

АНОТАЦІЯ

Панов С.І. Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»). – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2023.

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 і 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 і 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).

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, 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%).

Поширеність ВІЛ в Україні на 2017 рік серед працівників сексуальної 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%).

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 як 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.

Дане дослідження ґрунтується на вивченні 89 випадків автопсій доношених мертвонароджених та дітей віком до 1 року, які народилися від ВІЛ-моно-інфікованих матерів, та автопсій доношених новонароджених дітей, які народилися від здорових матерів.

Вирішення поставленої проблеми та обґрунтування отриманих результатів було досягнуто завдяки комплексу сучасних методів дослідження: макроскопічного, органометричного, гістологічного, гістохімічного, імуногістохімічного, морфометричного та статистичного.

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.

Було уперше 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. Також було 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.

Було 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. 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.

Також було 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 (дендритні клітини), проліферації та гіперактивації (зірчасті клітини печінки).

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.

Було 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 стромы 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 стромы печінки та біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4. Також був зареєстрований негативний кореляційний зв'язок між показниками рівня білірубину в крові та процентного показника жовчних протоків в печінці; кількості гепатоцитів в печінці та рівнями АЛТ і АСТ в крові.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати розширили інформаційну базу патології гепатобіліарної системи дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. При патоморфологічному дослідженні гепатобіліарної системи таких дітей, необхідно розуміти, що пошкодження та редукція паренхіматозного компоненту, виснаження макрофагально-лімфоїдного компоненту, та значне розростання стромального компоненту засвідчують факт відповіді організму дитини на ВІЛ-інфекцію матері та продуктивного інфікування самої дитини. Також, була встановлена та обґрунтована висока вірогідність порушень функцій гепатобіліарної системи дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в постнатальному періоді і це потребує предметної уваги неонатологів, педіатрів, дитячих гастроентерологів та інфекціоністів до таких дітей при їх лікуванні.

Ключові слова: ВІЛ, печінка, паренхіма печінки, строма печінки, гепатоцити, клітини Купфера, зірчасті клітини печінки, дендритні клітини печінки, печінково-асоційовані лімфоцити, імуногістохімічне дослідження, морфометричне дослідження.