Conference, м. Lublin, Republic of Poland, 27 груд. 2019 р.
10. Імуногістохімічні особливості строми печінки дітей віком до 6 місяців від ВІЛ-моно-інфікованих матерів. Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики: Міжнародна конференція м. Львів, 27-28 грудня. 2019 р..

Оцінка мови та стилю дисертації.

Матеріал дисертації викладено в логічній послідовності та доступно для сприйняття. Дисертація написана науковим стилем мовлення, структура дисертації відповідає алгоритму здійсненого автором дослідження. Зміст, структура, оформлення дисертації та кількість публікацій відповідають вимогам відповідно постанови Кабінету Міністрів України згідно «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341).

Відповідність змісту дисертації спеціальності з відповідної галузі знань, з якої вона подається до захисту.

За своїм фаховим спрямуванням, науковою новизною і практичною значимістю дисертаційна робота Панова С.І. відповідає спеціальності 222 – Медицина. Здобувачем повністю виконано освітню та наукову складову освітньо-наукового рівня вищої освіти.

Рекомендація дисертації до захисту.

Враховуючи високий рівень виконаних досліджень, а також актуальність теми роботи, наукову новизну результатів та практичне значення, робота Панова Станіслава Ігоровича «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-

інфікованих матерів» рекомендується до захисту в спеціалізованій вченій раді для здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина з галузі знань 22 – Охорона здоров'я.

Головуючий

доктор медичних наук,
професор, завідувач
кафедри внутрішніх хвороб



Тетяна ТИХОНОВА

Секретар

к.мед.н. доцент кафедри інфекційних
хвороб та клінічної імунології
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна



Олександр КОЗЛОВ