

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПАНОВ СТАНІСЛАВ ІГОРОВИЧ

УДК 616.36-091-053.3:[616.98:578.828ВІЛ]-055.26(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ДІТЕЙ ВІКОМ ДО
1 РОКУ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МАТЕРІВ

Спеціальність 222 – «Медицина»

(Галузь знань 22 – Охорона здоров'я)

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ С.І. Панов

Науковий керівник: Шерстюк Сергій Олексійович, доктор медичних наук.,
професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Панов С.І. Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів. – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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 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%).

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.

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), білірубіну 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 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.

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.

SUMMARY

Panov S.I. Pathological anatomy of the hepatobiliary system of newborns and children under the age of 1 year old from HIV-mono-infected mothers. – Qualification scientific work on the manuscript rights.

Thesis submitted for obtaining the Doctor of Philosophy degree in Medical Sciences, (22 “Health care”, specialty 222 – Medicine). – V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2023.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) virus was unknown until the early 1980s, however, several years after the first reports in the scientific literature, HIV infection was assigned the status of a pandemic. HIV suppresses the immune system and leads to the onset of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). All HIV-infected patients are at high risk of developing opportunistic infections and neoplastic complications, which are, essentially, a manifestation of AIDS and are a major cause of death.

Today, according to the Joint United Nations Programme on HIV and AIDS (UNAIDS) official bulletin (2018), 36.9 million (31.1-43.9 million) HIV-infected people live in the world; of which 35.1 million (29.6 -41.7 million) are adults and 1.8 million (1.3-2.4 million) – children under the age of 15 years old. The number of HIV-infected women over the age of 15 is 18.2 million (15.6-21.4 million).

Western and Eastern Europe have been affected by two separate epidemics of HIV infection with a difference of 15 years between them. The epidemic throughout Western Europe began in the early 1980s among injecting drug users and homosexuals, and Ukraine became the epicenter of the HIV epidemic in Eastern Europe since 1995.

Among all HIV-infected people of different ages in Ukraine in 2017, 56% (53-59%) know about their HIV-positive status: children 0-14 years old – 50% (45-59%), women over the age of 15 – 57% (54-60%), men over the age of 15 – 55% (51-58%).

The prevalence of HIV in Ukraine in 2017 among sex workers is 5.2% (of whom are aware of their HIV-positive status – 58.2%; receiving antiretroviral therapy – 29%); homosexuals – 7.5% (aware of their HIV-positive status – 39.2%; receiving antiretroviral therapy – 46.3%), IDUs – 22.6% (aware of their HIV-positive status – 43.1%; receiving antiretroviral therapy – 37.9%); prisoners – 3.3% (receiving antiretroviral therapy – 62%).

HIV affects people of any gender and age, including the fetuses and newborns from HIV-infected mothers. The problem of HIV infection has got an increased attention and a huge amount of resources is spent in all countries in the world. Any scientific research, any scientific data attracts an increased attention from the scientific medical community, the press and the government structures.

Given the fact, that adults are prevalent among HIV-infected patients, there is a clear lack of data on newborns and children from HIV-infected mothers in the scientific literature. As a rule, due to the specificity of the interaction of HIV with the body, the various studies primarily involve the lymphoreticular system and opportunistic infections in children who have been induced by HIV.

The liver is a complex and multicomponent organ that performs a lot of tasks, which, as shown by studies in HIV-infected adults, is an important target structure for HIV. The scientific literature describes the development of hepatomegaly in fetuses and newborns from HIV-infected mothers without detailed analysis of which structures of the liver and how they are involved in the pathological process, what are the features of postnatal dynamics in the child's liver, as well as which liver functions do suffer the most.

The submitted dissertation paper is relevant to many criteria: the global interest to study all aspects of HIV infection; a significant lack of data on newborns and children from HIV-infected mothers; the liver is a target organ for HIV; the duration and quality of life of the children with HIV-induced hepatobiliary pathology; the need for new scientific data for pathologists and clinicians to improve the quality of treatment and diagnostic procedures.

This study is based on the study of 89 cases of autopsies of newborns and children under the age of 1 year old from HIV-mono-infected mothers and autopsies of healthy newborn from healthy mothers.

The solution of the problem was achieved through a set of the modern methods of investigation: macroscopic, organometric, histological, histochemical, immunohistochemical, morphometric and statistical.

Due to the results of complex morphological studies, it has been proved that HIV infection of the mother has a significant negative impact on the hepatobiliary system of the fetus and the subsequent life of the child. It was established that during maternal HIV infection there is a delay in the fetal development, the birth of children with a low body weight and hepatomegaly.

For the first time it was determined, that the children from HIV-infected mothers have got a progressing anemia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphopenia with a significant decrease in CD₄-lymphocyte levels, and elevated ESR, that were recorded in the blood of children from the moment of birth and up to age of 1 year old. Also, it was determined, that the children from HIV-infected mothers have got a progressive elevation of liver enzymes (ALT, AST, GGT, AP) and bilirubin, and a progressive decrease in albumin levels, that were recorded in the blood of children from the moment of birth and up to age of 1 year old.

From the moment of birth and up to age of 1 year old, the parenchymal component of the liver of children from HIV-infected mothers showed signs of its reduction, initial increase with subsequent decrease in the level of regenerative activity of hepatocytes, progressive development of fatty liver and steatohepatitis. The stromal component of the liver of children from HIV-infected mothers showed the signs of its progressive proliferation and collagenization due to increased production and accumulation of fibronectin, type I and III collagens in the stroma of portal tracts and newly formed septa, and the signs of hepatic sinusoid capillarization due to type IV collagen accumulation in the space of Disse of the hepatic sinusoids.

From the moment of birth and up to age of 1 year old, the nonparenchymal liver cells of children from HIV-infected mothers showed signs of their significant

reduction (Kupffer cells, liver-associated-CD₄-lymphocytes), proliferation and hyperactivation (hepatic stellate cells) and proliferation (endothelial and dendritic cells).

It was showed the important diagnostic significance of APRI and FIB-4 liver fibrosis biomarkers, which effectively established the presence and tracked the dynamics of fibrotic changes in the liver of children from HIV-infected mothers.

Also, it was established, that from the moment of birth and up to age of 1 year old, the hepatocytes of children from HIV-infected mothers showed signs of the progressive damage of mitochondria in the form of their hyperplasia with a shape changes (elongation, ballooning, bizarre forms), hypertrophy (megamitochondria); the appearance of dense granules inside of them; the condensation of their matrix; the loss of the mitochondrial cristae; the appearance of filaments and crystalline material inside of them.

A correlation analysis of the obtained data revealed a positive correlation between the levels of CD₄-lymphocytes and albumin in the blood; the level of albumin and hemoglobin in the blood; the percentage of liver stromal component and the number of activated hepatic stellate cells in the liver; the level of CD₄-lymphocytes in the liver and CD₄-lymphocytes in the blood; the number of hepatic stellate cells in the liver and the levels of expression of fibronectin, type I, III and IV collagen in the liver; the percentage of liver stromal component and liver fibrosis biomarkers APRI and FIB-4. Also, it was revealed a negative correlation between the indicators of the level of bilirubin in the blood and the percentage of biliary ducts in the liver; the number of hepatocytes in the liver and the level of ALT and AST in the blood.

The obtained results broadened the information base of the hepatobiliary pathology in children from HIV-infected mothers. In the pathomorphological study of the hepatobiliary system of children from HIV-infected mothers, it should be taken into account that the damage and reduction of the parenchymal component, the depletion of the macrophage-lymphoid component, and the massive proliferation

of the stromal component testify to the fact that the child's liver responds to the mother's HIV infection in all cases and has a various signs of the possible productive HIV-infection. Also, it was established the high probability of the hepatobiliary pathology progression in children from HIV-infected mothers during the postnatal period, and this fact requires high attention to those children from neonatologists, pediatricians, pediatric gastroenterologists and pediatric infectionists during their treatment.

Keywords: HIV, liver, liver parenchyma, liver stroma, hepatocytes, Kupffer cells, hepatic stellate cells, dendritic cells of the liver, endothelial cells of the liver, hepatic-associated lymphocytes, immunohistochemistry, morphometry.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ 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. (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)

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**). (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)

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**). (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та

морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)

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)**. *(Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. 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. *(Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)*

2. 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. *(Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)*

3. 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. (*Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.*)

ЗМІСТ

СТОР.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури.....	26
1.1. Проблема ВІЛ-інфекції в світі та Україні.....	26
1.2. Трансмisiя, патогенез та імунна відповідь при ВІЛ-інфекції.....	31
1.3. Патологічні ефекти ВІЛ-інфекції матері на органи та тканини плода.....	38
1.4. Печінка в якості таргетного органу при ВІЛ-інфекції.....	40
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження.....	51
2.1. Загальна характеристика спостережень.....	51
2.2. Методи дослідження.....	54
РОЗДІЛ 3. Морфологічне дослідження печінки новонароджених від здорових матерів	61
РОЗДІЛ 4. Морфологічне дослідження печінки доношених мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів	71
РОЗДІЛ 5. Морфологічне дослідження печінки померлих дітей віком до 6 місяців від ВІЛ-інфікованих матерів	82
РОЗДІЛ 6. Морфологічне дослідження печінки померлих дітей віком 6-12 місяців від ВІЛ-інфікованих матерів.....	94
РОЗДІЛ 7. Обговорення отриманих результатів.....	106
ВИСНОВКИ.....	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	145
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	146
ДОДАТКИ.....	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АРТ	Антиретровірусна терапія
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
БР	Білірубін
ВАСЛ	ВІЛ-асоційований синдром ліподистрофії
ВГС	Вірусний гепатит С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВІМ	Вірус імунодефіциту мавп
ГГТ	Гама-глутамілтрансфераза
ДОГК	Двоядерні/одноядерні гепатоцити коефіцієнт
ДК	Дендритні клітини
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКМ	Екстрацелюлярний матрикс
ЕР	Ендоплазматичний ретикулум
ЖВ	Жирові вакуолі
ЖП	Жовчні протоки
КАЛТ	Кишково-асоційована лімфоїдна тканина
ЛФ	Лужна фосфатаза
НЗН	Найвище значення норми
ОК	Огрядні клітини
ПАЛ	Печінково-асоційовані лімфоцити
пОК	Попередники огрядних клітин
РНК	Рибонуклеїнова кислота
СНІД	Синдром набутого імунодефіциту
СПІ	Стромально-паренхіматозний індекс
фДК	Фолікулярні дендритні клітини
ФНП	Фактор некрозу пухлин
α -ГМА	Альфа-гладком'язовий актин

APRI	Коефіцієнт співвідношення рівня АСТ і кількості тромбоцитів
CTGF	Фактор росту сполучної тканини
FIB-4	Біомаркер фіброзу-4
MCP-1	Моноцитарний хемотаксичний протеїн-1
NK	Натуральні кілери
PDGF	Тромбоцитарний фактор росту
TGF- β	Трансформуючий фактор росту-бета
TIMP	Тканинний інгібітор металопроїнази

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Вірус імунodefіциту 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 імунodefіциту (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.

Таким чином, обрана тема є актуальною за багатьма критеріями: загальносвітова зацікавленість вивчити всі аспекти ВІЛ-інфекції; істотний недолік 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.

Автором здійснено набір матеріалу та проведено повне гістологічне, морфометричне, імуногістохімічне та статистичне дослідження.

Мета дослідження: вивчити морфологічні особливості гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів.

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'єкт дослідження – 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.

Наукова новизна отриманих результатів

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 порталних 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 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 білірубіну 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 можливе продуктивне інфікування самої дитини.

Результати комплексного морфологічного дослідження гепатобіліарної системи дітей від ВІЛ-інфікованих матерів дозволили встановити і аргументувати важливу діагностичну 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.

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.

Результати комплексного морфологічного дослідження гепатобіліарної системи дітей від ВІЛ-інфікованих матерів були впроваджені в практичну діяльність патологоанатомічних відділень лікувальних установ: комунального некомерційного підприємства «Золочівська лікарня» Золочівської селищної ради, Одеського обласного патологоанатомічного бюро, комунального некомерційного підприємства «Хорольська міська лікарня» Хорольської міської ради.

Результати комплексного морфологічного дослідження гепатобіліарної системи дітей від ВІЛ-інфікованих матерів були впроваджені в навчальний процес кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного

університету, кафедри педіатрії та кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та мають важливе теоретичне значення для підготовки неонатологів, педіатрів, гастроентерологів, лікарів сімейної медицини та патоморфологів.

Особистий внесок здобувача

Спільно з науковим керівником д. мед. н., проф. Шерстюком С.О. проведено визначення теми, мети та завдань дисертаційної роботи. Авторів належить ідея розробки та визначення пріоритетів. Дисертантом проаналізовано профільну наукову літературу, самостійно проведено вибір об'єкту, методів дослідження, сформовано групи спостереження, аналіз та інтерпретація отриманих даних, зібрано морфологічний матеріал. Дисертантом самостійно виконані антропометричні, органометричні, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, ультраструктурні та морфометричні дослідження та виконано статистичну обробку отриманих результатів. Дисертантом самостійно написані та проілюстровані всі розділи дисертації, сформульовані її положення та висновки, підготовлено та подано до друку наукові публікації. Автор висловлює подяку своєму науковому керівнику професору Шерстюку С.О. та колегам за підтримку його творчих задумів.

Апробація результатів дослідження

Основні положення дисертації викладені, обговорені та схвалені на Міжнародній науково-практичній конференції «Нове у медицині сучасного світу», 22-23 листопада 2019 р. м. Львів. Результати роботи відображені в матеріалах міжнародної науково-практичної конференції «Modern Methods For Diagnostics And Treatment: Experience Of EU Countries » грудень 2019 р. LUBLIN, Republic of Poland. Результати роботи відображені в матеріалах міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» 27-28 грудня. 2019 р. м. Львів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Виявлення впливу патології матері на розвиток організму плода та новонародженого», № державної реєстрації 0117U004838.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт: 4 статті, з них 1 - опубліковано у фаховому науковому виданні України категорії Б, 3 – у закордонних виданнях, які обліковується наукометричною базою даних Scopus, 3 роботи опубліковано у матеріалах конференцій і конгресів.

Структура дисертації

Дисертація викладена загалом на 191 сторінці комп'ютерного тексту. Складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», п'яти розділів за результатами власних досліджень, обговорення, висновків, практичних рекомендацій, додатків та переліку використаних джерел, який включає 252 джерела: кирилицею – 26, латиницею – 226 (обсягом 32 сторінок). Робота ілюстрована 13 таблицями і 60 рисунками, у тому числі 48 мікрофотографіями (обсягом 30 сторінок).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Проблема ВІЛ-інфекції в світі та Україні

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 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].

Також, за даними офіційного бюлетеня Об'єднаної Програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД (UNAIDS) за 2018 рік, в світі щорічно інфікується 1.8 мільйона [1.4-2.4 мільйона] осіб будь-якого віку; близько 5000 чоловік інфікується щодня, з них 500 осіб – діти молодше 15 років. Щорічно від СНІДу помирає 940 000 осіб (670 000-1.3 мільйона); серед померлих 830 000 (590 000-1.2 мільйона) осіб складають дорослі, а 110 000 (63 000-160 000) – діти молодше 15 років [34, 63, 247].

Починаючи з 2010 року, завдяки інтенсивним лікувально-діагностичним заходам, смертність від СНІДу в світі знизилася на 34%. Глобальне зниження смертності багато в чому обумовлено позитивною динамікою в країнах Африки на півдні від Сахари, особливо в східній та південній частинах

Африки, де проживає 53% з усіх ВІЛ-інфікованих людей в світі. Смертність від СНІДу знизилася на 42% з 2010 по 2017 рік в східній та південній частинах Африки, що відображає швидкі темпи розширення масштабів діагностики та лікування в цих регіонах. Протягом цього ж періоду, стійке зниження смертності також тривало в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні (зниження на 39%), в Західній і Центральній Європі та Північній Америці (зниження на 36%) і в Карибському басейні (зниження на 23%). В Латинській Америці, де охоплення антиретровірусною терапією було відносно високим, а смертність від СНІДу протягом багатьох років була відносно низькою, зниження смертності за останні 7 років склало 12%. З 2010 року смертність від СНІДу в Східній Європі та Центральній Азії не знижувалася, а смертність від хвороб, пов'язаних зі СНІДом, збільшилася на 11% на Близькому Сході та в Північній Африці [169, 232, 247].

Скорочення смертності серед ВІЛ-інфікованих осіб залишається вище серед жінок, ніж серед чоловіків. Цей гендерний розрив особливо помітний в країнах Африки на півдні від Сахари, де 56% осіб з ВІЛ становлять жінки. Незважаючи на більш високий рівень захворюваності серед жінок, чоловіків помирає більше [49].

Дані світової статистики ВІЛ-інфікованих осіб та смертності від СНІДу на 2017 рік представлені в таблиці 1.1 [247].

Статистичні дані ВІЛ-інфікованих осіб та смертності від СНІДу в Україні представлені в таблиці 1.2 [247].

Таблиця 1.1

Світова статистика

ВІЛ-інфікованих осіб та смертності від СНІДу на 2017 рік

Регіон	Загальна кількість ВІЛ-інфікованих	Кількість випадків інфікування за 2017 рік	Кількість смертей від СНІДу за 2017 рік
Східна та Південна Африка	19.6 млн (17.5 –22.0 млн)	800 000 (650 000–1.0 млн)	380 000 (300 000–510 000)
Західна та Центральна Африка	6.1 млн (4.4–8.1 млн)	370 000 (220 000–570 000)	280 000 (180 00–410 000)
Близький схід і Північна Африка	220 000 (150 000–300 000)	18 000 (10 000–31 000)	9800 (6400–15 000)
Азія та Тихоокеанський регіон	5.2 млн (4.1–6.7 млн)	280 000 (210 000–390 000)	170 000 (110 000–280 000)
Латинська Америка	1.8 млн (1.5–2.3 млн)	100 000 (77 000–130 000)	37 000 (26 000–51 000)
Карибський басейн	310 000 (260 000–420 000)	15 000 (11 000–26 000)	10 000 (7100–17 000)
Східна Європа та Центральна Азія	1.4 млн (1.3–1.6 млн)	130 000 (120 000–150 000)	34 000 (25 000–41 000)
Західна, Центральна Європа та Північна Америка	2.2 млн (1.9–2.4 млн)	70 000 (57 000–84 000)	13 000 (9900–18 000)
Всього	36.9 млн (31.1–43.9 млн)	1.8 млн (1.4–2.4 млн)	940 000 (670 000–1.3 млн)

Таблиця 1.2

Світова статистика
ВІЛ-інфікованих осіб та смертності від СНІДу в Україні

Критерії	2005 рік	2010 рік	2017 рік
	Загальна кількість ВІЛ-інфікованих		
Всього	260 000 (250 000–270 000)	250 000 (240 000–260 000)	240 000 (230 000–260 000)
Діти 0-14 років	2700 (2500–3000)	4000 (3600–4400)	5000 (4500–5900)
Жінки старше 15 років	95 000 (90 000–100 000)	100 000 (98 000–110 000)	110 000 (100 000–120 000)
Чоловіки старше 15 років	160 000 (150 000–170 000)	140 000 (130 000–150 000)	130 000 (120 000–140 000)
	Кількість випадків ВІЛ-інфікування		
Всього	21 000 (18 000–25 000)	15 000 (13 000–18 000)	13 000 (10 000–15 000)
Діти 0-14 років	710 (600–830)	<500 (<500–540)	<500 (<500–610)
Жінки старше 15 років	8600 (7300–10 000)	6400 (5300–7600)	5100 (4100–6100)
Чоловіки старше 15 років	12 000 (10 000–14 000)	8400 (6800–9900)	7200 (5700–8800)
Загальна захворюваність на 1000 осіб	0.46 (0.38–0.54)	0.33 (0.27–0.39)	0.29 (0.23–0.34)
	Кількість смертей від СНІДу		
Всього	13 000 (11 000–16 000)	15 000 (13 000–18 000)	9000 (6500–11 000)
Діти 0-14 років	<500 (<500–<500)	<200 (<200–<200)	<500 (<200–<500)
Жінки старше 15 років	4200 (3300–5300)	5400 (4500–6500)	3600 (2600–4500)
Чоловіки старше 15 років	8700 (7200–10 000)	9500 (8300–11 000)	5200 (3800–6400)

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. Кількість випадків ВІЛ-інфікування в Україні до 1995 року становило всього 40-80 випадків на рік, а після 1995 року ВІЛ почав швидко поширюватися серед ін'єкційних наркоманів в чорноморських портових містах Одеса та Миколаїв, і до 1997 року в країні вже було зареєстровано 25 000 ВІЛ- інфікованих [234, 236, 117].

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].

Кількість ВІЛ/Гепатит В ко-інфікованих в Україні на 2017 рік становить 71.5%, а ВІЛ/Гепатит С ко-інфікованих – 8.9% [247].

Серед усіх ВІЛ-інфікованих різного віку в Україні на 2017 рік антиретровірусну терапію отримує 40% (38-43%): діти 0-14 років – 54% (47-62%), жінки старше 15 років – 42% (40-44 %), чоловіки старше 15 років – 38% (36-41%) [247].

Серед усіх ВІЛ-інфікованих вагітних жінок в Україні за 2017 рік антиретровірусну терапію отримали 81% (70-92%), а рання діагностика ВІЛ-інфікованих новонароджених склала 48% (42-55%) [247].

1.2. Трансмісія, патогенез та імунна відповідь при ВІЛ-інфекції

На сьогоднішній день встановлено, що ВІЛ може передаватися трьома шляхами: 1) контакт з кров'ю або продуктами крові; 2) статевий контакт (вагінальний, анальний або орогенітальний); 3) від матері до дитини під час вагітності, пологів або годування груддю (вертикальна трансмісія) [38, 120, 214].

Ретровіруси не містять дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і не здатні реплікуватися без наявності живих «клітин-господарів». Після потрапляння вірусу в організм, він «знаходить» клітину, яка експресує на своїй поверхні CD₄-рецептор, з'єднується з нею, а потім проникає всередину [227].

До клітин, які експресують на своїй поверхні CD₄-рецептори, відносяться моноцити, макрофаги, Т-лімфоцити, натуральні кілери (NK), дендритні клітини (ДК), ретикулярні клітини та клітини мікроглії [160, 220, 223].

Проникнення ВІЛ в «клітину-господаря» починається зі зв'язування вірусного глікопротеїну gp120 з CD₄-рецептором «клітини-господаря», що призводить до конформаційних змін самого gp120 з подальшою експресією локусу зв'язування ко-рецептора. Область петлі V3 в gp120 визначає, які ко-рецептори хемокінів (CCR5 або CXCR4) «клітини-господаря» будуть задіяні в подальшому. Після того, як певний ко-рецептор хемокинов був задіяний, вірусний трансмембранний ко-рецептор gp41, що містить HR1 і HR2 спіральні регіони, зазнає конформаційних змін, які забезпечують злиття мембран ВІЛ і «клітини-господаря» в області мембранних пор, через які вірус проникає в «клітину-господаря» [155, 248, 251].

Опинившись всередині «клітини-господаря», вірусна частка звільняється від своєї сферичної оболонки та випускає свою РНК. Вірусна РНК вимагає зворотної транскрипції з подальшою інтеграцією з ДНК «господаря». Вірусна зворотна транскриптаза, яку контролює ген *pol*, синтезує

лінійну дволанцюгову ДНК, яка, за допомогою вірусного ензиму інтегрази, вбудовується в геномну ДНК «клітини-господаря». Під контролем вірусних генів *tat* і *rev*, провірусна ДНК активується, транскрибується, а потім починається продукція віріонів [127, 173].

Перебуваючи в геномі «клітини-господаря», провірусна ДНК не може бути елімінована або знищена без знищення самої «клітини-господаря». Провірусна ДНК контролює свою власну реплікацію та продукцію віріонів спочатку в клітинах зони воріт інфекції (резидентні лімфоцити, макрофаги), а потім в клітинах системного кровотоку, лімфатичних вузлів та внутрішніх органів, багатих лімфоїдною тканиною, таких як селезінка, кишечник і печінка. Початковий сплеск вірусної реплікації, який йде відразу за інфікуванням, відбувається на досить низькому рівні, що пояснює відсутність ранніх клінічних проявів ВІЛ-інфекції. Реплікація вірусів стимулюється різними цитокінами, такими як інтерлейкіни та фактор некрозу пухлин (ФНП), які активують CD₄-лімфоцити та роблять їх більш сприйнятливими до ВІЛ-інфекції [41].

Активация синтезу вірусу призводить до вивільнення нових віріонів з поверхні «клітин-господарів» шляхом брунькування. Також, реплікація вірусів може призвести до лізису «клітин-господарів» з подальшим одномоментним вивільненням великої кількості віріонів. Загибель «клітин-господарів» при ВІЛ-інфекції може бути опосередкована декількома механізмами: прямий цитопатичний ефект ВІЛ; злиття інфікованих «клітин-господарів» з формуванням багатоядерних гігантських клітин (утворення синцитію); цитотоксична імунна відповідь (за рахунок неінфікованих цитотоксичних CD₈-Т-лімфоцитів); автоімунні реакції; активація апоптозу в «клітинах-господарях»; або токсичне накопичення вірусної ДНК, РНК та вірусних протеїнів [230, 65, 83].

Апоптоз відіграє ключову роль в зниженні кількості Т-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції. Гостра ВІЛ-інфекція призводить до активації імунної системи з подальшим апоптозом інфікованих Т-лімфоцитів. Експресія ФНП-залежної

апоптоз-індукуючої та FAS ліганд спричиняє паракринний ефект на навколишні Т-лімфоцити, тим самим активуючи в них апоптоз [60].

Механізми, які сприяють ВІЛ-асоційованому апоптозу Т-лімфоцитів, включають в себе постійну активацію імунної системи через gp120/160 CD4-рецепторів; підвищену продукцію цитотоксичних ліганд і вірусних протеїнів моноцитами, макрофагами, В-лімфоцитами та CD8-лімфоцитами; пряме інфікування лімфоцитів ВІЛ. Також, вірусний поверхневий глікопротеїн індукує хемокін-CXCR4-залежну автофагію неінфікованих Т-лімфоцитів, яка в нормі необхідна для каспаза-залежної (апоптотичної) та каспаза-незалежної (неапоптотичної) загибелі клітин. Інтенсивність апоптозу Т-лімфоцитів поступово підвищується по мірі прогресування захворювання та знижується при правильно підібраній антиретровірусній терапії [84, 141].

Крім механізмів прямого ВІЛ-інфікування та апоптозу, інфіковані CD4-лімфоцити можуть гинути також шляхом піроптозу. Піроптоз являє собою запальну форму запрограмованої загибелі клітин, яка найчастіше запускається при інфікуванні внутрішньоклітинними патогенами. При піроптозі імунні клітини розпізнають в собі чужі сигнали, виділяють прозапальні цитокіни, набухають, розриваються та гинуть. Однак, при ВІЛ-інфекції піроптоз не тільки не усуває вірус, а навпаки, створює порочне коло, в результаті якого CD4-лімфоцити гинуть та вивільняють запальні сигнали, які залучають нові лімфоцити та запускають в них піроптоз, тим самим підтримуючи хронічне запалення. Більш того, ВІЛ може підсилювати продукцію цитокінів, включаючи каспазу-3 і каспазу-1. Каспаза-3 запускає апоптоз в інфікованих CD4-лімфоцитах, а каспаза-1 підтримує запалення і запускає піроптоз CD4-лімфоцитів. Таким чином, при наявності ВІЛ-інфекції лімфоїдна тканина виснажується як за рахунок апоптозу, так і за рахунок піроптозу [48].

Визначення субпопуляції CD4-лімфоцитів має особливу важливість для оцінки відповіді «господаря» на наявну інфекцію. Субпопуляція, відома як T_H1 (Т-хелпери-1), відповідає за індукцію цитотоксичної відповіді CD8-Т-лімфоцитами, тоді як субпопуляція T_H2 (Т-хелпери-2) знижує активність

цитотоксичних Т-лімфоцитів і одночасно активує продукцію антитіл. ВІЛ-інфіковані пацієнти, які мають домінуючу T_H1 відповідь, як правило, живуть довше, ніж пацієнти з домінуючою T_H2 відповіддю [130].

Субпопуляція Т-хелперів, відома як T_H17 , також може бути інфікована ВІЛ. T_H17 лімфоцити експресують хемокінкові рецептори CCR6 і CCR5, останній з яких є таргетною структурою для ВІЛ. Незважаючи на те, що більшість T_H17 лімфоцитів не інфікується ВІЛ, їх кількість знижується по мірі прогресування захворювання і це призводить до розвитку опортуністичних інфекцій, особливо шлунково-кишкового тракту [228, 134].

Визначення рівня цитокінів $T_H1/T_H2/T_H17$ дозволяє оцінити ступінь прогресування ВІЛ-інфекції. Підвищення рівня таких цитокінів, як IL-6 і IL-10 вважається негативним прогностичним фактором, тоді як підвищення рівня IL-17A вказує на позитивно стабільний стан ВІЛ-інфікованих пацієнтів [242].

Тканинні огрядні клітини (ОК) можуть служити тимчасовим резервуаром для ВІЛ-інфекції. Попередники огрядних клітин (пОК) походять із плюрипотентних стовбурових клітин $CD34^+$ і експресують на своїй поверхні хемокінкові рецептори $CD4$, CXCR4 і CCR5, тим самим стаючи вразливими до ВІЛ-інфекції, особливо через рецептор CCR5. пОК мігрують в тканини-мішені, де вони дозрівають і перетворюються в класичні ОК з втратою своїх поверхневих хемокінкових рецепторів і, з цього моменту, вони втрачають сприйнятливість до ВІЛ [33, 114].

В-лімфоцити можуть сприяти ранньому поширенню ВІЛ після інфікування. Вони експресують на своїй поверхні рецептор комплексу CR2 ($CD21$) і віріони можуть зв'язуватися з ним [235]. Після зв'язування віріонів з В-лімфоцитами, починається передача ВІЛ від клітини до клітини [112]. Аналогічний механізм взаємодії з ВІЛ був описаний щодо фолікулярних дендритних клітин (ФДК) [76], які також експресують на своїй поверхні рецептор $CD21$ і можуть функціонувати як триваложивучі позаклітинні резервуари для ВІЛ, навіть в умовах проведення ефективної антиретровірусної терапії (АРТ) [215].

Макрофаги та дендритні клітини (ДК) також можуть служити резервуарами для ВІЛ-інфекції, оскільки вони експресують на своїй поверхні таргетні для ВІЛ рецептори CCR5 і CXCR4 і, тим самим, можуть не тільки сприяти поширенню вірусу, а й «допомагати» йому уникати агентів противірусного імунітету та АРТ [57, 90]. В принципі, продуктивне інфікування самих макрофагів і ДК вірусом малоімовірно, але вони можуть захоплювати віріони ВІЛ-1 і передавати їх CD₄-Т-лімфоцитам, тим самим інфікуючи їх [99, 132].

Через деякий час після первинного інфікування, ВІЛ переноситься із зони первинного контакту в інші частини тіла, зокрема, в регіонарні лімфатичні вузли, кишково-асоційовану лімфоїдну тканину (КАЛТ), печінку та селезінку. В цьому випадку, переносниками вірусу є антиген-презентуючі клітини, такі як макрофаги та дендритні клітини і, оскільки вони відносно більш стійкі до ВІЛ-індукованого апоптозу, вони служать ефективним і тривалим резервуаром для ВІЛ [138, 191]. Макрофаги можуть реплікувати віріони на поверхні своїх цитоплазматичних мембран, включаючи апарат Гольджі і, якщо віріони прикріплені до внутрішньоклітинних структур, в такому випадку вони не виявляються агентами імунної системи [182, 159].

Гермінативні центри лімфатичних вузлів і КАЛТ містять велику кількість фолікулярних дендритних клітин (фДК), стаючи таким чином постійним резервуаром ВІЛ-інфекції [77]. фДК лімфоїдної тканини не тільки експресують на своїй поверхні рецептори CD₄, але також експресують поверхневий білок CD-SIGN, з яким може зв'язуватися білок оболонки ВІЛ. Таким чином, фДК можуть накопичувати велику кількість віріонів ВІЛ, виступаючи в якості «складів» віріонів [53], а також можуть ставати носіями віріонів на своїх поверхнях. Будь-які CD₄-лімфоцити, які проходять через гермінативні центри лімфоїдних фолікулів і безпосередньо контактують з фДК, можуть захоплювати віріони з їхніх поверхонь та інфікуватися [181]. Також, віріони ВІЛ можуть затримуватися в міждендритних просторах фДК і піддаватися рецептор-опосередкованому ендоцитозу з подальшим

переміщенням в цитоплазму фДК, тим самим формуючи значний резервуар ВІЛ-інфекції. У переважній більшості випадків, фДК проліферують у відповідь на ранню ВІЛ-інфекцію, що клінічно проявляється лімфаденопатією [61, 150].

Т-лімфоцити пам'яті відіграють важливу роль не тільки в формуванні набутого імунітету, але й в підтримці ВІЛ-інфекції в якості резервуара ВІЛ [213]. Т-лімфоцити пам'яті експресують на своїй поверхні таргетні CD4 рецептори, тому вони легко інфікуються ВІЛ і стають резервуаром для транскрипційно неактивного провірусу [50], з яким неможливо взаємодіяти за допомогою АРТ [45]. Більш того, CD4⁺CCR5⁺-Т-лімфоцити пам'яті, що знаходяться переважно в КАЛТ, інфікуються ВІЛ в великих кількостях, в той час як залишені неінфіковані CD4-лімфоцити пам'яті піддаються апоптозу, тим самим приводячи до лімфоїдного виснаження КАЛТ [51].

Регуляторні Т-лімфоцити (Т-супресори) також є важливим компонентом імунної відповіді при ВІЛ-інфекції. У нормі, регуляторні Т-лімфоцити підтримують делікатний баланс між гіперактивацією імунної системи та її імуносупресією. Постійна імунна активація при ВІЛ-інфекції призводить до підвищення кількості регуляторних Т-лімфоцитів [204]. Регуляторні Т-лімфоцити можуть або пригнічувати активовані ефекторні Т-лімфоцити для зниження інтенсивності запальних реакцій (позитивний ефект), або послаблювати специфічну імунну відповідь на ВІЛ (негативний ефект). Пригнічення специфічної імунної відповіді на ВІЛ пригнічує процес знищення вірусу та сприяє формуванню резервуара віріонів [157]. Постійна реплікація ВІЛ викликає стан хронічної імунної активації, а пацієнти, які можуть контролювати реплікацію вірусу, мають меншу інтенсивність запальних реакцій [54, 183]. Підвищення маркерів імунної активації, як правило, супроводжується зниженням кількості CD4-лімфоцитів. Трансформуючий фактор росту-бета (TGF- β) є одним з основних маркерів хронічної імунної активації, а його підвищення в плазмі крові вказує на прогресування ВІЛ-інфекції [190, 239].

Фолікулярні Т-хелпери є субпопуляцією CD₄-лімфоцитів, які взаємодіють з антигенспецифічними В-лімфоцитами та сприяють утворенню В-лімфоцитів пам'яті та плазматичних клітин, а також модулюють афінність антитіл. Фолікулярні Т-хелпери можуть бути активовані шляхом появи на їхньої поверхні рецептора CXCR5 поряд з втратою їхнього поверхневого рецептора CCR7, що дозволяє їм переміщатися в гермінативні центри лімфоїдних фолікулів. Активовані фолікулярні Т-хелпери секретують різні цитокіни, які стимулюють експансію В-лімфоцитів і проліферацію плазматичних клітин, тим самим сприяючи хронічній імунній активації та продовженню реплікації ВІЛ в якості резервуара інфекції [75, 238].

Масштаби продукції нових копій вірусу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів величезні. Кількість продуктивно інфікованих клітин (клітин, які містять 20 і більше копій РНК ВІЛ) вже на перших етапах інфікування досить велике. Пік віремії настає через 4-5 тижнів після первинного контакту з ВІЛ, а кількість РНК ВІЛ на цьому етапі становить близько 1 000 000 копій/мл [205]. При цьому, на піці віремії кількість CD₄-лімфоцитів різко знижується, а CD₈-лімфоцитів, навпаки, різко зростає [203].

При первинному інфікуванні ВІЛ, більшість продуктивно інфікованих клітин є CD₄-лімфоцити, на які припадає близько 80% з усіх інфікованих клітин в зоні первинного контакту з вірусом і близько 90% з усіх інфікованих клітин в лімфоїдних тканинах. Незважаючи на це, найбільшим резервуаром віріонів ВІЛ є ФДК лімфоїдної тканини. Протягом всього латентного періоду (до початку маніфестації СНІДу) ФДК містять навколо 10^{11} копій РНК ВІЛ [128].

Кількість продуктивно інфікованих CD₄-лімфоцитів, що містять в середньому 50-100 копій на клітину, з часом зменшується, що в кінцевому результаті призводить до важкої імунної недостатності та виникненню СНІДу. Загальна кількість віріонів ВІЛ у інфікованої людини в середньому становить 10^9 - 10^{10} копій. Додаткові резервуари ВІЛ-інфікованих клітин можуть перебувати в центральній нервовій системі, легенях та печінці [101, 179, 44].

1.3. Патологічні ефекти ВІЛ-інфекції матері на органи та тканини плода

За останні десятиріччя була виявлена та вивчена велика кількість патологічних ефектів, які спричиняє ВІЛ на розвиток плода як безпосередньо, так і опосередковано.

Щодо загального розвитку новонароджених було показано, що діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, мають ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку (малу вагу тіла та зріст) [26], а на протязі перших років життя відстають в нормальному розвитку в порівнянні зі здоровими дітьми [18, 124].

Щодо центральної нервової системи було показано, що діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, мають затримку розумового розвитку, яка проявляється порушенням когнітивних та соціально-адаптаційних функцій [19, 177], а також різноманітні порушення моторного розвитку [17].

Щодо лімфоретикулярної системи було показано, що діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, мають генералізовану аденопатію, гепатомегалію та спленомегалію [3, 16].

Щодо дихальної системи було показано, що діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, часто мають лімфоїдну інтерстиціальну пневмонію [8, 186].

Щодо серцево-судинної системи було показано, що діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, мають кардіоміопатію, васкулопатії та різноманітні аритмії [6, 153, 154].

Щодо травної системи було показано, що діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, мають хронічний гастрит, дуоденіт, гепатит, панкреатит і неспецифічну діарею [1, 11, 15].

Щодо сечовидільної системи було показано, що діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, часто мають нефропатію з протеїнурією [5, 25, 241].

Щодо статеві системи було показано, що діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, часто мають затримку статевого розвитку [20, 23, 162].

Щодо кровотворної системи було показано, що діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, часто мають анемію, нейтропенію та тромбоцитопенію [7, 14, 161].

Щодо ендокринної системи було показано, що діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, часто мають первинну недостатність кори надниркових залоз, гіпотиреоз і цукровий діабет [12, 13, 22].

Щодо стану шкіри було показано, що діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, часто мають себорейний дерматит і екзематозні ураження шкіри [7, 224].

1.4. Печінка в якості таргетного органу при ВІЛ-інфекції

Протягом 30 років пандемії ВІЛ, патологія печінки визнана важливим клінічним проявом ВІЛ-інфекції, що впливає на її результат [121, 187]. Патологія печінки в даний час визнана однією з основних причин смерті серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів і становить 14-18% серед усіх смертей від СНІДу [62, 71]. Патологія печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може бути результатом самої ВІЛ-інфекції, АРТ або супутніх захворювань [198]. Було відзначено, що близько 50% смертей серед усіх госпіталізованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували АРТ, були пов'язані з патологією печінки [122].

Печінка відіграє ключову роль в кліренсі циркулюючих ВІЛ-віріонів, що підтверджується даними, отриманими у мавп, що були експериментально інфіковані вірусом імунодефіциту мавп (ВІМ) [146, 175]. Рівень трансаміназ печінки часто підвищується в сироватці крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів навіть при відсутності супутнього вірусного гепатиту [58]. Крім того, встановлено зв'язок між рівнем вмісту РНК ВІЛ і розвитком фіброзу печінки [151].

Прояви патології печінки, які супроводжують ВІЛ-інфекцію, є предметом дискусій, оскільки до цих пір незрозуміло, що викликає розвиток хронічної патології печінки – сама ВІЛ-інфекція, імунодефіцит або тривала АРТ [143].

Раніше, пошкодження печінки, пов'язане з ВІЛ-інфекцією, інтерпретували як наслідок опортуністичних інфекцій або злоякісних новоутворень, викликаних СНІДом, але останні дані вказують на те, що ВІЛ сам по собі може вражати печінку. Показано, що у пацієнтів з моноінфекцією ВІЛ високе вірусне навантаження є незалежним чинником ризику розвитку хронічного підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) [119, 167, 237] та жирового гепатозу [193]. Більш того, показник вірусного навантаження ВІЛ у поєднанні з коефіцієнтом співвідношення аспартатамінотрансферази (АСТ) до

тромбоцитів, що перевищує 1.5, є фактором ризику розвитку патології печінки та предиктором розвитку фіброзу [197]. Також було показано, що зниження рівня альбуміну в крові корелює зі зниженням кількості CD₄-лімфоцитів в печінці та підвищенням вірусного навантаження ВІЛ [110].

Клітинний склад печінки включає в себе паренхіматозні (гепатоцити) та непаренхіматозні клітини.

Гепатоцити можуть продукувати специфічні гострофазові протеїни у відповідь на патогенні стимули, які регулюють клітинну імунну відповідь [252], а непаренхіматозні клітини печінки, такі як клітини Купфера, синусоїдальні ендотеліальні клітини, зірчасті клітини (клітини Іто), дендритні клітини та печінково-асоційовані лімфоцити, беруть участь в імунологічному нагляді всередині синусоїдів печінки [240, 145, 107, 148, 166].

На сьогоднішній день з'явилося все більше свідчень про те, що ВІЛ може взаємодіяти з декількома типами печінкових клітин, такими як гепатоцити, зірчасті клітини та клітини Купфера [40].

РНК ВІЛ була виявлена в гепатоцитах людини як *in vivo*, так і *in vitro* [59, 129, 151], хоча природа таргетних рецепторів для проникнення ВІЛ в гепатоцити ще не зрозуміла. Існує думка, що продуктивне інфікування гепатоцитів є CD₄-незалежним [52], а проникнення вірусу в клітину відбувається через мембранні глікосфінголіпіди, такі, як наприклад, галактозилцерамід [79]. Зазвичай рівень ВІЛ в гепатоцитах досить низький (у порівнянні з імунними клітинами печінки), але він може значно підвищуватися при наявності ко-інфекції або прийомі алкоголю [168].

Мітохондріальні продукти служать основним джерелом енергії для гепатоцитів і, таким чином, будь-який процес, який порушує функцію мітохондрій, може привести до пошкодження гепатоцитів. Основним механізмом, за яким виникає пошкодження мітохондрій гепатоцитів у пацієнтів з ВІЛ, є підвищене навантаження на ендоплазматичний ретикулум (ЕР), що вимагає певних енерговитрат. Підвищене навантаження на ЕР гепатоцитів відбувається за рахунок підвищеної потреби в продукції

прозапальних цитокінів, а також за рахунок активації IRE1/TRAF-2 метаболічного шляху при наявності ВІЛ-інфекції. Виснаження і пошкодження мітохондрій призводить до важкого енергетичного дисбалансу, жирової дистрофії та загибелі гепатоцитів [104, 158, 208].

На сьогоднішній день доведено, що ВІЛ індукує апоптоз гепатоцитів, однак, поки не ясно, що саме викликає активацію проапоптотичних процесів і вивільнення прозапальних цитокінів гепатоцитами – сама по собі внутрішньоклітинна реплікація ВІЛ, або сам факт взаємодії гепатоцитів з антигенами ВІЛ [110, 113].

Глікопротеїни ВІЛ стимулюють експресію гепатоцитами ФНП-асоційованого-ліганда-індуктора апоптозу (TRAIL), який запускає апоптоз [98], а вірусний gp120 активує продукцію та вивільнення гепатоцитами інтерлейкіну-8 (IL-8), який є основним медіатором запалення печінки [39], тим самим виконуючи функцію потужних стимуляторів хронічного запалення печінки з подальшим розвитком фіброзу.

Докази ВІЛ-специфічного апоптозу гепатоцитів *in vivo* були отримані при проведенні експериментів на моделях гуманізованих мишей, що дозволило детально вивчити імунопатогенез ВІЛ-індукованого апоптозу гепатоцитів у людини. Моделювання ВІЛ у гуманізованих мишей відтворює множинні компоненти пошкодження печінки у ВІЛ-інфікованих людей, що включають: а) ВІЛ-індуковане виснаження популяції CD4-лімфоцитів в печінці; б) зниження рівня продукції альбуміну; в) хронічну імунну активацію печінки; г) некроз і апоптоз гепатоцитів; д) відновлення синтетичної функції печінки після призначення АРТ [110, 149]. У сукупності, ці дані вказують на те, що гепатоцити можуть служити «тихим» резервуаром ВІЛ-інфекції.

Крім цього, Fromentin R. та співавт. (2010) виявили, що гепатоцити можуть пов'язувати та інтерналізувати віріони ВІЛ, а також передавати мембрано-асоційований вірус CD4-лімфоцитам печінки, використовуючи ICAM-1/LFA-1-залежний механізм міжклітинної взаємодії [78].

Також, група авторів, які вивчають взаємодію ВІЛ з компонентами печінки помітили, що апоптотичні тільця гепатоцитів з видаленими поверхневими структурами все ще можуть інфікувати сусідні CD4-клітини, що вказує на те, що ВІЛ не завжди прикріплюється тільки до мембрани гепатоцитів, але й проникає всередину клітини [143]. Такий міжклітинний обмін віріонами, в свою чергу, може сприяти поширенню вірусу по всій тканини печінки та в організмі в цілому. Крім того, ВІЛ-інфіковані гепатоцити можуть взаємодіяти з NK-клітинами, які широко представлені в печінці, та продуктивно інфікувати їх [47].

Резидентні макрофаги печінки (клітини Купфера) мають більш високий рівень ВІЛ, ніж гепатоцити [140]. Jiang T.J. та співавт. (2005) виявили внутрішньоклітинну експресію антигену p24 в клітинах Купфера, синусоїдальних ендотеліальних клітинах і гепатоцитах [118], а Lang Z.W. та співавт. (2005) продемонстрували наявність ВІЛ в клітинах Купфера та печінково-асоційованих лімфоцитах шляхом імуногістохімічного фарбування на протеїни ВІЛ [29].

Клітини Купфера розташовуються в основному перипортально, що дозволяє їм фагоцитувати та усувати патогенні мікроорганізми, що потрапляють в печінку через портальний кровотік [27].

При ВІЛ-інфекції в печінці різко знижується кількість клітин Купфера, що значно знижує здатність печінки виводити продукти мікробної транслокації з портального кровотоку [133].

На сьогоднішній день відомо, що клітини Купфера грають ключову роль в індукції апоптозу гепатоцитів і розвитку жирового гепатозу [37, 64]. Подальший фагоцитоз апоптотичних гепатоцитів, сам по собі, є активатором для клітин Купфера, які у відповідь починають продукувати прозапальні цитокіни, тим самим підтримуючи хронічне запалення печінки [93, 207]. Також, недавні дослідження показали, що ВІМ- та ВІЛ-інфіковані макрофаги/моноцити секретують підвищену кількість трансформуючого фактору росту-бета (TGF-

β), який, в свою чергу, активує зірчасті клітини з подальшим розвитком фіброзу печінки [146, 231].

Зірчасті клітини печінки (клітини Іто) експресують таргетний рецептор CXCR4, тому після проникнення ВІЛ всередину клітин, вони стають місцем реплікації вірусу. При цьому, була виявлена пряма кореляція між кількістю віріонів ВІЛ в зірчастих клітинах і ступенем тяжкості ушкодження печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [73, 111].

ВІЛ безпосередньо взаємодіє із зірчастими клітинами печінки через рецептор gp120, тим самим активуючи метаболічні процеси, які призводять до появи вільних радикалів і підвищення продукції прозапальних і профібротичних цитокінів [174].

Після активації зірчастих клітин, вони починають проявляти властивості антигенпрезентуючих клітин і стимулюють проліферацію Т-лімфоцитів [125, 109].

Дослідження, проведені в двох різних лабораторіях показали, що як і дендритні клітини, ВІЛ-інфіковані зірчасті клітини можуть служити резервуаром і передавати вірус CD4-лімфоцитам [189, 111]. Результати конфокальної мікроскопії печінки ВІЛ-інфікованих пацієнтів показали, що зірчасті клітини локалізуються під фенестрованим ендотелієм синусоїдних капілярів печінки та безпосередньо взаємодіють із Т-лімфоцитами [147, 156]. Також, ВІЛ-інфіковані зірчасті клітини можуть інфікувати сусідні гепатоцити, тим самим ініціюючи їхнє пошкодження та апоптоз [95].

Взаємозв'язок ВІЛ-інфекції та розвитку фіброзу печінки був описаний багатьма авторами, які вказували на те, що ВІЛ може безпосередньо активувати фіброгенез [222, 170].

Масштабне клінічне дослідження в Північній Америці показало (2011), що рівень РНК ВІЛ в плазмі крові асоціюється з підвищенням рівня індексу фіброзу FIB-4, навіть при відсутності ко-інфекції (гепатити В і С), застосування АРТ та вживання алкоголю [100]. Також, проведена цілою низкою авторів транзитрна еластографія печінки показала, що ступінь

тяжкості ушкодження печінки при моноінфекції ВІЛ безпосередньо корелює з високими рівнями РНК ВІЛ в плазмі крові [212, 30, 180, 246].

Про зв'язок ВІЛ-інфекції з фіброзом печінки також повідомили в ретроспективному аналізі випадків ВІЛ-моно-інфікованих пацієнтів з підвищеним рівнем АЛТ і кількістю CD₄-лімфоцитів менше 200 клітин/мл [237], а в іншому перехресному дослідженні кількість CD₄-клітин менше 200 клітин/мл вже розглядали як достовірний предиктор підвищеної щільності печінки [196].

Фіброз печінки – це ініційований пошкодженням печінки динамічний процес, який призводить до підвищеного відкладення протеїнів позаклітинного матриксу в просторах Діссе, між гепатоцитами та в синусоїдах печінки [136, 92]. Підвищене накопичення протеїнів позаклітинного матриксу та їхнє знижене видалення матриксними металопротеїназами призводить до поступового заміщення паренхіми печінки сполучною тканиною, що, в свою чергу, призводить до розвитку фіброзу та його ускладнень [74].

Активація зірчастих клітин печінки є ключовим моментом в процесі запуску фіброгенеза. Зірчасті клітини можуть бути активовані клітинними компонентами, що вивільняються з пошкоджених гепатоцитів; підвищеним накопиченням ліпідів; секрецією активних форм кисню, які продукують макрофаги; впливом різних цитокінів, які продукують макрофаги, лімфоцити та ендотеліальні клітини (ФНП- α , PDGF, IL-1 β , остеопонтин, EGF, TGF- β) [116, 81, 97].

При пошкодженні печінки будь-якого генезу, зірчасті клітини швидко активуються та трансдиференціюються в проліферативні, скоротливі та фіброгенні міофібробластоподібні клітини. Цей процес називається ініціацією та включає в себе: втрату ліпідних крапель, які містять ретиноїди; підвищену експресію рецептора, що активує проліферацію пероксисом- γ (PPAR γ) та LIM-гомодімерного протеїну (Lhx2); підвищену експресію рецепторів тромбоцитарного фактору росту (PDGF), Krüppel-подібного фактору 6 (KLF6) і α -гладком'язового актину (SMA) [202].

Активовані зірчасті клітини здатні проліферувати, мігрувати, запускати процес фіброгенеза і, якщо патогенний стимул зберігається, утримувати самих себе в перманентно активованому стані. PDGF є потужним медіатором хемотаксису та проліферації зірчастих клітин. Він стимулює Na^+/H^+ антипортну активність і активує cFos, AP-1 та STAT-1 за допомогою передачі сигналів ERK1/2-MAPK та P13K-PKB/Akt, які є критичними для запуску проліферації/міграції зірчастих клітин [81].

Активовані зірчасті клітини продукують і депонують в екстрацелюлярному матриксі (ЕКМ) велику кількість колагенів I, III, IV типів та фібронектину, і цей процес посилюється при наявності дисбалансу матриксних металопротеїназ, що продукують макрофаги, і тканинного інгібітора металопротеїназ (TIMP), який продукують самі зірчасті клітини [46, 166].

По мірі прогресування ВІЛ-інфекції, у пацієнтів розвивається жировий гепатоз і стеатогепатит (лобулярне запалення печінки з підвищенням рівнів АЛТ і АСТ) [140]. Оскільки підвищене накопичення ліпідів в печінці призводить до активації зірчастих клітин, ризик розвитку фіброзу печінки на тлі вже наявного жирового гепатозу та стеатогепатиту підвищується багаторазово [55].

Нещодавно проведене масштабне дослідження печінки дорослих ВІЛ-інфікованих пацієнтів до початку проведення АРТ показало, що 66% пацієнтів мають жировий гепатоз різного ступеня вираженості [72].

Деякі автори описали наявність у ВІЛ-інфікованих пацієнтів ВІЛ-асоційованого синдрому ліподистрофії (ВАСЛ), який проявлявся підвищеним відкладенням жирних кислот в гепатоцитах за рахунок підвищення рівня адипонектину [185]. Більш того, ВАСЛ може призводити до інсулінорезистентності з подальшим підвищенням рівня глюкози в крові. Високі рівні інсуліну та глюкози стимулюють проліферацію зірчастих клітин і підвищують рівень експресії фактору росту сполучної тканини (CTGF), який сприяє розвитку фіброзу печінки [184].

Незважаючи на те, що ВІЛ не реплікується в гепатоцитах, ко-рецептори ВІЛ CXCR4 і CCR5, які експресуються на поверхні гепатоцитів, а також сам вірусний протеїн gp120 можуть управляти клітинними сигналами гепатоцитів [167, 161]. В гепатоцитах при активації CXCR4 і CCR5 рецепторів підвищується експресія про-колагену альфа-1 (компоненту колагену I типу, який виявляється у позаклітинному матриксі при прогресуючому фіброзі) [142].

На відміну від гепатоцитів, ВІЛ безпосередньо інфікує зірчасті клітини печінки, що підвищує експресію останніми колагену I типу та секрецію прозапального моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (MCP-1) [103, 111]. Вірусний протеїн gp120 також активує тканинний інгібітор металопротеїнази (TIMP). Обидва протеїни (MCP-1 і TIMP) відіграють важливу роль в процесі хемотаксису лейкоцитів, тим самим сприяючи запаленню печінки та активації фіброгенеза [85].

Також, ВІЛ підвищує чутливість гепатоцитів до ФНП-асоційованого рецептора ліганду TRAIL, який індукує апоптоз і призводить до загибелі гепатоцитів з подальшим фіброзом печінки [96, 244].

ВІЛ також інфікує клітини Купфера, які запускають апоптоз гепатоцитів і індукують розвиток жирового гепатозу печінки. Більш того, ВІЛ-інфіковані макрофаги/моноцити секретують високий рівень TGF- β , який активує зірчасті клітини, тим самим стимулюючи розвиток фіброзу печінки [231].

Багато авторів відзначили цікавий факт, що так само як і вірусний гепатит С, ВІЛ-інфекція призводить до зниження рівня IL-17-CD4-T-лімфоцитів-продуцентів, субпопуляції CD4-лімфоцитів, які безпосередньо беруть участь у фіброгенезі печінки та модулюють роботу зірчастих клітин [123, 200].

Передбачається, що ВІЛ-інфіковані Т-лімфоцити також можуть відігравати певну роль у розвитку фіброзу печінки. Було показано, що у пацієнтів з ВІЛ/Гепатит С ко-інфекцією в печінці було виявлено наявність як гепатит С-, так і ВІЛ-інфікованих Т-лімфоцитів. При цьому, ВІЛ-інфіковані Т-

лімфоцити були більш функціонально активні, ніж гепатит С-інфіковані Т-лімфоцити, що дозволило припустити їхню більш активну участь у активації зірчастих клітин печінки та промоції фіброзу печінки [106].

В останнє десятиріччя стає все більш очевидним, що мікробна транслокація є важливою детермінантою клінічних проявів і прогресування ВІЛ-інфекції [209]. Пошкодження слизової оболонки кишки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів призводить до руйнування епітеліального бар'єру, тим самим сприяючи витоку мікробних продуктів з шлунково-кишкового тракту з наступною бактеріальною транслокацією в портальний та системний кровотік [171]. Вважається, що це є наслідком ВІЛ-індукованого виснаження CD4-Т-лімфоцитів в кишечнику та пригнічення фагоцитарної активності кишкових макрофагів, що призводить до загибелі ентероцитів і руйнування епітеліального бар'єру стінки кишки [164, 199].

Мікробна транслокація призводить до підвищення рівня циркулюючого мікробного ліпополісахариду, ліпополісахарид-зв'язуючого протеїну, моноцитів CD14 і різних медіаторів запалення [135].

Під час мікробної транслокації відбувається активація клітин Купфера за допомогою рецептора TLR-4, а також деяких інших рецепторів розпізнавання патогенів. Клітини Купфера індукують продукцію таких цитокінів, таких як ФНП, інтерлейкін-1 і інтерлейкін-6, які є прозапальними медіаторами та сприяють розвитку фіброзу печінки шляхом прямої активації зірчастих клітин [86, 211]. Крім того, ВІЛ сам по собі може безпосередньо інфікувати клітини Купфера та сприяти вивільненню профіброгенних медіаторів [80].

Одним з найбільш відомих профіброгенних медіаторів є TGF- β , який продукують клітини Купфера у відповідь на лігування рецептора TLR при контакті з мікробними компонентами [243].

Багато досліджень повідомляють про позитивну кореляцію між фіброзом печінки, рівнем TGF в плазмі крові та внутрішньо-печінковому рівні мРНК TGF- β [66, 192]. TGF- β безпосередньо активує зірчасті клітини печінки,

тим самим стимулюючи фіброгенез, але також він грає гомеостатичну роль, запобігаючи пошкодженню гепатоцитів шляхом пригнічення активності NK і Т-лімфоцитів [245].

Висновок. Як видно з проаналізованих даних літератури, ВІЛ-інфекції присвоєно статус пандемії, а кількість ВІЛ-інфікованих пацієнтів неухильно зростає з року в рік, особливо в країнах з низьким соціально-економічним рівнем.

ВІЛ вражає всі верстви населення, людей будь-якої статі і 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. Також, немає інформації щодо прогностичних даних і, відповідно, не розроблені критерії прогнозу для дітей з ВІЛ-індукованою патологією гепатобіліарної системи.

Таким чином, обрана тема є актуальною за багатьма критеріями: загальносвітова зацікавленість вивчити всі аспекти ВІЛ-інфекції; істотний недолік 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.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика спостережень

Дане дослідження ґрунтується на вивченні 89 випадків автопсій мертвонароджених дітей з терміном гестації 37-40 тижнів та дітей віком до 1 року, які народилися від ВІЛ-моно-інфікованих матерів, та автопсій новонароджених дітей з терміном гестації 37-40 тижнів, які народилися від здорових матерів. Вік здорових матерів в середньому склав 29.0 ± 3.9 років (25.0-33.0).

Матеріал був зібраний за період з 1998 по 2018 р. в Харківській обласній дитячій інфекційній клінічній лікарні, в Одеському та Дніпропетровському обласних патологоанатомічних бюро.

З історій хвороби та пологів проаналізовано клінічні дані ВІЛ-інфікованих матерів: вік, соціально-економічний статус, дата офіційної установки діагнозу ВІЛ, інші захворювання, отримане лікування, кількість попередніх вагітностей та їхній результат. Вік ВІЛ-інфікованих матерів в середньому склав 26.0 ± 4.1 років (22.0-30.0). Це були жінки низького соціально-економічного рівня, які не планували вагітність, ніколи не обстежувалися до і не відвідували жіночу консультацію під час вагітності, та які відмовилися взаємодіяти з лікувальними установами після пологів, включаючи подальшу взаємодію сімейних педіатрів з їхніми дітьми. Практично всі жінки дізналися про свій ВІЛ-позитивний статус або незадовго до пологів, або вже після них, і відмовилися отримувати антиретровірусну терапію. Одинадцять жінок самотійно народили дітей в домашніх умовах і дізналися про свій ВІЛ-позитивний статус тільки після того, як звернулися за медичною допомогою з приводу важких і загрозливих для життя своїх дітей опортуністичних інфекцій. Всі жінки, чий загиблі діти склали наші групи дослідження, мали офіційно підтверджену ВІЛ-моно-інфекцію без будь-яких

клінічних проявів СНІДу та без будь-яких інших ко-інфекцій. Всі жінки на момент вагітності та пологів не були ін'єкційними наркоманками, не приймали алкоголь в значних кількостях і мали постійне місце проживання.

З історій хвороби та пологів проаналізовано клінічні дані дітей від ВІЛ-інфікованих матерів: вага тіла, тривалість життя, дані лабораторних досліджень (загальний аналіз крові [еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити, CD₄- та CD₈-лімфоцити, ШОЕ]; печінкова метаболічна панель [АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, білірубін, альбумін]; вірусне навантаження РНК ВІЛ), наявність або відсутність опортуністичних інфекцій, причина смерті.

Оскільки новонароджені діти утримують материнські антитіла на протязі 18 місяців після народження, серологічні дослідження крові на наявність або відсутність антитіл до ВІЛ у таких дітей не проводилися. Проте, для визначення ВІЛ-статусу дітей застосовувався молекулярно-генетичний метод визначення вірусної РНК методом ПЛР через 6 тижнів після народження. Всі діти (за винятком мертвонароджених, яким визначення ВІЛ-статусу не проводилося) від ВІЛ-інфікованих матерів мали ознаки продуктивного інфікування ВІЛ та їм було офіційно привласнено ВІЛ-позитивний статус.

Дослідження матеріалу автопсій проводилося відповідно до вимог «Інструкції про проведення розтинів» (Наказ МОЗ України № 6 від 17.01.1995); відповідно до вимог, норм та типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.; «Порядку вилучення біологічних об'єктів у померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню для наукових цілей» (2018).

Після отримання перших результатів дослідження було відзначено, що морфологічні зміни в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів мали істотні відмінності в залежності від їхнього віку. Тому, всі досліджувані випадки були розподілені на наступні групи (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл досліджуваного матеріалу на групи

Позначення групи	Найменування групи	Різновид автопсійного матеріалу	Кількість випадків
N0	Перша досліджувана група	Печінка мертвонароджених дітей від ВІЛ-інфікованих матерів	17
N6	Друга досліджувана група	Печінка дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, які померли у віці від 1 до 6 місяців	28
N12	Третя досліджувана група	Печінка дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, які померли у віці від 6 до 12 місяців	29
К	Група контролю	Печінка новонароджених дітей від здорових матерів, які загинули на 1 добу життя	15
Всього			89

Новонароджені групи контролю (група К) загинули від інтранатальної асфіксії або ішемічно-гіпоксичного ураження ЦНС за рахунок важкої черепно-мозкової травми або передчасного відшарування нормально розташованої плаценти в пологах; тривалість життя в усіх випадках дослідження не перевищувала 24 години. Причиною смерті мертвонароджених групи N0 було передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у пологах. Діти груп N6 та N12 загинули від опортуністичних інфекцій (пневмоцистна пневмонія, аспергильоз легень) за рахунок гострої легенево-серцевої недостатності.

2.2. Методи дослідження

При макроскопічному дослідженні печінки визначалися її зовнішній вигляд, вага та коефіцієнт «маса печінки/маса плода».

Для мікроскопічного дослідження з тканини печінки (89 випадків дослідження) вирізалися шматочки з трьох зон (267 шматочків печінки загалом). Шматочки фіксувалися в 10% розчині нейтрального формаліну, а потім матеріал підлягав стандартній проводці через спирти зростаючої концентрації, рідину Никифорова (96% спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ, після чого заливався парафіном. З приготованих у такий спосіб блоків робили серійні зрізи завтовшки 3-5 мкм на мікротомі Microm HM-340. Отримані серійні зрізи забарвлювалися гематоксиліном і еозином, за методом ван Гізона, та за методом Маллорі. Мікроскопічні препарати вивчалися за допомогою оптичного мікроскопа BX43 (Olympus Corporation, Токіо, Японія).

Кожен досліджуваний випадок підлягав оглядовій мікроскопії, під час якої оцінювався загальний характер будови печінки, особливості стромального, паренхіматозного, судинного та жовчовивідного компонентів, наявність або відсутність вогнищ кровотворення, наявність або відсутність вторинних змін (крововиливів, некрозів, запалення).

Регенераторну активність печінки оцінювали за кількістю одно- та двоядерних гепатоцитів, які обчислювали за допомогою мікроскопічної морфометричної сітки Автандилова, яка складалася з 100 рівновіддалених крапок і вставлялася в окуляр мікроскопу при збільшенні мікроскопа $\times 200$. Підраховувалася кількість крапок, які припали на одно- та двоядерні гепатоцити. У кожному препараті було вивчено по 10 випадково обраних полів зору, а потім отримані дані обчислювалися та були представлені у вигляді відсотків [36]. Також, з отриманих даних обчислювався коефіцієнт двоядерні/одноядерні гепатоцити (ДОГК) за формулою:

$$\text{ДОГК} = \frac{\text{Кількість двоядерних гепатоцитів (\%)}}{\text{Кількість одноядерних гепатоцитів (\%)}}$$

Для морфометричної оцінки стану стромального, паренхіматозного, судинного та жовчовивідного компонентів печінки також використовували мікроскопічну морфометричну сітку Автандилова, яка складалася з 100 рівновіддалених крапок і вставлялася в окуляр мікроскопу при збільшенні мікроскопа $\times 200$. Підраховувалася кількість крапок, які припали на стромальний (портальні тракти, септи), паренхіматозний (гепатоцити), судинний (портальні судини, центральні вени, синусоїди) та жовчовивідний (жовчні капіляри) компоненти печінки. У кожному препараті було вивчено по 10 випадково обраних полів зору, а потім отримані дані обчислювалися та були представлені у вигляді відсотків. Також, з отриманих даних обчислювався стромально-паренхіматозний індекс (СПІ) за формулою:

$$\text{СПІ} = \frac{\text{Показник строми (\%)}}{\text{Показник паренхіми (\%)}}$$

Імуногістохімічні особливості компонентів печінки вивчали за допомогою непрямого імунопероксидазного методу на парафінових зрізах завтовшки 3-5 мкм. У всіх випадках і в кожному препараті було вивчено по 10 випадково обраних полів зору, а позитивні сигнали (позитивна експресія у вигляді коричневого забарвлення) були виміряні за допомогою мікроскопічної морфометричної сітки Автандилова, яка складалася з 100 рівновіддалених крапок і вставлялася в окуляр мікроскопу при збільшенні мікроскопа $\times 200$. Підраховувалася кількість крапок, які припали на позитивний сигнал, а потім отримані дані обчислювалися та були представлені у вигляді відсотків. Препарати вивчалися за допомогою оптичного мікроскопа BX43 (Olympus Corporation, Токіо, Японія), а експресію аналізували за допомогою системи кількісного аналізу зображень (Image-Pro Plus 6.0; Media Cybernetics Inc., Rockville, MD, США).

Для оцінки рівня експресії клітин Купфера використовували антитіла проти макрофагів людини CD₆₈ (1:100, DAKO Biotechnology Co., Ltd, Данія). Блоки нагрівали протягом 60 хвилин при температурі 60 °С, депарафінізували ксилолом і промивали у спиртах з пониженням їхньої концентрації. Після вилучення антигену за допомогою тепла (у мікрохвильовій печі в цитратному буфері протягом 20 хвилин), трипсина (0.1% розчин трипсину в сольовому буфері з фосфатом протягом 30 хвилин при температурі 37 °С) та протеїнази К (10 мкг/мл протеїнази К в Tris-HCl [pH 7.5] протягом 15 хвилин), зрізи тканин обробляли в 3% розчині H₂O₂ у сольовому буфері з фосфатом для блокування ендогенної пероксидази та у 5% розчині знежиреного молока в сольовому буфері з фосфатом для блокування неспецифічних реакцій. Зрізи інкубували з первинними антитілами протягом ночі при температурі 4 °С з подальшою обробкою вторинними антитілами. Нарешті, зрізи фарбували з використанням діамінобензидина з подальшим контрастуванням гематоксиліном.

Для оцінки рівня експресії зірчастих клітин печінки використовували анти- α -SMA антитіла (1:100, DAKO Biotechnology Co., Ltd, Данія). Блоки нагрівали протягом 60 хвилин при температурі 60 °С, депарафінізували ксилолом і промивали у спиртах з пониженням їхньої концентрації. Експозицію антигенних ділянок проводили шляхом інкубації в розчині цитратного буфера з рН 6 у мікрохвильовій печі (3 цикли тривалістю по 5 хвилин кожний). Для блокування активності ендогенної пероксидази використовували 0.3% розчин H₂O₂ в метанолі, а потім використовували звичайну сироватку для блокування неспецифічних антигенів. Зрізи інкубували з первинними антитілами, розведеними за рекомендацією виробника (1:100), протягом ночі при температурі 4 °С. Нарешті, зрізи фарбували з використанням діамінобензидина з подальшим контрастуванням гематоксиліном.

Для оцінки рівня експресії печінково-асоційованих Т-лімфоцитів CD₄ та CD₈ використовували відповідні моноклональні антитіла (CD₄ клон OPD4

M834 та CD₈ клон OPD8 M7103, DAKO Biotechnology Co., Ltd, Данія). Блоки нагрівали протягом 60 хвилин при температурі 60 °С, депарафінізували ксилолом і промивали у спиртах з пониженням їхньої концентрації. Після цього використовували 3% розчин H₂O₂ для блокування ендогенної пероксидази. Інкубування з первинними антитілами до CD₄ і CD₈ (розведення 1:1000 та 1:50 відповідно) проводили протягом ночі, а потім додавали біотинізовані анти-мишачі антитіла протягом 15 хвилин при температурі 37 °С. Потім, додавали мічений пероксидазою стрептавідин-біотиновий комплекс протягом 15 хвилин при температурі 37 °С. Нарешті, зрізи фарбували з використанням діамінобензидина з подальшим контрастуванням гематоксиліном.

Для оцінки рівня експресії дендритних клітин використовували моноклональне антитіло проти CD1a (GM357104, клон 010, DAKO Biotechnology Co., Ltd, Данія). Блоки нагрівали протягом 60 хвилин при температурі 60 °С, депарафінізували ксилолом і промивали у спиртах з пониженням їхньої концентрації. Антигени отримували за допомогою цитратного буфера (pH 6.0) у мікрохвильовій печі протягом 5 хвилин. Після цього використовували 3% розчин H₂O₂ для блокування ендогенної пероксидази. Інкубування з первинними антитілами до CD1a (розведення 1:100) проводили протягом ночі, а потім додавали біотинізовані анти-мишачі антитіла протягом 15 хвилин при температурі 37 °С. Потім, додавали мічений пероксидазою стрептавідин-біотиновий комплекс протягом 15 хвилин при температурі 37 °С. Нарешті, зрізи фарбували з використанням діамінобензидина з подальшим контрастуванням гематоксиліном.

Для оцінки рівня експресії фібронектину використовували антитіла проти фібронектину (поліклональні миші; 1:100; sc-8422; Santa Cruz Biotechnology, Inc.). Блоки нагрівали протягом 60 хвилин при температурі 60 °С, депарафінізували ксилолом і промивали у спиртах з пониженням їхньої концентрації. Антигени отримували за допомогою цитратного буфера (pH 6.0) у мікрохвильовій печі протягом 5 хвилин. Після обробки 1.5% розчином H₂O₂

при температурі 37 °C протягом 30 хвилин для блокування ендогенної активності пероксидази, препарати інкубували з первинними антитілами протягом ночі при температурі 4 °C, а потім інкубували із вторинними антитілами (PV-9002; OriGene Technologies, Inc., Пекін, Китай) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Нарешті, зрізи фарбували з використанням діамінобензидина з подальшим контрастуванням гематоксиліном.

Для оцінки рівня експресії колагенів I та III типів використовували антитіла проти колагенів I та III типів (поліклональні кролі; 1:600; Abcam, Cambridge, Великобританія). Блоки нагрівали протягом 60 хвилин при температурі 60 °C, депарафінізували ксилолом і промивали у спиртах з пониженням їхньої концентрації. Препарати спочатку попередньо інкубували у 3% розчині H_2O_2 протягом 10 хвилин при кімнатній температурі для блокування ендогенної активності пероксидази, а потім проводили витяг антигену за допомогою цитратного буфера (pH 6.0) у мікрохвильовій печі при температурі 95-98 °C протягом 12 хвилин, з подальшим інкубуванням протягом 5 хвилин при кімнатній температурі для блокування неспецифічного фонового фарбування. Потім, проводили інкубацію при кімнатній температурі протягом 30 хвилин з первинним кролячими поліклональними антитілами проти колагенів I та III типів. Отримані препарати промивали чотири рази буфером, обробляли стрептавідином, пероксидазою та хромогеном DAB. Нарешті, зрізи фарбували з використанням діамінобензидина з подальшим контрастуванням гематоксиліном.

Для оцінки рівня експресії колагену IV типу використовували антитіла проти колагену IV типу (поліклональні миші; 1:100; Leica Biosystems, Newcastle, UK:PHM-12, Великобританія). Блоки нагрівали протягом 60 хвилин при температурі 60 °C, депарафінізували ксилолом і промивали у спиртах з пониженням їхньої концентрації. Антигени отримували за допомогою цитратного буфера (pH 6.0) у мікрохвильовій печі протягом 5 хвилин, а потім охолоджували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Після обробки 3% розчином H_2O_2 при температурі 37 °C протягом 30 хвилин для блокування

ендогенної активності пероксидази, зрізи інкубували з первинними антитілами протягом ночі при температурі 4 °С, а потім інкубували із вторинними антитілами (K-ASSAY Collagen Type IV Staining Kit, Kamiya Biomedical Company, США) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Нарешті, зрізи фарбували з використанням діамінобензидина з подальшим контрастуванням гематоксиліном.

Для оцінки наявності на рівня фіброзу печінки був проведений неінвазивний аналіз двох біомаркерів фіброзу печінки в крові APRI та FIB-4. Показники біомаркерів фіброзу обчислювалися згідно офіційно опублікованим рекомендаціям [188, 195, 225, 249] за наступними формулами:

(2.1)

$$\text{APRI} = [\text{АСТ (од/л)} / \text{АСТ НЗН (од/л)} / \text{кількість тромбоцитів (10}^9\text{/л)}] \times 100,$$

де: АСТ – аспартатамінотрансфераза;

АСТ НЗН – аспартатамінотрансфераза, найвище значення норми (40 од/л).

(2.2)

$$\text{FIB-4} = [\text{вік (роки)} \times \text{АСТ (од/л)}] / [\text{кількість тромбоцитів (10}^9\text{/л)} \times \sqrt{\text{АЛТ (од/л)}}]$$

де: АЛТ – аланінаминотрансфераза;

АСТ – аспартатамінотрансфераза.

Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки тканини печінки поміщали в 2.5% забуферений розчин глютарового альдегіду на 5-6 годин для попередньої фіксації при температурі 4 °С. Після промивання в буферному розчині, матеріал переносили в 1% забуферений розчин чотириокису осмію на 3-4 години для остаточної фіксації при температурі 4 °С. Зневоднення проводили в спиртах зростаючої концентрації та ацетоні. Потім шматочки матеріалу просочували та заключали у блоки із суміші епоксидних смол (епон-аралдит). Полімеризацію блоків здійснювали в

термостаті при температурі 60 °С протягом 48 годин. З отриманих блоків виготовляли ультратонкі зрізи на мікротомі УМТП–3М, які потім монтували на електролітичні сіточки, після чого проводили контрастування цитратом свинцю та вивчали за допомогою електронного мікроскопу ЕМВ-100БР з поступовим прискоренням напруги до 75 кВ.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою стандартного пакета статистичних програм «STATISTICA 10.0» та «MS Excel». Для отриманих показників обчислювали середнє арифметичне (M) та стандартну помилку середнього (m). Для оцінки ступеня достовірності відмінностей між групами використовували U-критерій Манна-Уїтні [4].

РОЗДІЛ 3

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД ЗДОРОВИХ МАТЕРІВ

Дану досліджувану групу (група К) склали 15 випадків автопсій доношених новонароджених дітей від здорових матерів з фізіологічним перебігом вагітності.

Діти загинули від інтранатальної асфіксії або ішемічно-гіпоксичного ураження ЦНС за рахунок важкої черепно-мозкової травми або передчасного відшарування нормально розташованої плаценти в пологах; тривалість життя в усіх випадках дослідження не перевищувала 24 години.

Вік матерів в середньому складав 29 років (29.0 ± 3.9), а термін гестації на момент пологів у всіх випадках дослідження – 39 тижнів (39.0 ± 1.1).

Маса тіла дітей при народженні складала 3150 ± 129.9 г, маса печінки – 156.5 ± 28.6 г, а коефіцієнт маса печінки/маса тіла – 0.049 ± 0.01 .

Загальний аналіз крові новонароджених дітей показав наступні результати: еритроцити – $4.2 \pm 0.3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 145.2 ± 11.3 г/л, лейкоцити – $9.4 \pm 2.6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $267.3 \pm 22.6 \times 10^9/\text{л}$, лімфоцити – 39.8 ± 7.7 % (CD_4 – 21.5 ± 3.8 %, CD_8 – 18.3 ± 3.9 %, коефіцієнт CD_4/CD_8 – 1.17 ± 0.01), ШОЕ – 3.2 ± 0.7 мм/год.

Печінкова метаболічна панель крові новонароджених показала наступні результати: АЛТ – 12.6 ± 2.2 од/л, АСТ – 21.2 ± 2.7 од/л, ГГТ – 18.6 ± 2.3 од/л, ЛФ – 75.8 ± 7.6 од/л, білірубін (загальний) – 8.3 ± 1.2 мкмоль/л, альбумін – 41.4 ± 3.4 г/л.

При макроскопічному дослідженні печінка була еластична на дотик і мала тонку напівпрозору блискучу капсулу. На розрізі тканина печінки була червоно-коричневого кольору, однорідна, з правильно розвиненими та нерівномірно повнокровними печінковими венами.

Мікроскопічно в печінці простежувалися нормальна балочно-радіарна будова, нерівномірне повнокров'я синусоїдів і центральних вен, та нечисленні невеликі осередки екстрамедулярного кровотворення (рис. 3.1).

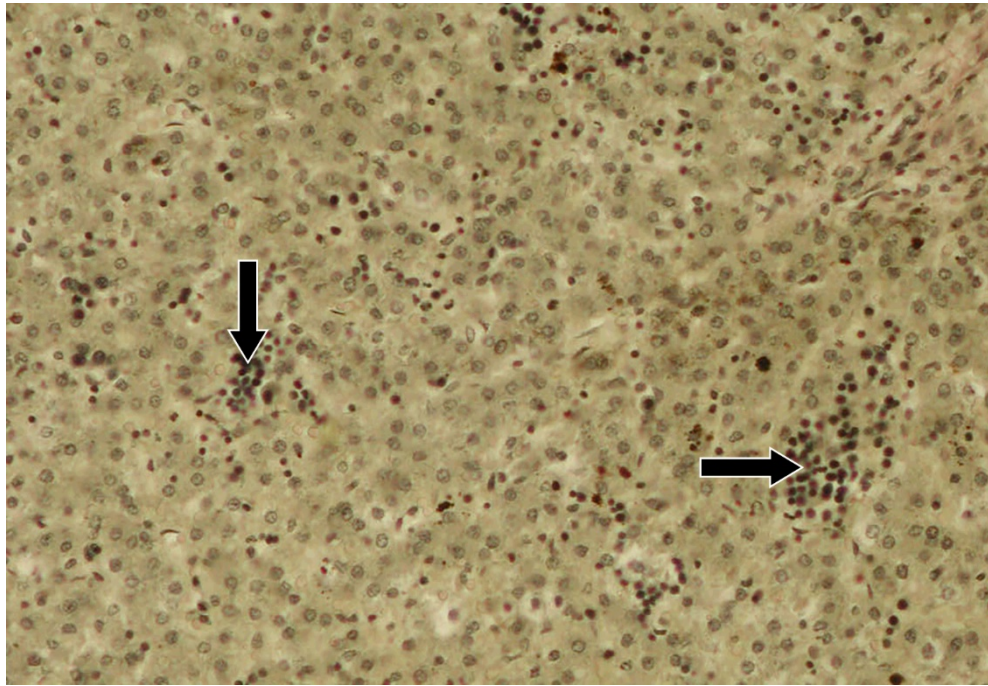


Рис. 3.1. Печінка дитини групи К. Нормальна гістоархітектоніка печінки, дрібні вогнища екстрамедулярного кровотворення (стрілки). Забарвлення за методом ван Гізона. $\times 200$.

Гепатоцити мали злегка зернисту еозинофільну цитоплазму та округле базофільне ядро (рис. 3.2).

Морфометричні показники гепатоцитів були наступними: однопідрні гепатоцити – 93.5 ± 7.1 %, двопідрні гепатоцити – 6.5 ± 1.2 %, ДОГК (двопідрні/однопідрні гепатоцити коефіцієнт) – 0.06 ± 0.01 , гепатоцити з жировими вакуолями – 0.5 ± 0.2 %.[21]

Строма порталних трактів була розвинена нормально та була представлена переважно колагеновими волокнами (рис. 3.3).

Стромально-паренхіматозні показники печінки були наступними: паренхіма – 74.2 ± 4.3 %, строма (включаючи судини та ЖП) – 25.8 ± 2.6 %, СПІ (стромально-паренхіматозний індекс) – 0.34 ± 0.01 .

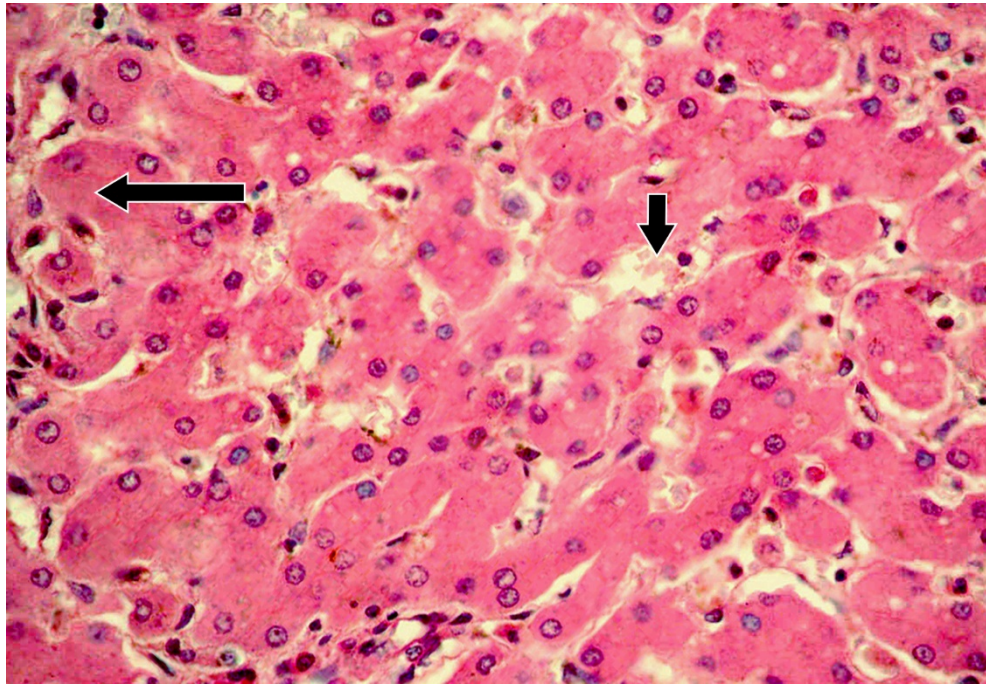


Рис. 3.2. Печінка дитини групи К. Нормальна гістоархітектоніка печінки, гепатоцити зі злегка зернистою еозинофільною цитоплазмою (довга стрілка), нерівномірне кровонаповнення синусоїдів (коротка стрілка). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

Морфометричні показники всіх компонентів печінки були наступними: гепатоцити – 74.2 ± 4.3 %, портальні тракти – 3.1 ± 0.6 %, центральні вени – 9.3 ± 1.4 %, синусоїди – 10.5 ± 1.3 %, жовчні протоки – 2.9 ± 0.2 %.

У просвітах синусоїдів печінки, в основному в перипортальних зонах, виявлялися нечисленні клітини Купфера (CD_{68}) округлої форми та з округлими ядрами (рис. 3.4).

Також, в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлялися нечисленні зірчасті клітини печінки (α -ГМА) витягнутої форми (рис. 3.5).

В портальних трактах виявлялися численні печінково-асоційовані лімфоцити CD_4 та CD_8 (рис. 3.6), а в просвітах синусоїдів – поодинокі дендритні клітини ($CD1a$) (рис. 3.7).

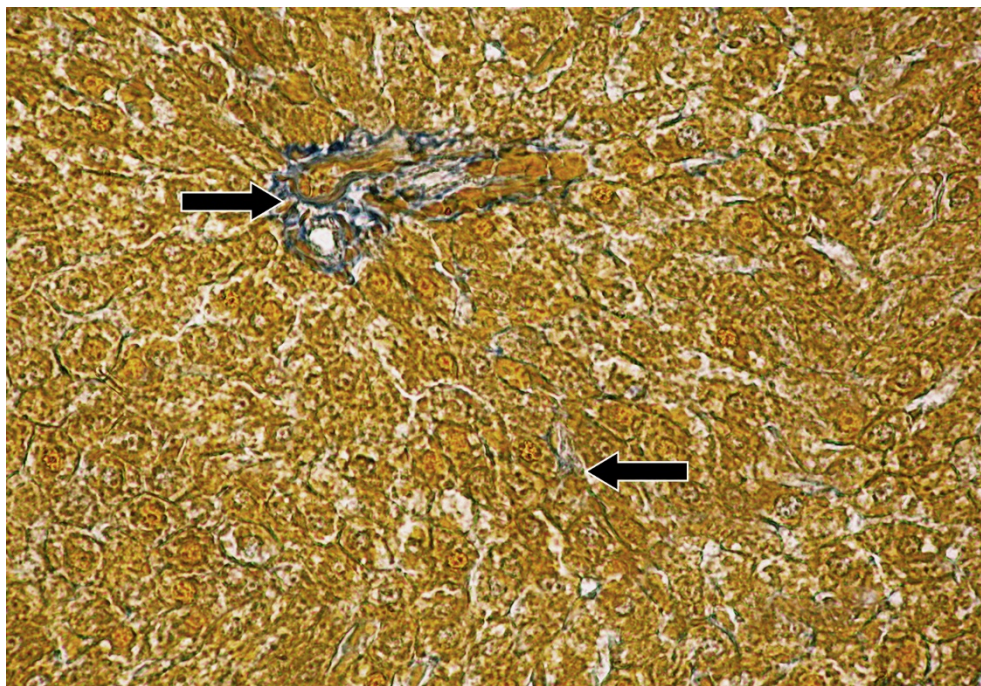


Рис. 3.3. Печінка дитини групи К. Нормальна гістоархітектоніка печінки, нормальний розвиток стромального компоненту (стрілки). Забарвлення за методом Маллорі. $\times 200$.

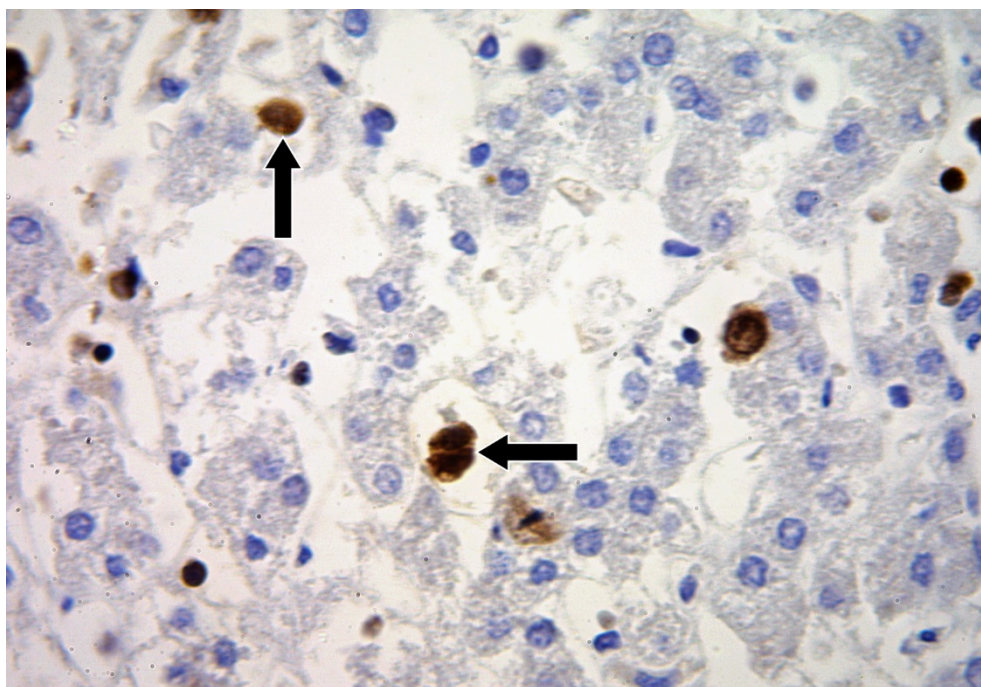


Рис. 3.4. Печінка дитини групи К. Клітини Купфера (CD₆₈) всередині синусоїдів (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

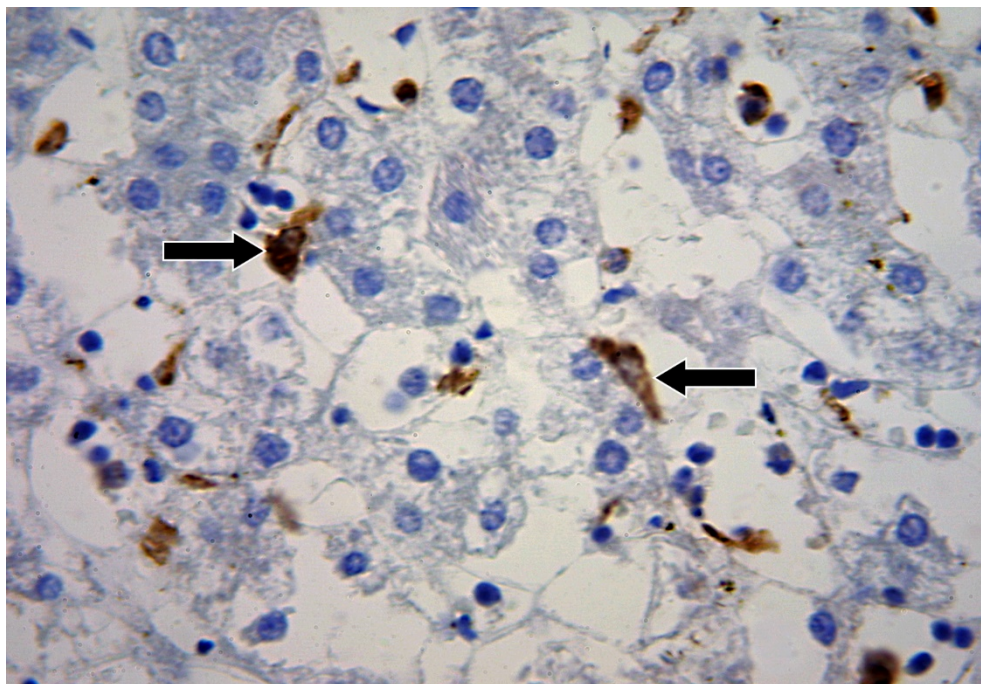


Рис. 3.5. Печінка дитини групи К. Зірчасті клітини печінки (α -ГМА) в просторах Діссе за ходом синусоїдів (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

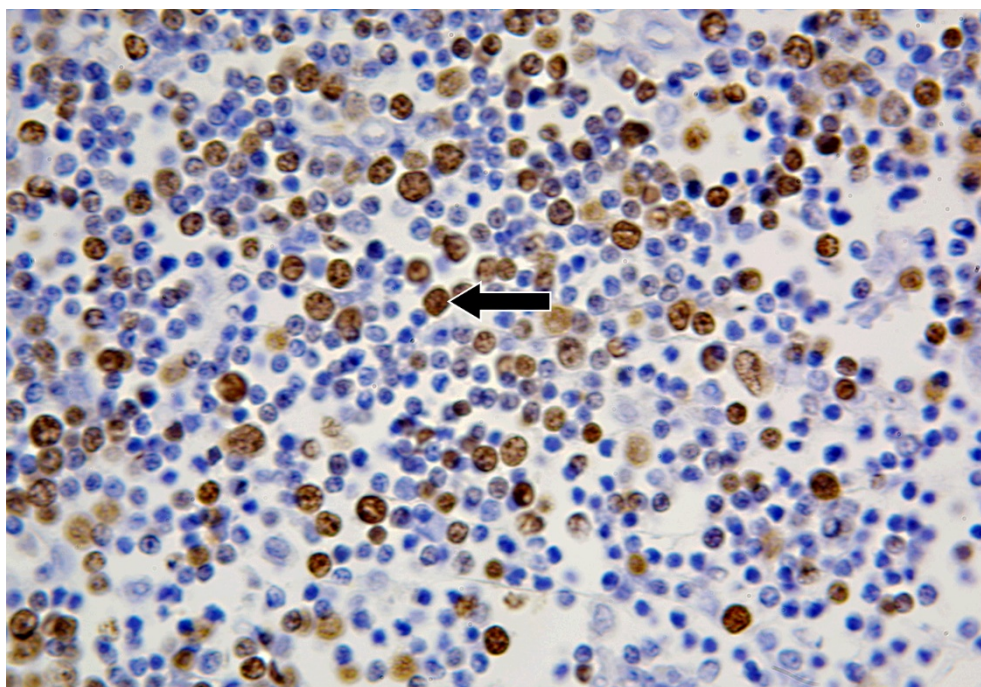


Рис. 3.6. Печінка дитини групи К. Печінково-асоційовані CD₄-лімфоцити в портальному тракті (стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

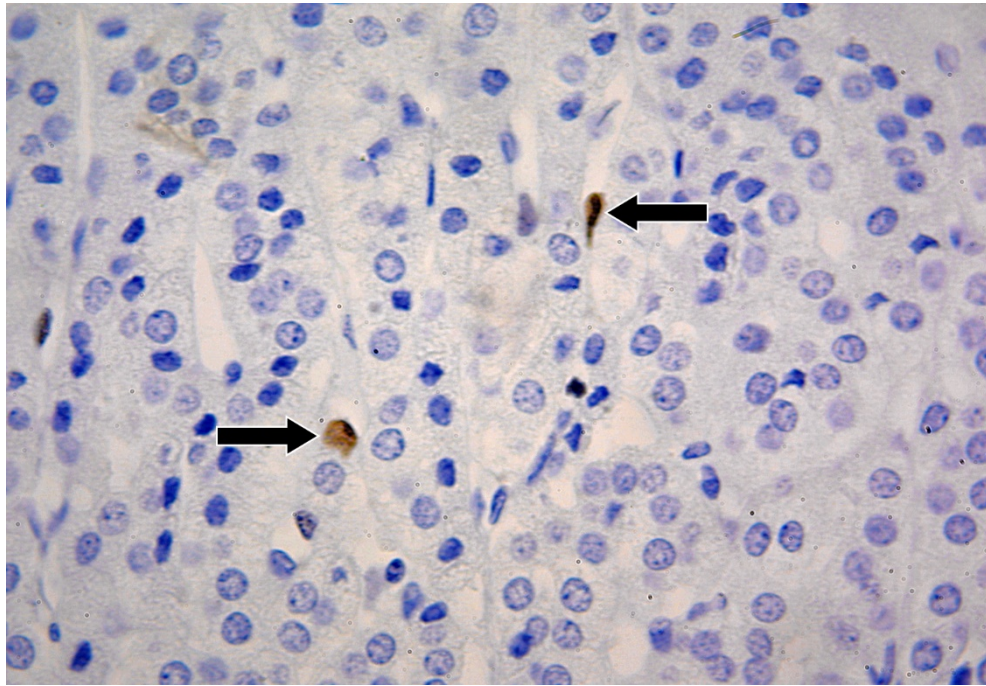


Рис. 3.7. Печінка дитини групи К. Поодинокі дендритні клітини (CD1a) в синусоїдах (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки були наступними: клітини Купфера (CD₆₈) – 21.2 ± 2.5 %, зірчасті клітини (α -ГМА) – 9.8 ± 1.2 %, ПАЛ (печінково-асоційовані лімфоцити) CD₄ та CD₈ – 43.3 ± 4.9 і 23.1 ± 2.7 % відповідно, дендритні клітини (CD1a) – 2.6 ± 0.3 %.

По всій паренхімі печінки в цитоплазмі гепатоцитів та в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлявся матриксний протеїн фібронектин у помірній кількості (рис. 3.8).

В стромі портальних трактів виявлявся колаген І типу з помірним рівнем експресії. Також, колаген І типу виявлявся в просторах Діссе за ходом синусоїдів у незначній кількості, що документувалося його слабкою експресією (рис. 3.9).

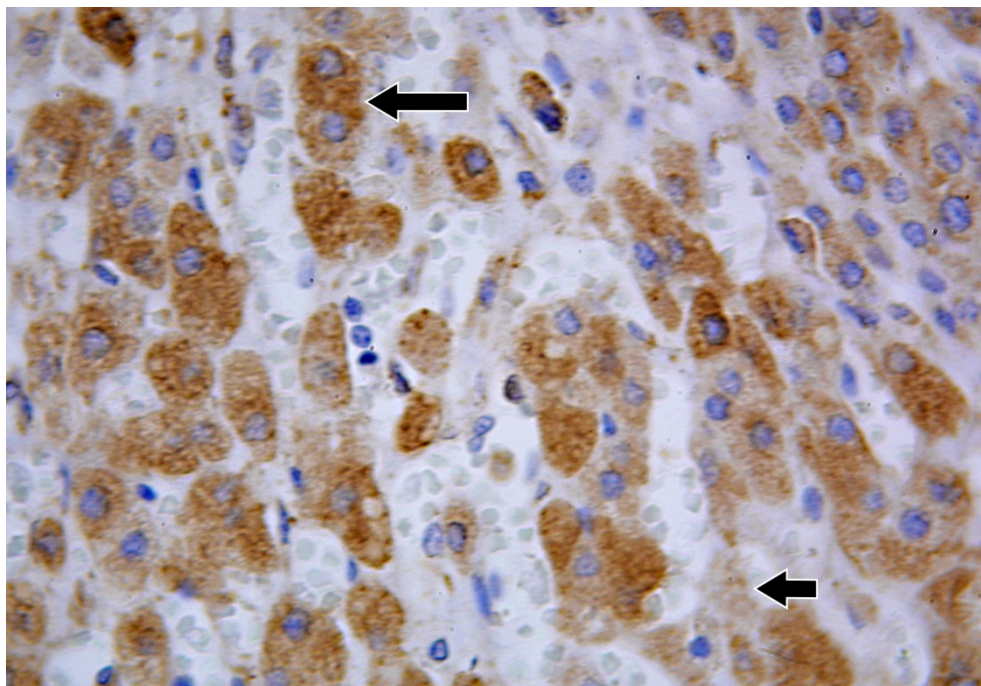


Рис. 3.8. Печінка дитини групи К. Матриксний протеїн фібронектин у цитоплазмі гепатоцитів (довга стрілка) та в просторах Діссе за ходом синусоїдів (коротка стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

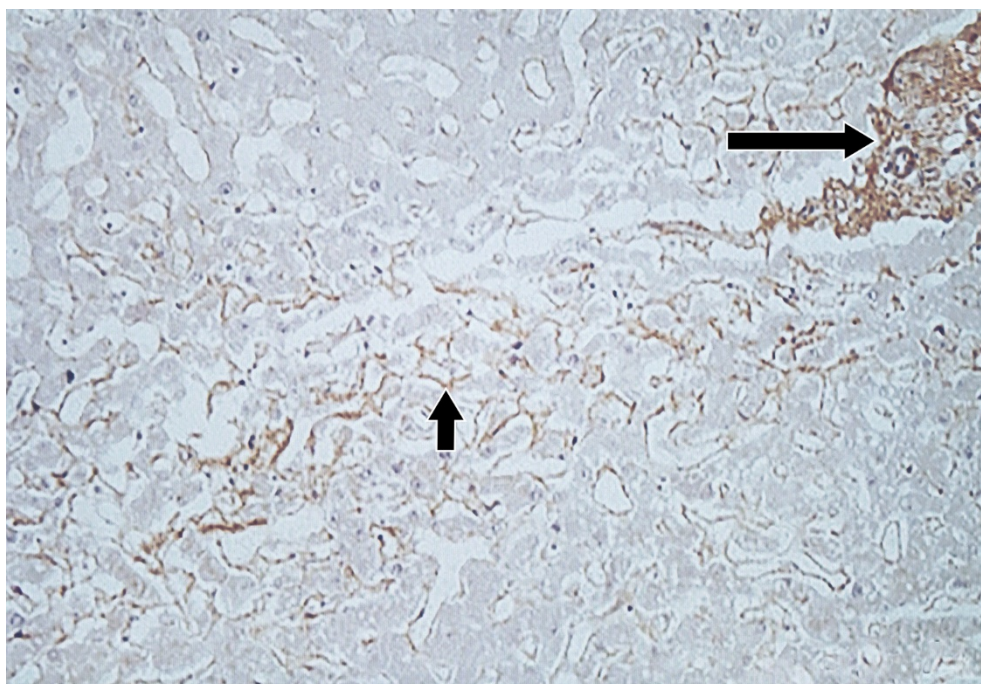


Рис. 3.9. Печінка дитини групи К. Експресія колагену I типу в стромі портальних трактів (довга стрілка) і в просторах Діссе за ходом синусоїдів (коротка стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 200$.

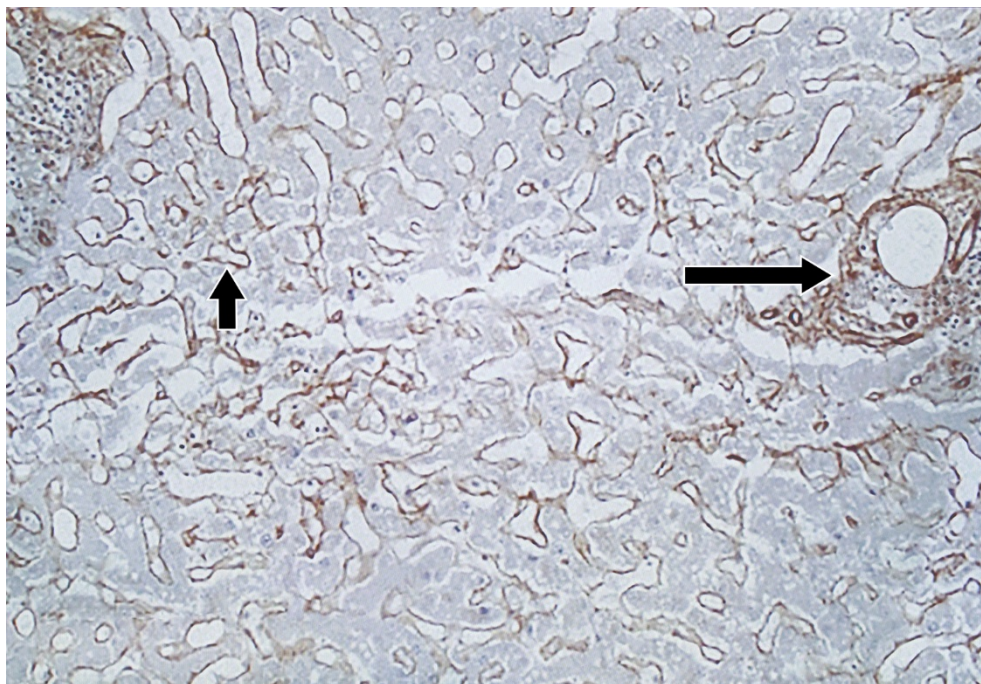


Рис. 3.10. Печінка дитини групи К. Експресія колагену III типу в стромі портальних трактів (довга стрілка) і в просторах Діссе за ходом синусоїдів (коротка стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 200$.

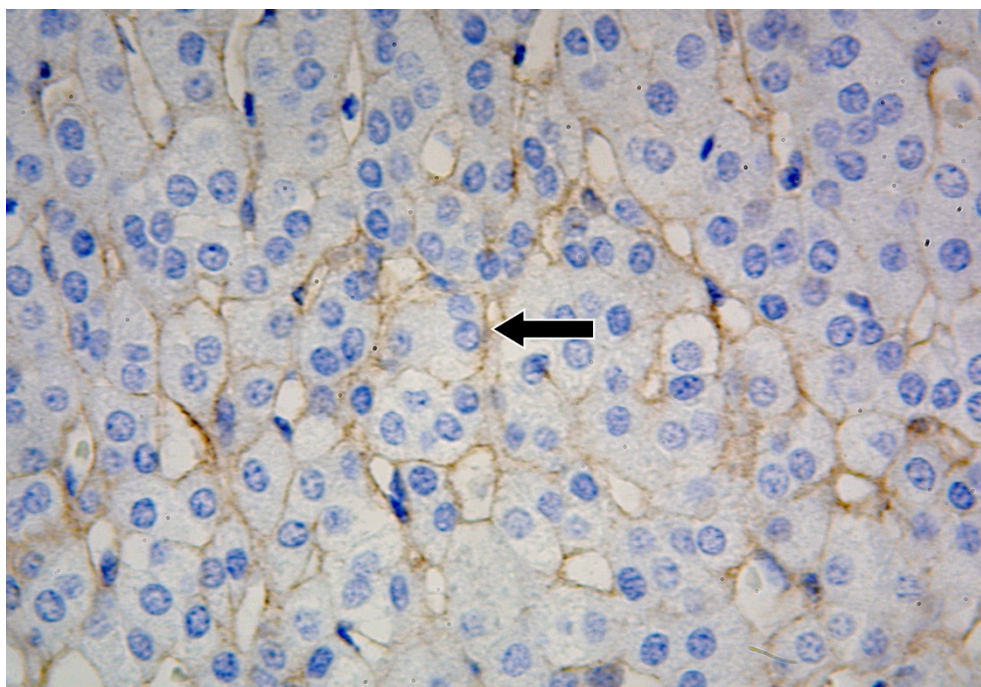


Рис. 3.11. Печінка дитини групи К. Експресія колагену IV типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів (стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

В стромі портальних трактів виявлявся колаген III типу з помірним рівнем експресії. Також, колаген III типу виявлявся в просторах Діссе за ходом синусоїдів в невеликій кількості, що документувалося його слабкою експресією (рис. 3.10).

У просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлялася помірна кількість колагену IV типу, який в нормі є основним компонентом базальних мембран (рис. 3.11).

Показники рівня експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки були наступними: фібронектин – 17.3 ± 2.5 %, колаген I типу – 9.7 ± 1.9 %, колаген III типу – 10.1 ± 0.9 %, колаген IV типу – 5.9 ± 0.2 %.

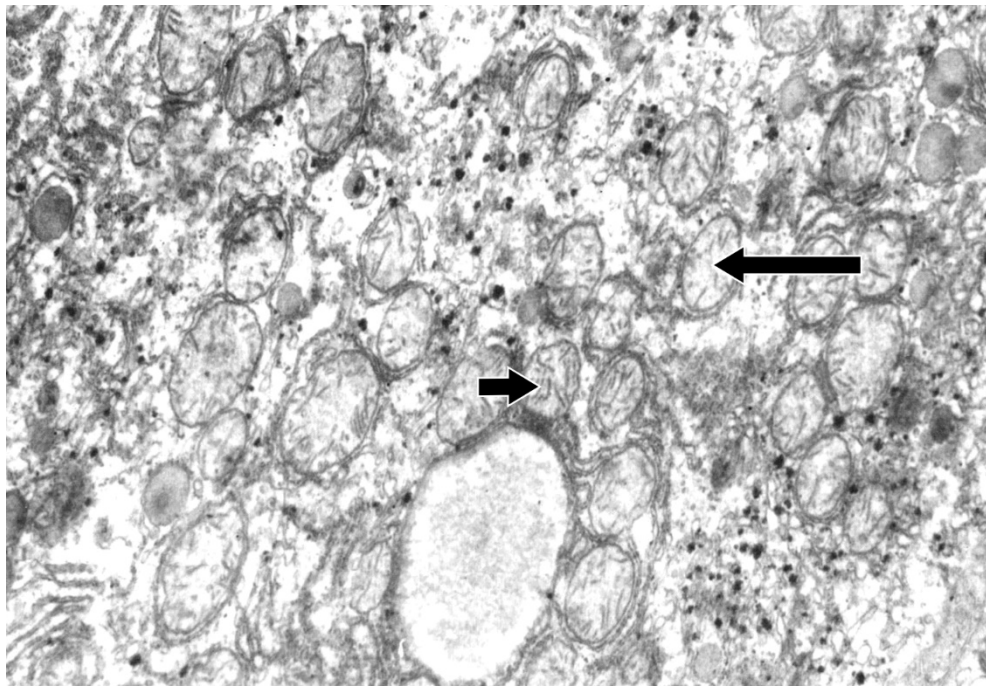


Рис. 3.12. Печінка дитини групи К. Ультраструктура гепатоцитів. Численні мітохондрії з гомогенним світлим матриксом (довга стрілка) та чіткими кристами (коротка стрілка). Контрастування цитратом свинцю та уранілацетатом. $\times 27000$

Біомаркери фіброзу печінки були наступними: APRI (індекс) – 0.19 ± 0.01 , а FIB-4 (індекс) – 0.022 ± 0.001 .

При електронно-мікроскопічному дослідженні гепатоцитів виявлялася звичайна ультраструктура органел. Мітохондрії були овальної форми з чіткими контурами їхніх мембран та гомогенним світлим матриксом без сторонніх включень. Кристи були чіткими, витягнутими, та орієнтованими до центрів мітохондрій (рис. 3.12).[218]

Висновок. Отримані клінічні, морфологічні та морфометричні дані нормальної печінки будуть використовуватися в якості групи контролю при вивченні патоморфологічних особливостей печінки новонароджених і дітей віком до 1 року, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів.

Основні положення цього розділу викладені у публікації автора та науковому форумі: [218, 21].

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ДОНОШЕНИХ МЕРТВОНАРОДЖЕНИХ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МАТЕРІВ

Дану досліджувану групу (група N0) склали 17 випадків автопсій доношених мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів.

Причиною смерті мертвонароджених було передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у пологах.

Вік матерів в середньому складав 26 років (26.0 ± 4.1), а термін гестації на момент пологів у всіх випадках дослідження – 39 тижнів (39.0 ± 1.1). У всіх матерів під час вагітності та на момент пологів ознак СНІДу виявлено не було.

Маса тіла дітей при народженні складала 2860 ± 143.5 г, маса печінки – 240.2 ± 33.1 г, а коефіцієнт маса печінки/маса тіла – 0.083 ± 0.01 .

Загальний аналіз крові мертвонароджених показав наступні результати: еритроцити – $3.5 \pm 0.2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 128.4 ± 11.1 г/л, лейкоцити – $9.0 \pm 3.1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $248.3 \pm 19.7 \times 10^9/\text{л}$, лімфоцити – 32.3 ± 4.7 % (CD_4 – 15.0 ± 2.2 %, CD_8 – 17.3 ± 2.5 %, коефіцієнт CD_4/CD_8 – 0.86 ± 0.01), ШОЕ – 41.4 ± 3.9 мм/год.

Печінкова метаболічна панель крові мертвонароджених показала наступні результати: АЛТ – 25.1 ± 2.2 од/л, АСТ – 33.1 ± 2.6 од/л, ГГТ – 23.4 ± 1.9 од/л, ЛФ – 98.8 ± 8.7 од/л, білірубін (загальний) – 10.7 ± 1.3 мкмоль/л, альбумін – 38.8 ± 2.1 г/л.

При макроскопічному дослідженні печінка була в'яла на дотик і мала тонку напівпрозору блискучу капсулу. На розрізі тканина печінки була червоно-коричневого кольору, однорідна, з правильно розвиненими та нерівномірно повнокровними печінковими венами.

Мікроскопічно в печінці простежувалася нечітка балочно-радіарна будова, повнокров'я та «звивистість» синусоїдів і центральних вен. Також, по всій паренхімі печінки виявлялися множинні осередки екстрамедулярного

кровотворення (рис. 4.1), а в синусоїдах виявлялися дрібновогнищеві лімфоїдні інфільтрати (рис. 4.2).

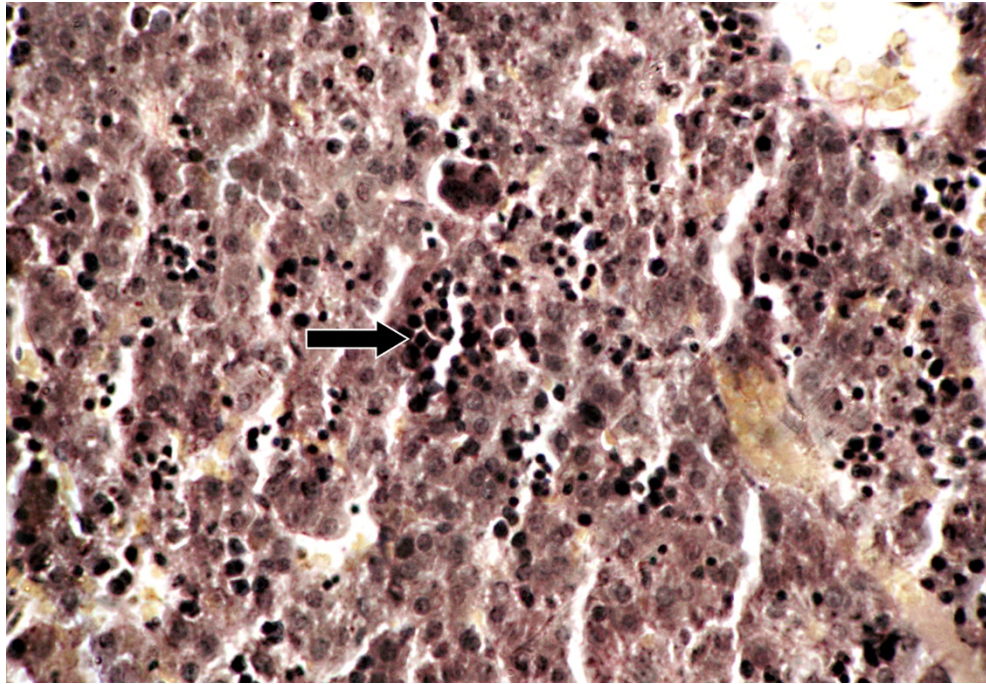


Рис. 4.1. Печінка дитини групи N0. Дискомплексція балок і множинні осередки екстрамедулярного кровотворення (стрілка). Забарвлення за методом ван Гізона. $\times 200$.

Гепатоцити мали пінисту еозинофільну цитоплазму та різко гіперхромні ядра; у всіх полях зору виявлялися множинні двоядерні форми гепатоцитів. Також, в перипортальних гепатоцитах виявляли дрібнокрапельні жирові вакуолі у вигляді оптичних пустот (рис. 4.2).

Морфометричні показники гепатоцитів були наступними: одноядерні гепатоцити – 80.2 ± 5.8 %, двоядерні гепатоцити – 19.8 ± 1.4 %, ДОГК (двоядерні/одноядерні гепатоцити коефіцієнт) – 0.24 ± 0.02 , гепатоцити з жировими вакуолями – 6.9 ± 1.3 %.

Строма портальних трактів була розвинена нормально та була представлена переважно колагеновими волокнами (рис. 4.3).

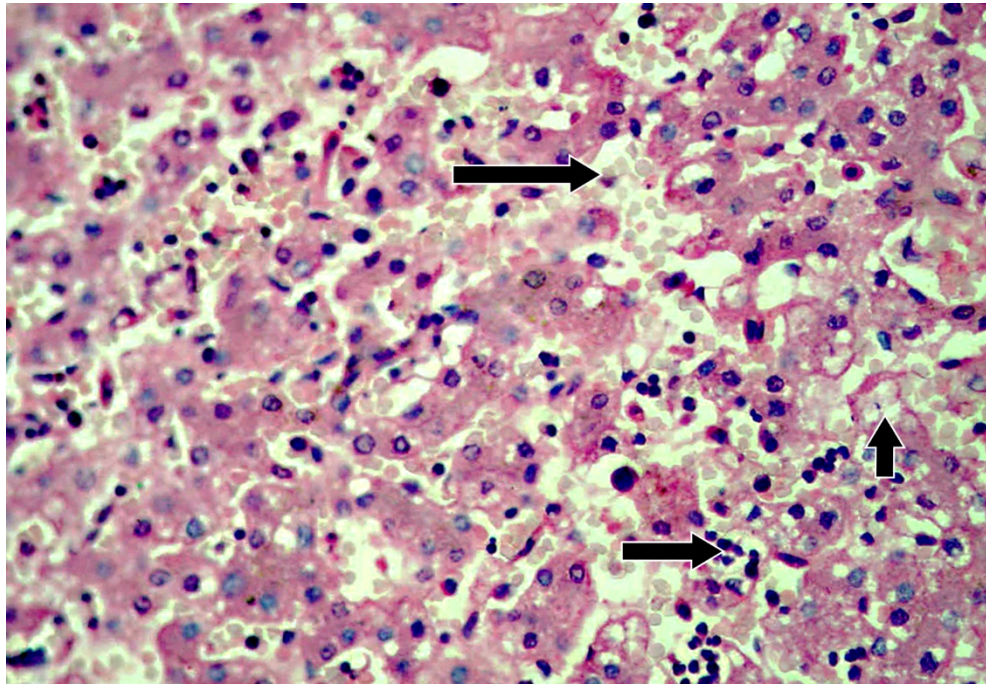


Рис. 4.2. Печінка дитини групи N0. Дискомплексація балок, повнокров'я синусоїдів (довга стрілка), лімфоїдні інфільтрати (середньої довжини стрілка), піниста цитоплазма гепатоцитів (коротка стрілка). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

Стромально-паренхіматозні показники печінки були наступними: паренхіма – 70.6 ± 3.1 %, строма (включаючи судини та ЖП) – 29.4 ± 2.7 %, СПІ (стромально-паренхіматозний індекс) – 0.41 ± 0.01 .

Морфометричні показники всіх компонентів печінки були наступними: гепатоцити – 70.6 ± 3.1 %, портальні тракти – 6.2 ± 1.3 %, центральні вени – 9.2 ± 1.2 %, синусоїди – 11.2 ± 1.2 %, жовчні протоки – 2.8 ± 0.1 %.

У просвітах синусоїдів по всій тканині печінки виявлялися численні великі клітини Купфера (CD₆₈) округлої форми та з округлими ядрами, які часто утворювали скупчення навколо гепатоцитів, які демонстрували ознаки загибелі (рис. 4.4).

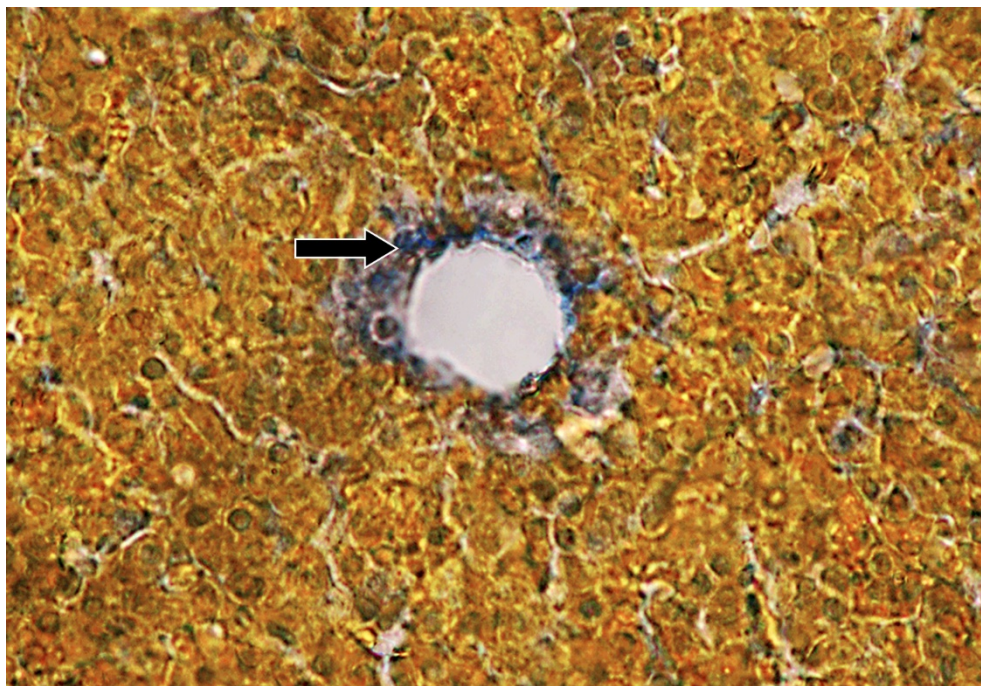


Рис. 4.3. Печінка дитини групи N0. Помірний розвиток стромы навколо центральної вени (стрілка). Забарвлення за методом Маллорі. × 200.

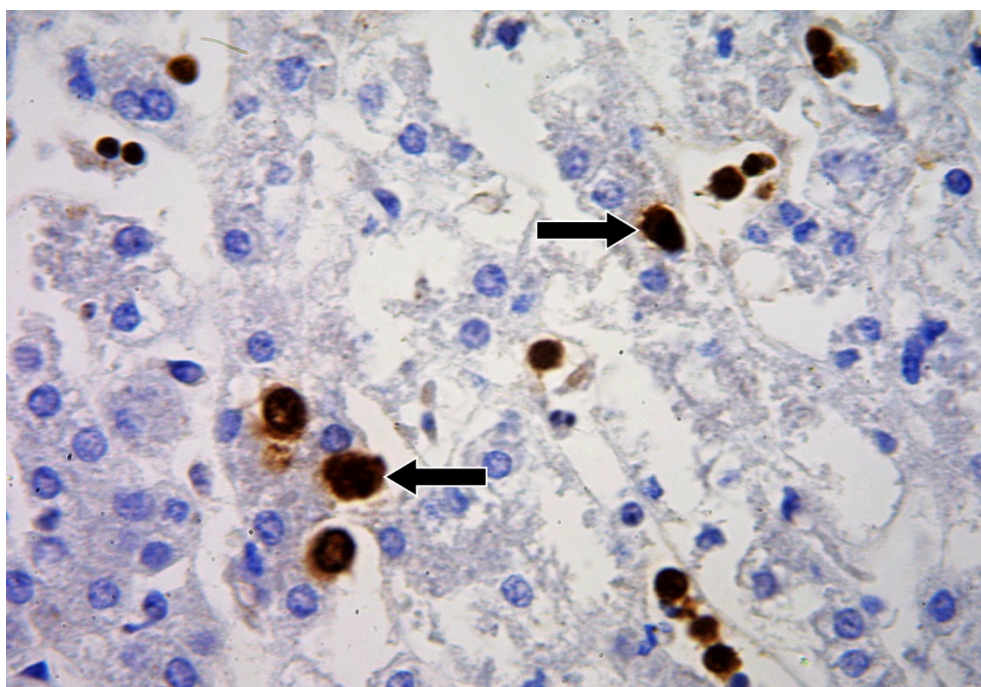


Рис. 4.4. Печінка новонародженого групи N0. Велика кількість клітин Купфера (CD₆₈) всередині синусоїдів (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. × 400.

Також, по всій тканині печінки в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлялася помірна проліферація активованих зірчастих клітин печінки (α -

ГМА). Зірчасті клітини мали великі розміри, подовжену витягнуту форму та множинні відростки (рис. 4.5).

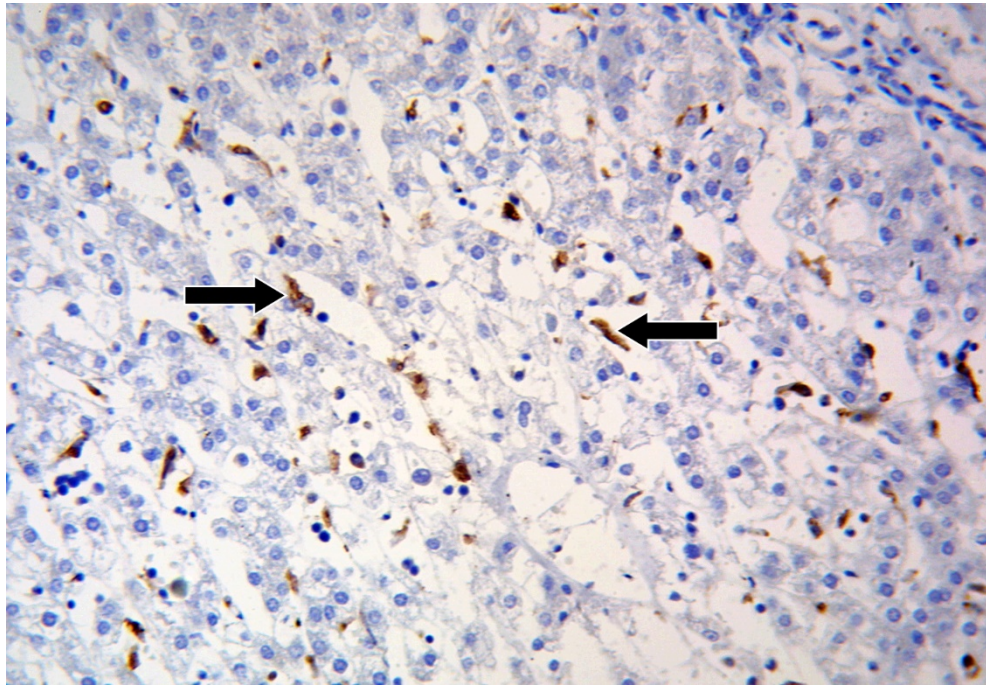


Рис. 4.5. Печінка дитини групи N0. Множинні активовані зірчасті клітини печінки (α -ГМА) в просторах Діссе за ходом синусоїдів (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 200$.

В портальних трактах виявлялися численні печінково-асоційовані лімфоцити CD_4 та CD_8 (рис. 4.6), а в просвітах синусоїдів – поодинокі дендритні клітини ($CD1a$) (рис. 4.7).

Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки були наступними: клітини Купфера (CD_{68}) – 28.3 ± 2.9 %, зірчасті клітини (α -ГМА) – 14.1 ± 1.4 %, ПАЛ (печінково-асоційовані лімфоцити) CD_4 та CD_8 – 29.2 ± 2.2 і 25.3 ± 1.9 % відповідно, дендритні клітини – 3.1 ± 0.2 %.

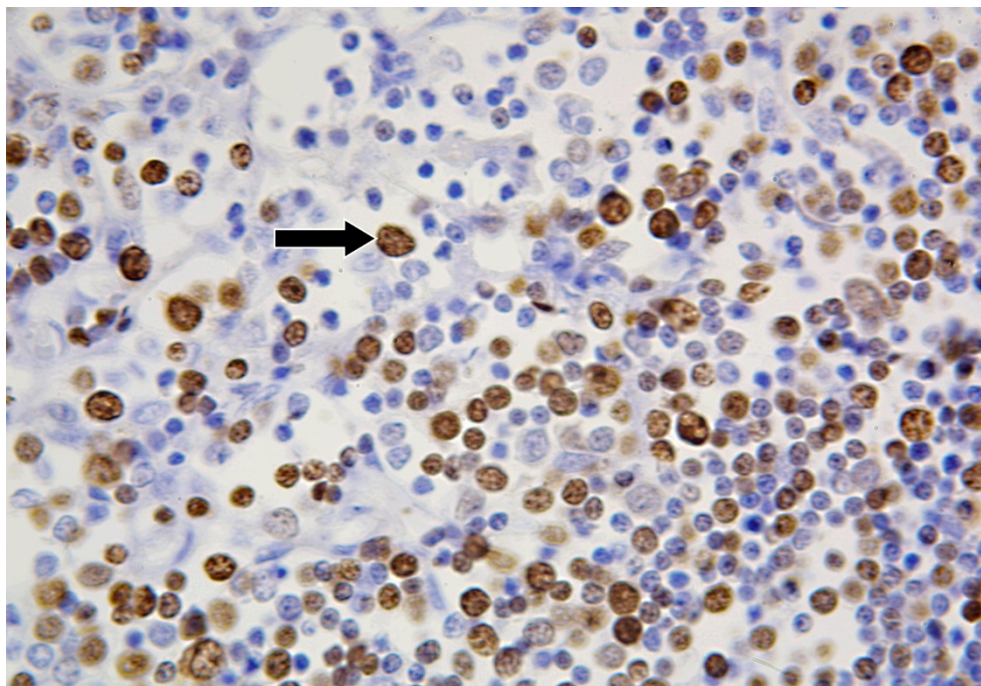


Рис. 4.6. Печінка дитини групи N0. Печінково-асоційовані CD₄-лімфоцити в портальному тракті (стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. × 400.

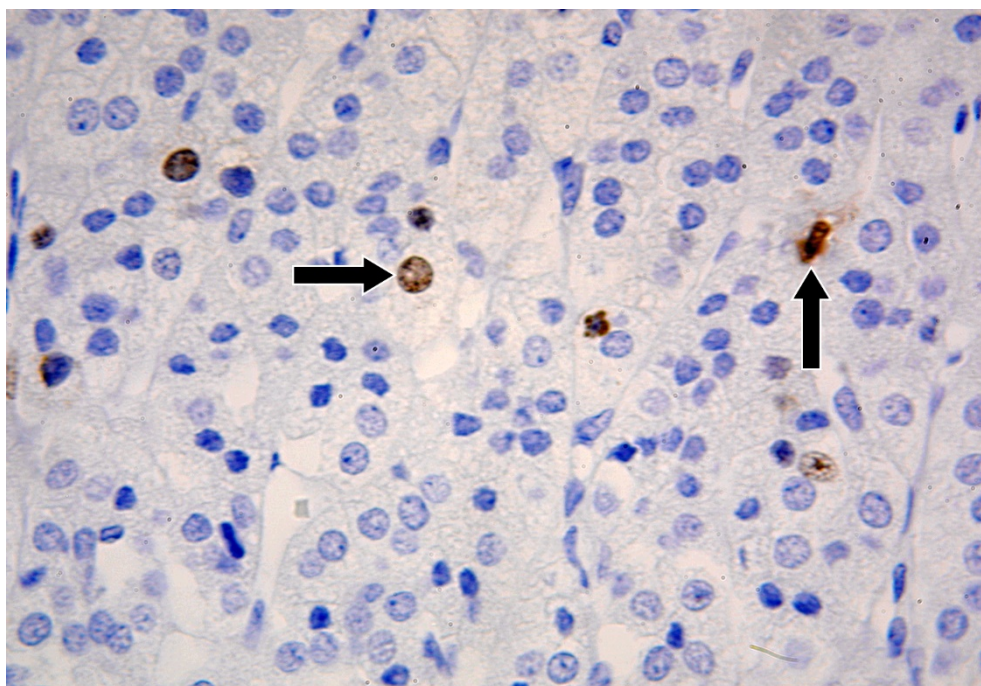


Рис. 4.7. Печінка дитини групи N0. Поодинокі дендритні клітини (CD1a) в синусоїдах (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. × 400.

По всій паренхімі печінки в цитоплазмі гепатоцитів та в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлявся матриксний протеїн фібронектин у підвищеній кількості (рис. 4.8).

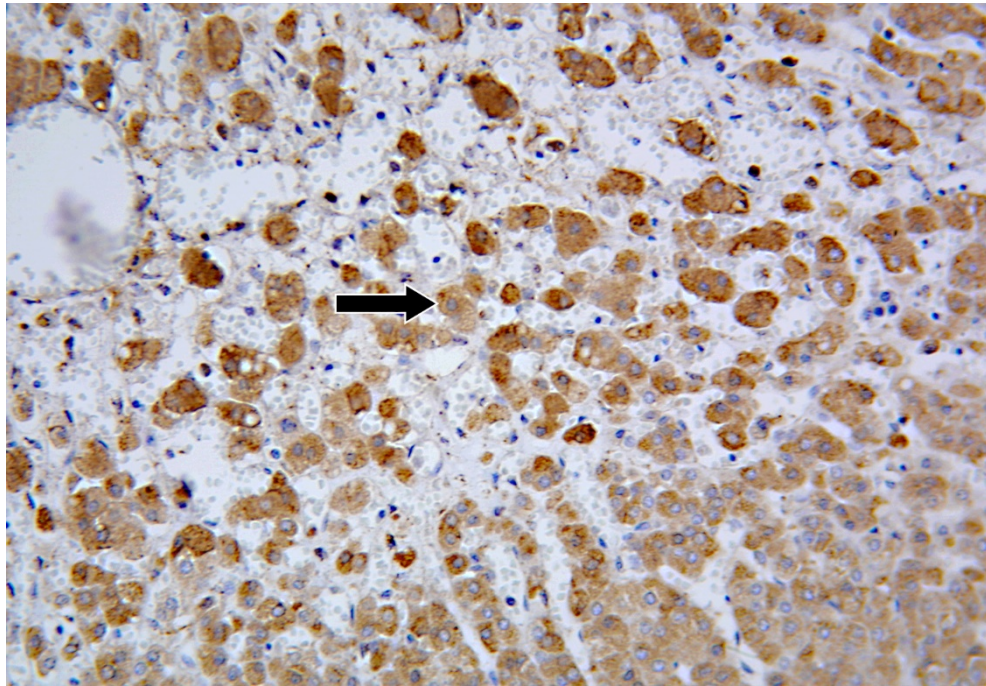


Рис. 4.8. Печінка дитини групи N0. Матриксний протеїн фібронектин у цитоплазмі гепатоцитів (стрілка) та в просторах Діссе за ходом синусоїдів. Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 200$.

В стромі портальних трактів виявлявся колаген I типу з підвищеним рівнем експресії, який був представлений пухкими фібрилами без виразного орієнтування. Була відзначена тенденція до формування неповних пухких міжчасточкових септ. Також, колаген I типу виявлявся в просторах Діссе за ходом синусоїдів у підвищеній кількості, що документувалося його помірною експресією (рис. 4.9).

В стромі портальних трактів виявлявся колаген III типу з підвищеним рівнем експресії, який був представлений великою кількістю пухких фібрил із виразним паралельним орієнтуванням. Колаген III типу формував виразні міжчасточкові септи, які ще не з'єднували сусідні портальні тракти між собою. Також, колаген III типу у великій кількості виявлявся в просторах Діссе за

ходом синусоїдів і це документувалося його підвищеною експресією (рис. 4.10).

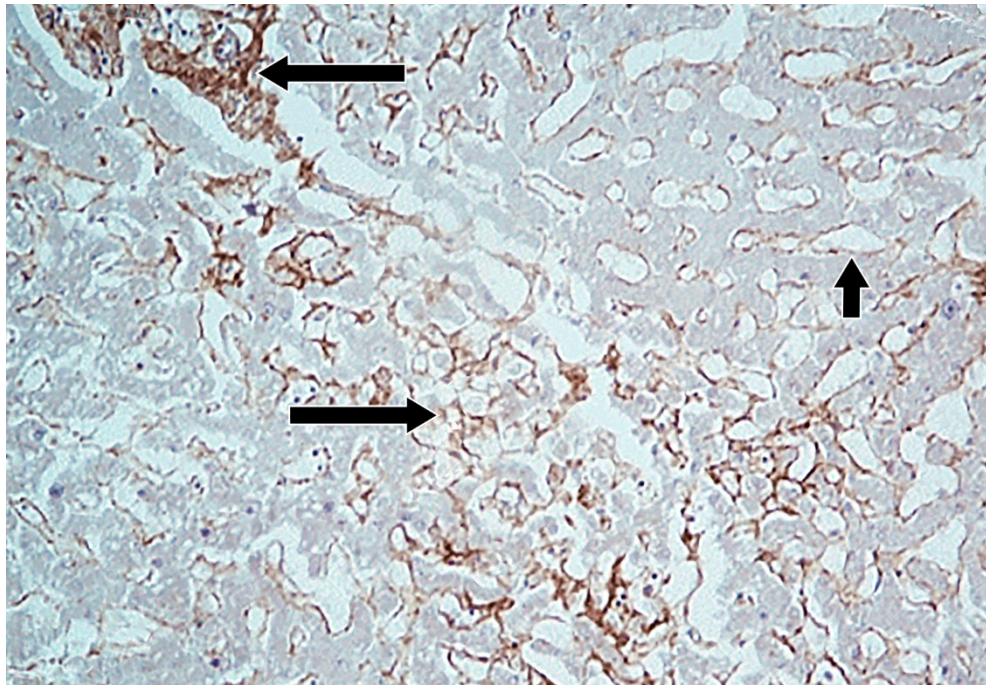


Рис. 4.9. Печінка дитини групи N0. Підвищена експресія колагену I типу в стромі портальних трактів з початком формування міжчасточкової септи (довгі стрілки) і підвищення експресії колагену I типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів (коротка стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 200$.

Навколо центральних вен, портальних судин і, особливо, в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлялася підвищена експресія колагену IV типу, який формував щільні, компактні, переривчасті фібрили, що можна розцінити як ознаки капіляризації синусоїдів (рис. 4.11).

Показники рівня експресії фібронектину, колагену I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки були наступними: фібронектин – 47.5 ± 3.9 %, колаген I типу – 11.2 ± 1.4 %, колаген III типу – 12.3 ± 1.2 %, колаген IV типу – 6.1 ± 0.3 %.

Біомаркери фіброзу печінки були наступними: APRI (індекс) – 0.33 ± 0.01 , а FIB-4 (індекс) – 0.026 ± 0.001 [216].

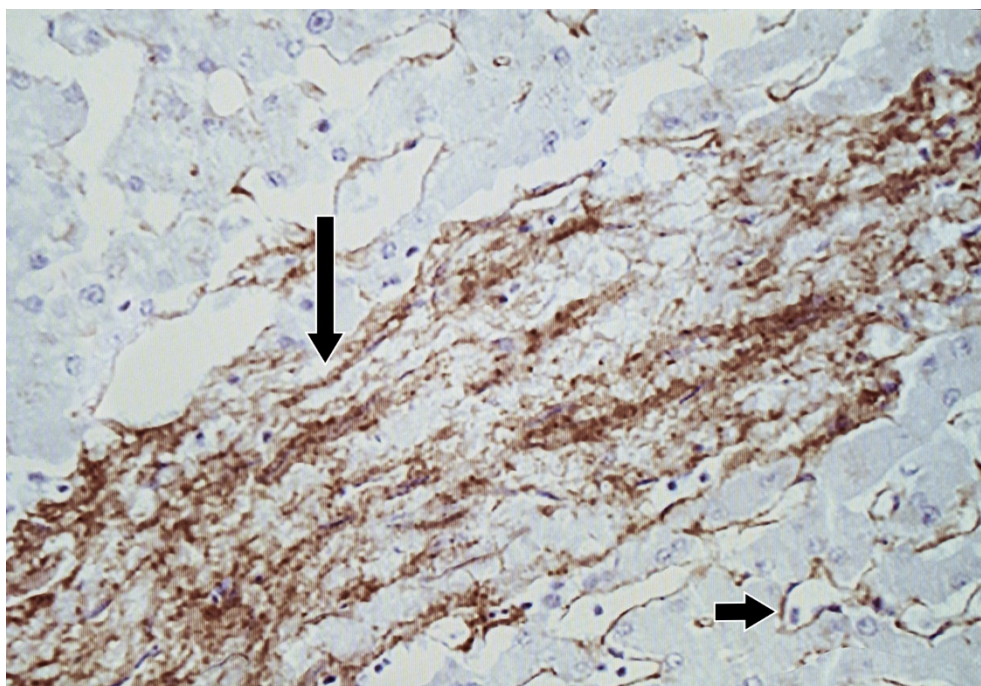


Рис. 4.10. Печінка дитини групи N0. Підвищена експресія колагену III типу в стромі портальних трактів з формування міжчасточкової септи (довга стрілка) і підвищення експресії колагену III типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів (коротка стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

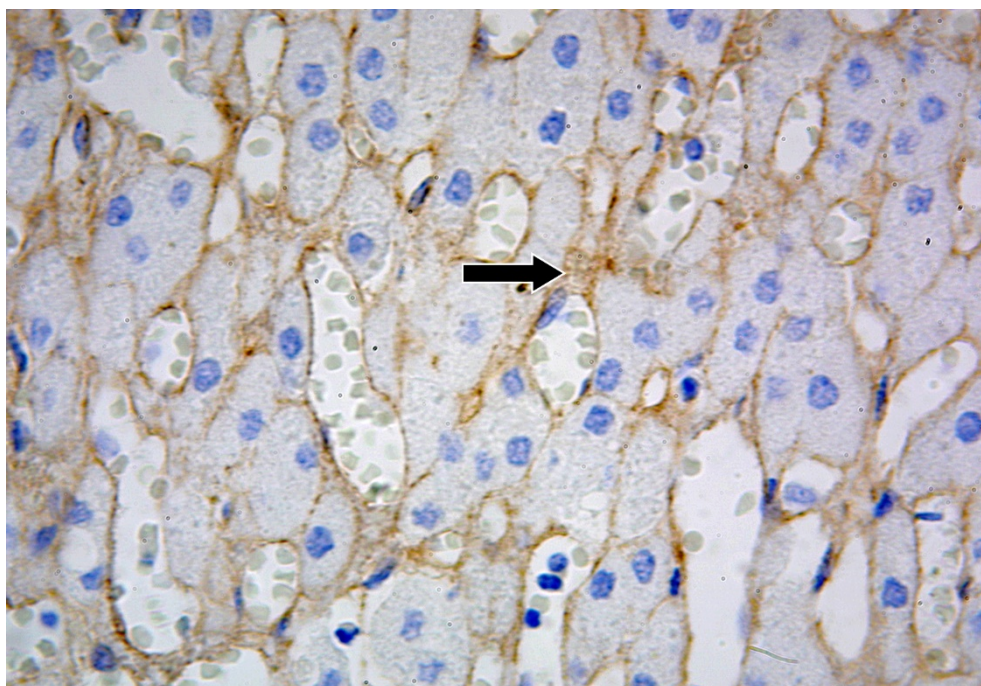


Рис. 4.11. Печінка дитини групи N0. Підвищена експресія колагену IV типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів (стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

При електронно-мікроскопічному дослідженні мітохондрії гепатоцитів демонстрували ознаки їхньої гіперплазії з балонізацією, нерівномірною конденсацією матриксу (центральним просвітленням) та витонченням, укороченням і осередковою втратою крист (рис. 4.12).

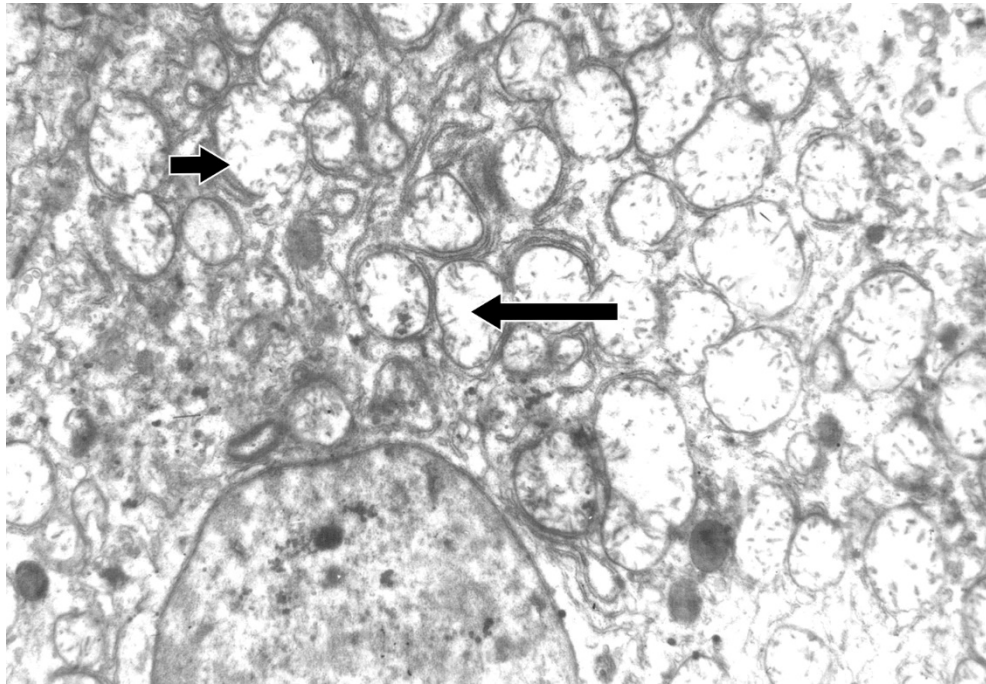


Рис. 4.12. Печінка дитини групи N0. Ультраструктура гепатоцитів. Гіперплазія мітохондрій з просвітленням матриксу в центрі (довга стрілка), витончення та укорочення крист (коротка стрілка). Контрастування цитратом свинцю та уранілацетатом. $\times 27000$

Висновок. При материнської ВІЛ-інфекції у доношених мертвонароджених дітей реєструвалася мала маса тіла при народженні та гепатомегалія. Загальний аналіз крові дітей показав наявність анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії, лімфопенії та різкого підвищення ШОЕ. Як показали дані коефіцієнту CD_4/CD_8 та аналіз кожної субпопуляції лімфоцитів, зниження загального рівня лімфоцитів відбувалося виключно за рахунок зниження CD_4 -лімфоцитів. Печінкова метаболічна панель крові показала ознаки пошкодження печінки у вигляді підвищення рівня печінкових ензимів (трансфераз, лужної фосфатази), білірубіну та зниження рівня альбуміну.

Мікроскопічне та морфометричне дослідження паренхіматозного компоненту печінки виявило ознаки зниження регенераторної активності гепатоцитів (зниження кількості двоядерних форм) на тлі початкового жирового гепатозу. Морфометричне дослідження печінки з підрахунком процентного співвідношення паренхіми та стромы (включаючи судини та жовчні протоки) виявило помірне зниження паренхіматозного і помірне підвищення стромального компонентів печінки. Морфометричний аналіз всіх компонентів стромы печінки окремо з підрахунком їхнього процентного співвідношення виявив підвищення обсягу портальних трактів, ознаки ремоделінгу синусоїдів і тенденцію до зниження обсягу жовчних протоків. Морфометричний аналіз непаренхіматозних клітин печінки виявив підвищення кількості клітин Купфера, підвищення кількості активованих зірчастих клітин, зниження кількості печінково-асоційованих лімфоцитів за рахунок зниження рівня CD4-лімфоцитів, незначне підвищення кількості дендритних та ендотеліальних клітин. Аналіз показників рівня експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки показав підвищене накопичення всіх білків екстрацелюлярного матриксу в стромі печінки (колагенізація), початкові прояви фіброзу портальних трактів, початкові ознаки формування міжчасточкових септ, початкові ознаки капіляризації синусоїдів. Біомаркери фіброзу печінки APRI і FIB-4 підтвердили морфометричні дані підвищення рівня стромального компоненту печінки. Електронно-мікроскопічне дослідження виявило гіперплазію та ознаки помірного пошкодження мітохондрій гепатоцитів.

Повний протокол одного випадку спостереження дитини групи N0 наведено у додатку 2 (див. розділ Додатки).

Основні положення цього розділу викладені у публікації автора: [216].

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ДІТЕЙ ВІКОМ ДО 6 МІСЯЦІВ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МАТЕРІВ

Дану досліджувану групу (група N6) склали 28 випадків автопсій дітей віком до 6 місяців, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Діти загинули від опортуністичних інфекцій (пневмоцистна пневмонія, аспергильоз легень) за рахунок гострої легенево-серцевої недостатності.

Вік матерів в середньому складав 26 років (26.0 ± 4.1), а термін гестації на момент пологів у всіх випадках дослідження – 39 тижнів (39.0 ± 1.1). У всіх матерів під час вагітності та на момент пологів ознак СНІДу виявлено не було.

Маса тіла дітей при народженні складала 2860 ± 143.5 г, маса печінки – 240.2 ± 33.1 г, а коефіцієнт маса печінки/маса тіла – 0.083 ± 0.01 .

Загальний аналіз крові дітей показав наступні результати: еритроцити – $3.0 \pm 0.2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 112.1 ± 11.2 г/л, лейкоцити – $3.2 \pm 1.8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $201.4 \pm 14.2 \times 10^9/\text{л}$, лімфоцити – 28.6 ± 3.9 % (CD_4 – 10.7 ± 1.8 %, CD_8 – 17.9 ± 2.1 %, коефіцієнт CD_4/CD_8 – 0.59 ± 0.01), ШОЕ – 86.4 ± 5.1 мм/год, вірусне навантаження РНК ВІЛ – 103370 ± 12090 копій/мл.

Печінкова метаболічна панель крові дітей показала наступні результати: АЛТ – 34.8 ± 3.2 компонент од/л, АСТ – 75.6 ± 4.1 од/л, ГГТ – 78.2 ± 4.3 од/л, ЛФ – 122.2 ± 10.1 од/л, білірубін (загальний) – 11.9 ± 1.6 мкмоль/л, альбумін – 33.2 ± 2.6 г/л.

При макроскопічному дослідженні печінка була щільнувата на дотик і мала злегка горбисту поверхню. На розрізі тканина печінки була коричнево-жовтуватого кольору, зерниста, з нерівномірно повнокровними печінковими венами.

Мікроскопічно в печінці простежувалися нечітка балочно-радіарна будова, повнокров'я та «звивистість» синусоїдів, центральних вен та дрібновогнищеві лімфоїдні інфільтрати (рис. 5.1).

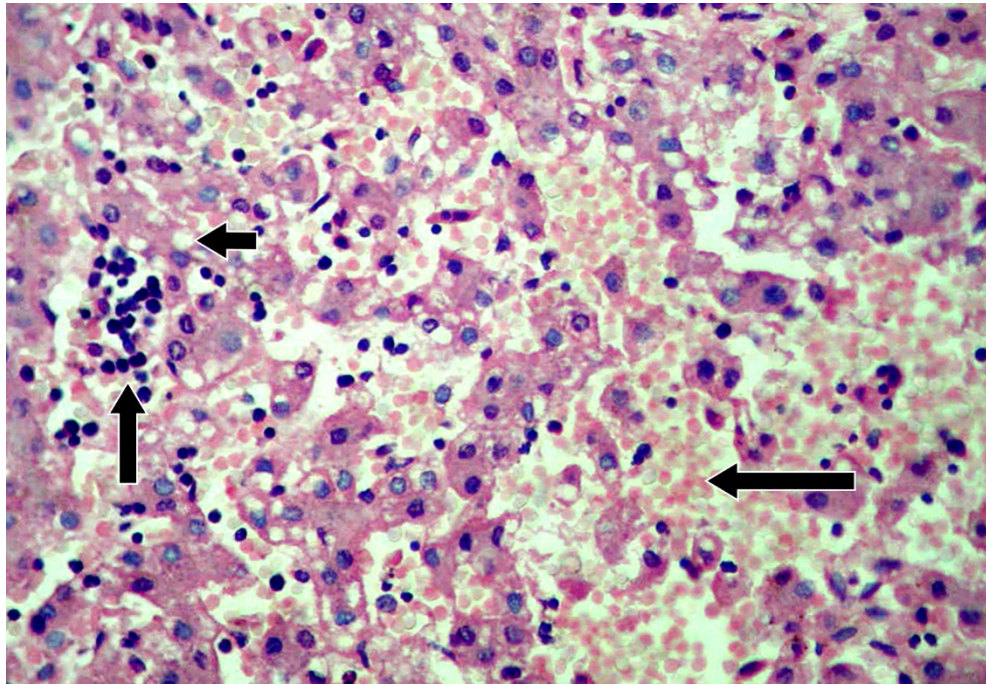


Рис. 5.1. Печінка дитини групи №6. Дискомплексація балок, повнокров'я синусоїдів (довга стрілка), лімфоїдні інфільтрати (середньої довжини стрілка), дрібні жирові вакуолі в цитоплазмі гепатоцитів у вигляді оптичних пустот (коротка стрілка). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

Гепатоцити часто мали пінисту еозинофільну цитоплазму та гіперхромні ядра; місцями виявлялися їхні двоядерні форми. Також, в гепатоцитах всіх зон печінкових часточок виявлялися дрібнокрапельні жирові вакуолі у вигляді оптичних пустот (рис. 5.1).

Морфометричні показники гепатоцитів були наступними: одноядерні гепатоцити – 87.3 ± 6.2 %, двоядерні гепатоцити – 12.7 ± 1.3 %, ДОГК (двоядерні/одноядерні гепатоцити коефіцієнт) – 0.14 ± 0.01 , гепатоцити з жировими вакуолями – 15.6 ± 1.8 %.

Строма портальних трактів була значно розвинена, особливо в області портальних трактів, та була представлена переважно колагеновими волокнами. Також, сполучнотканинні волокна мали переважно паралельне орієнтування та формували неповні септи у напрямку до сусідніх портальних трактів (рис. 5.2 та рис. 5.3).

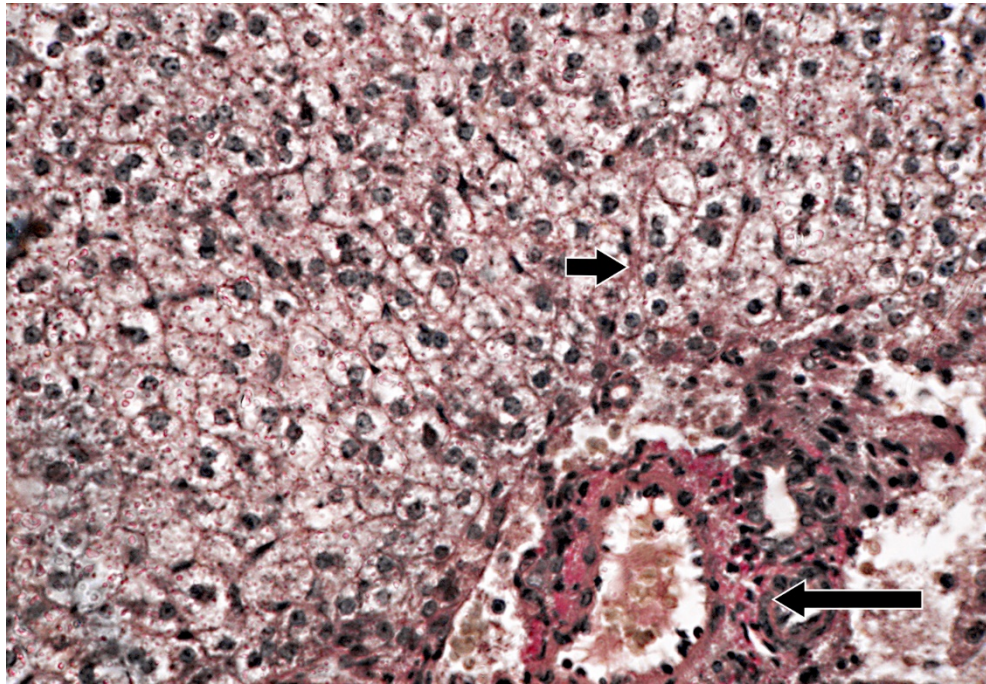


Рис. 5.2. Печінка дитини групи N6. Строма портального тракту (довга стрілка) і за ходом синусоїдів (коротка стрілка). Забарвлення за методом ван Гісона. $\times 200$.

Стромально-паренхіматозні показники печінки були наступними: паренхіма – 64.3 ± 3.1 %, строма (включаючи судини та ЖП) – 35.7 ± 2.9 %, СПІ (стромально-паренхіматозний індекс) – 0.55 ± 0.02 .

Морфометричні показники всіх компонентів печінки були наступними: гепатоцити – 64.3 ± 3.1 %, портальні тракти – 14.9 ± 1.9 %, центральні вени – 9.3 ± 1.3 %, синусоїди – 8.8 ± 1.1 %, жовчні протоки – 2.7 ± 0.2 %.

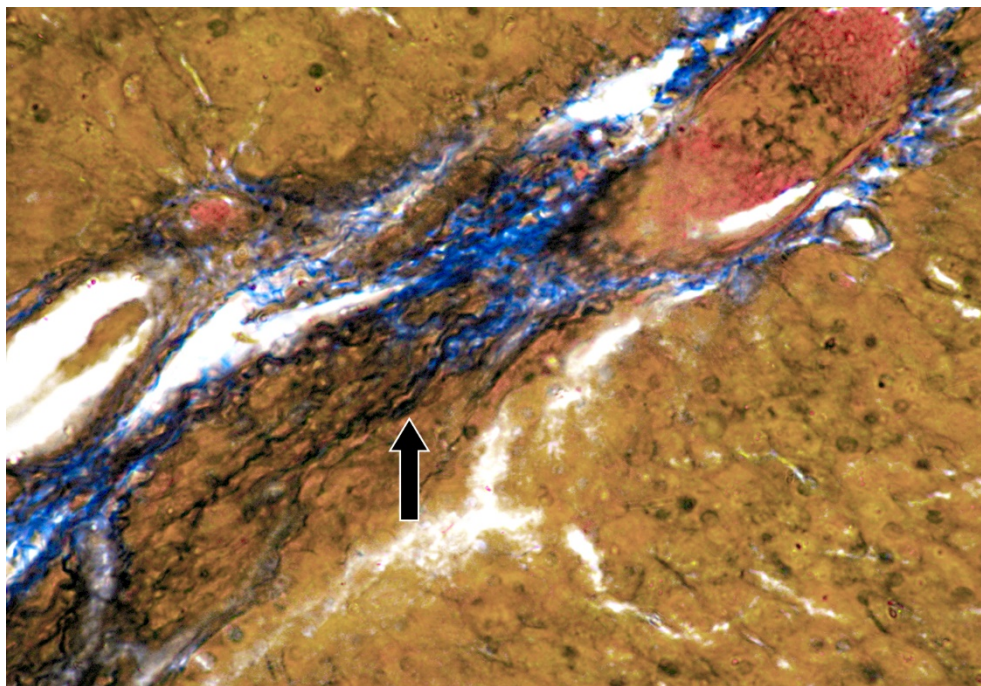


Рис. 5.3. Печінка дитини групи N6. Колагенізація стромы портальних трактів, паралельне орієнтування фібрил, формування міжчасточкової септи (стрілка). Зabarвлення за методом Маллорі. $\times 200$.

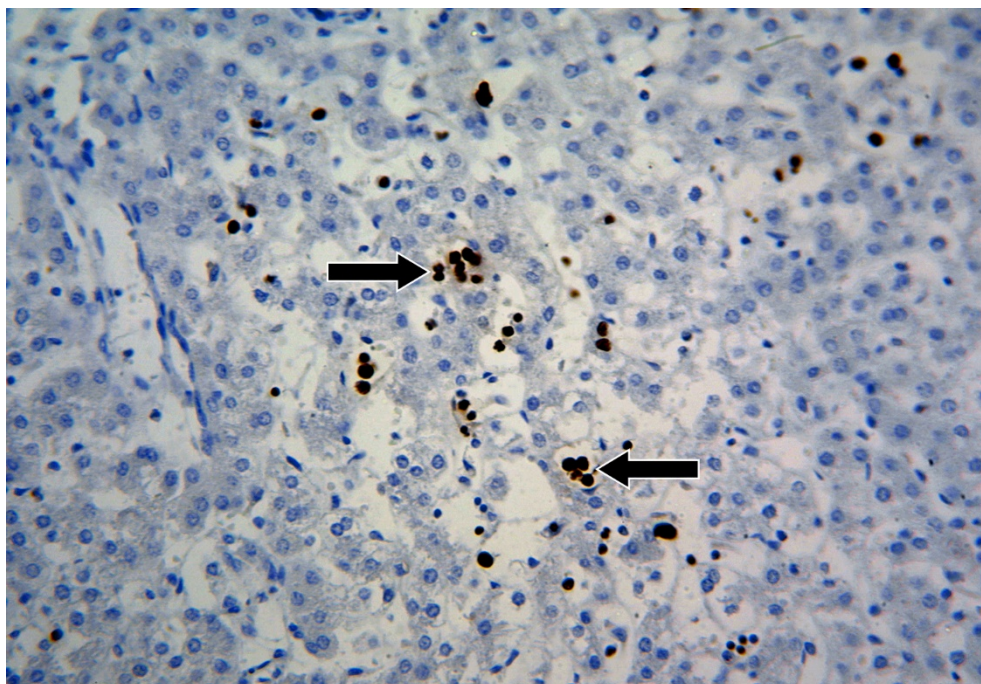


Рис. 5.4. Печінка дитини групи N6. Дрібні скупчення клітин Купфера (CD_{68}) всередині синусоїдів (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 200$.

У просвітах синусоїдів печінки по всій тканині печінки виявлялися нечисленні клітини Купфера (CD_{68}) округлої форми та з округлими ядрами, які

часто утворювали скупчення навколо гепатоцитів, які демонстрували ознаки загибелі (рис. 5.4).

Також, по всій тканині печінки в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлялася виражена проліферація активованих зірчастих клітин печінки (α -ГМА). Зірчасті клітини мали великі розміри, подовжену витягнуту форму та множинні відростки (рис. 5.5).

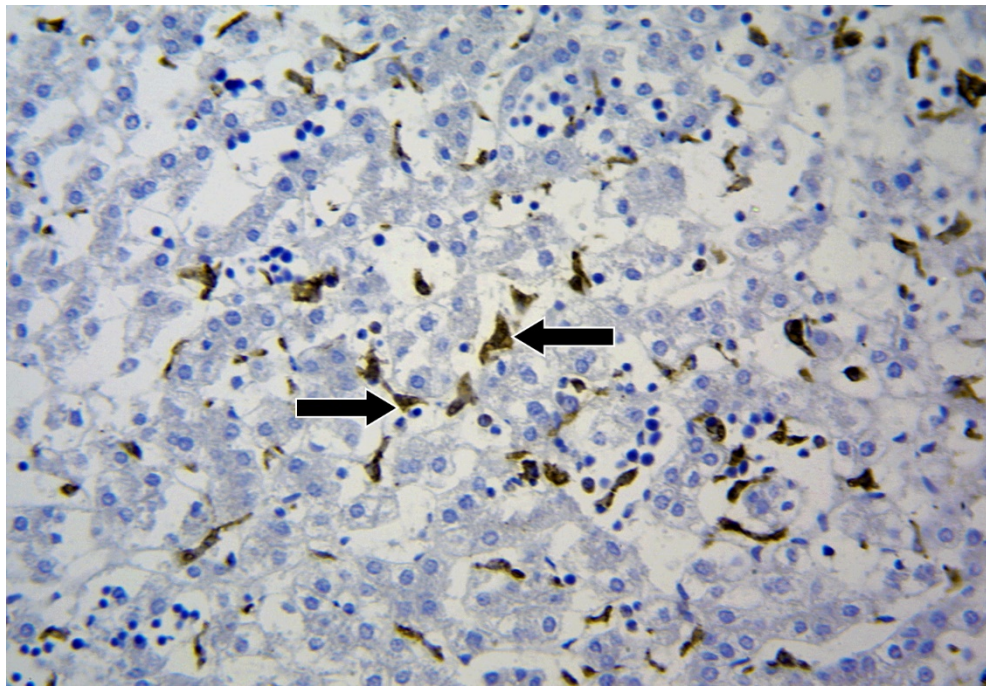


Рис. 5.5. Печінка дитини групи N6. Велика кількість активованих зірчастих клітин печінки (α -ГМА) в просторах Діссе за ходом синусоїдів (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 200$.

В портальних трактах виявлялися нечисленні печінково-асоційовані лімфоцити CD₄ та CD₈ (рис. 5.6), а в просвітах синусоїдів – поодинокі дендритні клітини (CD1a) (рис. 5.7).

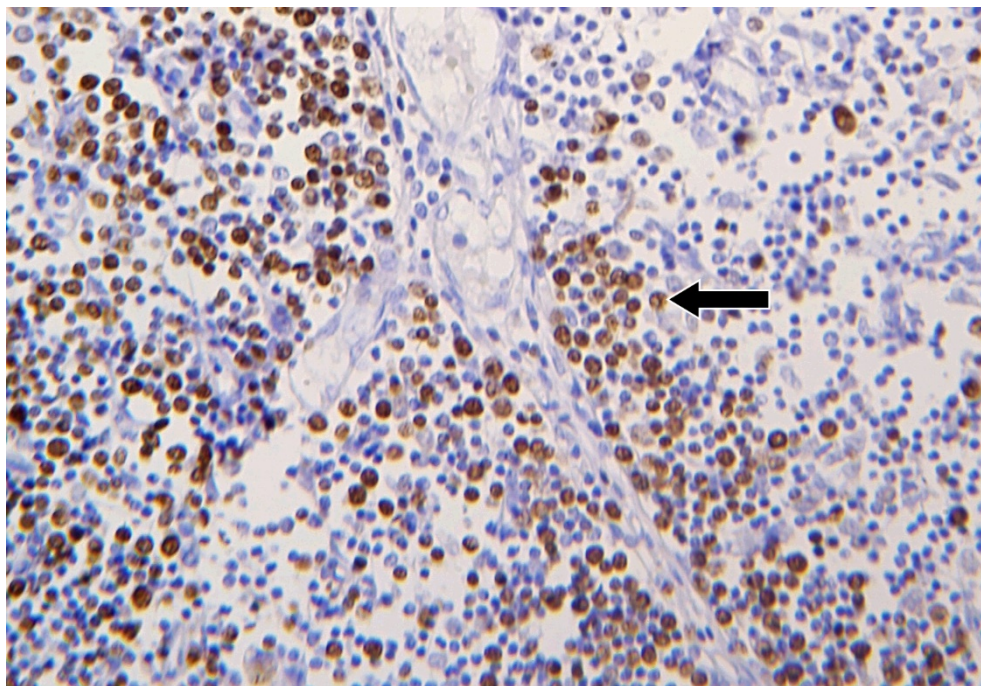


Рис. 5.6. Печінка дитини групи N6. Печінково-асоційовані CD₄-лімфоцити в портальному тракті (стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

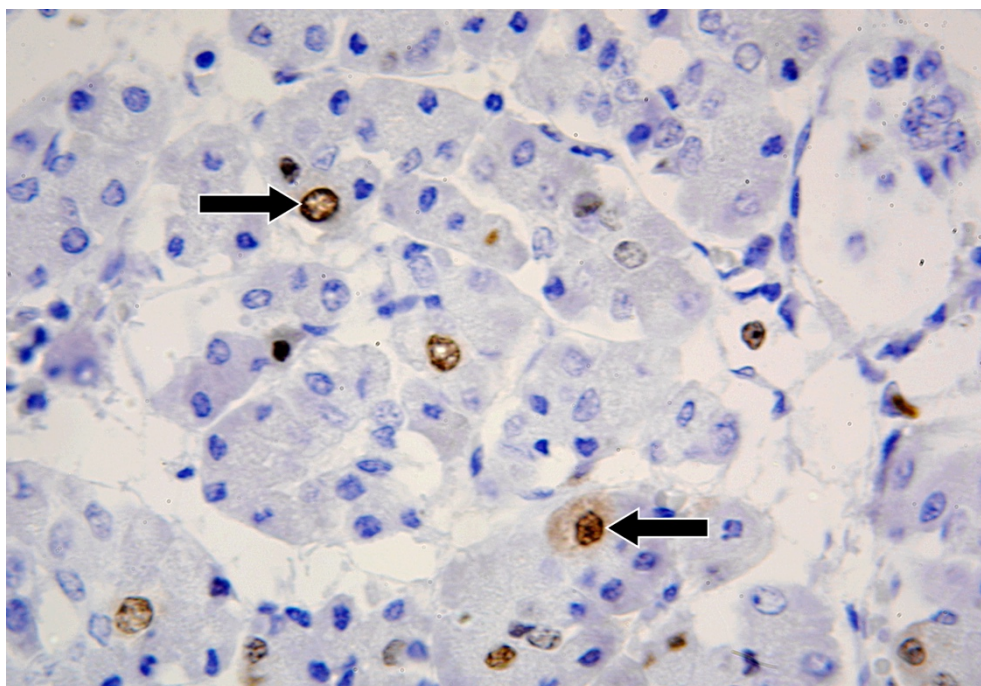


Рис. 5.7. Печінка дитини групи N6. Дендритні клітини (CD1a) вдовж синусоїдів (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки були наступними: клітини Купфера (CD₆₈) – 17.1 ± 2.6 %, зірчасті клітини (α -ГМА) –

19.7±1.8 %, ПАЛ (печінково-асоційовані лімфоцити) CD₄ та CD₈ – 26.7±1.7 і 32.6±2.2 % відповідно, дендритні клітини – 3.9±0.3 % [217].

По всій паренхімі печінки в цитоплазмі гепатоцитів та в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлявся матриксний протеїн фібронектин у підвищеній кількості (рис. 5.8).

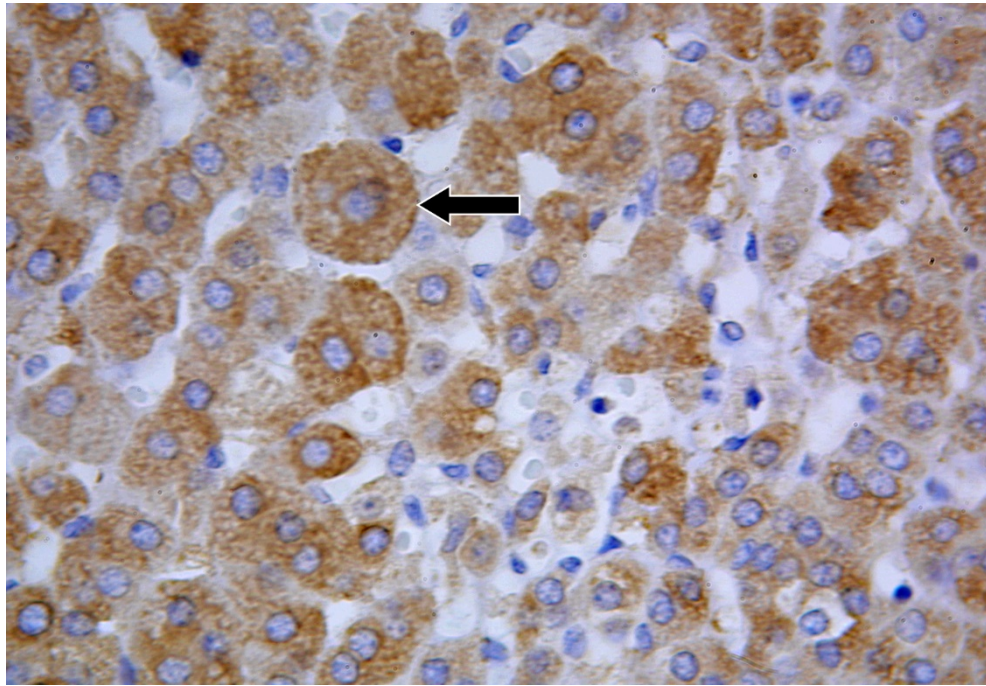


Рис. 5.8. Печінка дитини групи N6. Матриксний протеїн фібронектин у цитоплазмі гепатоцитів (стрілка) та в просторах Діссе за ходом синусоїдів. Непрямий імунопероксидазний метод. ×400.

В стромі портальних трактів виявлявся колаген I типу з підвищеним рівнем експресії, який був представлений пухкими фібрилами без виразного орієнтування. Була відзначена тенденція до формування неповних пухких міжчасточкових септ. Також, колаген I типу виявлявся в просторах Діссе за ходом синусоїдів у підвищеній кількості, що документувалося його помірною експресією (рис. 5.9).

В стромі портальних трактів виявлявся колаген III типу з підвищеним рівнем експресії, який був представлений великою кількістю пухких фібрил із виразним паралельним орієнтуванням. Колаген III типу формував виразні

міжчасточкові септи, які ще не з'єднували сусідні портальні тракти, але вже можуть бути розцінені як початкові прояви фіброзу печінки. Також, колаген III типу у великій кількості виявлявся в просторах Діссе за ходом синусоїдів, що документувалося його підвищеною експресією (рис. 5.10).

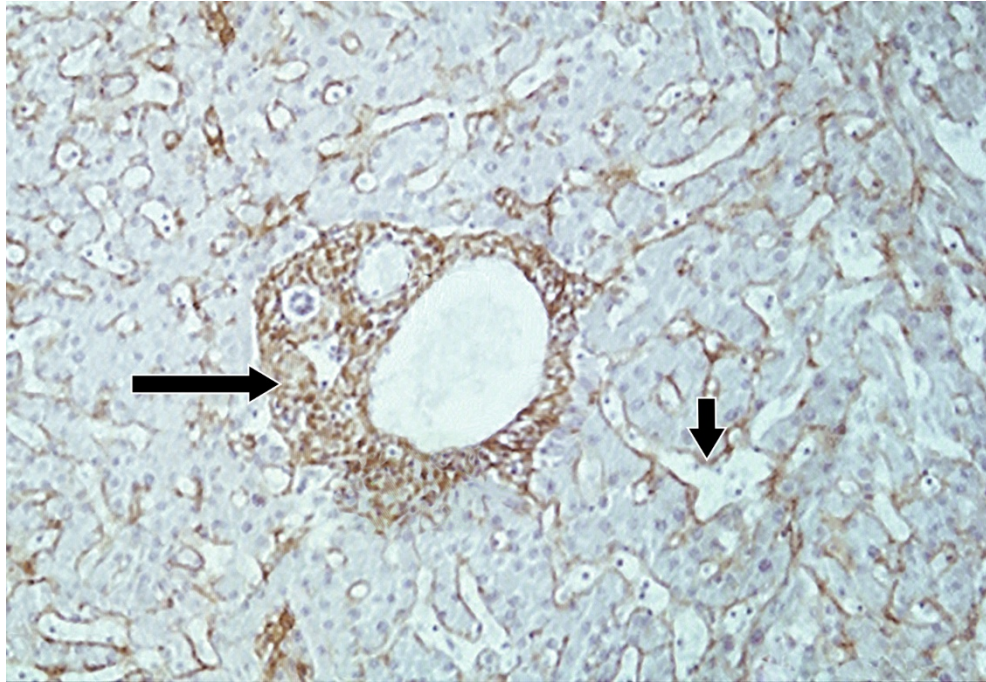


Рис. 5.9. Печінка дитини групи N6. Підвищена експресія колагену I типу в стромі портальних трактів з початком формування міжчасточкової септи (довга стрілка) і підвищення експресії колагену I типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів (коротка стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 200$.

Навколо центральних вен, портальних судин і, особливо, в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлялася підвищена експресія колагену IV типу, який формував щільні, компактні, переривчасті фібрили, що можна розцінити як прояви капіляризації синусоїдів печінки (рис. 5.11).

Показники рівня експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки були наступними: фібронектин – 64.8 ± 4.1 %, колаген I типу – 13.6 ± 1.7 %, колаген III типу – 15.3 ± 1.4 %, колаген IV типу – 6.8 ± 0.2 % [24].

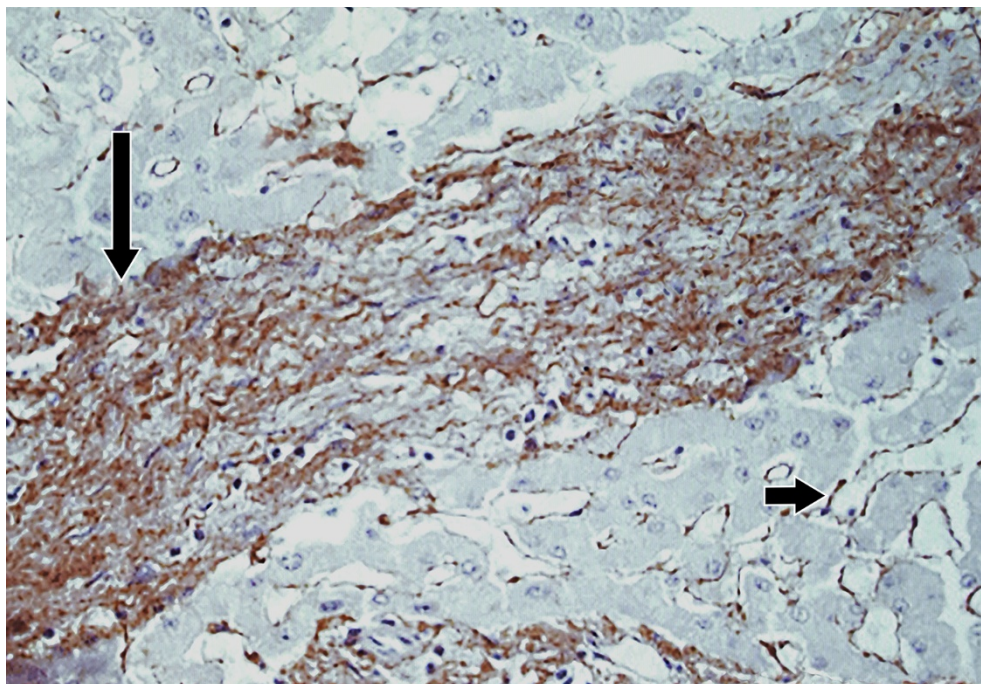


Рис. 5.10. Печінка дитини групи N6. Підвищена експресія колагену III типу в стромі портальних трактів з початком формування міжчасточкової септи (довга стрілка) і підвищення експресії колагену III типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів (коротка стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

Біомаркери фіброзу печінки були наступними: APRI (індекс) – 0.93 ± 0.02 , а FIB-4 (індекс) – 0.064 ± 0.002 .

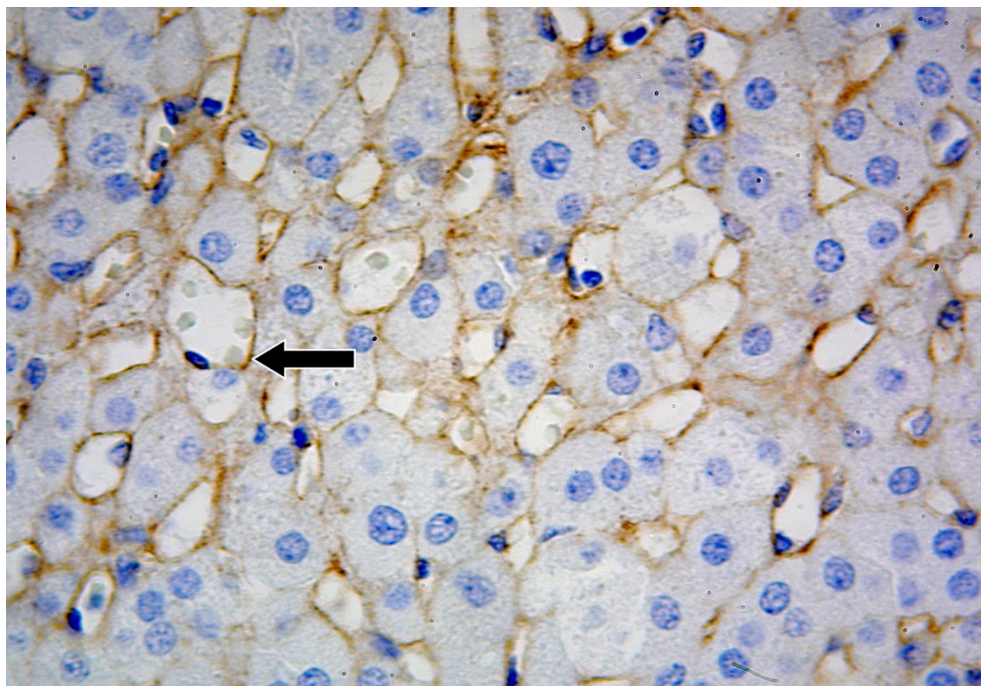


Рис. 5.11. Печінка дитини групи N6. Підвищена експресія колагену IV типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів з формуванням щільних, компактних, переривчастих фібрил (стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

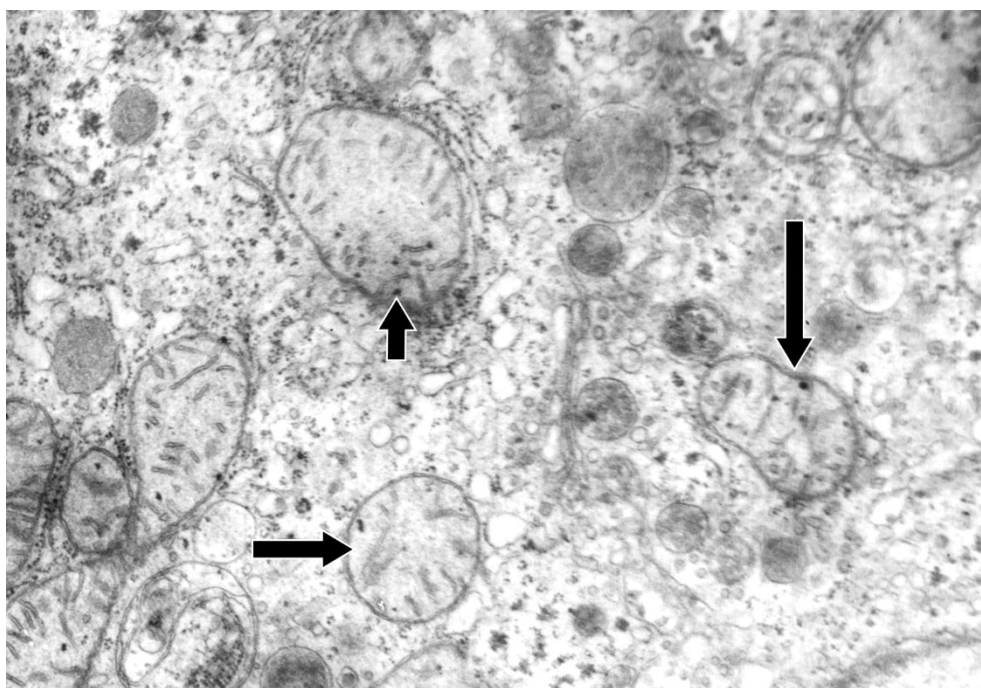


Рис. 5.12. Печінка дитини групи N6. Ультраструктура гепатоцитів. Гантелеподібна форма мітохондрій (довга стрілка), витончення, укорочення та осередкова втрата крист (середньої довжини стрілка), наявність

ниткоподібного та кристалічного матеріалу в матриксі (коротка стрілка).
Контрастування цитратом свинцю та уранілацетатом. $\times 27000$

При електронно-мікроскопічному дослідженні мітохондрії гепатоцитів демонстрували ознаки їхньої гіперплазії з балонізацією, нерівномірною конденсацією матриксу та витонченням, укороченням і осередковою втратою крист. Місцями мітохондрії мали гантелеподібну форму та містили ниткоподібний і кристалічний матеріал в їхньому матриксі (рис. 5.12).

Висновок. При материнської ВІЛ-інфекції у дітей віком до 6 місяців реєструвалася мала маса тіла при народженні та гепатомегалія. Загальний аналіз крові дітей показав наявність анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії, лімфопенії та різкого підвищення ШОЕ. Як показали дані коефіцієнта CD_4/CD_8 та аналіз кожної субпопуляції лімфоцитів, зниження загального рівня лімфоцитів відбувалося виключно за рахунок зниження CD_4 -лімфоцитів. Печінкова метаболічна панель крові показала ознаки пошкодження печінки у вигляді підвищення рівня печінкових ензимів (трансфераз, лужної фосфатази), білірубину та зниження рівня альбуміну. Мікроскопічне та морфометричне дослідження паренхіматозного компоненту печінки виявило ознаки зниження регенераторної активності гепатоцитів (зниження кількості двоядерних форм) на тлі початкового жирового гепатозу та стеатогепатита. Морфометричне дослідження печінки з підрахунком процентного співвідношення паренхіми та строми (включаючи судини та жовчні протоки) виявило значне зниження паренхіматозного та значне підвищення стромального компонентів печінки. Морфометричний аналіз всіх компонентів строми печінки окремо з підрахунком їх процентного співвідношення виявив значне підвищення обсягу портальних трактів, відсутність ознак ремоделінгу синусоїдів і незначне зниження обсягу жовчних протоків. Морфометричний аналіз непаренхіматозних клітин печінки виявив значне зниження кількості клітин Купфера, підвищення кількості активованих зірчастих клітин, зниження

кількості печінково-асоційованих лімфоцитів за рахунок зниження рівня CD4-лімфоцитів, підвищення кількості дендритних та ендотеліальних клітин. Аналіз показників рівня експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки показав підвищене накопичення всіх білків екстрацелюлярного матриксу в стромі печінки (колагенізація), ознаки фіброзу портальних трактів, ознаки формування міжчасточкових септ, ознаки капіляризації синусоїдів. Біомаркери фіброзу печінки APRI і FIB-4 підтвердили морфометричні дані підвищення рівня стромального компоненту печінки. Електронно-мікроскопічне дослідження виявило гіперплазію та ознаки значного пошкодження мітохондрій гепатоцитів.

Повний протокол одного випадку спостереження дитини групи N6 наведено у додатку 3 (див. розділ Додатки).

Основні положення цього розділу викладені у публікації автора та апробовані на наукових форумах: [217, 24].

РОЗДІЛ 6

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ДІТЕЙ ВІКОМ 6-12 МІСЯЦІВ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МАТЕРІВ

Дану досліджувану групу (група N12) склали 29 випадків автопсій дітей віком до 6 місяців, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Діти загинули від опортуністичних інфекцій (пневмоцистна пневмонія, аспергильоз легень) за рахунок гострої легенево-серцевої недостатності.

Вік матерів в середньому складав 26 років (26.0 ± 4.1), а термін гестації на момент пологів у всіх випадках дослідження – 39 тижнів (39.0 ± 1.1). У всіх матерів під час вагітності та на момент пологів ознак СНІДу виявлено не було.

Маса тіла дітей при народженні складала 2860 ± 143.5 г, маса печінки – 240.2 ± 33.1 г, а коефіцієнт маса печінки/маса тіла – 0.083 ± 0.01 .

Загальний аналіз крові дітей показав наступні результати: еритроцити – $2.9 \pm 0.2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 108.2 ± 10.9 г/л, лейкоцити – $2.7 \pm 1.2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $163.2 \pm 21.6 \times 10^9/\text{л}$, лімфоцити – 24.1 ± 4.1 % (CD_4 – 7.3 ± 1.5 %, CD_8 – 16.8 ± 2.6 %, коефіцієнт CD_4/CD_8 – 0.43 ± 0.01), ШОЕ – 89.8 ± 5.8 мм/год, вірусне навантаження РНК ВІЛ – 146540 ± 13171 копій/мл.

Печінкова метаболічна панель крові дітей показала наступні результати: АЛТ – 39.2 ± 3.8 од/л, АСТ – 94.8 ± 6.9 од/л, ГГТ – 92.5 ± 7.1 од/л, ЛФ – 147.5 ± 11.9 од/л, білірубін (загальний) – 12.5 ± 1.9 мкмоль/л, альбумін – 28.2 ± 1.9 г/л.

При макроскопічному дослідженні печінка була щільнувата на дотик і мала злегка горбисту поверхню. На розрізі тканина печінки була коричнево-жовтуватого кольору, зерниста, з нерівномірно повнокровними печінковими венами.

Мікроскопічно в печінці простежувалися нечітка балочно-радіарна будова, повнокров'я та «звивистість» синусоїдів, центральних вен та дрібновогнищеві лімфоїдні інфільтрати як за ходом синусоїдів, так і в стромі портальних трактів (рис. 6.1).

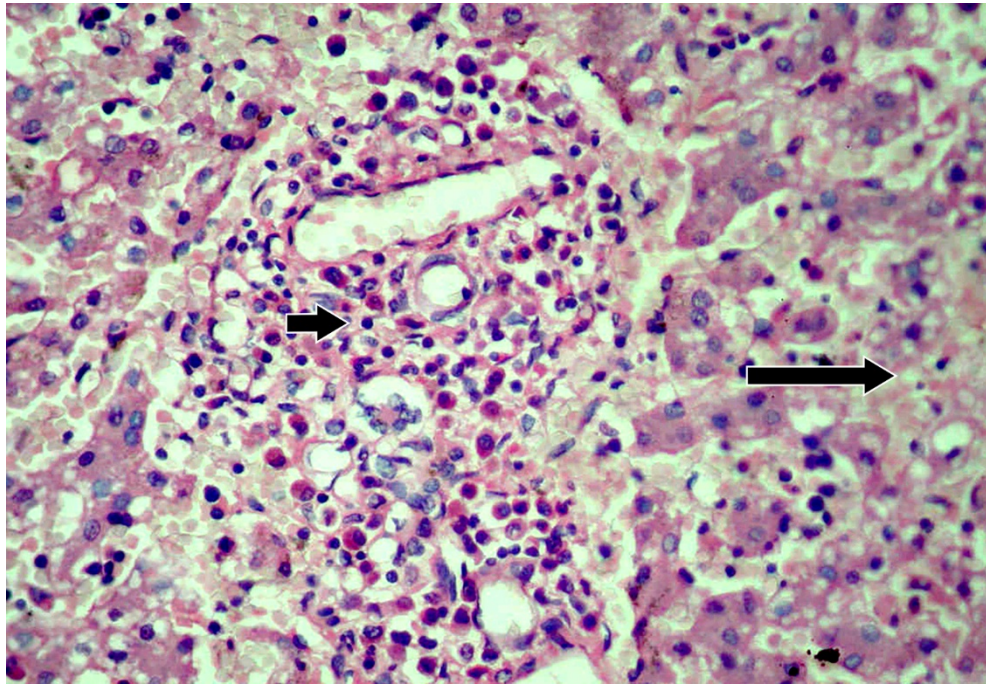


Рис. 6.1. Печінка дитини групи N12. Дискомплексация балок, повнокров'я синусоїдів (довга стрілка), лімфоїдні інфільтрація портального тракту (коротка стрілка). Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

Гепатоцити мали світлу пінисту цитоплазму та гіперхромні, зміщені до периферії клітини, ядра. Багато гепатоцитів по всій паренхімі печінки мали дрібно- та середньо-крапельні жирові вакуолі у вигляді оптичних пустот (рис. 6.2); місцями зустрічалися невеликі групи двоядерних гепатоцитів.

Морфометричні показники гепатоцитів були наступними: одноядерні гепатоцити – 90.2 ± 7.6 %, двоядерні гепатоцити – 9.8 ± 1.2 %, ДОГК (двоядерні/одноядерні гепатоцити коефіцієнт) – 0.10 ± 0.02 , гепатоцити з жировими вакуолями – 19.6 ± 2.1 %.

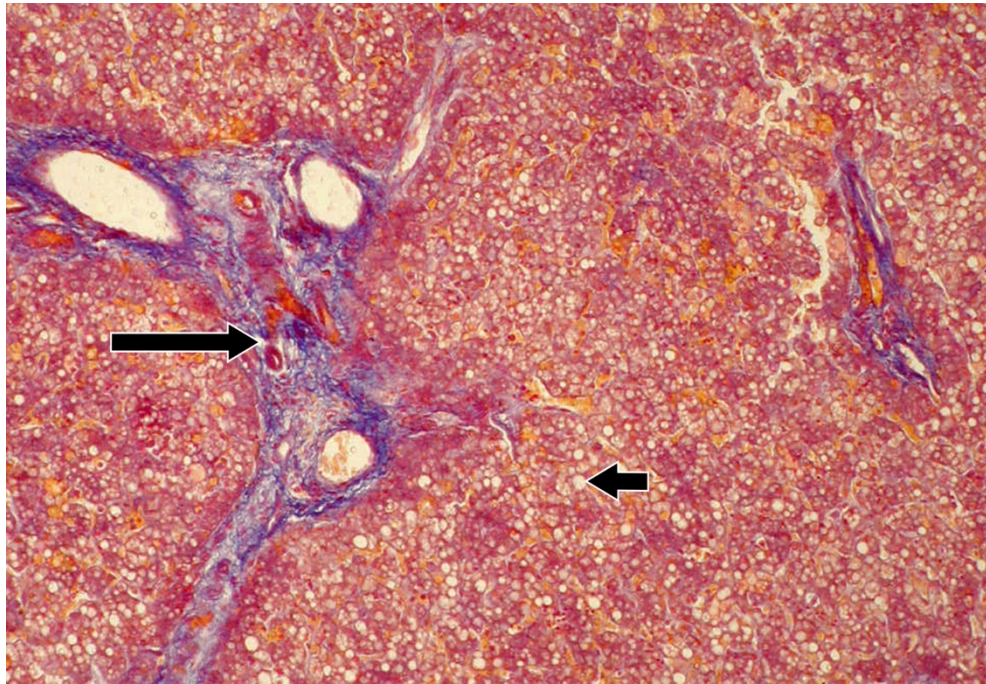


Рис. 6.2. Печінка дитини групи N12. Надмірний розвиток строми портальних трактів (довга стрілка), множинні різнокаліберні жирові вакуолі у вигляді оптичних пустот у цитоплазмі гепатоцитів (коротка стрілка). Забарвлення за методом Маллорі. $\times 100$.

Строма портальних трактів була надмірно розвинена, особливо в області портальних трактів і навколо магістральних судин, і була представлена повністю сформованими щільними колагеновими волокнами (рис. 6.3). Також, сполучнотканинні волокна мали переважно паралельне орієнтування та формували неповні септи у напрямку до сусідніх портальних трактів (рис. 6.2).

Стромально-паренхіматозні показники печінки були наступними: паренхіма – 56.1 ± 3.3 %, строма (включаючи судини та ЖП) – 43.9 ± 3.7 %, СПІ (стромально-паренхіматозний індекс) – 0.78 ± 0.02 .

Морфометричні показники всіх компонентів печінки були наступними: гепатоцити – 56.1 ± 3.3 %, портальні тракти – 26.4 ± 2.1 %, центральні вени – 8.1 ± 1.2 %, синусоїди – 7.3 ± 1.2 %, жовчні протоки – 2.1 ± 0.1 %.

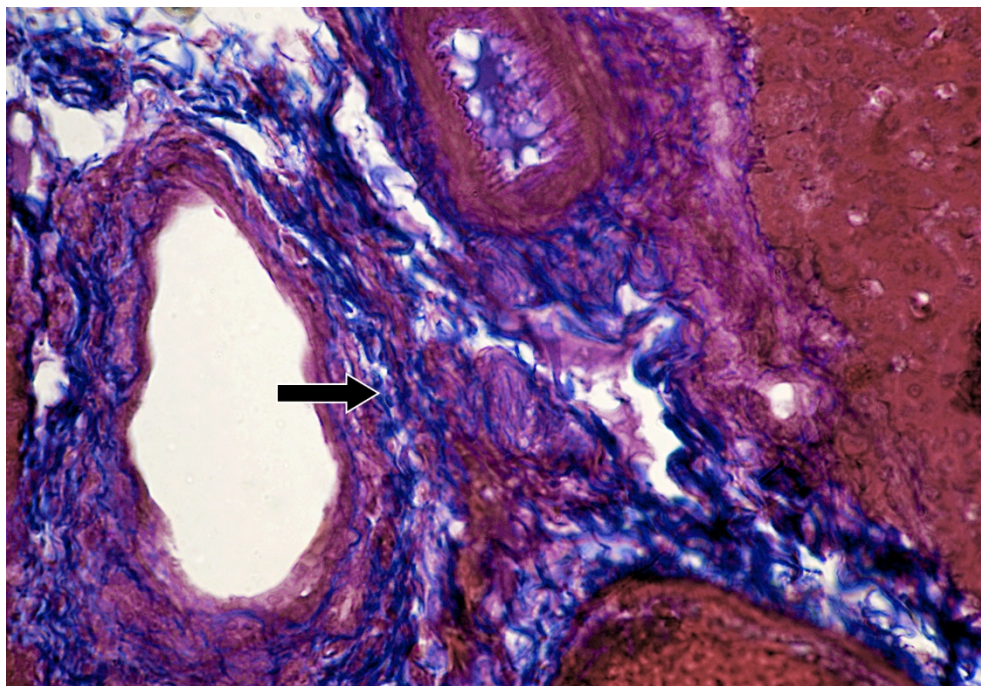


Рис. 6.3. Печінка дитини групи N12. Колагенізація строми портальних трактів, сформовані щільні фібрили навколо магістральних судин і жовчних протоків (стрілка). Забарвлення за методом Маллорі. $\times 400$.

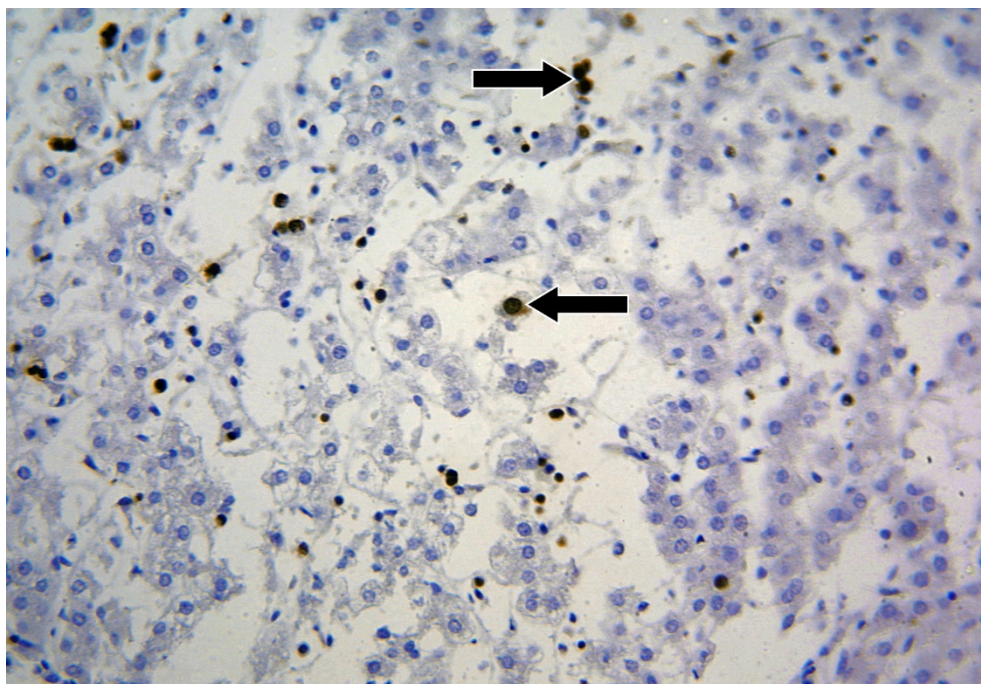


Рис. 6.4. Печінка дитини групи N12. Невелика кількість і дрібні скупчення клітин Купфера (CD_{68}) всередині синусоїдів (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 200$.

У просвітах синусоїдів по всій тканині печінки виявлялися нечисленні невеликі клітини Купфера (CD_{68}) округлої форми, які як були розташовані як

поодинці, так і утворювали дрібні скупчення навколо гепатоцитів, які демонстрували ознаки загибелі (рис. 6.4).

Також, по всій тканині печінки в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлялася різке підвищення кількості активованих зірчастих клітин печінки (α -ГМА). Зірчасті клітини мали великі розміри, подовжену витягнуту форму та множинні відростки, та часто формували дрібновогнищеві скупчення (рис. 6.5).

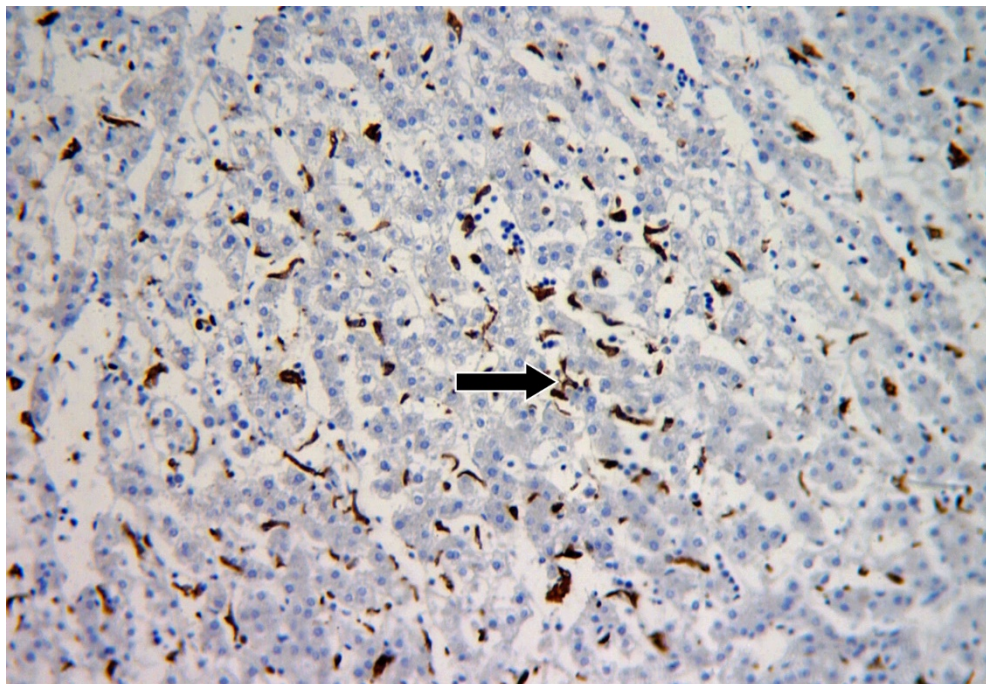


Рис. 6.5. Печінка дитини групи N12. Різке збільшення кількості активованих зірчастих клітин печінки (α -ГМА) в просторах Діссе за ходом синусоїдів (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 100$.

В порталних трактах виявлялися нечисленні печінково-асоційовані лімфоцити CD₄ та CD₈ (рис. 6.6), а в просвітах синусоїдів – численні дендритні клітини (CD1a) (рис. 6.7).

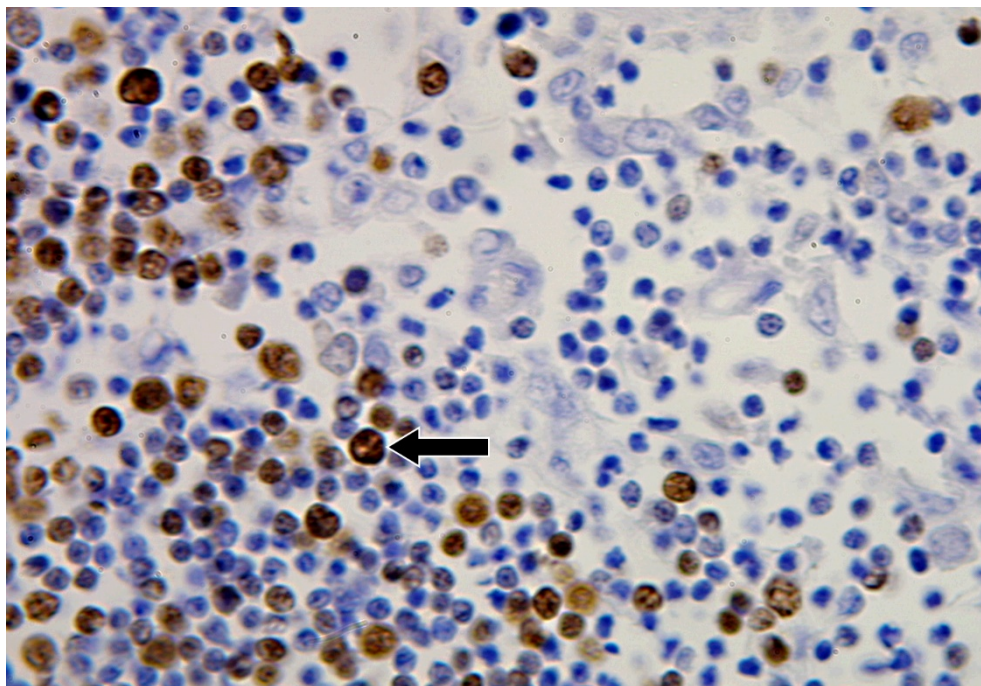


Рис. 6.6. Печінка дитини групи N12. Нечисленні печінково-асоційовані CD4-лімфоцити в портальному тракті (стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

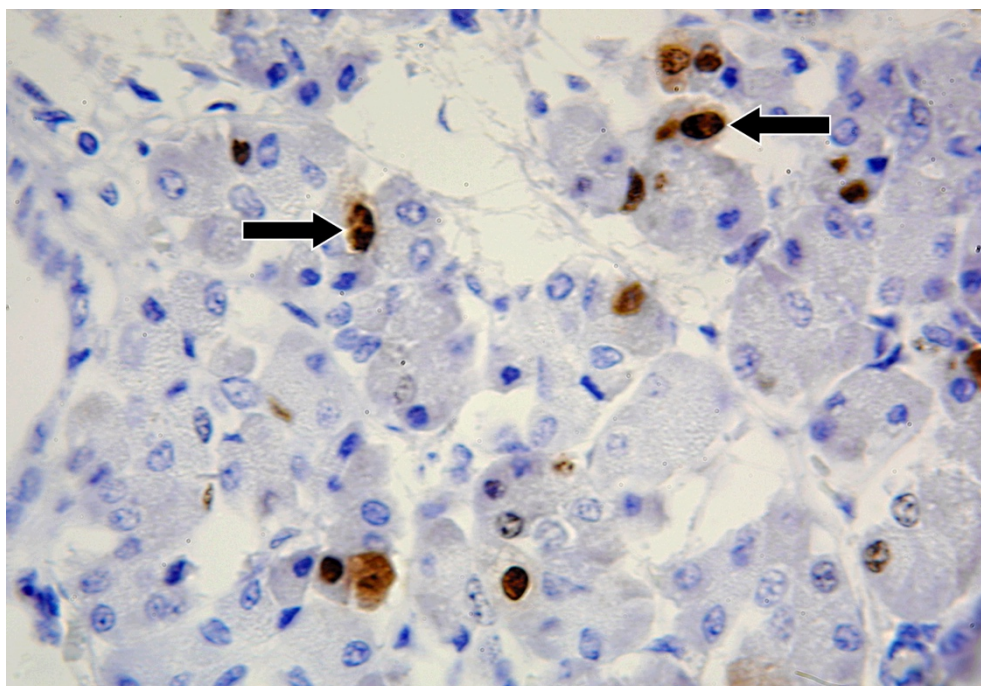


Рис. 6.7. Печінка дитини групи N12. Численні дендритні клітини (CD1a) вдовж синусоїдів (стрілки). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки були наступними: клітини Купфера (CD₆₈) – 11.4 ± 2.3 %, зірчасті клітини (α -ГМА) –

26.5±3.3 %, ПАЛ (печінково-асоційовані лімфоцити) CD₄ та CD₈ – 19.9±1.5 і 37.5±2.1 % відповідно, дендритні клітини – 4.7±0.9 %.

По всій паренхімі печінки в цитоплазмі гепатоцитів та в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлявся матриксний протеїн фібронектин у різко підвищеній кількості (рис. 6.8).

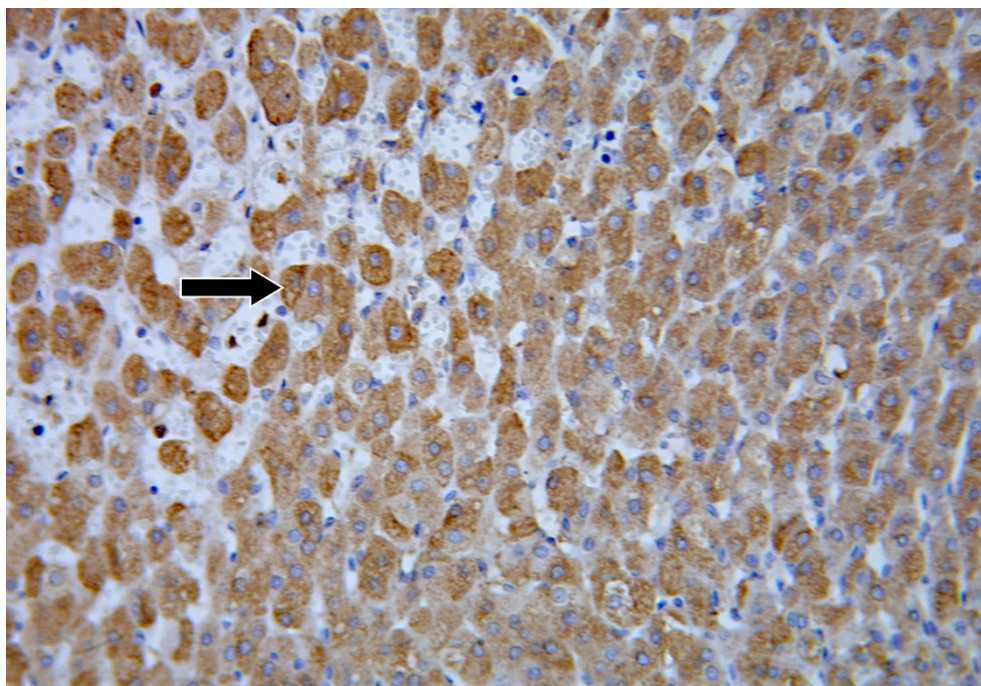


Рис. 6.8. Печінка дитини групи N12. Матриксний протеїн фібронектин у цитоплазмі гепатоцитів (стрілка) та в просторах Діссе за ходом синусоїдів. Непрямий імунопероксидазний метод. ×200.

В стромі портальних трактів виявлявся колаген I типу з підвищеним рівнем експресії, який був представлений пухкими фібрилами з чітким орієнтуванням. Було відзначено формування пухких неповних міжчасточкових септ, що можна розцінити як початкові прояви фіброзу печінки. Також, колаген I типу виявлявся в просторах Діссе за ходом синусоїдів у підвищеній кількості, що документувалося його сильною експресією (рис. 6.9).

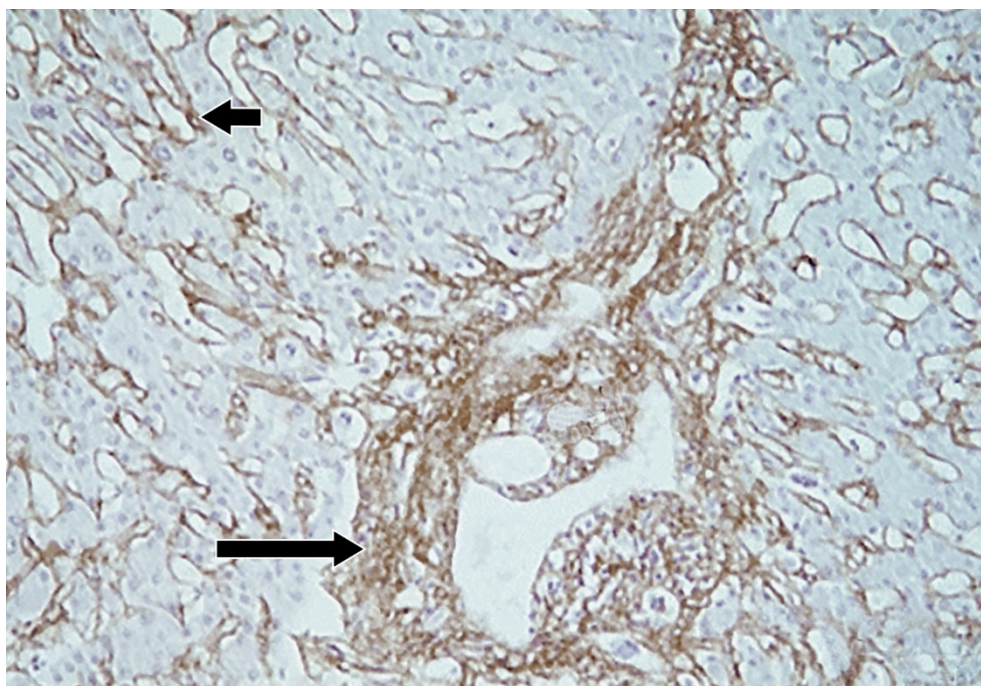


Рис. 6.9. Печінка дитини групи N12. Підвищена експресія колагену I типу в стромі портальних трактів (довга стрілка) і підвищення його експресії в просторах Діссе за ходом синусоїдів (коротка стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 200$.

В стромі портальних трактів виявлявся колаген III типу з підвищеним рівнем експресії, який був представлений великою кількістю щільних фібрил із виразним паралельним орієнтуванням. Колаген III типу формував виразні міжчасточкові септи, які, хоча ще не з'єднували сусідні портальні тракти, але вже можуть бути розцінені як початкові прояви фіброзу печінки. Також, колаген III типу у великій кількості виявлявся в просторах Діссе за ходом синусоїдів, що документувалося його підвищеною експресією (рис. 6.10).

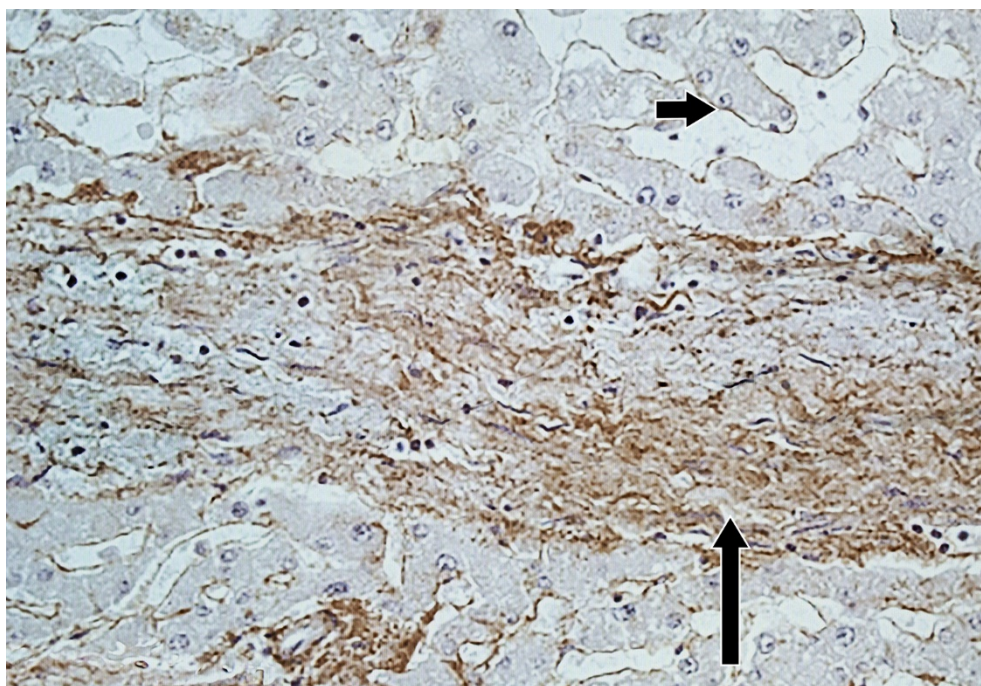


Рис. 6.10. Печінка дитини групи N12. Підвищена експресія колагену III типу в стромі портальних трактів з початком формування чіткої міжчасточкової септи (довга стрілка) і підвищення його експресії в просторах Діссе за ходом синусоїдів (коротка стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

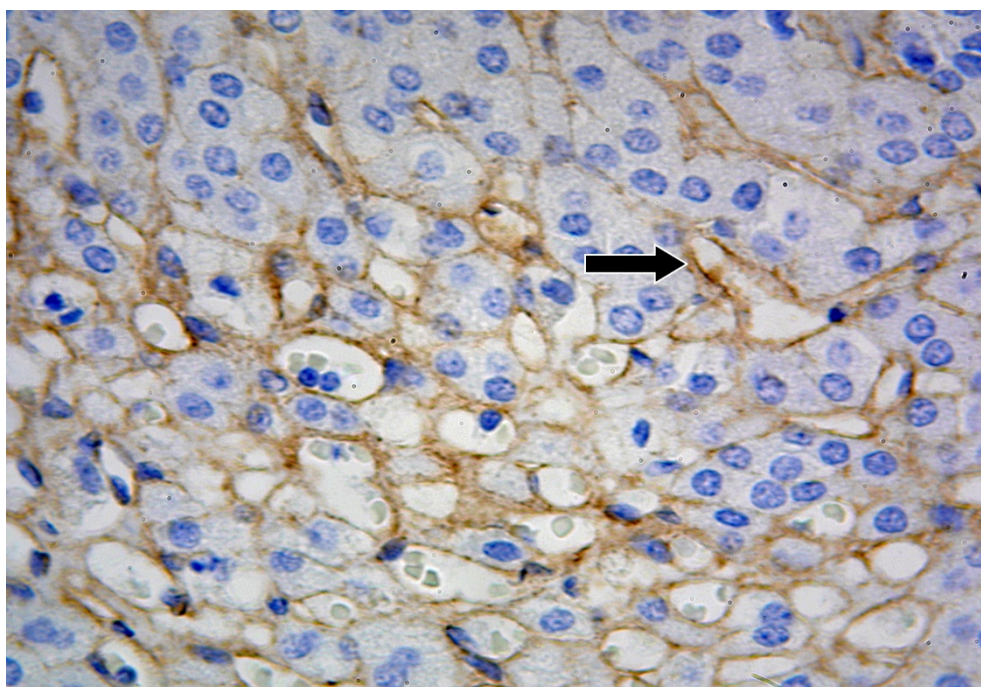


Рис. 6.11. Печінка дитини групи N12. Підвищена експресія колагену IV типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів з формуванням щільних,

компактних, переривчастих фібрил (стрілка). Непрямий імунопероксидазний метод. $\times 400$.

Навколо центральних вен, портальних судин і, особливо, в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявлялася підвищена експресія колагену IV типу, який формував щільні, компактні, переривчасті фібрили, що можна розцінити як виражену капіляризацію синусоїдів печінки з втратою їх фенестрованої структури (рис. 6.11).

Показники рівня експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки були наступними: фібронектин – 73.2 ± 4.2 %, колаген I типу – 15.9 ± 1.2 %, колаген III типу – 20.1 ± 2.6 %, колаген IV типу – 7.3 ± 0.2 %.

Біомаркери фіброзу печінки були наступними: APRI (індекс) – 1.45 ± 0.02 , а FIB-4 (індекс) – 0.092 ± 0.003 .

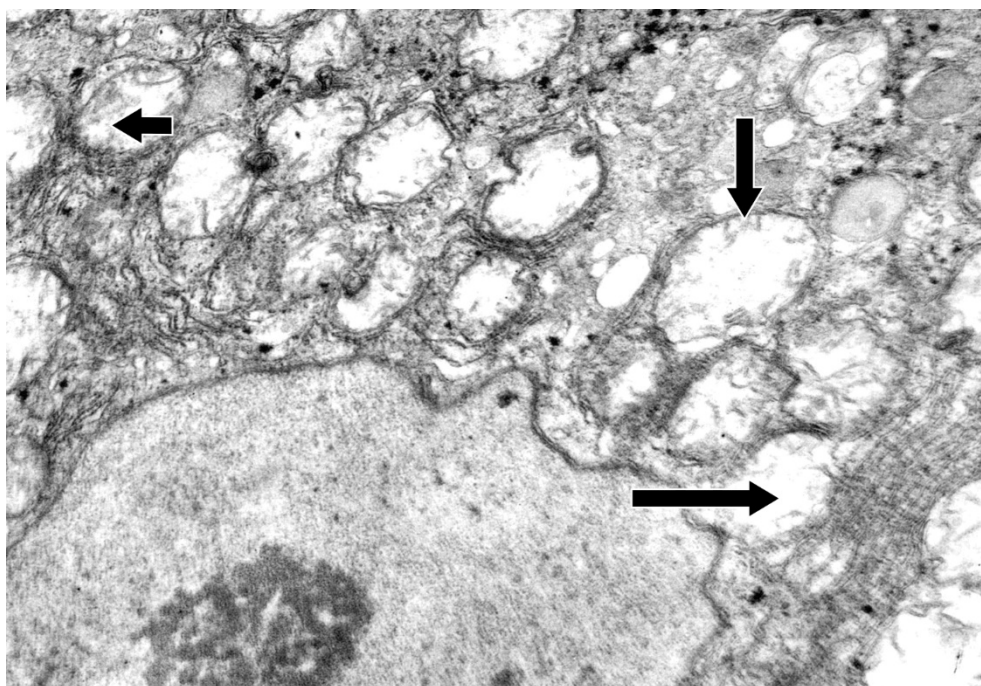


Рис. 6.12. Печінка дитини групи N12. Ультраструктура гепатоцитів. Балонізація мітохондрій (довга стрілка), витончення, укорочення та втрата крист (середньої довжини стрілка), наявність ниткоподібного матеріалу в

матриксі (коротка стрілка). Контрастування цитратом свинцю та уранілацетатом. $\times 27000$

При електронно-мікроскопічному дослідженні мітохондрії гепатоцитів демонстрували ознаки їхньої гіперплазії з вираженою балонізацією, нерівномірною конденсацією матриксу (просвітленням в центрі) та витонченням, укороченням і осередковою втратою крист. Місцями мітохондрії містили ниткоподібний та кристалічний матеріал в їхньому матриксі (рис. 6.12) [10].

Висновок. При материнської ВІЛ-інфекції у дітей віком від 6 до 12 місяців реєструвалася мала маса тіла при народженні та гепатомегалія. Загальний аналіз крові дітей показав наявність різко вираженої анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії, лімфопенії та різкого підвищення ШОЕ. Як показали дані коефіцієнта CD_4/CD_8 та аналіз кожної субпопуляції лімфоцитів, зниження загального рівня лімфоцитів відбувалося виключно за рахунок зниження CD_4 -лімфоцитів. Печінкова метаболічна панель крові показала ознаки значного пошкодження печінки у вигляді різкого підвищення рівня печінкових ензимів (трансфераз, лужної фосфатази), білірубіну та зниження рівня альбуміну. Мікроскопічне та морфометричне дослідження паренхіматозного компоненту печінки виявило ознаки різкого зниження регенераторної активності гепатоцитів (зниження кількості двоядерних форм) на тлі початкового жирового гепатозу та стеатогепатита. Морфометричне дослідження печінки з підрахунком процентного співвідношення паренхіми та строми (включаючи судини та жовчні протоки) виявило різке зниження паренхіматозного та різке підвищення стромального компонентів печінки. Морфометричний аналіз всіх компонентів строми печінки окремо з підрахунком їхнього процентного співвідношення виявив значне підвищення обсягу портальних трактів, відсутність ознак ремоделінгу синусоїдів і незначне зниження обсягу жовчних протоків. Морфометричний аналіз

непаренхіматозних клітин печінки виявив різке зниження кількості клітин Купфера, різке підвищення кількості активованих зірчастих клітин, різке зниження кількості печінково-асоційованих лімфоцитів за рахунок зниження рівня CD4-лімфоцитів, підвищення кількості дендритних та ендотеліальних клітин. Аналіз показників рівня експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки показав підвищене накопичення всіх білків екстрацелюлярного матриксу в стромі печінки (колагенізація), ознаки фіброзу портальних трактів, ознаки формування міжчасточкових септ, ознаки капіляризації синусоїдів. Біомаркери фіброзу печінки APRI і FIB-4 підтвердили морфометричні дані підвищення рівня стромального компоненту печінки. Електронно-мікроскопічне дослідження виявило ознаки значного виснаження та пошкодження мітохондрій гепатоцитів.

Повний протокол одного випадку спостереження дитини групи N12 наведено у додатку 4 (див. розділ Додатки).

Основні положення цього розділу викладені у публікації автора: [10].

РОЗДІЛ 7

ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Печінка є складним і багатокомпонентним органом, який виконує безліч різних завдань, і який, як показало дане дослідження у дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів, є важливою таргетною структурою для ВІЛ.

ВІЛ-інфекція є важкою соціальною проблемою, яка потенційно може торкнутися будь-якої людини. Однак, як показують дані світової літератури та отримані нами дані, ВІЛ-інфекція переважає серед людей низького соціально-економічного рівня (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Рівень освіти та соціально-економічний статус ВІЛ-інфікованих матерів груп дослідження

ВІЛ-інфіковані матері	Рівень освіти (%)		
	Початкова	Середня	Вища
	61 n=45	36 n=26	3 n=3
	Соціально-економічний статус (%)		
	Низький	Середній	Високий
	75 n=55	24 n=17	1 n=2

Як видно з таблиці 7.1, найбільша кількість ВІЛ-інфікованих матерів мали низький соціально-економічний статус і початкову освіту. Це були жінки низького соціально-економічного рівня, які не планували вагітність, ніколи не обстежувалися до і не відвідували жіночу консультацію під час вагітності, та які відмовилися взаємодіяти з лікувальними установами після пологів, включаючи подальшу взаємодію сімейних педіатрів з їхніми дітьми. Практично всі жінки дізналися про свій ВІЛ-позитивний статус або незадовго до пологів, або вже після них, і відмовилися отримувати антиретровірусну

терапію. Одинадцять жінок самостійно народили дітей в домашніх умовах і дізналися про свій ВІЛ-позитивний статус тільки після того, як звернулися за медичною допомогою з приводу важких і загрозливих для життя своїх дітей опортуністичних інфекцій. Всі жінки, чиї загиблі діти склали наші групи дослідження, мали офіційно підтверджену ВІЛ-моноінфекцію без будь-яких клінічних проявів СНІДу та без будь-яких інших ко-інфекцій. Всі жінки на момент вагітності та пологів не були ін'єкційними наркоманками, не приймали алкоголь в значних кількостях і мали постійне місце проживання.

Для визначення ВІЛ-статусу дітей від ВІЛ-інфікованих матерів застосовувався молекулярно-генетичний метод визначення вірусної РНК методом ПЛР через 6 тижнів після народження. Всі діти (за винятком мертвонароджених, яким визначення ВІЛ-статусу не проводилося) від ВІЛ-інфікованих матерів мали ознаки продуктивного інфікування ВІЛ та їм було офіційно привласнено ВІЛ-позитивний статус (показники вірусного навантаження РНК ВІЛ дітей представлені у таблиці 7.5).

Проаналізувавши показники маси тіла дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю при народженні (табл. 7.2), було констатовано факт народження дітей з меншою масою тіла при материнської ВІЛ-інфекції. У порівнянні зі здоровими новонародженими, маса тіла новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів була в середньому нижче на 290-300 г ($p < 0.05$).

Вважається, що такий феномен може бути обумовлений прямим впливом материнського ВІЛ на ріст і розвиток плода, хоча точні механізми такого впливу до цих пір неясні [124]. Загалом, вертикальна передача ВІЛ від матері до дитини відбувається на пізніх термінах вагітності, тому низька маса плода, швидше за все, є наслідком впливу ВІЛ в більшій мірі на саму матір, ніж на її плід [26, 137].

Таблиця 7.2

Показники маси тіла, маси печінки та коефіцієнту маса печінки/маса тіла новонароджених дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю ($M \pm m$)

Показник	Група дослідження	
	К	N0
Маса тіла, г	3150±129.9	2860±143.5*
Маса печінки, г	156.5±28.6	240.2±33.1*
Коефіцієнт маса печінки/маса тіла	0.049±0.01	0.083±0.01*

* $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи К

Проаналізувавши показники маси печінки та показники коефіцієнту маса печінки/маса тіла дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю при народженні (табл. 7.2), було констатовано факт гепатомегалії у дітей при материнської ВІЛ-інфекції. У порівнянні зі здоровими новонародженими, маса печінки новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів була в середньому вище на 80-90 г ($p < 0.05$).

Гепатомегалія у новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів була описана в науковій літературі неодноразово, проте її механізми до кінця не відомі. Вважається, що вона відбувається за рахунок запальної інфільтрації, венозного застою, холангіту, жирового гепатозу та фіброзу печінки [28, 105]. У даному дослідженні, первинне оглядове мікроскопічне дослідження печінки мертвонароджених групи N0 показало, що гепатомегалія розвивалася переважно за рахунок венозного застою, наявності множинних вогнищ екстрамедулярного кровотворення, початкових явищ жирового гепатозу та помірного фіброзу стромы портальних трактів. Подальше морфометричне

дослідження печінки та підрахунок всіх її компонентів підтвердило результати первинного дослідження (див. нижче).

Проведений аналіз показників крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів показав наявність панцитопенії з різким підвищенням ШОЕ (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

**Загальний аналіз крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів
і дітей групи контролю (M±m)**

Показник	Група дослідження			
	К	N0	N6	N12
Еритроцити, ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4.2±0.3	3.5±0.2 *♦■	3.0±0.2 *°	2.9±0.2 *°
Гемоглобін, (г/л)	145.2±11.3	128.4±11.1	112.1±11.2 *	108.2±10.9 *
Лейкоцити, ($\times 10^9/\text{л}$)	9.4±2.6	9.0±3.1 ♦■	3.2±1.8 *°■	2.7±1.2 *°♦
Тромбоцити, ($\times 10^9/\text{л}$)	267.3±22.6	248.3±19.7 ♦■	201.4±14.2 *°■	163.2±21.6 *°♦
Лімфоцити, (%)	39.8±7.7	32.3±4.7	28.6±3.9 *	24.1±4.1 *
- CD₄ (%)	21.5±3.8	15.0±2.2 *♦■	10.7±1.8 *°■	7.3±1.5 *°♦
- CD₈ (%)	18.3±3.9	17.3±2.5	17.9±2.1	16.8±2.6
- CD₄/CD₈	1.17±0.01	0.86±0.01 *♦■	0.59±0.01 *°■	0.43±0.01 *°♦
ШОЕ, (мм/год)	3.2±0.7	41.4±3.9 *♦■	86.4±5.1 *°	89.8±5.8 *°
Вірусне навантаження РНК ВІЛ (копій/мл)	0	не визначалося	103370±12090 *■	146540±13171 *♦

* $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи К

° $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N0

♦ $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N6

■ $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N12

Як видно з таблиці 7.3, рівень еритроцитів був достовірно знижений вже на момент народження дітей у порівнянні з групою контролю (група N0; $p < 0.05$); до віку 6 місяців (група N6) він продовжував прогресивно падати, і вже до віку 12 місяців рівень еритроцитів був знижений в 1.44 рази в порівнянні з

контролем (група N12; $p < 0.05$). При цьому, рівень гемоглобіну на момент народження був у межах норми (група N0), а потім почав прогресивно знижуватися до віку 6 та 12 місяців (групи N6 та N12; $p < 0.05$). Таким чином, на момент народження у дітей від ВІЛ-інфікованих матерів відзначається анемія за рахунок зниження кількості еритроцитів, а до віку 6 та 12 місяців додається й дефіцит гемоглобіну.

На сьогоднішній день вважається, що анемія при ВІЛ-інфекції має 3 механізми розвитку: зниження продукції, підвищене руйнування та неефективна продукція еритроцитів [32]. Зниження кількості CD₄-лімфоцитів (< 200 клітин/мкл) та підвищення рівня РНК ВІЛ у плазмі крові (незалежно один від одного) вважаються факторами ризику розвитку анемії при ВІЛ-інфекції, які безпосередньо пригнічують еритропоез [69]. У даному дослідженні було зафіксовано як значне підвищення рівнів РНК ВІЛ (групи N6 та N12; $p < 0.05$ у порівнянні з контролем і між собою), так і значне зниження рівня CD₄-лімфоцитів в крові (табл. 7.3), що може пояснювати розвиток анемії.

Як видно з таблиці 7.3, на момент народження дітей (група N0) рівень лейкоцитів був у межах норми; до віку 6 місяців (група N6) було зареєстроване його достовірне зниження в порівнянні з контролем (група N6; $p < 0.05$), а до віку 12 місяців рівень лейкоцитів був достовірно нижчий у порівнянні з контролем в 3.4 рази (група N12; $p < 0.05$).

Лейкопенія часто є супроводжуючим фактором ВІЛ-інфекції. Причини лейкопенії при ВІЛ-інфекції включають в себе вірусну токсичність для кровотворної тканини, застосування мієлотоксичних препаратів для лікування ВІЛ-інфекції, та лейкопенію споживання при наявності вторинних інфекцій. Лейкопенія призводить до різкого зниження фагоцитарної активності та, в поєднанні з дефіцитом CD₄-лімфоцитів, до різних опортуністичних інфекцій [178]. У даному дослідженні діти не отримували антиретровірусну терапію через відмову їхніх матерів співпрацювати з системою охорони здоров'я. Тому, можна вважати, що причинами лейкопенії у дітей від ВІЛ-інфікованих

матерів були загальна вірусна токсичність для кісткового мозку (групи N0, N6 та N12) та лейкопенія споживання при появі опортуністичних інфекцій (групи N6 та N12).

Як видно з таблиці 7.3, на момент народження дітей (група N0) рівень тромбоцитів був у межах норми; до віку 6 місяців (група N6) було зареєстроване його достовірне зниження в порівнянні з контролем (група N6; $p < 0.05$), а до віку 12 місяців рівень тромбоцитів був достовірно нижчий у порівнянні з контролем в 1.6 рази (група N12; $p < 0.05$).

Тромбоцитопенія також часто супроводжує ВІЛ-інфекцію. Причини тромбоцитопенії при ВІЛ-інфекції включають в себе підвищене руйнування периферичних тромбоцитів і неефективна продукція тромбоцитів з інфікованих мегакаріоцитів [210]. У даному дослідженні вивчення кісткового мозку не проводилося, проте можна вважати, що обидві вищевказані причини могли мати місце при розвитку тромбоцитопенії у дітей від ВІЛ-інфікованих матерів. Крім того, можна вважати, що гепатомегалія також могла стати фактором ризику розвитку тромбоцитопенії за рахунок затримки тромбоцитів в печінці з подальшим їх руйнуванням.

Як видно з таблиці 7.3, на момент народження дітей (група N0) загальний рівень лімфоцитів був у межах норми; до віку 6 місяців було зареєстроване його достовірне зниження в порівнянні з контролем (група N6; $p < 0.05$), а до віку 12 місяців рівень лімфоцитів був достовірно нижчий у порівнянні з контролем в 1.6 рази (група N12; $p < 0.05$).

Як показали дані коефіцієнту CD_4/CD_8 та аналіз кожної субпопуляції лімфоцитів, зниження загального рівня лімфоцитів відбувалося виключно за рахунок зниження CD_4 -лімфоцитів. Рівень CD_4 -лімфоцитів був достовірно знижений вже на момент народження (група N0; $p < 0.05$) у порівнянні з групою контролю; до віку 6 місяців він продовжував прогресивно достовірно знижуватися (група N6; $p < 0.05$) і вже до віку 12 місяців рівень CD_4 -лімфоцитів був знижений в 2.9 рази в порівнянні з контролем (група N12; $p < 0.05$).

Динаміка зміни рівнів CD4- і CD8-лімфоцитів та коефіцієнту CD4/CD8 наочно представлені на рисунку 7.1.

Загальновідомо, що CD4-лімфоцити є основними таргетними клітинами для ВІЛ, оскільки вони експресують на своїй поверхні CCR5 або CXCR4 рецептори. CD4-лімфоцити гинуть за рахунок прямого ВІЛ-інфікування, ВІЛ-індукованого апоптозу та ВІЛ-індукованого піроптозу [60, 48, 65]. У даному дослідженні було задокументовано зниження CD4-лімфоцитів не тільки в крові, але й в тканині печінки (див. нижче).

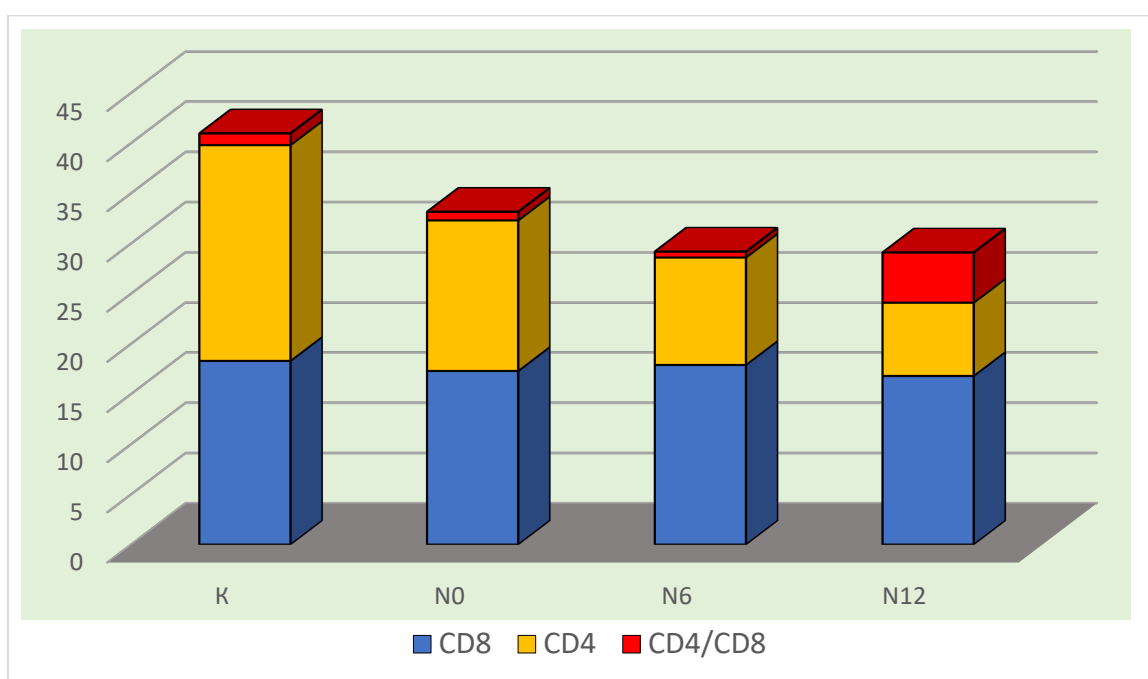


Рис. 7.1. Динаміка зміни рівнів CD4-, CD8-лімфоцитів (%) та коефіцієнту CD4/CD8 в крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю.

Як видно з таблиці 7.3, показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) був достовірно підвищений вже на момент народження дітей (група N0; $p < 0.05$) в порівнянні з групою контролю; до віку 6 місяців він продовжував достовірно підвищуватися (група N6; $p < 0.05$) і вже до віку 12 місяців рівень ШОЕ був підвищений в 43.3 рази в порівнянні з контролем (група N12; $p < 0.05$).

На сьогоднішній день прийнято вважати, що рівень ШОЕ не є корисним тестом при оцінці ВІЛ-інфекції. Спочатку рівень ШОЕ розглядався як показник прогресування захворювання, а потім більш пізні дослідження оскаржили це твердження. Однак, останнім часом з'явився ряд робіт, в яких автори звернули увагу на різке підвищення ШОЕ на тлі різкого зниження CD₄-лімфоцитів в крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів і припустили, що не саме ШОЕ окремо, але в комбінації з рівнем CD₄-лімфоцитів в крові можна розглядати як критерій прогресування захворювання [152, 176]. У даному дослідженні була зареєстрована саме така комбінація у всіх групах дослідження – поступове зниження рівня CD₄-лімфоцитів в крові супроводжувалося поступовим підвищенням ШОЕ.

Печінкова метаболічна панель крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів показала ознаки пошкодження печінки у вигляді підвищення рівня печінкових ензимів (трансфераз, лужної фосфатази), білірубіну та зниження рівня альбуміну (табл. 7.4).

Як видно з таблиці 7.4, рівні печінкових ензимів (аланінамінотрансферази [АЛТ], аспартатамінотрансферази [АСТ], гамма-глутамілтрансферази [ГГТ] та лужної фосфатази [ЛФ]) були достовірно підвищені вже на момент народження (група N0; $p < 0.05$); до віку 6 та 12 місяців вони продовжували достовірно підвищуватися (група N6; підвищення [АЛТ] в 2.7 рази; [АСТ] в 3.5 рази; [ГГТ] в 4.2 рази; [ЛФ] в 1.6 рази; $p < 0.05$) та (група N12; підвищення [АЛТ] в 3.1 рази; [АСТ] в 4.4 рази; [ГГТ] в 4.9 рази; [ЛФ] в 1.9 рази; $p < 0.05$) в порівнянні з групою контролю.

Таблиця 7.4

**Печінкова метаболічна панель крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів
і дітей групи контролю (M±m)**

Показник	Група дослідження			
	К	N0	N6	N12
АЛТ, (од/л)	12.6±2.2	25.1±2.2 *♦■	34.8±3.2 *°	39.2±3.8 *°
АСТ, (од/л)	21.2±2.7	33.1±2.6 *♦■	75.6±4.1 *°■	94.8±6.9 *°♦
ГГТ, (од/л)	18.6±2.3	23.4±1.9 *♦■	78.2±4.3 *°■	92.5±7.1 *°♦
ЛФ, (од/л)	75.8±7.6	98.8±8.7 *♦■	122.2±10.1 *°■	147.5±11.9 *°♦
БР (заг.), (мкмоль/л)	8.3±1.2	10.7±1.3	11.9±1.6 *	12.5±1.9 *
Альбумін, (г/л)	41.4±3.4	38.8±2.1 ♦■	33.2±2.6 *°■	28.2±1.9 *°♦

* p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи К

° p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи N0

♦ p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи N6

■ p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи N12

У багатьох роботах автори звертають увагу на зростання печінкових ензимів в крові у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують антиретровірусні препарати, що мають побічні гепатотоксичні ефекти [91]. Однак, в ряді робіт вказується, що ВІЛ сам по собі може бути гепатотоксичним чинником, що викликає ушкодження та загибель гепатоцитів [151]. Електронно-мікроскопічне дослідження в даній роботі показало, що в гепатоцитах розвивається важке пошкодження мітохондрій (див. нижче) і це призводить до важкого енергодефіциту гепатоцитів та їхньої загибелі з подальшим вивільненням внутрішньоклітинних ензимів в системний кровотік.

Як видно з таблиці 7.4, на момент народження дітей (група N0) рівень білірубину був у межах норми, а до віку 6 та 12 місяців (група N6 та N12 відповідно) було зареєстровано його достовірне підвищення в порівнянні з контролем (p < 0.05). Хоча рівень білірубину в групах N6 та N12 був достовірно

підвищений в порівнянні з контрольною групою ($p < 0.05$), клінічних проявів жовтяниці у дітей не спостерігалось. Як і у випадку з печінковими ензимами, підвищення рівня білірубіну є ознакою пошкодження печінки за рахунок загибелі гепатоцитів.

Як видно з таблиці 7.4, на момент народження дітей (група N0) рівень альбуміну був у межах норми; до віку 6 місяців (група N6) було зареєстроване його достовірне зниження в порівнянні з контролем (група N6; $p < 0.05$), а до віку 12 місяців рівень тромбоцитів був достовірно нижчий у порівнянні з контролем в 1.4 рази (група N12; $p < 0.05$).

Найчастіше, зниження рівня альбуміну у ВІЛ-інфікованих пацієнтів пов'язують з мальнутрицією, яка є основним супутником низького соціально-економічного рівня. Переважна більшість ВІЛ-інфікованих пацієнтів не мають постійного джерела доходу та, відповідно, не мають можливості збалансовано харчуватися [56]. Діти груп дослідження N6 та N12 знаходилися на грудному вигодовуванні, однак, мабуть, якісний склад молока їхніх матерів був низьким, оскільки вони самі проживали в умовах вкрай низького соціально-економічного рівня.

Також, зниження рівня альбуміну може бути наслідком зниження загальної кількості гепатоцитів за рахунок їхньої загибелі та низької регенераторної активності. Як продемонстрували морфометричні показники компонентів печінки в даному дослідженні, ці фактори мали важливе місце (див. нижче).

Також, зниження рівня альбуміну пов'язують з токсичним ефектом самого ВІЛ на гепатоцити, особливо на фоні зниженого рівня CD4-лімфоцитів, що призводить до різкого зниження їхньої синтетичної активності [35, 219]. Порівнявши динаміку змін показників рівня CD4-лімфоцитів (табл. 7.3) і динаміку змін показників альбуміну (табл. 7.4) в крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів всіх груп дослідження, був виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = +0.95$). Таким чином, чим нижче був рівень CD4-лімфоцитів в крові по мірі дорослішання

дітей, тим нижче була синтетична активність гепатоцитів. На рівень синтетичної активності гепатоцитів побічно вказує морфологічний стан мітохондрій гепатоцитів. Електронно-мікроскопічне дослідження в даному дослідженні показало, що в гепатоцитах розвивається важке пошкодження мітохондрій (див. нижче), що може призводити до важкого енергодефіциту гепатоцитів і, відповідно, до різкого зниження їхньої синтетичної активності.

Також, недавні дослідження показали, що комбінація зниженого рівня альбуміну та гемоглобіну, незалежно від рівня CD4-лімфоцитів, є предиктором швидкого розвитку СНІДу та швидкого настання смерті [87]. У даному дослідженні був задокументований сильний позитивний кореляційний зв'язок між динамікою зниження рівня альбуміну (табл. 7.4) та динамікою зниження рівня гемоглобіну (табл. 7.3) дітей від ВІЛ-інфікованих матерів по мірі їх дорослішання ($r = +0.97$). З огляду на те, що всі випадки дослідження дітей груп N6 та N12 були автопсійним матеріалом, оскільки діти загинули від СНІДу, який проявив себе опортуністичними інфекціями, можна вважати, що зв'язок між рівнями альбуміну та гемоглобіну може служити надійним критерієм несприятливого прогнозу ВІЛ-інфекції.

Морфометричне дослідження паренхіматозного компоненту печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів виявило ознаки поступового зниження регенераторної активності гепатоцитів на фоні прогресивного жирового гепатозу (табл. 7.5).

Наочно кількість одно- і двоядерних гепатоцитів (%) в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю представлена на рисунку 7.2.

Таблиця 7.5

Морфометричні показники гепатоцитів дітей від ВІЛ-інфікованих матерів

і дітей групи контролю (M±m)

Показник	Група дослідження			
	К	N0	N6	N12
Одноядерні гепатоцити, %	93.5±7.1	80.2±5.8 *	87.3±6.2	90.2±7.6
Двоядерні гепатоцити, %	6.5±1.2	19.8±1.4 *♦■	12.7±1.3 *о■	9.8±1.2 *о♦
ДОГК	0.06±0.01	0.24±0.02 *♦■	0.14±0.01 *о■	0.10±0.02 *о♦
Гепатоцити з ЖВ, %	0.5±0.2	6.9±1.3 *♦■	15.6±1.8 *о■	19.6±2.1 *о♦

* p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи К

° p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи N0

♦ p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи N6

■ p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи N12

Як видно з таблиці 7.5 и рисунку 7.2, в печінці в нормі одноядерні форми гепатоцитів переважають над двоядерними формами (93.5% проти 6.5% відповідно). У дітей групи N0 реєструвалося достовірне підвищення двоядерних гепатоцитів в 3 рази в порівнянні з контрольною групою (p < 0.05), що було розцінене, як ознака різкого підвищення регенераторної активності печінки у відповідь на її ушкодження. Однак, незважаючи на те, що по мірі дорослішання дітей (групи N6 та N12) кількість двоядерних гепатоцитів залишалася підвищеною в порівнянні з контролем (p < 0.05 в обох групах), їхня кількість почала прогресивно достовірно знижуватися в порівнянні з групою N0 (p < 0.05). Таким чином, на момент народження гепатоцити демонстрували високий рівень регенераторної активності, який потім став прогресивно

знижуватися, що може свідчити про поступове пригнічення регенераторного потенціалу печінки у відповідь на ВІЛ-інфекцію по мірі дорослішання дітей.

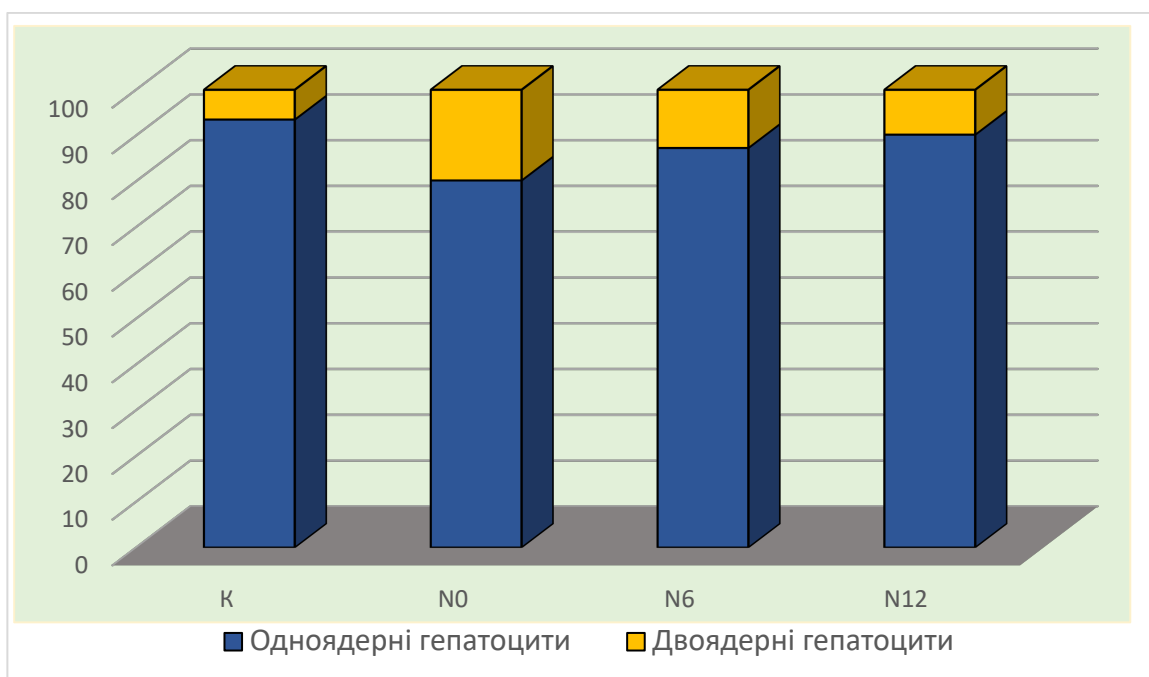


Рис. 7.2. Кількість одно- і двоядерних гепатоцитів (%) в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю.

Багато авторів вказують на те, що по мірі прогресування ВІЛ-інфекції, у пацієнтів розвивається жировий гепатоз, який, в свою чергу, може стати причиною розвитку стеатогепатита (з підвищенням рівня печінкових ензимів в крові) і фіброзу печінки [226]. Наявність жирового гепатозу, саме по собі, вказує на важкі метаболічні порушення в гепатоцитах, що призводить до підвищеного накопичення жирних кислот в їхній цитоплазмі. Жировий гепатоз вважається доброякісним станом і може регресувати при припиненні дії стимулу, який первинно його запустив. Однак, при розвитку реактивного стеатогепатита, який є хронічним запаленням, в печінці поступово та прогресивно розвивається фіброз, який вже вважається незворотнім процесом [43].

У даному дослідженні при оглядовій мікроскопії була зареєстрована наявність жирового гепатозу в печінці дітей вже на момент народження (група

N0); при мікроскопічному дослідженні в гепатоцитах перипортальних зон виявлялися множинні дрібнокрапельні жирові вакуолі у вигляді оптичних пустот. До віку 6 місяців (група N6) кількість жирових вакуолей в гепатоцитах була вище не тільки у порівнянні з контролем, але й з групою N0; жирові вакуолі реєструвалися не тільки в перипортальних гепатоцитах, але й в гепатоцитах середніх зон печінкових часточок. Більш того, в печінці дітей групи N6 вже були присутні початкові ознаки стеатогепатита у вигляді помірної дифузної лімфоїдної інфільтрації та початкові явища портального фіброзу. До віку 12 місяців (група N12) розміри та кількість жирових вакуолей в гепатоцитах продовжували прогресивно збільшуватися як у порівнянні з групою N0, так і з групою N6; при мікроскопічному дослідженні в гепатоцитах по всій площі печінкових часточок реєструвалися множинні різнокаліберні жирові вакуолі. Крім того, в печінці дітей групи N12 були присутні явні ознаки стеатогепатита у вигляді вираженої дифузної лімфоїдної інфільтрації та значний дифузний фіброз печінки з переважанням портального фіброзу.

Морфометричний аналіз з підрахунком кількості гепатоцитів, що містять жирові вакуолі (ЖВ), переконливо підтвердив результати оглядового мікроскопічного дослідження. Як видно з таблиці 7.5, кількість гепатоцитів, що містять жирові вакуолі, була достовірно підвищена вже на момент народження (група N0) в порівнянні з контролем в 13.5 разів ($p < 0.05$), а до віку 6 місяців (група N6) вона продовжувала прогресивно підвищуватися (підвищення в 31.5 разів в порівнянні з контролем; $p < 0.05$) і вже до віку 12 місяців (група N12) їхня кількість була підвищена в 39.2 разів у порівнянні з контролем ($p < 0.05$). Таким чином, можна зробити висновок, що процес пошкодження печінки, який був запущений ще внутрішньоутробно, продовжував прогресувати і після народження. Патогенез жирового гепатозу при наявності ВІЛ-інфекції на сьогоднішній день залишається до кінця не вивченим. Однак, ґрунтуючись на результатах електронно-мікроскопічного дослідження (див. нижче), було виявлено, що в гепатоцитах розвивається важке пошкодження мітохондрій, що може призводити до важкого

енергодефіциту гепатоцитів і, відповідно, до різкого зниження їхньої метаболічної активності.

Для оцінки якісного та кількісного стану стромального та паренхіматозного компонентів печінки, було проведено оглядове мікроскопічне та морфометричне дослідження печінки з підрахунком процентного співвідношення паренхіми та строми (включаючи судини та жовчні протоки [ЖП]) (табл. 7.6 и рис. 7.3).

Таблиця 7.6

Стромально-паренхіматозні показники печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю ($M \pm m$)

Показник	Група дослідження			
	К	N0	N6	N12
Паренхіма, %	74.2 $\pm$ 4.3	70.6 $\pm$ 3.1 ♦■	64.3 $\pm$ 3.1 *°■	56.1 $\pm$ 3.3 *°♦
Строма (включно судини та ЖП), %	25.8 $\pm$ 2.6	29.4 $\pm$ 2.7 ♦■	35.7 $\pm$ 2.9 *°■	43.9 $\pm$ 3.7 *°♦
СПІ	0.34 $\pm$ 0.01	0.41 $\pm$ 0.01 *♦■	0.55 $\pm$ 0.02 *°■	0.78 $\pm$ 0.02 *°♦

* $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи К

° $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N0

♦ $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N6

■ $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N12

Як видно з таблиці 7.6 и рисунку 7.3, у дітей від ВІЛ-інфікованих матерів вже на момент народження (група N0) реєструється тенденція до зниження паренхіматозного та підвищення стромального компонентів печінки. До віку 6 місяців (група N6) реєструється прогресивне достовірне зниження паренхіматозного ($p < 0.05$) та прогресивне достовірне підвищення стромального (в 1.3 рази [на 9.9%] в порівнянні з контролем; $p < 0.05$) компонентів. До віку 12 місяців (група N12) показник паренхіматозного компоненту був знижений в порівнянні з контролем в 1.3 рази ($p < 0.05$), а

стромального був підвищений в порівнянні з контролем в 1.7 раз ([на 18.1 %]; $p < 0.05$).

Більш того, порівнявши динаміку змін показників кількості гепатоцитів в печінці (табл. 7.7) і показників двох трансаміназ (АЛТ і АСТ) в крові (табл. 7.4) дітей від ВІЛ-інфікованих матерів всіх груп дослідження, був виявлений сильний негативний кореляційний зв'язок між цими показниками в обох випадках ($r[\text{АЛТ}] = -0.93$; $r[\text{АСТ}] = -0.97$). Таким чином, по мірі дорослішання в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів відбуваються прогресивні паренхіматозні втрати за рахунок загибелі гепатоцитів.

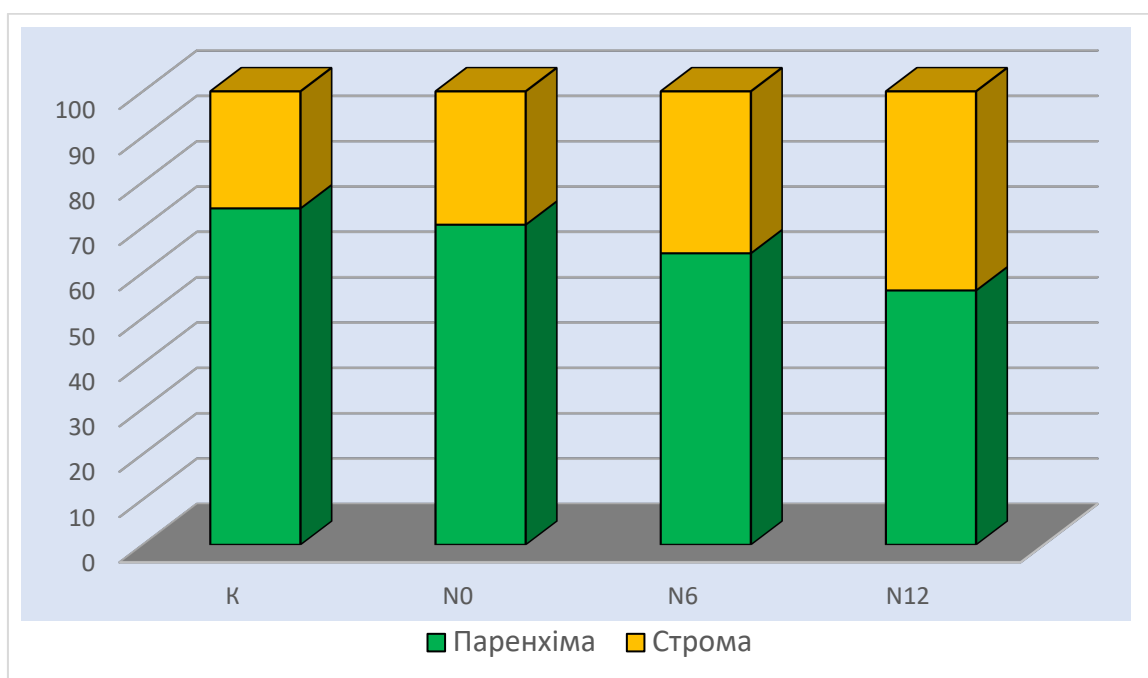


Рис. 7.3. Стромально-паренхіматозні показники печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю (%).

Для більш детального вивчення які компоненти строми та в яких пропорціях піддавалися змінам, було проведено морфометричний аналіз всіх компонентів строми печінки з окремим підрахунком їхнього процентного співвідношення (табл. 7.7). Наочно ці дані представлені на рисунках 7.4, 7.5, 7.6 та 7.7.

Фіброз печінки є динамічною реакцією печінки на її пошкодження. Наявність фіброзу печінки у дорослих ВІЛ-інфікованих пацієнтів була описана багатьма авторами, які вказували на те, що фіброз печінки починається з проліферації стромы портальних трактів з поступовим захопленням всіх зон печінкових часточок [102].

Таблиця 7.7

Морфометричні показники всіх компонентів печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю ($M \pm m$)

Компонент печінки	Група дослідження			
	К	N0	N6	N12
Гепатоцити, %	74.2±4.3	70.6±3.1 ♦■	64.3±3.1 *o■	56.1±3.3 *o♦
Портальні тракти, %	3.1±0.6	6.2±1.3 *♦■	14.9±1.9 *o■	26.4±2.1 *o♦
Центральні вени, %	9.3±1.4	9.2±1.2	9.3±1.3	8.1±1.2
Синусоїди, %	10.5±1.3	11.2±1.2 ♦■	8.8±1.1 o	7.3±1.2 *o
Жовчні протоки, %	2.9±0.2	2.8±0.1 ■	2.7±0.2 ■	2.1±0.1 *o♦
Всього, %	100	100	100	100

* $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи К

o $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N0

♦ $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N6

■ $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N12

Як видно з таблиці 7.7 та рисунків 7.4-7.7, у дітей від ВІЛ-інфікованих матерів вже на момент народження (група N0) реєструвалося достовірне підвищення обсягу портальних трактів в 2 рази в порівнянні з контролем ($p < 0.05$). При оглядовому мікроскопічному дослідженні було відзначено, що надмірний розвиток стромы не виходив за межі самих портальних трактів, що можна розцінити як початкову стадію розвитку фіброзу печінки. По мірі дорослішання дітей відзначалося прогресивне зростання сполучної тканини як в самих портальних трактах, так і за їхніми межами з захопленням всіх зон

печінкових часточок. До віку 6 місяців об'єм портальних трактів був достовірно підвищений в 4.8 разів у порівнянні з контролем (група N6; $p < 0.05$), а до віку 12 місяця – в 8.5 разів (група N12; $p < 0.05$). Стромальні тяжі часто з'єднували сусідні портальні тракти між собою, однак, наявності класичних циротичних вузлів-регенератів ні в одному випадку спостереження виявлено не було.

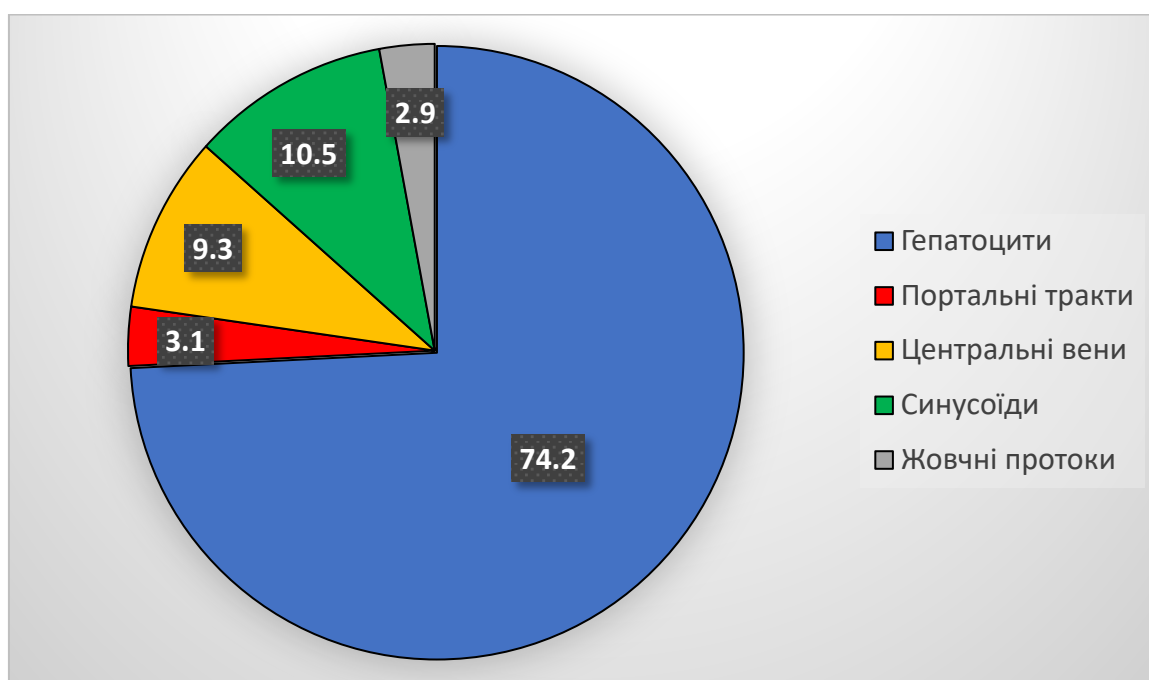


Рис. 7.4. Морфометричні показники всіх компонентів печінки дітей групи контролю (%).

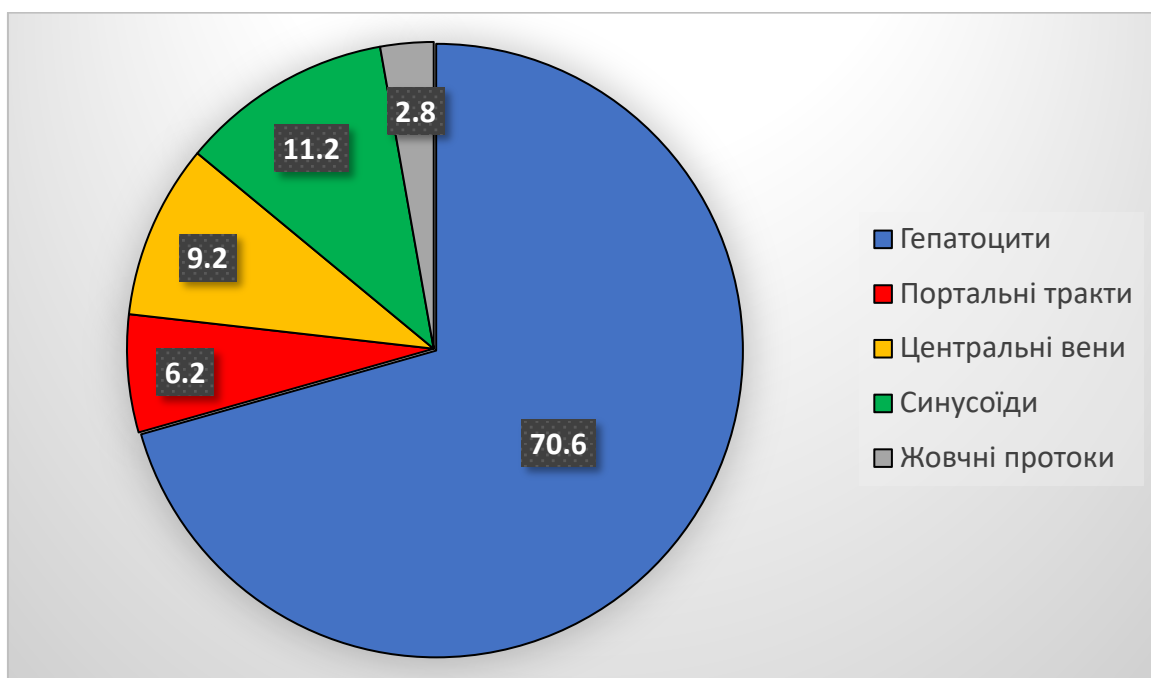


Рис. 7.5. Морфометричні показники всіх компонентів печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів групи N0 (%).

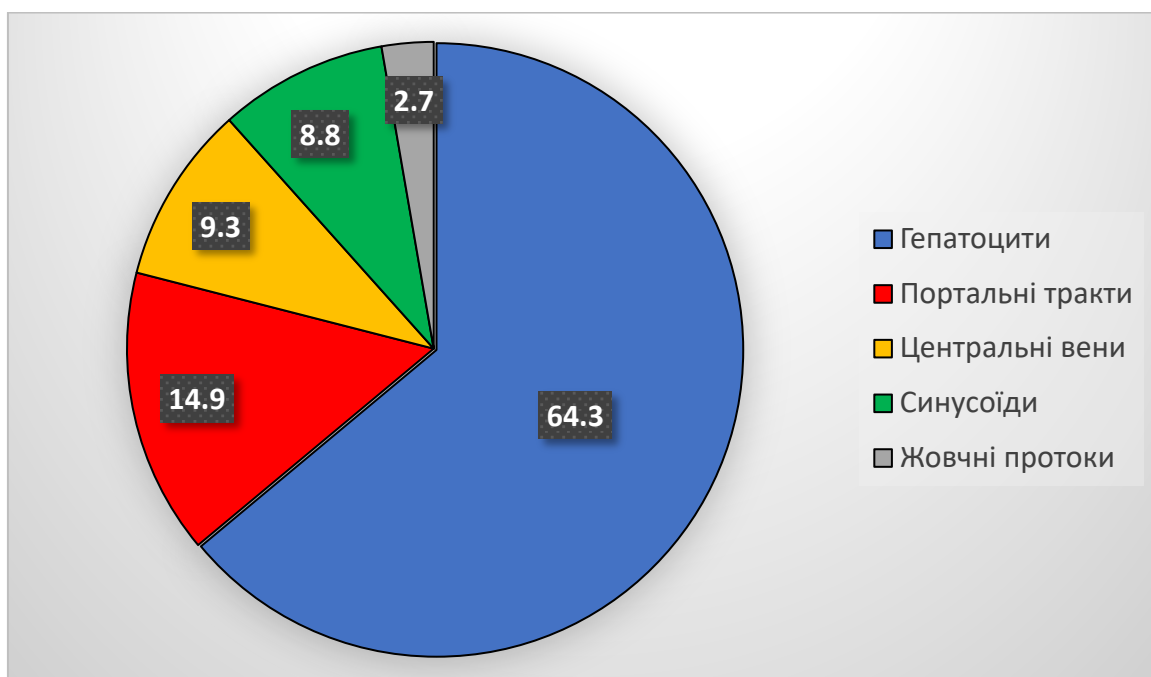


Рис. 7.6. Морфометричні показники всіх компонентів печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів групи N6 (%).

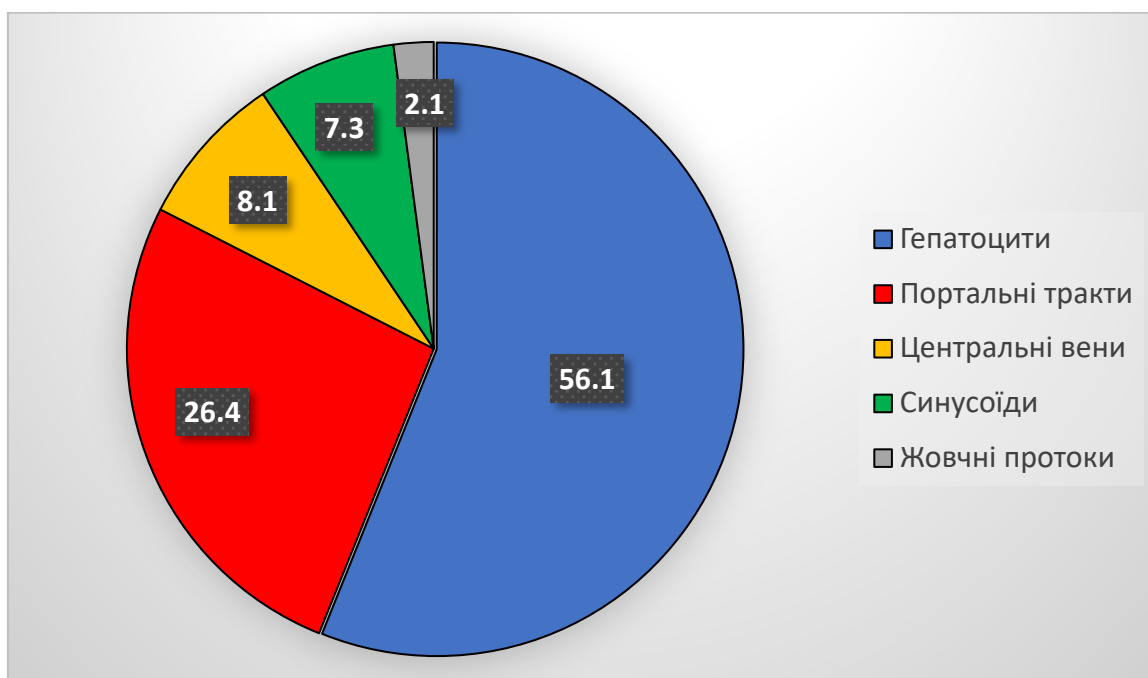


Рис. 7.7. Морфометричні показники всіх компонентів печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів групи N12 (%).

В науковій літературі було неодноразово зазначено, що ангіогенез є ще однією відповіддю на хронічне ушкодження печінки. У результаті активації ангіогенезу відбувається ремоделінг синусоїдних капілярів печінки [126, 221].

У даному дослідженні була виявлена тенденція до ремоделінгу синусоїдів тільки у дітей групи N0. При оглядовому мікроскопічному дослідженні синусоїдів візуально здавалося, що їх було більше за кількістю і вони мали звивистий вигляд. По мірі дорослішання дітей (групи N6 та N12), ознаки ремоделінгу синусоїдів поступово зникли. Синусоїди були «стиснуті» надмірно розвиненою сполучною тканиною та перерозтягненими гепатоцитами, які були навантажені жировими вакуолями. Результати оглядового мікроскопічного дослідження були підтверджені морфометричним аналізом процентного показника кількості синусоїдів в печінці. Як видно з таблиці 7.7 та рисунків 7.4-7.7, у дітей від ВІЛ-інфікованих матерів на момент народження (група N0) реєструвалася тенденція до підвищення обсягу синусоїдів у порівнянні з контролем. Надалі, по мірі дорослішання дітей (групи N6 та N12), цей показник починає достовірно прогресивно знижуватися

($p < 0.05$ в обох випадках). Таким чином, цей феномен можна назвати редукцією судинного компоненту печінки у відповідь на її хронічне ушкодження. Хоча ні в одному з випадків дослідження портальна гіпертензія не була виявлена клінічно, морфологічні зміни судинного сектора печінки вказували на те, що вже практично були створені всі умови для утруднення печінкового кровотоку та подальшого розвитку портальної гіпертензії.

Факт залучення жовчних протоків у патологічний процес у дорослих ВІЛ-інфікованих пацієнтів був неодноразово зафіксований в світовій науковій літературі. Як вказували автори, біліарний тракт є частим місцем інфекції, а патологія жовчних протоків спостерігається у 26% пацієнтів зі СНІДом. ВІЛ-асоційована холангіопатія являє собою обструкцію жовчних протоків, що виникає в результаті доброякісної стриктури жовчовивідних шляхів при хронічному запаленні печінки [201, 68].

У даному дослідженні не було зафіксовано запальної стриктури жовчних протоків ні в одному з випадків дослідження. Однак, підрахувавши процентний показник кількості жовчних протоків, було виявлено достовірне зниження їхньої кількості лише в печінці дітей віком до 12 місяців (група N12; $p < 0.05$), що вказувало на редукцію жовчовивідного компоненту печінки. З огляду на прогресивне та інтенсивне зростання сполучної тканини в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, редукція жовчовивідних протоків, подібно до судинного компоненту печінки, відбувається за рахунок їхнього «стиснення» зростаючою сполучною тканиною з подальшою їхньою атрофією.

Порівнявши динаміку показників рівня білірубіну в крові та процентного показника кількості жовчних протоків в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, був виявлений негативний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = -0.75$). Таким чином, підвищення рівня білірубіну в крові відбувалося не тільки за рахунок загибелі гепатоцитів, але й за рахунок обструкції жовчовивідних шляхів, що створює умови для подальшого розвитку печінкової жовтяниці.

На сьогоднішній день вважається, що фіброз печінки розвивається за рахунок активації непаренхіматозних клітин печінки (зірчастих клітин, клітин Купфера, та дендритних клітин) на тлі зниження рівня CD4-лімфоцитів в печінці при її хронічному пошкодженні [67]. Тому, було проведено детальний морфометричний аналіз непаренхіматозних клітин печінки на препаратах забарвлених імунопероксидазним методом з використанням специфічних міток-антитіл, що дозволяють виявити конкретні клітини непаренхіматозного компоненте печінки (табл. 7.8). Наочно ці дані представлені на рисунках 7.8, 7.9, 7.10 та 7.11.

Вивчення печінки ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів показало, що з плином часу в печінці різко знижується кількість клітин Купфера, що значно знижує здатність печінки виводити продукти мікробної транслокації з портального кровотоку [133]. Більш того, ВІЛ-інфіковані макрофаги/моноцити секретують підвищену кількість трансформуючого фактору росту-бета (TGF- β), який, в свою чергу, активує зірчасті клітини з подальшим розвитком фіброзу печінки [231].

У даному дослідженні було виявлено, що на момент народження (група N0) кількість клітин Купфера в печінці дітей була достовірно підвищена на 7.1% у порівнянні з контролем ($p < 0.05$), що можна розцінити як адекватну відповідь клітинного імунітету на ушкодження печінки. Однак, по мірі дорослішання дітей (групи N6 та N12) кількість клітин Купфера була, навпаки, достовірно знижена на 4.1% (група N6) та на 9.8% (група N12) ($p < 0.05$ в обох випадках), що можна розцінити як значне пригнічення клітинного імунітету в тканині печінки, що, в свою чергу, може сприяти подальшому пошкодженню печінки продуктами мікробної транслокації.

Таблиця 7.8

**Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки дітей від
ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю ($M \pm m$)**

Клітини	Група дослідження			
	К	N0	N6	N12
Клітини Купфера (CD ₆₈), %	21.2±2.5	28.3±2.9 *♦■	17.1±2.6 *o■	11.4±2.3 *o♦
Зірчасті клітини (α -ГМА), %	9.8±1.2	14.1±1.4 *♦■	19.7±1.8 *o■	26.5±3.3 *o♦
ПАЛ:				
- CD ₄ , %	43.3±4.9	29.2±2.2 *♦■	26.7±1.7 *o■	19.9±1.5 *o♦
- CD ₈ , %	23.1±2.7	25.3±1.9 ♦■	32.6±2.2 *o■	37.5±2.1 *o♦
Дендритні клітини (CD1a), %	2.6±0.3	3.1±0.2 ♦■	3.9±0.3 *o■	4.7±0.9 *o♦

* $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи К

° $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N0

♦ $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N6

■ $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N12

Активація зірчастих клітин печінки є ключовим моментом в процесі запуску фіброгенеза печінки. Зірчасті клітини можуть бути активовані клітинними компонентами, що вивільняються з пошкоджених гепатоцитів; підвищеним накопиченням ліпідів; секрецією активних форм кисню, що продукують макрофаги; впливом різних цитокінів, що продукують макрофаги, лімфоцити та ендотеліальні клітини (ФНО- α , PDGF, IL-1 β , остеопонтин, EGF, TGF- β) [116, 81, 97].

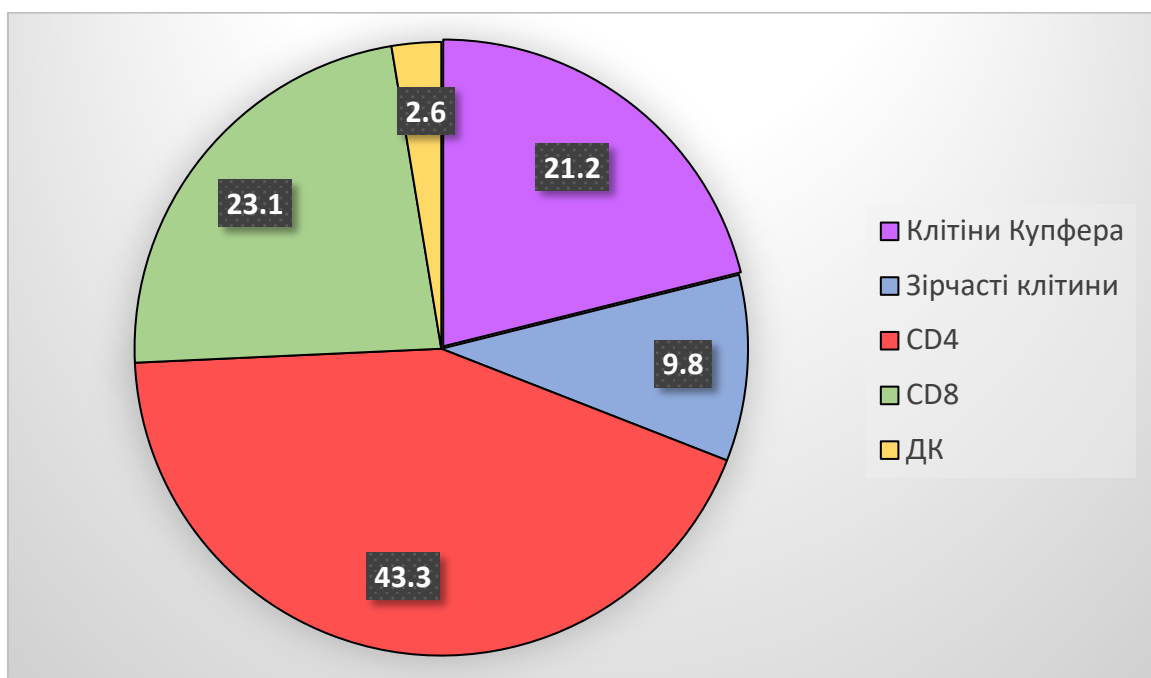


Рис. 7.8. Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки дітей групи контролю (%).

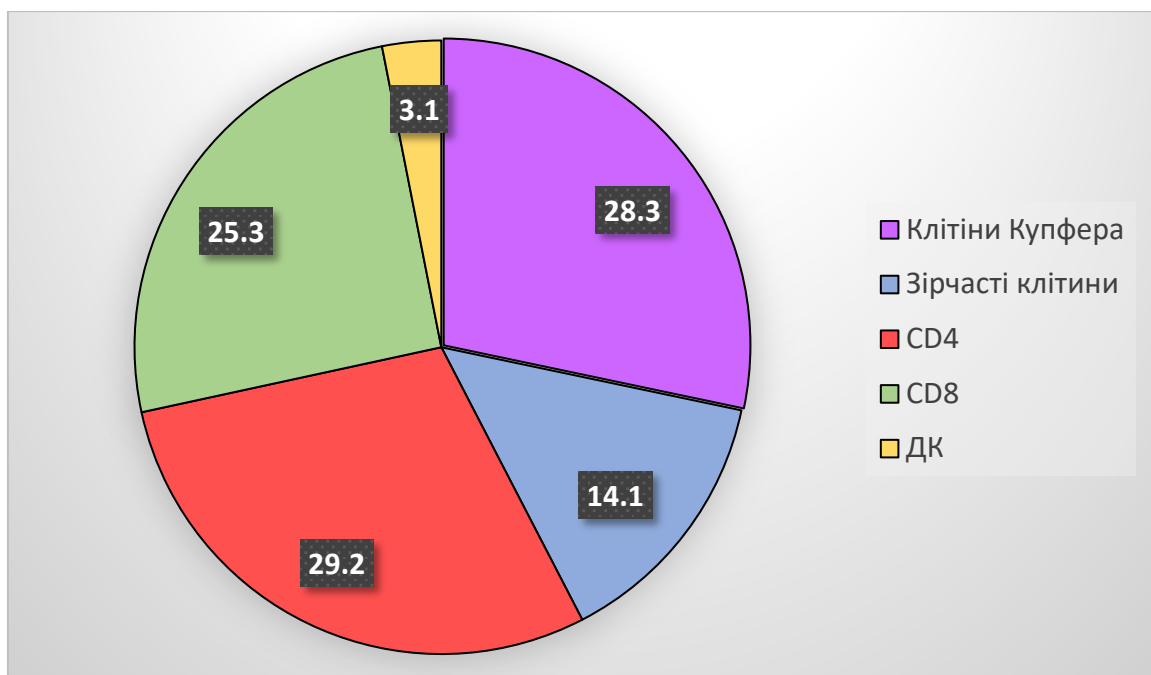


Рис. 7.9. Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів групи N0 (%).

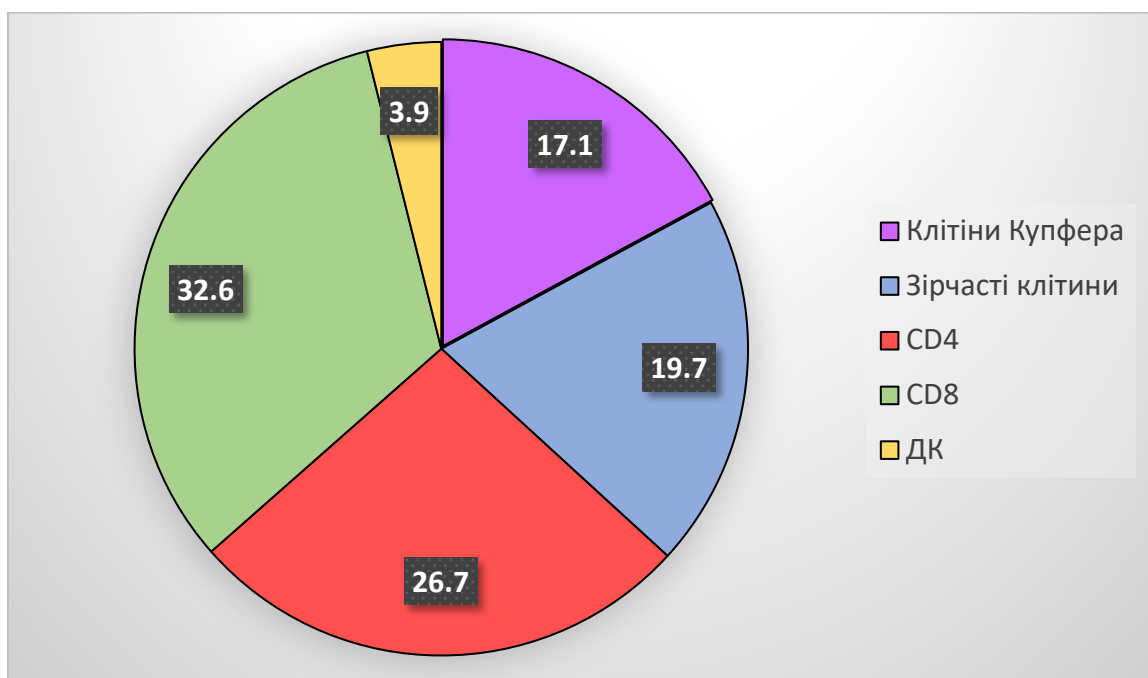


Рис. 7.10. Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів групи N6 (%).

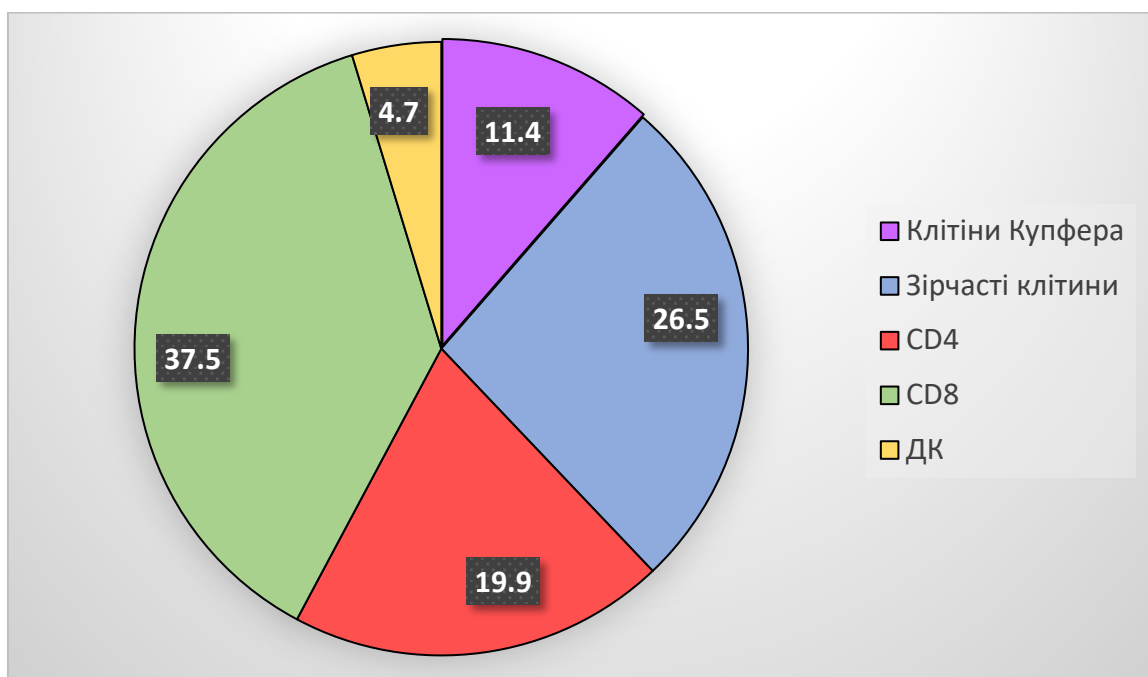


Рис. 7.11. Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів групи N12 (%).

При пошкодженні печінки будь-якого генезу, зірчасті клітини швидко активуються, а потім транс-диференціюються в проліферативні, скоротливі та

фіброгенні міофібробласто-подібні клітини. Більш того, активовані зірчасті клітини здатні проліферувати, мігрувати, запускати процес фіброгенезу та, якщо патогенний стимул зберігається, утримувати самих себе в перманентно активованому стані [233].

У даному дослідженні було вивчено та проведено морфометричний аналіз альфа-ізотипа гладком'язового актину (α -ГМА), який експресують активовані зірчасті клітини печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів [31]. Як видно з таблиці 7.8 и рисунків 7.8-7.11, вже на момент народження (група N0) кількість активованих зірчастих клітин печінки була достовірно підвищена в порівнянні з контрольною групою на 4.3% ($p < 0.05$). По мірі дорослішання дітей, кількість активованих зірчастих клітин печінки достовірно прогресивно збільшувалася в порівнянні з контрольною групою на 9.9% (група N6; $p < 0.05$) та на 16.7% (група N12; $p < 0.05$). Порівнявши динаміку показників кількості стромы (табл. 7.6) та динаміку показників кількості активованих зірчастих клітин (табл. 7.8) в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів всіх груп дослідження, ми виявили сильний позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = +0.99$). Таким чином, чим більша кількість активованих зірчастих клітин печінки, тим інтенсивніше відбувається процес фіброгенезу в печінці.

Основними печінково-асоційованими лімфоцитами (ПАЛ) в стромі печінки є CD4- і CD8-лімфоцити, які здійснюють імунологічний нагляд в печінці [233]. Як і в плазмі крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів всіх груп дослідження (табл. 7.3), кількість CD4-лімфоцитів в печінці прогресивно достовірно знижувалась по мірі дорослішання дітей в порівнянні з контролем на 14.1% (група N0; $p < 0.05$), на 16.6% (група N6; $p < 0.05$) і на 23.4% (група N12; $p < 0.05$) (табл. 7.8). При цьому, кількість CD8-лімфоцитів печінки, навпаки, прогресивно достовірно підвищувалася як у порівнянні з контролем ($p < 0.05$ у всіх випадках), так і в порівнянні з рівнем CD4-лімфоцитів всіх груп дослідження.

Порівнявши динаміку зміни показників кількості CD4-лімфоцитів в печінці (табл. 7.8) і кількості CD4-лімфоцитів в крові (табл. 7.3) у дітей від ВІЛ-інфікованих матерів всіх груп дослідження, був виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = +0.98$). Таким чином, прогресивна ВІЛ-індукована загибель CD4-лімфоцитів відбувалася не тільки в плазмі крові, але й в лімфоїдних органах, до яких можна віднести і печінку, тим самим приводячи до «імуного паралічу» печінки, що створювало умови для її подальшого пошкодження.

Дендритні (ДК) та ендотеліальні (ЭК) клітини печінки можуть служити резервуарами для ВІЛ-інфекції, оскільки вони експресують на своїй поверхні таргетні для ВІЛ рецептори CCR5 і CXCR4, і можуть інфікувати сусідні CD4-лімфоцити [132, 163].

Згідно з показниками даного дослідження (табл. 7.8 и рис. 7.8-7.11), кількість дендритних клітин була в межах норми на момент народження дітей від ВІЛ-інфікованих матерів (група N0). По мірі дорослішання дітей, популяція дендритних клітин достовірно підвищувалася у порівнянні з контролем на 1.3% (група N6; $p < 0.05$) і на 2.1% (група N12; $p < 0.05$). З огляду на той факт, що дендритні клітини є антиген-презентуючими клітинами, підвищення їхньої кількості в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів може свідчити про наявність ефективного інфікування ВІЛ.

Екстрацелюлярний матрикс (ЕКМ) є ключовим компонентом печінки. Утворюючи сполучнотканинний каркас, ЕКМ є поверхнею для адгезії різних типів клітин; простором для проліферації та міграції клітин; резервуаром для сигнальних молекул [115]. Безперервний ремоделінг ЕКМ при хронічному пошкодженні печінки включає в себе надмірне накопичення матриксних протеїнів, протеогліканів і вуглеводів, що призводить до розвитку фіброзу печінки з подальшою печінковою недостатністю [42]. Як показують дані світової літератури, незалежно від причин пошкодження печінки, активовані зірчасті клітини продукують і депонують в екстрацелюлярному матриксі великі кількості колагенів I, III, IV типів і фібронектину [97]. З огляду на те,

що ВІЛ-інфекція є потужним як прямим, так і опосередкованим чинником пошкодження печінки, що активує зірчасті клітини печінки, тим самим стимулюючи фіброгенез, в даному дослідженні був вивчений рівень експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю. Отримані дані представлені в таблиці 7.9 та на рис. 7.12.

Таблиця 7.9

Показники рівня експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю ($M \pm m$)

Показник	Група дослідження			
	К	N0	N6	N12
Фібронектин, %	17.3±2.5	47.5±3.9 *♦■	64.8±4.1 *o■	73.2±4.2 *o♦
Колаген I типу, %	9.7±1.9	11.2±1.4 ■	13.6±1.7 *	15.9±1.2 *o
Колаген III типу, %	10.1±0.9	12.3±1.2 *♦■	15.3±1.4 *o■	20.1±2.6 *o♦
Колаген IV типу, %	5.9±0.2	6.1±0.3 ♦■	6.8±0.2 *o■	7.3±0.2 *o♦

* $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи К

o $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N0

♦ $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N6

■ $p < 0.05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи N12

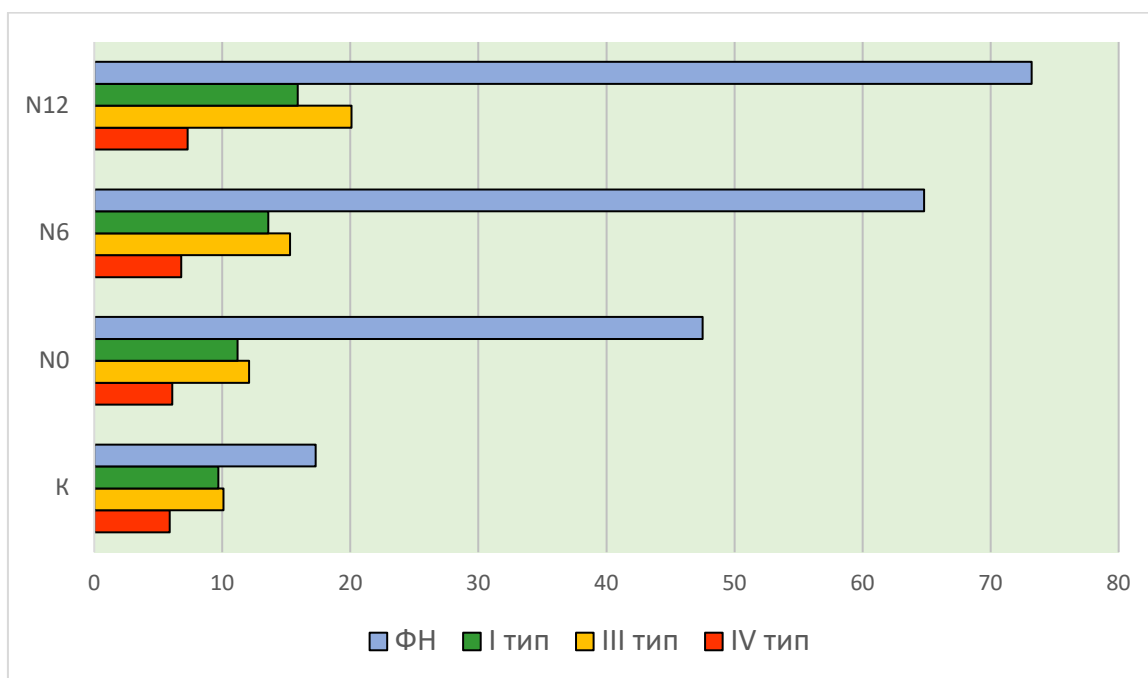


Рис. 7.12. Показники рівня експресії фібронектину (ФН), колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю (%).

В нормі в печінці людини колаген I і III типів переважають в стромі портальних трактів, а колаген IV типу – в просторах Діссе (перисинусоїдальних просторах), які оточують синусоїди. Також, в просторах Діссе можуть виявлятися фібронектин, колагени I і III типів, але в невеликій кількості [229]. Маркерною ознакою прогресування фіброзу печінки є капіляризація синусоїдів, при якій формується безперервна базальна мембрана під ендотеліальними клітинами з втратою ендотеліальних фенестр, тим самим перетворюючи синусоїди в звичайні капіляри. У просторах Діссе накопичуються фібронектин, колагени IV, I та III типів у великих кількостях і це порушує обмін речовин, зокрема макромолекул, між синусоїдами та гепатоцитами [70].

У даному дослідженні було зафіксоване прогресивне накопичення всіх білків ЕКМ (фібронектину, колагенів I, III і IV типів) в стромі печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів всіх груп дослідження (табл. 7.9 та рис. 7.12).

Колаген I типу переважав у стромі порталних трактів і формував септи, а також виявлявся в просторах Діссе за ходом синусоїдів. На момент народження (група N0) колаген I типу виявлявся в порталних трактах і був у межах норми. У дітей віком до 6 та 12 місяців (групи N6 та N12) колаген I типу виявлявся не тільки в порталних трактах, але й формував неповні септи; також він виявлявся в просторах Діссе у достовірно підвищеній кількості у порівнянні з контролем (на 3.6% і на 6.2% відповідно; $p < 0.05$ в обох групах) (табл. 7.9).

Колаген III типу, подібно колагену I типу, переважав в стромі порталних трактів і формував септи, а також виявлявся в просторах Діссе за ходом синусоїдів. На момент народження (група N0) колаген III типу виявлявся тільки в області порталних трактів та був достовірно підвищений у порівнянні з контролем ($p < 0.05$). У дітей віком до 6 та 12 місяців (групи N6 та N12) колаген III типу виявлявся не тільки в порталних трактах, але й формував неповні септи; також він виявлявся в просторах Діссе у достовірно підвищеній кількості у порівнянні з контролем (на 5.2% і на 10% відповідно; $p < 0.05$ в обох групах).

Колаген IV типу виявлявся тільки в просторах Діссе за ходом синусоїдів у всіх випадках дослідження. На момент народження (група N0) колаген IV типу був у межах норми, а у дітей віком до 6 та 12 місяців (групи N6 та N12) він виявлявся в просторах Діссе у достовірно підвищеній кількості в порівнянні з контролем (на 0.9% і на 1.4% відповідно; $p < 0.05$ в обох групах).

Фібронектин був переважаючим протеїном ЕКМ у порівнянні з колагенами I, III і IV типів в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів. Він виявлявся в великих кількостях в стромі порталних трактів, септах і просторах Діссе за ходом синусоїдів у всіх випадках дослідження. Вже на момент народження (група N0) рівень експресії фібронектину був достовірно підвищений на 30.2% в порівнянні з контролем ($p < 0.05$). У дітей віком до 6 місяців (група N6) рівень експресії фібронектину був достовірно підвищений на 47.5% у порівнянні з контролем ($p < 0.05$), а до 12 місяця (група N12) було

зафіксовано різке достовірне підвищення рівня експресії фібронектину на 55.9% в порівнянні з контролем ($p < 0.05$).

Порівнявши динаміку зміни показників кількості активованих зірчастих клітин печінки (табл. 7.8) і рівня експресії фібронектину в печінці (табл. 7.9), а також показників кількості активованих зірчастих клітин печінки і рівня експресії колагенів I, III і IV типів в печінці (табл. 7.9) дітей від ВІЛ-інфікованих матерів всіх груп дослідження, був виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками у всіх випадках ($r[\text{фібронектин}] = +0.93$; $r[\text{колаген I типу}] = +0.99$; $r[\text{колаген III типу}] = +0.99$; $r[\text{колаген IV типу}] = +0.98$). Таким чином, чим вище кількість активованих зірчастих клітин печінки, тим вище продукція та накопичення протеїнів ЕКМ.

В печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів відбувалося не тільки прогресивне розростання та колагенізація строми, але й капіляризація синусоїдів, що призводило не тільки, як було вказано раніше, до істотних паренхіматозних втрат, але й до різкого порушення обмінних процесів між кров'ю синусоїдів та гепатоцитами.

Біопсія печінки вважається «золотим стандартом» для оцінки наявності та ступеня тяжкості жирового гепатозу і, особливо, фіброзу печінки. Однак, ця процедура є інвазивною та призначається дітям тільки в крайніх випадках [144]. Тому, науковим співтовариством було запропоновано два біомаркери сироватки крові APRI і FIB-4, які можуть достовірно виявити наявність і ступінь тяжкості фіброзу печінки без необхідності проведення травматичної процедури біопсії печінки [69]. Біомаркери фіброзу печінки APRI і FIB-4 є простими та зручними в роботі, а для їхнього обчислення не потрібно ніяких складних компонентів у формулах. Для обчислення обох біомаркерів фіброзу потрібно знати показники АЛТ, АСТ і тромбоцитів в плазмі крові (рутинний загальний аналіз крові та печінкова метаболічна панель), а для біомаркера FIB-4 потрібно знати ще й вік пацієнта.

Таблиця 7.10

**Біомаркери фіброзу печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів
і дітей групи контролю (M±m)**

Маркер	Група дослідження			
	К	N0	N6	N12
APRI (індекс)	0.19±0.01	0.33±0.01 *♦■	0.93±0.02 *o■	1.45±0.02 *o♦
FIB-4 (індекс)	0.022±0.001	0.026±0.001 *♦■	0.064±0.002 *o■	0.092±0.003 *o♦

* p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи К

° p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи N0

♦ p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи N6

■ p < 0.05 в порівнянні з аналогічними показниками групи N12

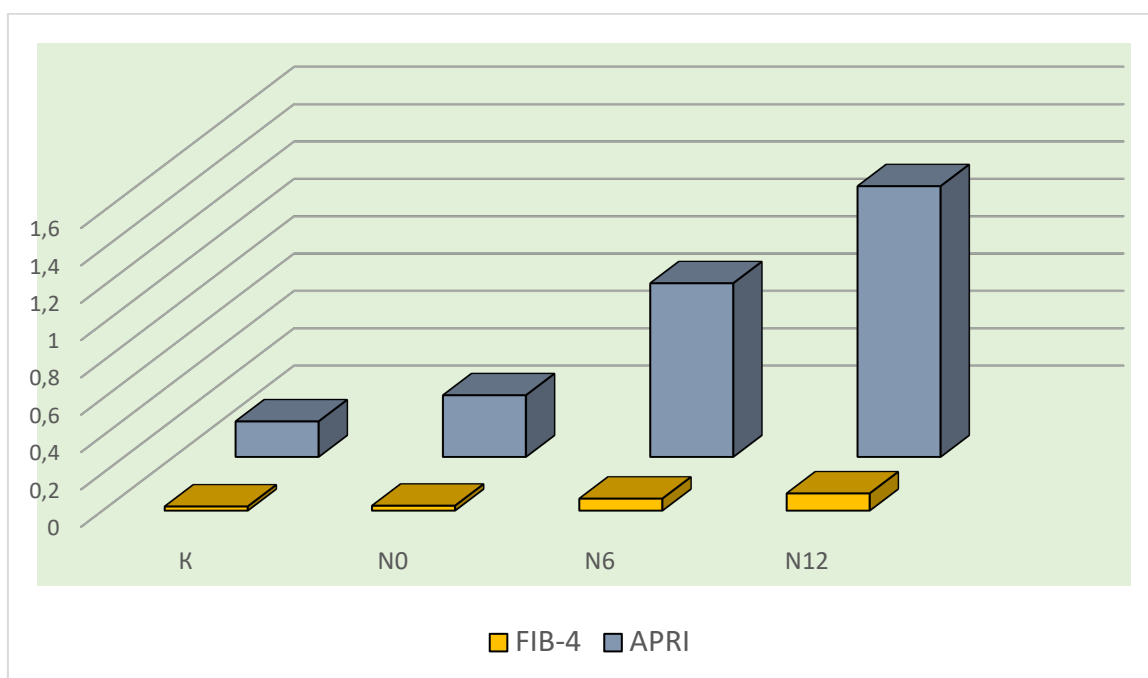


Рис. 7.13. Біомаркери фіброзу печінки APRI і FIB-4 дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю.

Біомаркери фіброзу печінки були досить добре вивчені у дорослих пацієнтів з фіброзом печінки при його різних пускових механізмах, включаючи ВІЛ-інфекцію. Однак, не було знайдено жодного дослідження рівня біомаркерів фіброзу печінки здорових дітей та дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, тому ці дані представляються вперше (табл. 7.10 та рис. 7.13).

Як видно з таблиці 7.10 та рисунку 7.13, вже на момент народження (група N0) показники обох біомаркерів фіброзу були достовірно підвищені в порівнянні з контролем ($p < 0.05$ в обох випадках). У дітей віком до 6 місяців (група N6) показники біомаркерів APRI і FIB-4 були достовірно підвищені в 4.8 рази та в 2.9 рази у порівнянні з контролем відповідно ($p < 0.05$ в обох випадках), а у дітей віком до 12 місяців (група N12) їхні показники були підвищені в порівнянні з контролем в 7.6 та в 4.1 разів відповідно ($p < 0.05$ в обох випадках).

Порівнявши динаміку змін показників строми (з судинами та жовчними протоками) в печінці (табл. 7.6) і двох біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4 в крові (табл. 7.10) дітей від ВІЛ-інфікованих матерів всіх груп дослідження, був виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками в обох випадках ($r[\text{APRI}] = +0.99$; $r[\text{FIB-4}] = +0.98$). Там чином, прогресивне підвищення рівня біомаркерів фіброзу печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів повністю узгоджувалося з динамікою підвищення стромального компоненту печінки по мірі дорослішання дітей.

З огляду на той факт, що проведення біопсії печінки у дітей призначається в крайніх випадках, а інші методи дослідження печінки, такі як УЗД, КТ та МРТ є орієнтовними, визначення двох біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4 є гарною та нетравматичною альтернативою біопсії печінки. Біомаркери фіброзу печінки були здатні надати достовірну інформацію про те, в якій ступені інтенсивності відбуваються процеси фіброгенезу в печінці як у конкретну мить, так і в динаміці в цілому.

Мітохондріальні продукти служать основним джерелом енергії для гепатоцитів і, таким чином, будь-який процес, який порушує функцію мітохондрій, може привести до пошкодження гепатоцитів. Багатьма авторами, що вивчали ультраструктуру гепатоцитів у дорослих ВІЛ-інфікованих пацієнтів, було відзначено важке пошкодження мітохондрій з подальшим енергетичним дефіцитом в гепатоцитах [172, 94].

Ультраструктурне дослідження гепатоцитів дітей від ВІЛ-інфікованих матерів виявило важку патологію мітохондрій гепатоцитів у всіх зонах печінкових часточок. Інтенсивність пошкодження мітохондрій прогресивно зростала по мірі дорослішання дітей та була максимальною у дітей віком до 12 місяців (група N12). У порівнянні з контролем, мітохондрії гепатоцитів всіх груп дослідження демонстрували ознаки гіперплазії зі зміною їх форми (подовження, балонізація, химерні форми) і гіпертрофії (так звані мегамітохондрії). Також, в мітохондріях гепатоцитів зазначалося прогресивне збільшення кількості щільних гранул, конденсація матриксу, втрата крист, поява ниткоподібного та кристалічного матеріалу всередині них. Таким чином, мітохондрії гепатоцитів дітей від ВІЛ-інфікованих матерів демонстрували ознаки їхнього виснаження та пошкодження, що призводило до важкого енергетичного дисбалансу, жирової дистрофії та загибелі гепатоцитів. Прогресивне підвищення рівня печінкових ензимів в крові, поява та прогресування жирового гепатозу, прогресивне зниження кількості гепатоцитів в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів всіх груп дослідження повністю узгоджувалося з отриманими даними ультроструктурного дослідження гепатоцитів.

Таким чином, проаналізувавши клініко-морфологічні дані дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, ми приходимо до висновку, що ВІЛ-інфекція матерів має суттєвий негативний вплив як на плід, що розвивається, так і на подальше життя дитини. При материнської ВІЛ-інфекції відзначалася затримка внутрішньоутробного розвитку, народження дітей з малою масою тіла та гепатомегалія.

На момент народження, в крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів реєструвалася анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфопенія (зі значним зниженням рівня CD4-лімфоцитів) і підвищення ШОЕ, які прогресували по мірі дорослішання дітей. Також, в крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів вже на момент народження реєструвалися підвищення рівня печінкових ензимів

(АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ) і білірубін, які продовжували підвищуватися по мірі дорослішання дітей, тим самим вказуючи на прогресивне важке пошкодження гепатоцитів. Рівень альбуміну в крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів був знижений вже на момент народження та продовжував падати по мірі дорослішання дітей, тим самим вказуючи на прогресивне пригнічення синтетичної функції гепатоцитів.

Вже на момент народження, паренхіматозний компонент печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів демонстрував ознаки його редукції, а по мірі дорослішання дітей додавалися ознаки зниження рівня регенераторної активності гепатоцитів, прогресивний жировий гепатоз і стеатогепатит. Також, гепатоцити дітей від ВІЛ-інфікованих матерів перебували в стані важкого енергодефіциту за рахунок пошкодження та виснаження їхніх мітохондрій.

Стромальний компонент печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, навпаки, демонстрував ознаки його надмірного розростання, а по мірі дорослішання дітей додавалися ознаки змішаного фіброзу печінки та ремоделінгу синусоїдів (капіляризація), що з одного боку призвело до тяжких паренхіматозних втрат, а з іншого – до порушення обміну макромолекул між синусоїдами та гепатоцитами.

Непаренхіматозні клітини печінки (клітини Купфера, зірчасті клітини печінки, дендритні клітини, печінково-асоційовані лімфоцити) дітей від ВІЛ-інфікованих матерів вже на момент народження демонстрували ознаки редукції (клітини Купфера, печінково-асоційовані лімфоцити), проліферації та гіперактивації (зірчасті клітини печінки), і проліферації (дендритні клітини), що з одного боку знижувало рівень імунного нагляду печінки (локальний імунodefіцит), а з іншого – запускало процеси фіброгенезу та колагенізації строми печінки та синусоїдів, що чітко документувалося по мірі дорослішання дітей.

Прогресивна колагенізація строми печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів відбувалася за рахунок підвищеної продукції та накопичення

фібронектину, колагенів I і III типів в стромі портальних трактів з формуванням неповних септ, а також за рахунок підвищеної продукції та накопичення фібронектину та колагену IV типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів. За рахунок прогресивного та інтенсивного розростання сполучної тканини в печінці відбувалася редукція жовчовивідних протоків і судинного компоненту печінки.

Визначення біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4 у дітей від ВІЛ-інфікованих матерів показало зручність, простоту, високу надійність і достовірність при оцінці наявності і ступеня тяжкості фіброзу печінки, тому їх можна вважати надійною альтернативою біопсії печінки.

ВИСНОВКИ

Проаналізувавши комплексні клініко-морфологічні дані дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, ми констатуємо факт, що ВІЛ-інфекція матері має суттєвий негативний вплив як на плід, що розвивається, так і на подальше життя дитини.

1. Встановлено, що при материнської ВІЛ-інфекції відбувається затримка внутрішньоутробного розвитку плода, народження дітей з малою масою тіла (2860 ± 143.5 г; $p < 0.05$) та гепатомегалія (240.2 ± 33.1 г; $p < 0.05$).
2. Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в крові реєструється прогресивна анемія [К – $4.2 \pm 0.3 \times 10^{12}$ /л; N0 – 3.5 ± 0.2 ; N6 – 3.0 ± 0.2 ; N12 – 2.9 ± 0.2], лейкопенія [К – $9.4 \pm 2.6 \times 10^9$ /л; N0 – 9.0 ± 3.1 ; N6 – 3.2 ± 1.8 ; N12 – 2.7 ± 1.2], тромбоцитопенія [К – $267.3 \pm 22.6 \times 10^9$ /л; N0 – 248.3 ± 19.7 ; N6 – 201.4 ± 14.2 ; N12 – 163.2 ± 21.6], лімфопенія зі значним зниженням рівня CD4-лімфоцитів [К – 21.5 ± 3.8 %; N0 – 15.0 ± 2.2 ; N6 – 10.7 ± 1.8 ; N12 – 7.3 ± 1.5] та підвищення ШОЕ [К – 3.2 ± 0.7 мм/год; N0 – 41.4 ± 3.9 ; N6 – 86.4 ± 5.1 ; N12 – 89.8 ± 5.8].
3. Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в крові реєструється прогресивне підвищення рівнів АЛТ [К – 12.6 ± 2.2 од/л; N0 – 25.1 ± 2.2 ; N6 – 34.8 ± 3.2 ; N12 – 39.2 ± 3.8], АСТ [К – 21.2 ± 2.7 од/л; N0 – 33.1 ± 2.6 ; N6 – 75.6 ± 4.1 ; N12 – 94.8 ± 6.9], ГГТ [К – 18.6 ± 2.3 од/л; N0 – 23.4 ± 1.9 ; N6 – 78.2 ± 4.3 ; N12 – 92.5 ± 7.1], ЛФ [К – 75.8 ± 7.6 од/л; N0 – 98.8 ± 8.7 ; N6 – 122.2 ± 10.1 ; N12 – 147.5 ± 11.9], білірубину [К – 8.3 ± 1.2 мкмоль/л; N0 – 10.7 ± 1.3 ; N6 – 11.9 ± 1.6 ; N12 – 12.5 ± 1.9] та прогресивне зниження рівня альбуміну [К – 41.4 ± 3.4 г/л; N0 – 38.8 ± 2.1 ; N6 – 33.2 ± 2.6 ; N12 – 28.2 ± 1.9].
4. Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у паренхіматозному компоненті печінки реєструються ознаки його редукції [загальна кількість гепатоцитів: К –

- 74.2±4.3%; N0 – 70.6±3.1; N6 – 64.3±3.1; N12 – 56.1±3.3], підвищення з подальшим зниженням рівня регенераторної активності гепатоцитів [кількість двоядерних гепатоцитів: К – 6.5±1.2%; N0 – 19.8±1.4; N6 – 12.7±1.3; N12 – 9.8±1.2], прогресивний жировий гепатоз [кількість гепатоцитів з жировими вакуолями: К – 0.5±0.2%; N0 – 6.9±1.3; N6 – 15.6±1.8; N12 – 19.6±2.1] та стеатогепатит.
5. Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в стромальному компоненті печінки реєструються ознаки його прогресивного розростання та колагенізації [обсяг стромального компоненту печінки: К – 25.8±2.6%; N0 – 29.4±2.7; N6 – 35.7±2.9; N12 – 43.9±3.7] за рахунок підвищеної продукції та накопичення фібронектину [К – 17.3±2.5%; N0 – 47.5±3.9; N6 – 64.8±4.1; N12 – 73.2±4.2], колагенів I типу [К – 9.7±1.9%; N0 – 11.2±1.4; N6 – 13.6±1.7; N12 – 15.9±1.2], III типу [К – 10.1±0.9%; N0 – 12.3±1.2; N6 – 15.3±1.4; N12 – 20.1±2.6] в стромі портальних трактів і сформованих септ, та колагену IV типу [К – 5.9±0.2%; N0 – 6.1±0.3; N6 – 6.8±0.2; N12 – 7.3±0.2] в просторах Діссе за ходом синусоїдів.
 6. Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів непаренхіматозні клітини печінки демонструють ознаки редукції (клітини Купфера: [К – 21.2±2.5%; N0 – 28.3±2.9; N6 – 17.1±2.6; N12 – 11.4±2.3]; печінково-асоційовані CD4-лімфоцити: [К – 43.3±4.9%; N0 – 29.2±2.2; N6 – 26.7±1.7; N12 – 19.9±1.5]), проліферації та гіперактивації (зірчасті клітини печінки: [К – 9.8±1.2%; N0 – 14.1±1.4; N6 – 19.7±1.8; N12 – 26.5±3.3]) і проліферації (дендритні клітини: [К – 2.6±0.3%; N0 – 3.1±0.2; N6 – 3.9±0.3; N12 – 4.7±0.9]).
 7. Визначено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів відбувається прогресивне підвищення рівнів біомаркерів фіброзу печінки APRI [К – 0.19±0.01 (індекс); N0 –

0.33 ± 0.01 ; N6 – 0.93 ± 0.02 ; N12 – 1.45 ± 0.02] та FIB-4 [K – 0.022 ± 0.001 (індекс); N0 – 0.026 ± 0.001 ; N6 – 0.064 ± 0.002 ; N12 – 0.092 ± 0.003].

8. Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в гепатоцитах відбувається 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.
9. Кореляційний аналіз даних дітей від ВІЛ-інфікованих матерів виявив сильний позитивний кореляційний зв'язок між показниками рівня CD4-лімфоцитів і альбуміну в крові ($r = +0.95$); рівня альбуміну та гемоглобіну в крові ($r = +0.97$); процентного показника стромы печінки та кількості активованих зірчастих клітин в печінці ($r = +0.99$); рівня CD4-лімфоцитів в печінці та CD4-лімфоцитів в крові ($r = +0.98$); кількості зірчастих клітин печінки та рівнів експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів в печінці ($r[\text{фібронектин}] = +0.93$; $r[\text{колаген I типу}] = +0.99$; $r[\text{колаген III типу}] = +0.99$; $r[\text{колаген IV типу}] = +0.98$); процентного показника стромы печінки та біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4 ($r[\text{APRI}] = +0.99$; $r[\text{FIB-4}] = +0.98$). Кореляційний аналіз даних дітей від ВІЛ-інфікованих матерів виявив сильний негативний кореляційний зв'язок між показниками рівня білірубіну в крові та процентного показника жовчних протоків в печінці ($r = -0.75$); кількості гепатоцитів в печінці та рівнем АЛТ і АСТ в крові ($r[\text{АЛТ}] = -0.93$; $r[\text{АСТ}] = -0.97$).

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.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ахметова Г. М. Шлунково-кишкові прояви ВІЛ-інфекції. *Medicine*. 2017. № 9 (183). С. 186.
2. Епідемічна ситуація з віл-інфекції в Україні станом на 01.01.2018 р. Центр громадського здоров'я України | МОЗ. URL: <https://phc.org.ua/sites/default/files/uploads/documents/files/f6a5b89c010ac74b207d3dccec512c2c.pdf>.
3. Ібікунле А. А., Максимов С. Л., Балмасова І. П. Етіологія генералізованої лімфаденопатії у хворих на ВІЛ-інфекцію та проблеми її діагностики та наслідків. Новосибірск, 2013. С. 12–13.
4. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистичні методи у медико-біологічних дослідженнях з використанням Excel. Київ : МОРІОН, 2001. 408 с.
5. Москалюк В. Д., Андрущак М. О. Клініко-морфологічні та функціональні зміни нирок у віл-інфікованих. *Інфекційні хвороби*. 2016. № 2. С. 72–77. doi:10.11603/1681-2727.2016.2.6526
6. Мудрицька Т. Д., Турна Е. Ю., Захарова М. О., Григоренко О. І. Ураження серцево-судинної системи під час ВІЛ-інфекції. *Кримський терапевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 82–88.
7. Недобой П. М. Ураження шкіри у ВІЛ-інфікованих. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2011. № 1. С. 34–37.
8. Охонська Л. В., Додонов К. М., Фомін Ю. О., Улюкін І. М. До питання про лімфоїдну інтерстиціальну пневмонію на фоні перинатальної ВІЛ-інфекції. *Terra Medica*. 2015. № 3. С. 26–31.
9. Оцінка рівня еритропоєтину у хворих на анемію на тлі ВІЛ-інфекції / А. А. Кузнєцова та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник української медичної стоматологічної академії*. 2015. № 4(52). С. 84–85.
10. 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.
11. Сорокіна І. В., Шерстюк С. О. Морфологічні особливості підшлункової залози мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. Т. 1, № 2. С. 199–202.
 12. Сорокіна І. В., Шерстюк С. О. Морфологічні особливості щитовидної залози дітей, які померли у віці до 1-го року, від ВІЛ-інфікованих матерів. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2011. № 16. С. 41–44.
 13. Сорокіна І. В., Шерстюк С. О., Литвиненко М. В. Морфологічні особливості надниркових залоз дітей, які померли у віці до 1 року, від ВІЛ-інфікованих матерів. *Вісник морфології*. 2011. № 1(17). С. 38–40.
 14. Старець О. О. Тромбоцитопенія при ВІЛ-інфекції у дітей. *Одеський медичний журнал*. 2007. № 1. С. 63–65.
 15. Тимченко В. М., Архіпова Ю. А. Ураження шлунково-кишкового тракту під час ВІЛ-інфекції у дітей. *Дитячі інфекції*. 2010. № 3. С. 22–26.
 16. Трумова Ж. З. Клінічна характеристика дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих жінок. *Вісник КазНМУ*. 2010. № 5(2). С. 128-131.
 17. Фоміна М. Ю., Воронін Є. Є. Неврологічні аспекти у дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією. *Журнал інфектології*. 2010. № 2(1). С. 18–27. DOI:10.22625/2072-6732-2010-2-1-18-27.
 18. Чернишова Л. І., Степановський Ю. С., Раус І. В., Юрченко О. В. Особливості розвитку ВІЛ-інфікованих дітей першого року життя зі швидким та повільним прогресуванням захворювання. *Актуальна інфектологія*. 2013. № 1. С. 9-15.
 19. Шерстюк С. О. Морфологічні особливості аденогіпофіза дітей, які померли у віці від 6-ти місяців до 1-го року від ВІЛ-інфікованих матерів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. №1 (92) С. 158–162.
 20. Шерстюк С. О. Морфологічні особливості сім'яних залоз мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. *Світ медицини та біології*. 2011. № 4. С. 59–62.

21. 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.
22. Шерстюк С. О., Сорокіна І. В. Деякі морфологічні особливості β -клітин підшлункової залози мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. *Медицина у XXI столітті: тенденції та перспективи* : міжнар. вірт. інтернет-конф., м. Казань-Красноярськ, 12 берез. 2012 р. С. 300–301.
23. Шерстюк С. О., Сорокіна І. В. Морфологічні особливості яєчників дітей, які померли у віці від 6-ти місяців до 1-го року, від ВІЛ-інфікованих матерів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. № 4, Т. 4. С. 235–238.
24. 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.
25. Ющук Н. Д., Гаджикулієва М. М., Волгіна Г. В., Галіна М. В., Фролова Н. Ф., Корсакова Л. В., Столярович Є. С. Гломерулярне ураження нирок (фокально-сегментарний гломерулосклероз) при ВІЛ-інфекції: клінічне спостереження. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017. № 4(21). С. 82–87.
26. Яценко Д. С. Перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок, інфікованих ВІЛ-інфекцією. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2015. № 5. С. 448.
27. A liver capsular network of monocyte-derived macrophages restricts hepatic dissemination of intraperitoneal bacteria by neutrophil recruitment / F. Sierro et al. *Immunity*. 2017. Vol. 47, no. 2. P. 374–388.e6. doi:10.1016/j.immuni.2017.07.018.

28. A neonate with macrosomia, cardiomyopathy and hepatomegaly born to an HIV-infected mother / M. H. Godfried et al. *European journal of pediatrics*. 2005. Vol. 164, no. 3. P. 190–192. Doi:10.1007/s00431-004-1609-4.
29. A pathological study on liver tissues of patients with HIV infection / Z. W. Lang et al. *Zhonghua ganzangbing zazhi*. 2005. no. 13. P. 930–932.
30. Abnormal liver stiffness assessed using transient elastography (fibroscan®) in hiv-infected patients without HBV/HCV coinfection receiving combined antiretroviral treatment / S. H. Han et al. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, no. 1. P. e52720. Doi:10.1371/journal.pone.0052720.
31. Alpha-SMA expression in hepatic stellate cells and quantitative analysis of hepatic fibrosis in cirrhosis and in recurrent chronic hepatitis after liver transplantation / G. Carpino et al. *Digestive and liver disease*. 2005. Vol. 37, no. 5. P. 349–356. Doi:10.1016/j.dld.2004.11.009.
32. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies / P. A. Volberding et al. *Clinical infectious diseases*. 2004. Vol. 38, no. 10. P. 1454–1463. Doi:10.1086/383031.
33. Are basophils and mast cells masters in HIV infection? / G. Marone et al. *International archives of allergy and immunology*. 2016. Vol. 171, no. 3-4. P. 158–165. Doi:10.1159/000452889.
34. Assessing the role of geographical HIV hot-spots in the spread of the epidemic / D. F. Cuadros et al. *Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI)*: international conference, Boston, 4 March 2018. URL: http://www.croiwebcasts.org/console/player/37086?mediaType=slideVideo&&crd_fl=0&ssmsrq=1528958135518.
35. Association of abnormal liver function parameters with HIV serostatus and CD4 count in antiretroviral-naïve rwandan women / J. C. Dusingize et al. *AIDS research and human retroviruses*. 2015. Vol. 31, no. 7. P. 723–730. Doi:10.1089/aid.2014.0170.

36. Avtandilov G. G. Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii [The basics of quantitative pathological Anatomy] : educational manual. Medicine, 2002. 240 p.
37. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *Journal of hepatology*. 2009. Vol. 51, no. 1. P. 212–223. doi:10.1016/j.jhep.2009.03.008.
38. Baggaley R. F., White R. G., Boily M.-C. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *International journal of epidemiology*. 2010. Vol. 39, no. 4. P. 1048–1063. doi:10.1093/ije/dyq057.
39. Balasubramanian A., Ganju R. K., Groopman J. E. Hepatitis C virus and HIV envelope proteins collaboratively mediate interleukin-8 secretion through activation of p38 MAP kinase and SHP2 in hepatocytes. *Journal of biological chemistry*. 2003. Vol. 278, no. 37. P. 35755–35766. Doi: 10.1074/jbc.M302889200.
40. Bansal M. B., Blackard J. T. Effects of HIV on Liver Cell Populations. *HIV and Liver Disease*. Springer New York. 2011. P. 81–90. DOI:10.1007/978-1-4419-1712-6_9.
41. Barouch D. H., Deeks S. G. Immunologic strategies for HIV-1 remission and eradication. *Science*. 2014. Vol. 345, no. 6193. P. 169–174. Doi:10.1126/science.1255512
42. Bataller R., Brenner D. A. Liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2005. Vol. 115, no. 2. P. 209–218. DOI:10.1172/JCI24282.
43. Bongiovanni M., Tordato F. Steatohepatitis in HIV-Infected Subjects: Pathogenesis, Clinical Impact and Implications in Clinical Management. *Current HIV Research*. 2007. Vol. 5, no. 5. P. 490–498. DOI: <https://doi.org/10.2174/157016207781662407>.
44. Brain cell reservoirs of latent virus in presymptomatic hiv-infected individuals / K. A. Thompson et al. *The american journal of pathology*. 2011. Vol. 179, no. 4. P. 1623–1629. Doi:10.1016/j.ajpath.2011.06.039.

45. Bruner K. M., Hosmane N. N., Siliciano R. F. Towards an HIV-1 cure: measuring the latent reservoir. *Trends in Microbiology*. 2015. Vol. 23. no. 4. P. 192–203. DOI:10.1016/j.tim.2015.01.013
46. Campana L., Iredale J. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors. *Stellate Cells in Health and Disease*. Elsevier. 2015. P. 107–124. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800134-9.00007-5>.
47. CD1d-restricted human natural killer T cells are highly susceptible to human immunodeficiency virus 1 infection / A. Motsinger et al. *Journal of experimental medicine*. 2002. Vol. 195, no. 7. P. 869–879. Doi:10.1084/jem.20011712.
48. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection / G. Doitsh et al. *Nature*. 2013. Vol. 505, no. 7484. P. 509–514. Doi:10.1038/nature12940.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Differences between HIV-infected men and women in antiretroviral therapy outcomes—six African countries. 2004–2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2013. Vol. 62, no. 47. P. 946–52.
50. Chahroudi A., Silvestri G., Lichterfeld M. T memory stem cells and HIV: a long-term relationship. *Current HIV/AIDS Reports*. 2015. Vol. 12, no. 1. P. 33–40. Doi:10.1007/s11904-014-0246-4.
51. Changes in cellular immune activation and memory t-cell subsets in hiv-infected zambian children receiving HAART / K. Rainwater-Lovett et al. *JAIDS journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2014. Vol. 67, no. 5. P. 455–462. Doi:10.1097/QAI.0000000000000342.
52. Characterization of a CD4-independent clinical HIV-1 that can efficiently infect human hepatocytes through chemokine (C-X-C motif) receptor 4 / P. Xiao et al. *Aids*. 2008. Vol. 22, no. 14. P. 1749–1757. Doi:10.1097/QAD.0b013e328308937c.

53. Characterization of the follicular dendritic cell reservoir of human immunodeficiency virus type 1 / B. F. Keele et al. *Journal of virology*. 2008. Vol. 82, no. 11. P. 5548–5561. Doi:10.1128/JVI.00124-08.
54. Chevalier M. F., Weiss L. The split personality of regulatory T cells in HIV infection. *Blood*. 2013. Vol. 121, no. 1. P. 29–37. Doi:10.1182/blood-2012-07-409755.
55. Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and primary NAFLD: a case-control study / I. Vodkin et al. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014. Vol. 41, no. 4. P. 368–378. Doi:10.1111/apt.13052.
56. Cofactors for low serum albumin levels among hiv-infected individuals in southern india / M. Sundaram et al. *Journal of the international association of physicians in AIDS care*. 2009. Vol. 8, no. 3. P. 161–164. Doi:10.1177/1545109708330787.
57. Coleman C. M., Wu L. HIV interactions with monocytes and dendritic cells: viral latency and reservoirs. *Retrovirology*. 2009. Vol. 6, no. 1. Doi:10.1186/1742-4690-6-51.
58. Correlation between HIV viral load and aminotransferases as liver damage markers in HIV infected naive patients: a concordance cross-sectional study / J. A. Mata-Marín et al. *Virology journal*. 2009. Vol. 6, no. 1. Doi:10.1186/1743-422X-6-181
59. Crane M. Human immunodeficiency virus infection and the liver. *World journal of hepatology*. 2012. Vol. 4, no. 3. P. 91. Doi:10.4254/wjh.v4.i3.91.
60. Cummins N. W., Badley A. D. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis: 2010. *Cell death & disease*. 2010. Vol. 1, no. 11. P. e99-e99. Doi:10.1038/cddis.2010.77.
61. Dave R. S., Jain P., Byraredy S. N. Follicular dendritic cells of lymph nodes as human immunodeficiency virus/simian immunodeficiency virus reservoirs and insights on cervical lymph node. *Frontiers in immunology*. 2018. Vol. 9. Doi:10.3389/fimmu.2018.00805.

62. Disrupted ER-to-Golgi trafficking underlies anti-HIV drugs and alcohol-induced cellular stress and hepatic injury / H. Han et al. *Hepatology communications*. 2017. Vol. 1, no. 2. P. 122–139. Doi:10.1002/hep4.1030.
63. Distinguishing sources of HIV transmission from the distribution of newly acquired HIV infections: why is it important for HIV prevention planning? / S. Mishra et al. *Sexually transmitted infections*. 2013. Vol. 90, no. 1. P. 19–25. Doi:10.1136/sextrans-2013-051250.
64. Dixon L. J. et al. Kupffer Cells in the Liver. *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc. 2013. Vol. 3. № 2. P. 785–797. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c120026>.
65. Doitsh G., Greene W. C. Dissecting how CD4 T cells are lost during HIV infection. *Cell host & microbe*. 2016. Vol. 19, no. 3. P. 280–291. Doi:10.1016/j.chom.2016.02.012.
66. Dooley S., ten Dijke P. TGF- β in progression of liver disease. *Cell and tissue research*. 2011. T. 347, № 1. C. 245–256. Doi:10.1007/s00441-011-1246-y.
67. Elpek G. Ö. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: an update. *World journal of gastroenterology*. 2014. Vol. 20, no. 23. P. 7260. Doi:10.3748/wjg.v20.i23.7260.
68. Epidemiology, determinants, and management of AIDS cholangiopathy: a review / M. Naseer et al. *World journal of gastroenterology*. 2018. Vol. 24, no. 7. P. 767–774. Doi:10.3748/wjg.v24.i7.767.
69. Evaluation of APRI and FIB-4 for noninvasive assessment of significant fibrosis and cirrhosis in HBeAg-negative CHB patients with ALT $\leq$ 2 ULN / Q. Li et al. *Medicine*. 2017. Vol. 96, no. 12. P. e6336. Doi:10.1097/MD.00000000000006336.
70. Extracellular matrix molecular remodeling in human liver fibrosis evolution / A. Baiocchi et al. *Plos one*. 2016. Vol. 11, no. 3. P. e0151736. doi:10.1371/journal.pone.0151736.

71. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:a:d study. *Aids*. 2010. Vol. 24, no. 10. P. 1537–1548. Doi:10.1097/QAD.0b013e32833a0918
72. Fatty liver in hispanics with HIV / J. D. Debes et al. *AIDS research and human retroviruses*. 2016. Vol. 32, no. 6. P. 515–516. Doi:10.1089/AID.2016.0020.
73. Fibrogenic gene expression in hepatic stellate cells induced by HCV and HIV replication in a three cell co-culture model system / A. Akil et al. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9, no. 1. doi:10.1038/s41598-018-37071-y.
74. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies / S. Singh et al. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2015. Vol. 13, no. 4. P. 643–654.e9. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.014.
75. Follicular CD4 T helper cells as a major HIV reservoir compartment: a molecular perspective / M. Aid et al. *Frontiers in immunology*. 2018. Vol. 9. doi:10.3389/fimmu.2018.00895.
76. Follicular dendritic cells and human immunodeficiency virus type 1 transcription in CD4+ T cells / T. C. Thacker et al. *Journal of virology*. 2008. Vol. 83, no. 1. P. 150–158. Doi:10.1128/JVI.01652-08.
77. Follicular dendritic cells retain infectious HIV in cycling endosomes / B. A. Heesters et al. *PLOS pathogens*. 2015. Vol. 11, no. 12. P. e1005285. Doi:10.1371/journal.ppat.1005285.
78. Fromentin R., Tardif M. R., Tremblay M. J. Human hepatoma cells transmit surface bound HIV-1 to CD4+ T cells through an ICAM-1/LFA-1-dependent mechanism. *Virology*. 2010. Vol. 398, no. 2. P. 168–175. Doi:10.1016/j.virol.2009.12.008.
79. Fromentin R., Tardif M. R., Tremblay M. J. Inefficient fusion due to a lack of attachment receptor/co-receptor restricts productive human immunodeficiency virus type 1 infection in human hepatoma Huh7.5 cells. *Journal of General Virology. Microbiology Society*. 2010. Vol. 92, no. 3. P. 587–597. DOI:10.1099/vir.0.028746-0.

80. Frontline Science: HIV infection of Kupffer cells results in an amplified proinflammatory response to LPS / A. Mosoian et al. *Journal of leukocyte biology*. 2016. Vol. 101, no. 5. P. 1083–1090. Doi:10.1189/jlb.3HI0516-242R.
81. Gandhi C. R. Hepatic stellate cell activation and pro-fibrogenic signals. *Journal of hepatology*. 2017. Vol. 67, no. 5. P. 1104–1105. Doi:10.1016/j.jhep.2017.06.001.
82. Get on the Fast-Track: The life-cycle approach to HIV. Geneva: UNAIDS. 2016. 136 p.
83. Gonzalez S. M., Taborda N. A., Rugeles M. T. Role of different subpopulations of CD8⁺ T cells during HIV exposure and infection. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol. 8. Doi:10.3389/fimmu.2017.00936.
84. Gougeon M.-L. Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack. *Nature reviews immunology*. 2003. Vol. 3, no. 5. P. 392–404. Doi:10.1038/nri1087.
85. Gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis / R. Bruno et al. *Gut*. 2009. Vol. 59, no. 4. P. 513–520. Doi:10.1136/gut.2008.163287.
86. Gut bacteria drive kupffer cell expansion via mamp-mediated ICAM-1 induction on sinusoidal endothelium and influence preservation-reperfusion injury after orthotopic liver transplantation / N. Corbitt et al. *The american journal of pathology*. 2013. Vol. 182, no. 1. P. 180–191. Doi:10.1016/j.ajpath.2012.09.010.
87. Haemoglobin and albumin as markers of HIV disease progression in the highly active antiretroviral therapy era: relationships with gender / S. Shah et al. *HIV medicine*. 2007. Vol. 8, no. 1. P. 38–45. Doi:10.1111/j.1468-1293.2007.00434.x.
88. Hamers F. F., Downs A. M. HIV in central and eastern Europe. *The lancet*. 2003. Vol. 361, no. 9362. P. 1035–1044. Doi:10.1016/S0140-6736(03)12831-0.

89. Hamers F. F., Downs A. M. The changing face of the HIV epidemic in western Europe: what are the implications for public health policies?. *The lancet*. 2004. Vol. 364, no. 9428. P. 83–94. Doi:10.1016/S0140-6736(04)16594-X.
90. Healthy hiv-1-infected individuals on highly active antiretroviral therapy harbor HIV-1 in their alveolar macrophages / S. K. Cribbs et al. *AIDS research and human retroviruses*. 2015. Vol. 31, no. 1. P. 64–70. Doi:10.1089/AID.2014.0133.
91. Hepatic enzyme alterations in HIV patients on antiretroviral therapy: a case-control study in a hospital setting in ghana / D. N. M. Osakunor et al. *Plos one*. 2015. Vol. 10, no. 8. P. e0134449. Doi:10.1371/journal.pone.0134449.
92. Hepatic fibrosis: concept to treatment / C. Trautwein et al. *Journal of hepatology*. 2015. Vol. 62, no. 1. P. S15–S24. Doi:10.1016/j.jhep.2015.02.039.
93. Hepatic localization of macrophage phenotypes during fibrogenesis and resolution of fibrosis in mice and humans / L. Beljaars et al. *Frontiers in immunology*. 2014. Vol. 5. Doi:10.3389/fimmu.2014.00430.
94. Hepatic ultrastructural mitochondrial changes prior to antiretroviral therapy in hiv-infected patients in brazil / M. C. Mendes-Corrêa et al. *Journal of the international association of physicians in AIDS care*. 2008. Vol. 7, no. 5. P. 252–258. Doi:10.1177/1545109708321860.
95. Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism / N. Munshi et al. *The journal of infectious diseases*. 2003. Vol. 188, no. 8. P. 1192–1204. Doi:10.1086/378643.
96. Hepatocyte expression of TRAIL pathway regulators correlates with histopathological and clinical parameters in chronic HCV infection / S. Brost et al. *Pathology - research and practice*. 2014. Vol. 210, no. 2. P. 83–91. Doi:10.1016/j.prp.2013.10.005.
97. Hernandez-Gea V., Friedman S. L. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*. 2011. Vol. 6, no. 1. P. 425–456. Doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130246.

98. HIV induces TRAIL sensitivity in hepatocytes / C. K. Babu et al. *PLoS ONE*. 2009. Vol. 4, no. 2. P. e4623. doi:10.1371/journal.pone.0004623.
99. HIV infection of macrophages: implications for pathogenesis and cure / K. L. Clayton et al. *Pathogens and immunity*. 2017. Vol. 2, no. 2. P. 179. Doi:10.20411/pai.v2i2.204.
100. HIV mono-infection is associated with FIB-4 - A noninvasive index of liver fibrosis - in women / J. T. Blackard et al. *Clinical infectious diseases*. 2011. Vol. 52, no. 5. P. 674–680. Doi:10.1093/cid/ciq199.
101. HIV persistence in mucosal CD4+ T-cells within the lungs of adults receiving long-term suppressive antiretroviral therapy / C. T. Costiniuk et al. *Aids*. 2018. P. 1. doi: <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000001962>.
102. HIV-1 co-receptor tropism and liver fibrosis in HIV-infected patients / A. Saracino et al. *Plos one*. 2018. Vol. 13, no. 1. P. e0190302. Doi:10.1371/journal.pone.0190302.
103. HIV-1 Infected Peripheral Blood Mononuclear Cells Modulate the Fibrogenic Activity of Hepatic Stellate Cells through Secreted TGF- β and JNK Signaling / D. Gupta et al. *PLoS ONE*. 2014. T. 9, № 3. C. e91569. Doi:10.1371/journal.pone.0091569.
104. HIV-1 vpr triggers mitochondrial destruction by impairing mfn2-mediated mitochondria interaction / C.-Y. Huang et al. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7, no. 3. P. e33657. Doi:10.1371/journal.pone.0033657.
105. HIV-infected children with hepatomegaly and ascites / A. K. Jindal et al. *Aids*. 2017. Vol. 31, no. 6. P. 870–872. Doi:10.1097/QAD.0000000000001391.
106. HIV-Specific T-Cells Accumulate in the Liver in HCV/HIV Co-Infection / B. Vali et al. *PLoS ONE*. 2008. Vol. 3, no. 10. P. e3454. Doi:10.1371/journal.pone.0003454.
107. Hsieh C.-C. Hepatic immune tolerance induced by hepatic stellate cells. *World journal of gastroenterology*. 2015. Vol. 21, no. 42. P. 11887. Doi:10.3748/wjg.v21.i42.11887.

108. Human CC chemokine liver-expressed chemokine/CCL16 is a functional ligand for CCR1, CCR2 and CCR5, and constitutively expressed by hepatocytes / H. Nomiyama et al. *International immunology*. 2001. Vol. 13, no. 8. P. 1021–1029. Doi:10.1093/intimm/13.8.1021.
109. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation / O. Viñas et al. *Hepatology*. 2003. Vol. 38, no. 4. P. 919–929. Doi:10.1053/jhep.2003.50392.
110. Human hepatocyte depletion in the presence of HIV-1 infection in dual reconstituted humanized mice / R. S. Dagur et al. *Biology open*. 2018. Vol. 7, no. 2. P. bio029785. Doi:10.1242/bio.029785.
111. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: Implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis / A. C. Tuyama et al. *Hepatology*. 2010. Vol. 52, no. 2. P. 612–622. Doi:10.1002/hep.23679.
112. Human immunodeficiency virus type 1 bound to B cells: relationship to virus replicating in CD4⁺ T cells and circulating in plasma / A. Malaspina et al. *Journal of virology*. 2002. Vol. 76, no. 17. P. 8855–8863. Doi:10.1128/JVI.76.17.8855-8863.2002.
113. Human immunodeficiency virus–induced apoptosis of human hepatocytes via CXCR4 / S. R. Vlahakis et al. *The journal of infectious diseases*. 2003. Vol. 188, no. 10. P. 1455–1460. Doi:10.1086/379738.
114. Human tissue mast cells are an inducible reservoir of persistent HIV infection / J. B. Sundstrom et al. *Blood*. 2007. Vol. 109, no. 12. P. 5293–5300. Doi:10.1182/blood-2006-11-058438.
115. Hynes R. O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science*. 2009. Vol. 326, no. 5957. P. 1216–1219. Doi:10.1126/science.1176009.
116. IL-17A Enhances the Expression of Profibrotic Genes through Upregulation of the TGF- β Receptor on Hepatic Stellate Cells in a JNK-Dependent Manner /

- T. Fabre та ін. *The journal of immunology*. 2014. Т. 193, № 8. С. 3925–3933. Doi:10.4049/jimmunol.1400861.
117. Illicit drug use and its health consequences in belarus, russian federation and ukraine: impact of transition / V. B. Poznyak et al. *European addiction research*. 2002. Vol. 8, no. 4. P. 184–189. Doi:10.1159/000066138.
 118. Immunohistochemical evidence for HIV-1 infection in the liver of HIV-infected patients / T. J. Jiang et al. *Zhonghua shiyan he linchuangbing duxue zazhi*. 2005. Vol. 19. P. 152–154.
 119. Incidence and risk factors for chronic elevation of alanine aminotransferase levels in hiv-infected persons without hepatitis B or C virus co-infection / H. Kovari et al. *Clinical infectious diseases*. 2010. Vol. 50, no. 4. P. 502–511. Doi:10.1086/649922.
 120. Increased risk of HIV-1 transmission in pregnancy / N. R. Mugo et al. *Aids*. 2011. Vol. 25, no. 15. P. 1887–1895. Doi:10.1097/QAD.0b013e32834a9338.
 121. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection / D. Joshi et al. *The lancet*. 2011. Vol. 377, no. 9772. P. 1198–1209. Doi:10.1016/S0140-6736(10)62001-6.
 122. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection / I. Bica et al. *Clinical infectious diseases*. 2001. Vol. 32, no. 3. P. 492–497. Doi:10.1086/318501.
 123. Interleukin (il)-17/il-22-producing T cells enriched within the liver of patients with chronic hepatitis C viral (HCV) infection / R. G. Foster et al. *Digestive diseases and sciences*. 2011. Vol. 57, no. 2. P. 381–389. Doi:10.1007/s10620-011-1997-z.
 124. Isanaka S., Duggan C., Fawzi W. W. Patterns of postnatal growth in HIV-infected and HIV-exposed children. *Nutrition reviews*. 2009. Vol. 67, no. 6. P. 343–359. Doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00207.x.
 125. Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T cell responses / F. Winau et al. *Immunity*. 2007. Vol. 26, no. 1. P. 117–129. Doi:10.1016/j.immuni.2006.11.011.

126. Johnson A., DiPietro L. A. Apoptosis and angiogenesis: an evolving mechanism for fibrosis. *The FASEB Journal*. 2013. Vol. 27, no. 10. P. 3893–3901. Doi:10.1096/fj.12-214189.
127. Jouvenet N., Simon S. M., Bieniasz P. D. Visualizing HIV-1 Assembly. *Journal of molecular biology*. 2011. Vol. 410, no. 4. P. 501–511. Doi:10.1016/j.jmb.2011.04.062.
128. Kandathil A. J., Sugawara S., Balagopal A. Are T cells the only HIV-1 reservoir?. *Retrovirology*. 2016. Vol. 13, no. 1. Doi:10.1186/s12977-016-0323-4.
129. Kaspar M. B., Sterling R. K. Mechanisms of liver disease in patients infected with HIV. *BMJ open gastroenterology*. 2017. Vol. 4, no. 1. P. e000166. Doi:10.1136/bmjgast-2017-000166.
130. Kaur R., Singh Dhakad M. Study of TH1/TH2 cytokine profiles in HIV/AIDS patients in a tertiary care hospital in india. *Journal of medical microbiology & diagnosis*. 2016. Vol. 05, no. 01. Doi:10.4172/2161-0703.1000214.
131. Kazatchkine M. Towards a new health diplomacy in eastern Ukraine. *The lancet HIV*. 2017. Vol. 4, no. 3. P. e99-e101. Doi:10.1016/S2352-3018(17)30019-X.
132. Kijewski S. D., Gummuluru S. A mechanistic overview of dendritic cell-mediated HIV-1transinfection: the story so far. *Future virology*. 2015. Vol. 10, no. 3. P. 257–269. Doi:10.2217/fvl.15.2.
133. Kinetics of liver macrophages (Kupffer cells) in SIV-infected macaques / M. H. Ahsan et al. *Virology*. 2013. Vol. 446, no. 1-2. P. 77–85. doi:10.1016/j.virol.2013.07.026.
134. Klatt N. R., Brenchley J. M. Th17 cell dynamics in HIV infection. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010. Vol. 5, no. 2. P. 135–140. Doi:10.1097/COH.0b013e3283364846
135. Klatt N. R., Funderburg N. T., Brenchley J. M. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends in microbiology*. 2013. Vol. 21, no. 1. P. 6–13. Doi:10.1016/j.tim.2012.09.001

136. Kleiner D., Brunt E. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Seminars in liver disease*. 2012. Vol. 32, no. 01. P. 003–013. Doi:10.1055/s-0032-1306421
137. Kourtis A. P. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. *Jama*. 2001. Vol. 285, no. 6. P. 709. Doi:10.1001/jama.285.6.709.
138. Kumar A., Abbas W., Herbein G. HIV-1 latency in monocytes/macrophages. *Viruses*. 2014. Vol. 6, no. 4. P. 1837–1860. Doi:10.3390/v6041837
139. Kupffer cells are depleted with HIV immunodeficiency and partially recovered with antiretroviral immune reconstitution / A. Balagopal et al. *Aids*. 2009. Vol. 23, no. 18. P. 2397–2404. Doi:10.1097/QAD.0b013e3283324344.
140. Lemoine M., Serfaty L., Capeau J. From nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis in HIV-infected patients. *Current opinion in infectious diseases*. 2012. Vol. 25, no. 1. P. 10–16. Doi:10.1097/QCO.0b013e32834ef599.
141. Levine B. HIV and CXCR4 in a kiss of autophagic death. *Journal of clinical investigation*. 2006. Vol. 116, no. 8. P. 2078–2080. Doi:10.1172/JCI29447
142. Lin W., Weinberg E. M., Chung R. T. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. *The journal of infectious diseases*. 2013. Vol. 207, suppl_1. P. S13–S18. Doi:10.1093/infdis/jis926.
143. Liver as a target of human immunodeficiency virus infection / M. Ganesan et al. *World journal of gastroenterology*. 2018. Vol. 24, no. 42. P. 4728–4737. Doi:10.3748/wjg.v24.i42.4728.
144. Liver biopsy in children / A. Dezsöfi et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015. Vol. 60, no. 3. P. 408–420. Doi:10.1097/MPG.0000000000000632.
145. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells / F. Heymann et al. *Hepatology*. 2015. Vol. 62, no. 1. P. 279–291. Doi:10.1002/hep.27793.

146. Liver macrophage-associated inflammation correlates with SIV burden and is substantially reduced following cART / B. S. Fisher et al. *PLOS pathogens*. 2018. Vol. 14, no. 2. P. e1006871. Doi:10.1371/journal.ppat.1006871.
147. Liver myofibroblasts regulate infiltration and positioning of lymphocytes in human liver / A. P. Holt et al. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136, no. 2. P. 705–714. Doi:10.1053/j.gastro.2008.10.020.
148. Liver-Resident CD103+ dendritic cells prime antiviral CD8+ T cells in situ / P. D. Krueger et al. *The journal of immunology*. 2015. Vol. 194, no. 7. P. 3213–3222. Doi:10.4049/jimmunol.1402622.
149. Long-acting nanoformulated antiretroviral therapy elicits potent antiretroviral and neuroprotective responses in HIV-1-infected humanized mice / P. K. Dash et al. *Aids*. 2012. Vol. 26, no. 17. P. 2135–2144. Doi:10.1097/QAD.0b013e328357f5ad.
150. Lore K, Larsson M. The role of dendritic cells in the pathogenesis of HIV-1 infection. *APMIS*. 2003. Vol. 111. P. 776-788.
151. Low-level HIV infection of hepatocytes / L. Kong et al. *Virology journal*. 2012. Vol. 9, no. 1. P. 157. Doi:10.1186/1743-422X-9-157.
152. Lowe D. M. The erythrocyte sedimentation rate in HIV: a neglected parameter?. *Aids*. 2010. Vol. 24, no. 18. P. 2773–2775. Doi:10.1097/QAD.0b013e32833ef5d7.
153. Lubega S, Zirembuzi G. W., Lwabi P. Heart disease among children with HIV/AIDS attending the paediatric infectious disease clinic at Mulago Hospital. *Afr Health Sci*. 2005. Vol. 5. no. 3. P. 219–226. Doi:10.5555/afhs.2005.5.3.219.
154. Lumsden R. H., Bloomfield G. S. The causes of hiv-associated cardiomyopathy: a tale of two worlds. *BioMed research international*. 2016. Vol. 2016. P. 1–9. Doi:10.1155/2016/8196560.
155. Lusso P. HIV and the chemokine system: 10 years later. *The EMBO Journal*. 2006. Vol. 25, no. 3. P. 447–456. Doi:10.1038/sj.emboj.7600947.

156. Lymphocyte-hepatic stellate cell proximity suggests a direct interaction / N. Muhanna et al. *Clinical & experimental immunology*. 2007. Vol. 148, no. 2. P. 338–347. Doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03353.x.
157. Macatangay B. J., Rinaldo C. R. Regulatory T cells in HIV immunotherapy. *HIV therapy*. 2010. Vol. 4, no. 6. P. 639–647. Doi:10.2217/hiv.10.51.
158. Machado M. V., Diehl A. M. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Zakim and boyer's hepatology*. 2018. P. 369–390.e14. Doi:10.1016/b978-0-323-37591-7.00025-2
159. Macrophages archive HIV-1 virions for dissemination in trans / N. Sharova et al. *The EMBO Journal*. 2005. Vol. 24, no. 13. P. 2481–2489. Doi:10.1038/sj.emboj.7600707.
160. Magérus-Chatinet A. et al. Galactosyl ceramide expressed on dendritic cells can mediate HIV-1 transfer from monocyte derived dendritic cells to autologous T cells // *Virology*. Elsevier BV. 2007. Vol. 362, № 1. P. 67–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.11.035>.
161. Magnitude of cytopenias among HIV-infected children in Bahir Dar, northwest Ethiopia: a comparison of HAART-naïve and HAART-experienced children / Y. Gebreziabher Tsegay et al. *HIV/AIDS - research and palliative care*. 2017. Volume 9. P. 31–42. Doi:10.2147/HIV.S125958.
162. Majaliwa E. S., Mohn A., Chiarelli F. Growth and puberty in children with HIV infection. *Journal of endocrinological investigation*. 2009. Vol. 32, no. 1. P. 85–90. Doi:10.1007/BF03345686.
163. Manches O., Frleta D., Bhardwaj N. Dendritic cells in progression and pathology of HIV infection. *Trends in immunology*. 2014. Vol. 35, no. 3. P. 114–122. Doi:10.1016/j.it.2013.10.003.
164. Marchetti G., Tincati C., Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clinical microbiology reviews*. 2013. Vol. 26, no. 1. P. 2–18. Doi:10.1128/CMR.00050-12.

165. Marra F., Caligiuri A. Cytokine production and signaling in stellate cells. *Stellate cells in health and disease*. 2015. P. 63–86. Doi:10.1016/B978-0-12-800134-9.00005-1.
166. Maslak E., Gregorius A., Chlopicki S. Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) function and NAFLD; NO-based therapy targeted to the liver. *Pharmacological reports*. 2015. Vol. 67, no. 4. P. 689–694. Doi:10.1016/j.pharep.2015.04.010.
167. Mathematical modeling of liver enzyme elevation in HIV mono-infection / H. Nampala et al. *Mathematical biosciences*. 2013. Vol. 242, no. 1. P. 77–85. Doi:10.1016/j.mbs.2012.12.005.
168. Matrix stiffness regulate apoptotic cell death in HIV-HCV co-infected hepatocytes: importance for liver fibrosis progression / M. Ganesan et al. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018. Vol. 500, no. 3. P. 717–722. Doi:10.1016/j.bbrc.2018.04.142.
169. Maximising the effect of combination HIV prevention through prioritisation of the people and places in greatest need: a modelling study / S.-J. Anderson et al. *The lancet*. 2014. Vol. 384, no. 9939. P. 249–256. doi:10.1016/s0140-6736(14)61053-9.
170. Mechanisms of accelerated liver fibrosis progression during HIV infection. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2016. Doi:10.14218/JCTH.2016.00034.
171. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / J. M. Brenchley et al. *Nature medicine*. 2006. Vol. 12, no. 12. P. 1365–1371. Doi:10.1038/nm1511
172. Mitochondrial control of cell death induced by hiv-1-encoded proteins / K. F. Ferri et al. *Annals of the new york academy of sciences*. 2006. Vol. 926, no. 1. P. 149–164. Doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb05609.x
173. Moir S., Chun T.-W., Fauci A. S. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*. 2011. Vol. 6, no. 1. P. 223–248. Doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130254.

174. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection / C. Mastroianni et al. *International journal of molecular sciences*. 2014. Vol. 15, no. 6. P. 9184–9208. Doi:10.3390/ijms15069184.
175. Mouse liver sinusoidal endothelium eliminates hiv-like particles from blood at a rate of 100 million per minute by a second-order kinetic process / J. M. Mates et al. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol. 8. Doi:10.3389/fimmu.2017.00035.
176. Ndakotsu M., Salawu L., Durosinmi M. Relation between erythrocyte sedimentation rate, clinical and immune status in HIV infected patients. *Nigerian journal of medicine*. 2008. Vol. 17, no. 4. Doi:10.4314/njm.v17i4.37425.
177. Neurodevelopment in young children born to hiv-infected mothers: a meta-analysis / M. S. McHenry et al. *Pediatrics*. 2018. Vol. 141, no. 2. P. e20172888. Doi:10.1542/peds.2017-2888.
178. Neutropenia during HIV infection: adverse consequences and remedies / X. Shi et al. *International reviews of immunology*. 2014. Vol. 33, no. 6. P. 511–536. Doi:10.3109/08830185.2014.893301.
179. No recovery of replication-competent HIV-1 from human liver macrophages / A. J. Kandathil et al. *Journal of clinical investigation*. 2018. Vol. 128, no. 10. P. 4501–4509. Doi:10.1172/JCI121678.
180. Non-invasive fibrosis biomarkers - APRI and Forns - are associated with liver stiffness in HIV-monoinfected patients receiving antiretroviral drugs / H. Hasson et al. *Liver international*. 2013. Vol. 33, no. 7. P. 1113–1120. Doi:10.1111/liv.12159.
181. Orenstein J. M. Hyperplastic lymphoid tissue in HIV/AIDS: an electron microscopic study. *Ultrastructural pathology*. 2008. Vol. 32, no. 4. P. 161–169. Doi:10.1080/01913120802179408.
182. Orenstein J. M. Ultrastructure of HIV/AIDS. *Ultrastructural pathology*. 2002. Vol. 26, no. 4. P. 245–250. Doi:10.1080/01913120290104502.

183. Paiardini M., Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunological reviews*. 2013. Vol. 254, no. 1. P. 78–101. Doi:10.1111/imr.12079.
184. Paradis V. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2001. Vol. 34, no. 4. P. 738–744. Doi:10.1053/jhep.2001.28055.
185. Paruthi J., Gill N., Mantzoros C. S. Adipokines in the HIV/HAART-associated lipodystrophy syndrome. *Metabolism*. 2013. Vol. 62, no. 9. P. 1199–1205. Doi:10.1016/j.metabol.2013.04.014.
186. Pediatric aids-associated lymphocytic interstitial pneumonia and pulmonary arterio-occlusive disease / S. J. Brodie et al. *The american journal of pathology*. 1999. Vol. 154, no. 5. P. 1453–1464. Doi:10.1016/S0002-9440(10)65400-4.
187. Penton P. K., Blackard J. T. Analysis of HIV quasispecies suggests compartmentalization in the liver. *AIDS research and human retroviruses*. 2014. Vol. 30, no. 4. P. 394–402. Doi:10.1089/AID.2013.0146.
188. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis / Z.-H. Lin et al. *Hepatology*. 2011. Vol. 53, no. 3. P. 726–736. Doi:10.1002/hep.24105.
189. Piguet V., Steinman R. M. The interaction of HIV with dendritic cells: outcomes and pathways. *Trends in immunology*. 2007. Vol. 28, no. 11. P. 503–510. Doi:10.1016/j.it.2007.07.010.
190. Plasma levels of Transforming Growth Factor Beta in HIV-1 patients with oral candidiasis / A. Izadi et al. *Current medical mycology*. 2015. Vol. 1, no. 1. P. 22–25. Doi:10.18869/acadpub.cmm.1.1.22.
191. Pomerantz R. J. HIV-1 reservoirs. *Clinics in laboratory medicine*. 2002. Vol. 22, no. 3. P. 651–680. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0272-2712\(02\)00005-7](https://doi.org/10.1016/s0272-2712(02)00005-7).

192. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta / S. Kanzler et al. *Journal of viral hepatitis*. 2001. Vol. 8, no. 6. P. 430–437. Doi:10.1046/j.1365-2893.2001.00314.x
193. Predictors of severe hepatic steatosis using abdominal ultrasound in HIV-infected patients / P. Ryan et al. *HIV medicine*. 2009. Vol. 10, no. 1. P. 53–59. Doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00651.x.
194. Prevalence and correlates of anemia in a large cohort of hiv-infected women: women's interagency HIV study / A. M. Levine et al. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2001. Vol. 26, no. 1. P. 28–35. Doi:10.1097/00042560-200101010-00004.
195. Prevalence and predictors of liver disease in HIV-infected children and adolescents / M. Pokorska-Śpiwak et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7, no. 1. Doi:10.1038/s41598-017-11489-2.
196. Prevalence and risk factors for abnormal liver stiffness in HIV-infected patients without viral hepatitis coinfection: role of didanosine / N. Merchante et al. *Antiviral therapy*. 2010. Vol. 15, no. 5. P. 753–763. Doi:10.3851/IMP1612.
197. Prevalence and risk factors for significant liver fibrosis among HIV-monoinfected patients / M. DallaPiazza et al. *BMC infectious diseases*. 2010. Vol. 10, no. 1. Doi:10.1186/1471-2334-10-116.
198. Price J. C., Thio C. L. Liver disease in the hiv-infected individual. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2010. Vol. 8, no. 12. P. 1002–1012. Doi:10.1016/j.cgh.2010.08.024.
199. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4⁺ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract / S. Mehandru et al. *Journal of experimental medicine*. 2004. Vol. 200, no. 6. P. 761–770. Doi:10.1084/jem.20041196.
200. Progression of fibrosis in patients with chronic viral hepatitis is associated with IL-17⁺ neutrophils / Z. Macek Jilkova et al. *Liver international*. 2016. Vol. 36, no. 8. P. 1116–1124. Doi:10.1111/liv.13060.

201. Progressive hiv-associated cholangiopathy in an HIV patient treated with combination antiretroviral therapy / K. Imai et al. *Internal medicine*. 2016. Vol. 55, no. 19. P. 2881–2884. Doi:10.2169/internalmedicine.55.6826.
202. Puche J. E., Saiman Y., Friedman S. L. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Comprehensive physiology*. 2013. Vol. 3, no. 4. P. 1473–1492. Doi:10.1002/cphy.c120035.
203. Pujanandez L. Peak HIV viremia pushes CD8 + T cells. *Science*. 2017. Vol. 355, no. 6326. P. 706.9–707. Doi:10.1126/science.355.6326.706-i.
204. Regulatory T cells as potential targets for HIV cure research / A. J. Kleinman et al. *Frontiers in immunology*. 2018. Vol. 9. Doi:10.3389/fimmu.2018.00734.
205. Robb M. L., Ananworanich J. Lessons from acute HIV infection. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2016. Vol. 11, no. 6. P. 555–560. Doi:10.1097/COH.0000000000000316.
206. Robinson M. W., Harmon C., O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cellular & molecular immunology*. 2016. Vol. 13, no. 3. P. 267–276. Doi:10.1038/cmi.2016.3.
207. Role of apoptotic hepatocytes in HCV dissemination: regulation by acetaldehyde / M. Ganesan et al. *American journal of physiology-gastrointestinal and liver physiology*. 2016. Vol. 310, no. 11. P. G930–G940. Doi:10.1152/ajpgi.00021.2016.
208. Role of mitochondria in HIV infection and associated metabolic disorders: focus on nonalcoholic fatty liver disease and lipodystrophy syndrome / P. Pérez-Matute et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013. Vol. 2013. P. 1–13. Doi:10.1155/2013/493413.
209. Sandler N. G., Douek D. C. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nature reviews microbiology*. 2012. Vol. 10, no. 9. P. 655–666. Doi:10.1038/nrmicro2848.
210. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood reviews*. 2002. Vol. 16, no. 1. P. 73–76. Doi:10.1054/blre.2001.0188.

211. Schnabl B., Brenner D. A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146, no. 6. P. 1513–1524. Doi:10.1053/j.gastro.2014.01.020.
212. Screening for nonalcoholic steatohepatitis by using cytokeratin 18 and transient elastography in HIV mono-infection / A. Benmassaoud et al. *Plos one*. 2018. Vol. 13, no. 1. P. e0191985. Doi:10.1371/journal.pone.0191985.
213. Sebastian N. T., Collins K. L. Targeting HIV latency: resting memory T cells, hematopoietic progenitor cells and future directions. *Expert review of anti-infective therapy*. 2014. Vol. 12, no. 10. P. 1187–1201. Doi:10.1586/14787210.2014.956094.
214. Shaw G. M., Hunter E. HIV transmission. *Cold spring harbor perspectives in medicine*. 2012. Vol. 2, no. 11. P. a006965. Doi:10.1101/cshperspect.a006965.
215. Shen L., Siliciano R. F. Viral reservoirs, residual viremia, and the potential of highly active antiretroviral therapy to eradicate HIV infection. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2008. Vol. 122, no. 1. P. 22–28. Doi:10.1016/j.jaci.2008.05.033.
216. 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.
217. 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 macedonian journal of medical sciences*. 2020. Vol. 8, B. P. 495–500. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4113.
218. 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.

219. Short communication: a decrease in albumin in early HIV type 1 infection predicts subsequent disease progression / S. M. Graham et al. *AIDS research and human retroviruses*. 2007. Vol. 23, no. 10. P. 1197–1200. Doi:10.1089/aid.2007.0065.
220. Sierra S., Kupfer B., Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *Journal of clinical virology*. 2005. Vol. 34, no. 4. P. 233–244. Doi:10.1016/j.jcv.2005.09.004.
221. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? / J. S. Lee et al. *Hepatology*. 2007. Vol. 45, no. 3. P. 817–825. Doi:10.1002/hep.21564
222. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy / N. Bräu et al. *Journal of hepatology*. 2006. Vol. 44, no. 1. P. 47–55. Doi:10.1016/j.jhep.2005.07.006.
223. Stebbing J., Gazzard B., Douek D. C. Where does HIV live?. *New england journal of medicine*. 2004. Vol. 350, no. 18. P. 1872–1880. Doi:10.1056/NEJMra032395.
224. Stefanaki C., Stratigos A. J., Stratigos J. D. Skin manifestations of HIV-1 infection in children. *Clinics in dermatology*. 2002. Vol. 20, no. 1. P. 74–86. Doi:10.1016/S0738-081X(01)00234-6.
225. Sterling R. K. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection // *Hepatology*. Wiley. 2006. Vol. 43, № 6. P. 1317–1325. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.21178>.
226. Sterling R. K., Smith P. G., Brunt E. M. Hepatic steatosis in human immunodeficiency virus. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013. Vol. 47, no. 2. P. 182–187. Doi:10.1097/MCG.0b013e318264181d.
227. Sundquist W. I., Krausslich H. G. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold spring harbor perspectives in medicine*. 2012. Vol. 2, no. 7. P. a006924. Doi:10.1101/cshperspect.a006924.

228. Susceptibility of human th17 cells to human immunodeficiency virus and their perturbation during infection / A. El Hed et al. *The journal of infectious diseases*. 2010. Vol. 201, no. 6. P. 843–854. Doi:10.1086/651021.
229. Synthetic function / R. A. Weisiger et al. *Textbook of hepatology*. Oxford, UK. P. 250–273. URL: <https://doi.org/10.1002/9780470691861.ch2d>.
230. T cell-macrophage fusion triggers multinucleated giant cell formation for HIV-1 spreading / L. Bracq et al. *Journal of virology*. 2017. Vol. 91, no. 24. Doi:10.1128/JVI.01237-17.
231. The Expression of HIV-1 Vpu in Monocytes Causes Increased Secretion of TGF- β that Activates Profibrogenic Genes in Hepatic Stellate Cells / P. Patel et al. *PLoS ONE*. 2014. T. 9, № 2. C. e88934. Doi:10.1371/journal.pone.0088934.
232. The global Optima HIV allocative efficiency model: targeting resources in efforts to end AIDS / S. L. Kelly et al. *The lancet HIV*. 2018. Vol. 5, no. 4. P. e190-e198. Doi:10.1016/S2352-3018(18)30024-9.
233. The HIV matrix protein p17 promotes the activation of human hepatic stellate cells through interactions with CXCR2 and syndecan-2 / B. Renga et al. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, no. 4. P. e94798. Doi:10.1371/journal.pone.0094798.
234. The HIV/AIDS epidemic in eastern Europe: recent patterns and trends and their implications for policy-making / K. L. Dehne et al. *Aids*. 1999. Vol. 13, no. 7. P. 741–749. Doi:10.1097/00002030-199905070-00002.
235. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development / A. J. McMichael et al. *Nature reviews immunology*. 2009. Vol. 10, no. 1. P. 11–23. Doi:10.1038/nri2674.
236. The most severe HIV epidemic in Europe: Ukraine's national HIV prevalence estimates for 2007 / Y. V. Kruglov et al. *Sexually transmitted infections*. 2008. Vol. 84, Supplement 1. P. i37–i41. Doi:10.1136/sti.2008.031195
237. The prevalence and risk factors for abnormal liver enzymes in hiv-positive patients without hepatitis B or C coinfections / R. K. Sterling et al. *Digestive*

- diseases and sciences*. 2007. Vol. 53, no. 5. P. 1375–1382. Doi:10.1007/s10620-007-9999-6.
238. The role of CD4+ T follicular helper cells in HIV infection: from the germinal center to the periphery / J. P. Thornhill et al. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol. 8. Doi:10.3389/fimmu.2017.00046.
239. The role of transforming growth factor beta-1 in the progression of HIV/AIDS and development of non-aids-defining fibrotic disorders / A. J. Theron et al. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol. 8. Doi:10.3389/fimmu.2017.01461.
240. The roles of innate immune cells in liver injury and regeneration / Z. Dong et al. *Cellular & molecular immunology*. 2007. Vol. 4, no. 4. P. 241–252.
241. The spectrum of HIV-related nephropathy in children / D. Ramsuran et al. *Pediatric nephrology*. 2011. Vol. 27, no. 5. P. 821–827. Doi:10.1007/s00467-011-2074-8.
242. The Th1/Th2/Th17 cytokine profile of HIV-infected individuals: a multivariate cytokinomics approach / A. Williams et al. *Cytokine*. 2013. Vol. 61, no. 2. P. 521–526. Doi:10.1016/j.cyto.2012.11.006
243. TLR4 enhances TGF- β signaling and hepatic fibrosis / E. Seki та ін. *Nature medicine*. 2007. T. 13, № 11. C. 1324–1332. Doi:10.1038/nm1663.
244. TRAIL dependent fratricidal killing of gp120 primed hepatocytes by HCV core expressing hepatocytes / S. A. Rizza et al. *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6, no. 11. P. e27171. Doi:10.1371/journal.pone.0027171.
245. TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β REGULATION OF IMMUNE RESPONSES / M. O. Li та ін. *Annual review of immunology*. 2006. T. 24, № 1. C. 99–146. Doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737.
246. Transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in HIV-monoinfected adults with elevated aminotransferases on antiretroviral therapy / C. G. Morse et al. *Aids*. 2015. Vol. 29, no. 17. P. 2297–2302. Doi:10.1097/QAD.0000000000000841.
247. UNAIDS. Joint United Nations. *Programme on HIV/AIDS*. Geneva. 2018. 370 p.

248. Vicenzi E., Liò P., Poli G. The puzzling role of CXCR4 in human immunodeficiency virus infection. *Theranostics*. 2013. Vol. 3, no. 1. P. 18–25. Doi:10.7150/thno.5392.
249. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003. Vol. 38, no. 2. P. 518–526. Doi:10.1053/jhep.2003.50346.
250. What is required to end the AIDS epidemic as a public health threat by 2030? The cost and impact of the fast-track approach / J. Stover et al. *Plos one*. 2016. Vol. 11, no. 5. P. e0154893. Doi:10.1371/journal.pone.0154893.
251. Wilen C. B., Tilton J. C., Doms R. W. HIV: cell binding and entry. *Cold spring harbor perspectives in medicine*. 2012. Vol. 2, no. 8. P. a006866. Doi:10.1101/cshperspect.a006866.
252. Zhou Z., Xu M.-J., Gao B. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cellular & molecular immunology*. 2015. Vol. 13, no. 3. P. 301–315. Doi:10.1038/cmi.2015.97.

ДОДАТКИ

Додаток 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. **Панов С. І.** Морфологічні особливості стромального та паренхіматозного компонентів печінки дітей віком від 6 до 12 місяців від віл-моноінфікованих матерів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. № 7. С. 53–63. Doi:10.26565/2617-409X-2021-7-06. (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)
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**). (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)
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**). (Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)

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)**. *(Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)*
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. *(Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)*
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. *(Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.)*
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. (*Особистий внесок здобувача: формування досліджуваної групи, забір досліджуваного матеріалу, проведення макроскопічного, мікроскопічного та морфометричного досліджень, аналіз та обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.*)

ПРОТОКОЛИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Додаток 2

Дитина групи N0.

Протокол №16.

Мати А., 23 роки, безробітна, госпіталізована до Одеського пологового будинку №2.

Клінічний діагноз:

Вагітність 39 тижнів. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Прогресивна гіпоксія плоду. Кесарів розтин. Інтранатальна загибель плоду.

Перинатальний діагноз (за МКХ) :

I. Інтранатальна асфіксія доношеного плоду (Р 02.2)

II. Патологія посліду: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

III. Патологія матері: ВІЛ-інфекція, субклінічна стадія. Залізодефіцитна анемія середнього ступеня тяжкості.

Клінічні дані матері:

Росла і розвивалася в умовах низького соціально-економічного рівня. Батько дівчини був ін'єкційним наркоманом, на обліку не перебував, був вбитий 8 років тому. Мати дівчини протягом 5 років вживала алкоголь, але на обліку не перебувала. Менструації почалися з 13 років, регулярні, безболісні. Перенесені захворювання в анамнезі: ГРВІ, пневмонія тричі у дитинстві. Мати померлої дитини ніде не працює та живе із своєю матір'ю. Харчовий раціон під час вагітності був недостатній, алкоголь вживала нерегулярно у помірних кількостях. Умови проживання були на низькому рівні. Мати не знає, хто батько її дитини, оскільки вона живе невинновпорядкованим статевим життям з 14 років і часто не використовує ніяких превентивних засобів проти вагітності та статевих інфекцій. Вона відмічає декілька вагітностей у минулому, які закінчилися самотійними викиднями, за медичною допомогою ніколи не зверталася. Мати ніколи не приймала наркотичних препаратів.

Фізикальні та лабораторні дані матері:

Зріст – 158 см, вага – 47.5 кг, АТ – 120/70 мм рт. ст. Об'єктивно: худа, виражена блідість шкірних покривів, тріщини в кутах рота, збільшені шийні лімфатичні вузли.

Діагноз ВІЛ було встановлено вперше у пологовому будинку. Виявлені антитіла до ВІЛ з наступним підтвердженням їхньої специфічності при реакції імуноблотингу. Антитіла до вірусів гепатиту – негативно.

Загальний аналіз крові: еритроцити – $3.7 \times 10^{12}/\text{л}$ (мікроцитоз, анулоцитоз), гемоглобін – 85 г/л, КП – 0.7, сироваткове залізо – 7.3 мкмоль/л, лейкоцити — $8.0 \times 10^9/\text{л}$, юні – 2%, п/я – 45%, с/я – 35%, лімфоцити – 9%, моноцити – 8%, еозинофіли – 1%, ШОЕ – 35 мм/год.

Аналіз сечі: усі показники в межах норми.

Історія пологів:

Навколоплідні води відійшли вдома за 5 годин, а кров'янисті виділення почалися за 3 години до госпіталізації. Серцебиття плоду при надходженні: виражена брадикардія. За життєвими показаннями для плоду виконано кесарів розтин. Був витягнутий плід чоловічої статі без ознак життя, оцінка за шкалою Апгар – 0 балів.

Лабораторні дані дитини (забір пуповинної крові):

Загальний аналіз крові: еритроцити – $3.6 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 127 г/л, лейкоцити – $11 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $256 \times 10^9/\text{л}$, лімфоцити – 31 % (CD_4 – 14 %, CD_8 – 18 %, коефіцієнт CD_4/CD_8 – 0.77), ШОЕ – 39 мм/год.

Печінкова метаболічна панель крові: АЛТ – 23 од/л, АСТ – 31 од/л, ГГТ – 22 од/л, ЛФ – 95 од/л, білірубін (загальний) – 10.3 мкмоль/л, альбумін – 40 г/л.

Протокол розтину дитини:

Труп дитини чоловічої статі, вагою 2800,0 г, завдовжки 49 см. Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, блідо-синюшні. Пуповина перетиснута, без патології. Товщина підшкірно-жирової клітковини на рівні пупка дорівнює 0.4 см. У всіх серозних порожнинах патологічних скупчень не виявлено, серозні оболонки гладкі, блискучі. Внутрішні органи розташовані та розвинені та правильно. М'які тканини голови без особливостей, кістки черепа не ушкоджені. М'яка мозкова оболонка набрякла, повнокровна. Тканина мозку дрябла на дотик, на розрізі сіра та біла речовини мозку ідентифікуються чітко, шлуночки мозку не розширені, судинні сплетіння повнокровні. Тимус має дві долі, червоно-коричневого кольору, масою 50 г. Серце та магістральні судини сформовані правильно, камери містять рідку кров, міокард дряблий на дотик, клапани серця без патології. Легені сформовані правильно, під плеврою мають дрібновогнищеві крововиливи. Легені щільні на дотик, сіруватого кольору, плавальна проба негативна. Стравохід без особливостей, в порожнині шлунку виявляється невелика кількість прозорого слизу, в кишківнику міститься меконій зеленуватого кольору, слизові оболонки без видимої патології. Печінка (детальне дослідження подане нижче) та жовчний міхур сформовані правильно, в порожнині жовчного міхура міститься масляниста зеленувата жовч. Жовчовивідні шляхи без видимої патології. Підшлункова залоза має часточкову структуру, сірувато-жовтого кольору, повнокровна. Селезінка темно-червоного кольору, щільна на дотик, зіскрібок пульпи помірний. Лімфатичні вузли всіх груп без видимої патології. Надниркові залози мають листоподібну форму, шари ідентифікуються чітко. Фіброзна капсула нирок знімається легко, поверхня нирок помірно горбиста (залишки фетальної структури нирки), корковий шар набряклий, піраміди ідентифікуються чітко, чашко-мискова система без видимої патології. Сечовивідна та статеві системи без видимої патології, яєчка знаходяться в мошонці.

Плацента $18 \times 15 \times 3$ см, котиледони ідентифікуються нечітко. Тканина плаценти має губчастий вид з множинними крововиливами. Пуповина має

центральне прикріплення, довжина пуповинного залишку 27 см, судини містять рідку кров. Плодові оболонки без патології.

Результати гістологічного дослідження дитини:

Головний мозок – помірний периваскулярний та перицелюлярний набряк, набрякання нейронів з фігурами перицелюлярного сателітозу та нейронофагії, венозне повнокров'я. Тимус – нормальна гістоархітектоніка, велика кількість дрібних тілець Гассаля в мозковому шарі. Легені – фетальний ателектаз. Серце – помірний набряк строми міокарда, венозне повнокров'я. Печінка – детальне дослідження подане нижче. Селезінка – дрібновогнищевий екстрамедулярний гемопоез. Нирки – венозне повнокров'я, поодинокі клубочки фетального типу. Плацента – дрібновогнищевий склероз і кальциноз.

Морфологічне дослідження печінки дитини:

Маса печінки – 266 г.

Коефіцієнт маса печінки/маса тіла – 0.093.

Макроскопічне дослідження печінки: печінка в'яла на дотик, має тонку напівпрозору блискучу капсулу. На розрізі тканина печінки має червоно-коричневий колір, однорідна, з правильно розвиненими та нерівномірно повнокровними печінковими венами.

Мікроскопічне дослідження печінки: нечітка балочно-радіарна будова, повнокров'я та «звивистість» синусоїдів і центральних вен. По всій паренхімі печінки виявляються множинні осередки екстрамедулярного кровотворення. В порталних трактах виявляються дрібновогнищеві лімфоїдні інфільтрати. Гепатоцити мають пінисту еозинофільну цитоплазму та різко гіперхромні ядра. У всіх полях зору виявляються множинні двоядерні форми гепатоцитів. В перипортальних гепатоцитах виявляються дрібнокрапельні жирові вакуолі у вигляді оптичних пустот. Строма порталних трактів розвинена правильно та представлена переважно колагеновими волокнами. У просвітах синусоїдів печінки по всій тканині виявляються численні великі клітини Купфера (CD₆₈) округлої форми та з округлими ядрами, які утворюють скупчення навколо гепатоцитів, які демонструють ознаки некрозу. По всій тканині печінки в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявляється помірна проліферація активованих зірчастих клітин печінки (α-ГМА). Зірчасті клітини мають великі розміри, подовжену витягнуту форму та множинні відростки. В порталних трактах виявляються численні печінково-асоційовані лімфоцити CD₄ та CD₈, а в просвітах синусоїдів – поодинокі дендритні клітини (CD1a). По всій паренхімі печінки в цитоплазмі гепатоцитів та в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявляється матриксний протеїн фібронектин у підвищеній кількості. В стромі порталних трактів виявляється колаген I типу з підвищеним рівнем експресії, який представлений пухкими фібрилами без виразного орієнтування з тенденцією до формування неповних пухких міжчасточкових септ. Також, колаген I типу в підвищеній кількості виявляється в просторах Діссе за ходом синусоїдів. В стромі порталних трактів виявляється колаген III типу з підвищеним рівнем експресії, який

представлений великою кількістю пухких фібрил із виразним паралельним орієнтуванням. Колаген III типу формує виразні міжчасточкові септи, які не з'єднують сусідні портальні тракти між собою. Також, колаген III типу у великій кількості виявляється в просторах Діссе за ходом синусоїдів. Навколо центральних вен, портальних судин і, особливо, в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявляється підвищена експресія колагену IV типу, який формує щільні, компактні, переривчасті фібрили. Ультроструктурне дослідження гепатоцитів виявило ознаки гіперплазії мітохондрій з балонізацією, з центральним просвітленням матриксу та витонченням, укороченням і осередковою втратою крист.

Морфометричне дослідження печінки:

Морфометричні показники гепатоцитів: одноядерні гепатоцити – 81.2%, двоядерні гепатоцити – 18.8%, ДОГК (двоядерні/одноядерні гепатоцити коефіцієнт) – 0.23, гепатоцити з жировими вакуолями – 5.8%.

Стромально-паренхіматозні показники печінки: паренхіма – 71.8%, строма (включаючи судини та ЖП) – 28.2%, СПІ (стромально-паренхіматозний індекс) – 0.40.

Морфометричні показники всіх компонентів печінки: гепатоцити – 71.8%, портальні тракти – 5.2%, центральні вени – 9.3%, синусоїди – 11.0%, жовчні протоки – 2.7 %.

Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки: клітини Купфера (CD₆₈) – 29.3%, зірчасті клітини (α-ГМА) – 13.1%, ПАЛ (печінково-асоційовані лімфоцити) CD₄ та CD₈ – 28.3 та 26.5% відповідно, дендритні клітини – 2.9%.

Показники рівня експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки: фібронектин – 46.1%, колаген I типу – 10.8%, колаген III типу – 11.7%, колаген IV типу – 6.0%.

Біомаркери фіброзу печінки: APRI (індекс) – 0.33, а FIB-4 (індекс) – 0.026.

Дитина групи №6.
Протокол №39.

Дівчинка віком 5 місяців, ургентно госпіталізована до Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні у важкому стані з вираженою дихальною недостатністю (ЧД 60/хв), скороченням перкуторного тону та ослабленням дихання без прослуховування хрипів при фізикальному дослідженні. За первинними рентгенологічними даними була діагностована пневмонія, але була відзначена невідповідність тяжкості рентгенологічної картини з вираженістю дихальної недостатності.

Анамнез життя матері та дитини:

Дитина від 3-ї вагітності, 1-х природних пологів. Вагітність протікала на тлі ВІЛ-інфекції матері (без клінічних ознак СНІДу), яка була виявлена у неї лише у пологовому будинку. У матері виявлені антитіла до ВІЛ з наступним підтвердженням їхньої специфічності при реакції імуноблотингу. Антитіла до вірусів гепатиту – негативно. На момент пологів, матері дитини було 27 років, вона була безробітна, мала асоціальний стиль життя, вживала алкоголь та мала непорядковане статеве життя.

Маса тіла дівчинки при народженні була 2700 г, довжина – 48 см. З перших місяців життя у дитини відзначалися ГРВІ, явища бронхіальної обструкції, один епізод кандидозу ротової порожнини, гіпотрофія, анемія, прояви рахіту. Неврологічна симптоматика оцінювалася як прояви обтяженого преморбідного фону та депривації.

Клінічні дані дитини:

При надходженні до реанімаційного відділення стан дитини вкрай важкий за рахунок респіраторного дистрес-синдрому, двобічної (пневноцистної?) пневмонії, ускладненої декомпенсованою обструктивно-рестриктивною гіповентиляційною ($p\text{CO}_2 > 120$ мм. рт. ст.) дихальною недостатністю, а також за рахунок кардіогенної недостатності кровообігу, декомпенсованого змішаного ацидозу вкрай важкого ступеня (рН 6.8), гіпоксичного набряку головного мозку з вентиляційною підтримкою. Свідомість була пригнічена медикаментозною седацією. Температура тіла – 36.0°C. Шкірні покриви чисті, бліді, периферичний ціаноз, без порушення мікроциркуляції. Видимі слизові чисті, помірно вологі. Язик помірно вологий. Частота дихання – 60/хв. Задишка з участю допоміжної мускулатури. Сатурація – 94-96%. Аускультативно: дихання в легенях жорстке, проводиться в усі відділи, відзначаються розсіяні дрібнопухирчасті хрипи з обох сторін. Пульс – 157/хв, ритмічний, задовільних якостей. АТ – 120/60 мм рт. ст. Тони серця чіткі, ритмічні, тахікардія. Межі абсолютної та відносної серцевої тупості не розширені. Живіт м'який, безболісний, доступний глибокій пальпації у всіх відділах. Печінка на 4.5-5.0 см виступає з-під краю реберної дуги, край щільний, безболісний. Пальпується край селезінки. Стула не було.

За сечовим катетером – сеча світла з пластівцями. Неврологічний статус неможливо оцінити, так як дівчинка перебуває на респіраторній підтримці з медикаментозною седацією.

Лабораторні дані дитини:

Загальний аналіз крові: еритроцити – $3.1 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 120 г/л, лейкоцити – $3.0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $190 \times 10^9/\text{л}$, лімфоцити – 25 % (CD_4 – 10 %, CD_8 – 15 %, коефіцієнт CD_4/CD_8 – 0.66), ШОЕ – 88 мм/год.

Печінкова метаболічна панель крові: АЛТ – 33 од/л, АСТ – 72 од/л, ГГТ – 76 од/л, ЛФ – 120 од/л, білірубін (загальний) – 11 мкмоль/л, альбумін – 31 г/л.

Вірусне навантаження РНК ВІЛ – 110000 копій/мл.

При вивченні лужно-основного стану визначаються ознаки декомпенсованого метаболічного ацидозу: рН – 6.8; pCO_2 – 115; ВЕ – -6; HCO_3 – 27.5;

Цукор – 11.3 ммоль/л.

Посіви на флору мокротиння та сечі – негативні.

Інструментальні дані дослідження дитини: рентгенографія органів грудної клітки у прямій проекції – визначаються інтенсивні інфільтраційні зміни в обох легенях на тлі посиленого малоструктурованого легеневого малюнка, корені легень не диференціюються, симптом «повітряної бронхографії» з обох сторін; УЗД органів черевної порожнини – реактивні зміни печінки, підшлункової залози, набряк жовчного міхура; ЕХО-КГ – скорочувальна здатність міокарда в нормі.

Проведене лікування дитини:

Дівчинка отримувала комплексне лікування: ШВЛ з параметрами вентиляції ДО – 6-8 мл/кг, Час. Д – 60-65, FiO_2 – 90-100%, РЕЕР – 5-6 см вод. ст., Ррік – 20-25 см. вод. ст. Інотропна та вазомоторная терапія (добутамін, дофамін, нітрогліцерин). З метою зменшення перевантаження малого кола кровообігу – капотен, верошпірон. Антибактеріальна, противірусна та протигрибкова терапія – бісептол, цефатаксим, мікосіст. З метою корекції анемії та тромбоцитопенії проводилася трансфузія еритроцитарної та тромбоцитарної маси. СEDAція та синхронізація з апаратом ШВЛ проводилася тіопенталом 1.5-2 мг/кг/год. Бронхолітична терапія – інгаляції з беродуалом та пульмікорт. Враховуючи вкрай важкий стан дитини, антиретровірусну терапію вирішено не розпочинати.

Незважаючи на проведенне лікування, стан дитини залишався вкрай важким з прогресивним погіршенням. Незважаючи на жорсткі параметри вентиляції зберігалася стійка гіперкапнія ($\text{pCO}_2 > 140$ мм рт. ст.), гіпоксемія, змішаний декомпенсований ацидоз, переважно респіраторний. Зростали явища недостатності кровообігу та гострої ниркової недостатності. У дитини настала зупинка кровообігу, фібриляція шлуночків. Реанімаційні заходи протягом 40 хвилин без ефекту. Констатована біологічна смерть.

Протокол розтину дитини:

Труп дитини жіночої статі, вагою 6100,0 г. Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, блідо-синюшні. Товщина підшкірно-жирової клітковини на рівні пупка дорівнює 0.7 см. У всіх серозних порожнинах патологічних змін не виявлено, серозні оболонки гладкі, блискучі. Внутрішні органи розташовані та розвинені та правильно. М'які тканини голови без особливостей, кістки черепа не ушкоджені. М'яка мозкова оболонка набрякла, повнокровна, з дрібними крововиливами. Тканина мозку дрябла на дотик, на розрізі сіра та біла речовини мозку ідентифікуються чітко, шлуночки мозку не розширені, судинні сплетіння повнокровні. Тимус масою 15 г, заміщений жировою клітковиною. Серце та магістральні судини сформовані правильно, камери містять рідку кров, міокард дрябкий на дотик, клапани серця без патології, під епікардом виявляються дрібні крововиливи. Легені щільно-еластичної консистенції, «резинові» на дотик, сірувато-фіолетового кольору, безповітряні, з гладкою блискучою, «склоподібною» гомогенною поверхнею на розрізі. При надавлюванні з поверхні розрізів стікають розові слизові маси пінистого виду з геморагічним компонентом. Стравохід без особливостей, в порожнині шлунку виявляється невелика кількість прозорого слизу, в кишківнику міститься жовтувата слиз, слизові оболонки без видимої патології. Печінка (детальне дослідження подане нижче) та жовчний міхур сформовані правильно, в порожнині жовчного міхура міститься зеленувата жовч. Жовчовивідні шляхи без видимої патології. Підшлункова залоза має часточкову структуру, сірувато-жовтого кольору, повнокровна. Селезінка темно-червоного кольору, щільна на дотик, зіскрібок пульпи помірний. Лімфатичні вузли всіх груп без видимої патології. Надниркові залози мають листоподібну форму, шари ідентифікуються чітко. Фібозна капсула нирок знімається легко, поверхня гладка, корковий шар набряклий, піраміди ідентифікуються чітко, чашко-мискова система без видимої патології. Сечовидна та статеві системи без видимої патології.

Результати гістологічного дослідження дитини:

Головний мозок – помірний периваскулярний та перицелюлярний набряк, набрякання нейронів з фігурами перицелюлярного сателітозу та нейронофагії, венозне повнокров'я. Тимус – акцидентальна інволюція IV ступеня. Легені – пневмоцистна пневмонія – в просвіті альвеол виявляються пінисті еозинофільні маси, міжальвеолярні перетинки та строма легень з дифузним запальним інфільтратом, переважно з лімфоцитів, макрофагів, запальна гіперемія (гостра проміжна пневмонія). Серце – помірний набряк строми міокарда, венозне повнокров'я. Печінка – детальне дослідження подане нижче. Селезінка – гіпоплазія білої пульпи. Нирки – набряк епітелію каналців, венозне повнокров'я.

Морфологічне дослідження печінки дитини:

Маса печінки – 270 г.

Коефіцієнт маса печінки/маса тіла – 0.1.

Макроскопічне дослідження печінки: щільнувата на дотик і має злегка горбисту поверхню. На розрізі тканина печінки має коричнево-жовтуватий колір, зерниста, з нерівномірно повнокровними печінковими венами.

Мікроскопічне дослідження печінки: нечітка балочно-радіарна будова, повнокров'я та «звивистість» синусоїдів та центральних вен. В порталних трактах виявляються дрібновогнищеві лімфоїдні інфільтрати. Гепатоцити мають пінисту еозинофільну цитоплазму та різко гіперхромні ядра. У всіх полях зору виявляються нечисленні двоядерні форми гепатоцитів. В гепатоцитах всіх зон виявляються дрібнокрапельні жирові вакуолі у вигляді оптичних пустот. Строма порталних трактів значно розвинена, особливо в області порталних трактів і представлена переважно колагеновими волокнами. Також, сполучнотканинні волокна мають переважно паралельне орієнтування та формують неповні септи у напрямку до сусідніх порталних трактів. У просвітах синусоїдів печінки по всій тканині виявляються нечисленні клітини Купфера (CD₆₈) округлої форми та з округлими ядрами, які утворюють скупчення навколо гепатоцитів, які демонструють ознаки некрозу. По всій тканині печінки в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявляється виражена проліферація активованих зірчастих клітин печінки (α -ГМА). Зірчасті клітини мають великі розміри, подовжену витягнуту форму та множинні відростки. В порталних трактах виявляються нечисленні печінково-асоційовані лімфоцити CD₄ та CD₈, а в просвітах синусоїдів – поодинокі дендритні клітини (CD1a). По всій паренхімі печінки в цитоплазмі гепатоцитів та в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявляється матриксний протеїн фібронектин у підвищеній кількості. В стромі порталних трактів виявляється колаген I типу з підвищеним рівнем експресії, який представлений пухкими фібрилами без виразного орієнтування з тенденцією до формування неповних пухких міжчасточкових септ. Також, колаген I типу виявляється в просторах Діссе за ходом синусоїдів в підвищеній кількості. В стромі порталних трактів виявляється колаген III типу з підвищеним рівнем експресії, який представлений великою кількістю пухких фібрил із виразним паралельним орієнтуванням. Колаген III типу формує виразні міжчасточкові септи, які не з'єднують сусідні порталні тракти між собою. Також, колаген III типу у великій кількості виявляється в просторах Діссе за ходом синусоїдів. Навколо центральних вен, порталних судин і, особливо, в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявляється підвищена експресія колагену IV типу, який формує щільні, компактні, переривчасті фібрили. Ультроструктурне дослідження гепатоцитів виявило ознаки гіперплазії мітохондрій з балонізацією, з центральним просвітленням матриксу та витонченням, укороченням і осередковою втратою крист та наявністю ниткоподібного та кристалічного матеріалу в їхньому матриксі.

Морфометричне дослідження печінки:

Морфометричні показники гепатоцитів: одноядерні гепатоцити – 85.3%, двоядерні гепатоцити – 14.7%, ДОГК (двоядерні/одноядерні гепатоцити коефіцієнт) – 0.17, гепатоцити з жировими вакуолями – 15.2%.

Стромально-паренхіматозні показники печінки: паренхіма – 63.8%, строма (включаючи судини і ЖП) – 36.2%, СПІ (стромально-паренхіматозний індекс) – 0.56.

Морфометричні показники всіх компонентів печінки: гепатоцити – 63.8%, портальні тракти – 15.1%, центральні вени – 9.3%, синусоїди – 8.9%, жовчні протоки – 2.9%.

Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки: клітини Купфера (CD₆₈) – 15.6%, зірчасті клітини (α-ГМА) – 20.1%, ПАЛ (печінково-асоційовані лімфоцити) CD₄ та CD₈ – 27.4 та 33.2% відповідно, дендритні клітини – 3.7%.

Показники рівня експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки: фібронектин – 64.4%, колаген I типу – 13.8%, колаген III типу – 15.2%, колаген IV типу – 6.6%.

Біомаркери фіброзу печінки: APRI (індекс) – 0.93, а FIB-4 (індекс) – 0.064.

Дитина групи N12.
Протокол №57.

Хлопчик віком 12 місяців, госпіталізований до Одеської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні у важкому стані з вираженою дихальною недостатністю (ЧД 65/хв). Хлопчик мав 2-тижневу історію лихоманки, утруднення дихання та непродуктивного кашлю.

Анамнез життя матері та дитини:

Дитина від 1-ї вагітності, 1-х природних пологів (домашні пологи). Вагітність протікала на тлі материнської ВІЛ-інфекції (без клінічних ознак СНІДу), яка була виявлена ще до вагітності (виявлені антитіла до ВІЛ з наступним підтвердженням їхньої специфічності при реакції імуноблотингу; антитіла до вірусів гепатиту – негативно). Мати хлопчика вважає себе членом руху «ВІЛ-дисидентів», члени якого заперечують існування ВІЛ/СНІДу та вважають ці захворювання вигадкою фармкомпаній, які намагаються у такий спосіб заробити на продажі дорогих препаратів; тому вона не поставилася критично до свого ВІЛ-позитивного статусу та відмовилася проходити АРТ. Батько дитини, з її слів, також ВІЛ-позитивний і також є членом руху «ВІЛ-дисидентів». Вагітність, з її слів, протікала нормально, медичні обстеження вона не проходила. В цілому, мати має дуже негативне відношення до офіційної системи охорони здоров'я та лікарів. Дитину народила вдома сама за допомогою «народної знахарки». З перших місяців життя у дитини відзначалися ГРВІ та бронхіти, які мати лікувала вдома сама за допомогою «народних засобів». Мати ніколи не вживала алкоголь, ніколи не приймала наркотичні препарати та мала одного сексуального партнера (ВІЛ-інфікованого батька дитини), з яким вона жила, не використовуючи ніяких засобів захисту, вважаючи його «абсолютно здоровим чоловіком», незважаючи на те, що він попередив її про свій ВІЛ-позитивний статус. Батьки дитини мають стабільне життя, стабільну роботу та задовільний економічний рівень.

Клінічні дані дитини:

При надходженні до лікарні стан дитини був вкрай важкий за рахунок важкої дихальної недостатності. Дитина демонструвала ознаки респіраторного дистрес-синдрому, двобічної пневмонії, декомпенсованого респіраторного ацидозу важкого ступеня (рН 6.9). Температура тіла – 37.0°C. Шкірні покриви чисті, синюшні, виражений периферичний ціаноз. Видимі слизові чисті, сухі. Язик помірно вологий. Частота дихання – 65/хв за допомогою допоміжної мускулатури. Сатурація – 83%. Аускультативно: дихання в обох легенях жорстке, проводиться не в усі відділи, відзначаються розсіяні дрібнопухирчасті хрипи з обох сторін. Пульс – 148/хв, ритмічний, задовільних якостей. АТ – 100/60 мм рт. ст. Тони серця чіткі, ритмічні, тахікардія. Межі абсолютної та відносної серцевої тупості не розширені. Живіт м'який,

безболісний, доступний глибокій пальпації у всіх відділах. Печінка на 5.0 см виступає з-під краю реберної дуги, край щільний, безболісний. Пальпується край селезінки.

Лабораторні дані дитини:

Загальний аналіз крові: еритроцити – $2.9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 116 г/л, лейкоцити – $2.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $170 \times 10^9/\text{л}$, лімфоцити – 22 % (CD_4 – 7 %, CD_8 – 15 %, коефіцієнт CD_4/CD_8 – 0.46), ШОЕ – 89 мм/год.

Печінкова метаболічна панель крові: АЛТ – 38 од/л, АСТ – 95 од/л, ГГТ – 94 од/л, ЛФ – 135 од/л, білірубін (загальний) – 13 мкмоль/л, альбумін – 29 г/л.

Вірусне навантаження РНК ВІЛ – 139000 копій/мл.

При вивченні лужно-основного стану визначаються ознаки декомпенсованого метаболічного ацидозу – рН – 6.9; pCO_2 – 117; ВЕ – -5; HCO_3 – 26;

Цукор – 4.9 ммоль/л.

Посіви на флору мокротиння та сечі – негативні.

Інструментальні дані дослідження дитини: рентгенографія органів грудної клітки у прямій проекції – інтенсивні інфільтраційні зміни в обох легенях на тлі посиленого малоструктурованого легеневого малюнка, корені легень не диференціюються, симптом «повітряної бронхографії» з обох сторін; УЗД органів черевної порожнини – реактивні зміни печінки, підшлункової залози; ЕХО-КГ – скорочувальна здатність міокарда в нормі.

Проведене лікування дитини:

Хлопчик отримував комплексне лікування в умовах реанімаційного відділення: ШВЛ з параметрами вентиляції DO – 6-8 мл/кг, Час. Д – 60-65, FiO_2 – 90-100%, РЕЕР – 5-6 см вод. ст., $\text{P}_{\text{рік}}$ – 20-25 см. вод. ст. Інотропна та вазомоторная терапія (добутамін, дофамін, нітрогліцерин). З метою зменшення перевантаження малого кола кровообігу – капотен, верошпірон. Антибактеріальна, противірусна та протигрибкова терапія – бісептол, цефатаксим, мікосіст. З метою корекції анемії та тромбоцитопенії проводилася трансфузія еритроцитарної та тромбоцитарної маси. Седация та синхронізація з апаратом ШВЛ проводилася тіопенталом 1.5-2 мг/кг/год. Бронхолітична терапія – інгаляції з беродуалом та пульмікорт. Враховуючи вкрай важкий стан дитини, антиретровірусну терапію вирішено не розпочинати.

Незважаючи на проведену терапію, стан дитини прогресивно погіршувався. Незважаючи на жорсткі параметри вентиляції зберігалася стійка гіперкапінія ($\text{pCO}_2 > 130$ мм рт. ст.), гіпоксемія, змішаний декомпенсований ацидоз (переважно респіраторний). Зростали явища недостатності кровообігу та поліорганної недостатності. У дитини настала зупинка кровообігу. Реанімаційні заходи протягом 40 хвилин без ефекту. Констатована біологічна смерть.

Протокол розтину дитини:

Труп дитини чоловічої статі, вагою 8900,0 г. Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, блідо-синюшні. Товщина підшкірно-жирової клітковини на

рівні пупка дорівнює 0.8 см. У всіх серозних порожнинах патологічних скупчень не виявлено, серозні оболонки гладкі, блискучі. Внутрішні органи розташовані та розвинені та правильно. М'які тканини голови без особливостей, кістки черепа не ушкоджені. М'яка мозкова оболонка набрякла, повнокровна, з дрібними крововиливами. Тканина мозку дрябла на дотик, на розрізі сіра та біла речовини мозку ідентифікуються чітко, шлуночки мозку не розширені, судинні сплетіння повнокровні. Тимус масою 10 г, заміщений жировою клітковиною. Серце та магістральні судини сформовані правильно, камери містять рідку кров, міокард дряблий на дотик, клапани серця без патології, під епікардом виявляються дрібні крововиливи. Легені щільно-еластичної консистенції, «резинові» на дотик, сірувато-фіолетового кольору, безповітряні, з гладкою блискучою, «склоподібною» гомогенною поверхнею на розрізі. При надавлюванні з поверхні розрізів стікають розові слизові маси пінистого виду з геморагічним компонентом. Стравохід без особливостей, в порожнині шлунку виявляється невелика кількість прозорого слизу, в кишківнику містяться калові маси жовтуватого кольору, слизові оболонки без видимої патології. Печінка (детальне дослідження подане нижче) та жовчний міхур сформовані правильно, в порожнині жовчного міхура міститься в'язка зеленувата жовч. Жовчовивідні шляхи без видимої патології. Підшлункова залоза має часточкову структуру, сірувато-жовтого кольору, повнокровна. Селезінка темно-червоного кольору, щільна на дотик, зіскрібок пульпи помірний. Лімфатичні вузли всіх груп помірно збільшені. Надниркові залози мають листоподібну форму, шари ідентифікуються чітко. Фібозна капсула нирок знімається легко, поверхня гладка, корковий шар набряклий, піраміди ідентифікуються чітко, чашко-мискова система без видимої патології. Сечовивідна та статеві системи без видимої патології.

Результати гістологічного дослідження дитини:

Головний мозок – помірний периваскулярний та перицелюлярний набряк, набрякання нейронів з фігурами перицелюлярного сателітозу та нейронофагії, венозне повнокров'я. Тимус – акцидентальна інволюція IV ступеня. Легені – пневмоцистна пневмонія – в просвіті альвеол виявляються піністі еозинофільні маси, міжальвеолярні перетинки та строма легень з дифузним запальним інфільтратом, переважно з лімфоцитів, макрофагів, запальна гіперемія (гостра проміжна пневмонія). Серце – помірний набряк строми міокарда, венозне повнокров'я. Печінка – детальне дослідження подане нижче. Селезінка – гіпоплазія білої пульпи. Нирки – набряк епітелію каналців, венозне повнокров'я.

Морфологічне дослідження печінки дитини:

Маса печінки – 270 г.

Коефіцієнт маса печінки/маса тіла – 0.8.

Макроскопічне дослідження печінки: щільнувата на дотик і має злегка горбисту поверхню. На розрізі тканина печінки має коричнево-жовтуватий колір, зерниста, з нерівномірно повнокровними печінковими венами.

Мікроскопічне дослідження печінки: нечітка балочно-радіарна будова, повнокров'я та «звивистість» синусоїдів, центральних вен та дрібновогнищеві лімфоїдні інфільтрати як за ходом синусоїдів, так і в стромі портальних трактів. Гепатоцити мають світлу пінисту цитоплазму та гіперхромні, зміщені до периферії клітини, ядра. Багато гепатоцитів по всій паренхімі печінки мають дрібно- і середньокаліберні жирові вакуолі у вигляді оптичних пустот; місцями зустрічаються невеликі групи двоядерних гепатоцитів. Строма портальних трактів значно розвинена, особливо в області портальних трактів і навколо магістральних судин, і представлена повністю сформованими щільними колагеновими волокнами. Також, сполучнотканинні волокна мають переважно паралельне орієнтування та формують неповні септи у напрямку до сусідніх портальних трактів. У просвітах синусоїдів печінки по всій тканині виявляються нечисленні невеликі клітини Купфера (CD₆₈) округлої форми, які розташовані як поодинокі, так і утворюють дрібні скупчення навколо гепатоцитів, які демонструють ознаки некрозу. По всій тканині печінки в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявляється різко виражена проліферація активованих зірчастих клітин печінки (α -ГМА). Зірчасті клітини мають великі розміри, подовжену витягнуту форму та множинні відростки та часто формують дрібновогнищеві скупчення. В портальних трактах виявляються нечисленні печінково-асоційовані лімфоцити CD₄ та CD₈, а в просвітах синусоїдів – численні дендритні клітини (CD1a). По всій паренхімі печінки в цитоплазмі гепатоцитів та в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявляється матриксний протеїн фібронектин у значно підвищеній кількості. В стромі портальних трактів виявляється колаген I типу, який представлений пухкими фібрилами з чітким орієнтуванням з формуванням пухких неповних міжчасточкових септ. Також, колаген I типу виявляється в просторах Діссе за ходом синусоїдів в підвищеній кількості. В стромі портальних трактів виявляється колаген III типу з підвищеним рівнем експресії, який представлений великою кількістю щільних фібрил із виразним паралельним орієнтуванням. Колаген III типу формує виразні міжчасточкові септи, які не з'єднують сусідні портальні тракти. Також, колаген III типу у великій кількості виявляється в просторах Діссе за ходом синусоїдів. Навколо центральних вен, портальних судин і, особливо, в просторах Діссе за ходом синусоїдів виявляється підвищена експресія колагену IV типу, який формує щільні, компактні, переривчасті фібрили. Ультроструктурне дослідження гепатоцитів виявило ознаки гіперплазії мітохондрій з балонізацією, з центральним просвітленням матриксу та витонченням, укороченням і осередковою втратою крист та наявністю ниткоподібного і кристалічного матеріалу в їхньому матриксі.

Морфометричне дослідження печінки:

Морфометричні показники гепатоцитів: одноядерні гепатоцити – 91%, двоядерні гепатоцити – 9%, ДОГК (двоядерні/одноядерні гепатоцити коефіцієнт) – 0.09, гепатоцити з жировими вакуолями – 20.1 %.

Стромально-паренхіматозні показники печінки: паренхіма – 55.9%, строма (включаючи судини і ЖП) – 44.1%, СПІ (стромально-паренхіматозний індекс) – 0.78.

Морфометричні показники всіх компонентів печінки: гепатоцити – 55.9%, портальні тракти – 26.8%, центральні вени – 8.1%, синусоїди – 7.2%, жовчні протоки – 2%.

Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки: клітини Купфера (CD₆₈) – 10.2%, зірчасті клітини (α-ГМА) – 27.4%, ПАЛ (печінково-асоційовані лімфоцити) CD₄ та CD₈ – 18.6 та 38.1% відповідно, дендритні клітини – 5.4%.

Показники рівня експресії фібронектину, колагенів I, III і IV типів у стромальному компоненті печінки: фібронектин – 74.3%, колаген I типу – 15.7%, колаген III типу – 22%, колаген IV типу – 7%.

Біомаркери фіброзу печінки: APRI (індекс) – 1.44, а FIB-4 (індекс) – 0.093.

ПОДЯКИ

Висловлюю щиру подяку моєму науковому керівнику - Шерстюку Сергію Олексійовичу за багаторічну співпрацю, поради, витримку, настанови та зауваження. За невтомну допомогу та мудрі слова під час роботи над дисертацією. Ваша експертиза та підтримка стали невід'ємною частиною цього досягнення.

«...І кожен фініш - це, по суті, старт..» Далі - більше!

Також висловлюю свою глибоку вдячність нашим захисникам та захисницям, чий титанічні зусилля забезпечують нашу безпеку та захищають нашу країну. На превеликий жаль, ціною власного життя...

СЛАВА УКРАЇНІ – ГЕРОЯМ СЛАВА!

З повагою,

Станіслав Панов

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:09:02 04.12.2023

Назва файлу з підписом: Panov_diss.docx.asice
Розмір файлу з підписом: 17.9 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Panov_diss.docx
Розмір файлу без підпису: 18.1 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Панов Станіслав Ігорович

П.І.Б.: Панов Станіслав Ігорович

Країна: Україна

РНОКПП: 3155721251

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:08:57 04.12.2023

Сертифікат виданий: КНЕДП АТ "УКРСИББАНК"

Серійний номер: 4454624186E4B18704000000291703008CA40B00

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований