

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ**

**факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та
біологічної хімії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОЇ ФОРМИ
ГЕПАТИТУ С: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

ЛДМ21(1,6д) 02

спеціальності 224 Технології медичної діагностики та
лікування

освітньої програми Лабораторна діагностика

Ганна ШЕПЕЛЕВИЧ

Керівник: кандидат фармацевтичних наук,

старший науковий співробітник,

доцент ЗВО кафедри клінічної лабораторної
діагностики, мікробіології та біологічної хімії

Олена КОШОВА

Рецензент: кандидат біологічних наук,

старший науковий співробітник,

доцент ЗВО кафедри фізичної реабілітації і здоров'я

Валентина ЧІКІТКІНА

Харків-2025 рік

АНОТАЦІЯ

Проведено аналіз літератури щодо етіологічних чинників, патогенезу та лікування гепатиту С. Проаналізовано клініко-біохімічні показники сироватки крові хворих на вірусний гепатит С. Досліджено динаміку рівня біохімічних показників сироватки крові пацієнтів із вірусним гепатитом С та без нього. Кваліфікаційна робота виконана на 61 сторінці, містить 8 таблиць, 4 рисунка, 66 джерел.

Ключові слова: гепатит С, імуноферментний аналіз, вірусний гепатит С, серологічні і молекулярно-біологічні методи діагностики.

ANNOTATION

A literature review was conducted on the etiological factors, pathogenesis, and treatment of hepatitis C. Clinical and biochemical indicators of blood serum in patients with viral hepatitis C were analyzed. The dynamics of biochemical indicators in the blood serum of patients with and without viral hepatitis C were studied. The qualification work consists of 61 pages, includes 8 tables, 4 figures, and 66 references.

Keywords: hepatitis C, enzyme-linked immunosorbent assay, viral hepatitis C, serological and molecular-biological diagnostic methods.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Сучасний стан профілактики, лікування та лабораторної діагностики Гепатиту С	8
1.1 Стан проблеми Гепатиту С в Україні та світі	8
1.2. Етіологія, патогенез та клініка захворювання	14
1.3. Сучасні методи лабораторної діагностики гепатиту С	21
1.4. Сучасні стратегії лікування ВГС	25
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	31
2.1. Об'єкти дослідження	31
2.2 Матеріали та методи дослідження	32
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ	38
3.1. Серологічні інструменти діагностики ВГС-інфекції	40
3.1.1 Виявлення анти-HCV	41
3.1.2 Молекулярно- вірусологічні методи дослідження	43
3.1.3 Генотипування	45
3.1.4 Інструментальні методи дослідження	46
3.2. Лабораторні методи дослідження	47
3.2 Власні дослідження	49
ВИСНОВКИ	59
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	61
ДОДАТКИ	69

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АЛТ	-	аланінамінотрансфераза
АСТ	-	аспартатамінотрансфераза
ВГС	-	вірусний гепатит С
ГВГС	-	гострий вірусний гепатит С
ВІЛ	-	вірус імунодефіцита людини
ГЦК	-	гепатоцелюлярної карциноми
ДНК	-	дезоксирибонуклеїнова кислота
РНК	-	рибонуклеїнова кислота
ХВГС	-	хронічний вірусний гепатит С
Ig	-	імуноглобулін

ВСТУП

Вірусні гепатити представляють серйозну медичну та соціальну проблему через їхню значну поширеність. Найбільш небезпечним вважається гепатит С.

Вірус гепатиту С (ВГС) був вперше ідентифікований у 1989 році, і з того часу ВГС-інфекція стала глобальною проблемою. За даними ВООЗ, понад 170 мільйонів людей у світі інфіковані вірусом гепатиту С, що становить понад 3% населення планети і в п'ять разів перевищує кількість випадків ВІЛ-інфекції. У розвинених країнах гепатит С відповідає за 20% випадків гострого гепатиту, 70% хронічного гепатиту, 40% випадків некомпенсованого цирозу, 60% гепатоцелюлярної карциноми та 30% трансплантацій печінки [1].

Гепатит С розвивається у 70% осіб, інфікованих ВІЛ, і стає причиною хронічних захворювань печінки пацієнтів цієї групи. Спільний перебіг ВІЛ та вірусу гепатиту С підвищує ризик розвитку цирозу печінки. Впровадження комбінованої терапії та профілактики опортуністичних інфекцій суттєво покращує якість життя людей з коінфекцією ВІЛ/ вірусу гепатиту С та знижує рівень смертності. Щорічно кількість пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ вірусу гепатиту С зростає як в Україні, так і в світі, що вимагає раціональної фармакотерапії та оптимізації витрат на лікування.

Враховуючи актуальність проблеми, метою дослідження стало провести аналіз літератури щодо етіологічних чинників, патогенезу та лікування гепатиту С, проаналізувати клініко-біохімічні показники сироватки крові хворих на вірусний гепатит С, порівняти динаміку рівня біохімічних показників сироватки крові пацієнтів із вірусним гепатитом С та без нього.

Виходячі з мети дослідження було поставлені такі завдання:

1. Провести огляд літератури щодо етіологічних чинників, патогенезу та сучасних методів лікування вірусного гепатиту С.

2. Вивчити сучасні лабораторні підходи до діагностики вірусу гепатиту С, зокрема серологічні та молекулярно-біологічні методи, і визначити їх вплив на ефективність лікування.
3. Оцінити ефективність використання сучасних методів лабораторної діагностики у виявленні вірусу гепатиту С та їх вплив на якість діагностичного процесу.
4. Дослідити та проаналізувати клініко-біохімічні показники сироватки крові у пацієнтів, хворих на вірусний гепатит С, для оцінки стану гепатобіліарної системи.
5. Здійснити порівняльний аналіз динаміки рівня біохімічних показників сироватки крові між пацієнтами з вірусним гепатитом С та без нього.

Об'єкт дослідження: інфекційний процес, викликаний вірусом гепатиту С.

Предмет дослідження: сучасні підходи до лабораторної діагностики вірусу гепатиту С, їх вплив на ефективність лікування та заходи профілактики, а також біохімічні показники крові як маркери стану гепатобіліарної системи хворих на хронічний вірусний гепатит С.

Методи дослідження: бібліосемантичний аналіз літератури, загально-клінічні, біохімічні, серологічні, імуноферментні, молекулярно-біологічні та статистичні методи дослідження..

Наукова новизна отриманих результатів (теоретичне значення роботи). У даній роботі вперше проведено порівняльний аналіз динаміки біохімічних показників сироватки крові у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С та осіб без цього захворювання, що дозволило виявити специфічні маркери функціонального стану гепатобіліарної системи. Вивчено особливості застосування сучасних серологічних та молекулярно-біологічних методів лабораторної діагностики вірусу гепатиту С, зокрема їх вплив на точність діагностичного процесу та ефективність лікування. Отримані дані сприяють поглибленню знань щодо патогенетичних

механізмів гепатиту С та можуть бути використані для вдосконалення лабораторної діагностики цього захворювання.

Практичне значення отриманих результатів полягає в практичному використанні результатів дослідження у навчальному процесі кафедр медико-біологічного профілю, зокрема кафедри клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, а також у науковому процесі ННПФ НФаУ.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати кваліфікаційної роботи представлено у Додадку А:

Кошова О. Ю., Шепелевич Г. С. Сучасні підходи до лабораторної діагностики хронічного вірусного гепатиту С // [European congress of scientific achievements. Proceedings of the 12th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing. Barcelona, Spain. 2024. Pp. 118-122.](#)

Кваліфікаційна робота виконана на 63 сторінках машинописного тексту, написана за традиційною схемою і складається із вступу, огляду літератури, власних досліджень в які входять: загальна характеристика сучасних лабораторних підходів до діагностики вірусу гепатиту С, зокрема серологічних та молекулярно-біологічних методів, їх впливу на ефективність лікування; матеріали і методи дослідження, результати дослідження та висновки. Список використаних джерел 66 з них вітчизняних 16 та іноземних 50.

РОЗДІЛ 1.

Сучасний стан профілактики, лікування та лабораторної діагностики Гепатиту С

1.1 Стан проблеми Гепатиту С в Україні та світі

Вірусні гепатити з парентеральним механізмом передачі, зокрема гепатит С, є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини та охорони здоров'я в усьому світі. Це обумовлено широким поширенням, високим рівнем захворюваності, різноманітним клінічним проявом, багаточисленними шляхами передачі вірусу, а також важкими наслідками захворювання. Гепатит С викликає розвиток серйозних хронічних захворювань печінки, таких як цироз та гепатоцелюлярна карцинома.

В останні роки спостерігається зростання кількості цього захворювання. За оцінками ВООЗ, близько 150 мільйонів людей у світі страждають на хронічний гепатит С, а щороку через ураження печінки, викликане вірусом, помирає приблизно 350 тисяч осіб. Показники захворюваності й смертності через гепатит С продовжують зростати; згідно з прогнозами, вони можуть подвоїтися до 2025–2030 років. Наразі кількість хворих на гепатити у світі перевищує кількість ВІЛ-інфікованих у 14-15 разів, а вірусні гепатити є в 50-100 разів більш контагіозними, ніж ВІЛ. За оцінками ВООЗ, 57% випадків цирозу та 78% випадків первинного раку печінки пов'язані з вірусами гепатиту В або С. Додатково, гепатит С має багато позапечінкових проявів, що ускладнює діагностику та лікування [2].

За результатами аналізу, близько 75% випадків хронічного гепатиту С припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу, зокрема найбільша епідемія була зареєстрована в Китаї (10 млн людей), Пакистані (7,2 млн), Індії (6,2 млн) та Єгипті (5,6 млн), які складають майже 40% від загальної кількості інфікованих. Вірусний гепатит є однією з основних причин смертності та інвалідності в світі, поряд з туберкульозом, малярією та ВІЛ,

тому ВООЗ розробила Глобальну стратегію для боротьби з вірусними гепатитами, яка передбачає ліквідацію гепатиту В і С до 2030 року шляхом забезпечення діагностики для 90% та лікування 80% носіїв вірусу.

Хронічна інфекція ВГС залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, зокрема в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, і хоча за останні роки понад 10 мільйонів людей із хронічним ВГС успішно вилікувалися, станом на 2019 рік залишалось 58 мільйонів інфікованих, що призвело до 399 тисяч смертей, з яких лише 20% було діагностовано, а 13% отримали лікування [3].

В Україні вірусні гепатити також є найактуальнішою проблемою, що обумовлено масштабом захворюваності та негативним впливом на здоров'я населення. Поряд із грипом та гострими респіраторними інфекціями вірусні гепатити займають провідне місце серед інфекційних захворювань. За статистичними даними Україна належить до країн із середнім рівнем поширення гепатиту С інфіковано приблизно 3% населення, що складає близько 1 170 000 осіб. Однак, за даними вибіркового моніторингу, рівень інфікування в групах ризику значно перевищує середньосвітові показники та може досягати 40-60% [4].

Варто відзначити, що на сьогодні досягнуто значного прогресу в лікуванні гепатиту С, і тепер його можна вважати виліковним захворюванням. Крім того, наукові дослідження в цій галузі тривають, і нові лікарські препарати можуть суттєво підвищити ефективність лікування. Ключовим фактором у досягненні основної мети терапії - стійкої вірусологічної відповіді, є своєчасне виявлення захворювання, визначення його стадії та призначення оптимальної схеми лікування. Оскільки вірусний гепатит С є мультидисциплінарною проблемою, важливо адаптувати найкращі світові клінічні настанови до умов медичної практики в Україні, щоб покращити якість надання допомоги таким пацієнтам [5].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), рівень захворюваності та смертності, пов'язаних із вірусом гепатиту С,

продовжує зростати в усьому світі. Щорічно близько 700 000 людей помирають через ускладнення, зокрема цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному.

За даними ВООЗ найпоширеніша захворюваність на гепатит С в регіонах Східного Середземномор'я та Європи - 2,3% та 1,5% відповідно. В інших регіонах ці показники коливаються від 0,5% до 1,0% (рис. 1.1) [6]. Більшість випадків інфікування пов'язане з порушеннями правил безпеки проведення ін'єкцій та інших медичних процедур. Епідемії гепатиту С, пов'язані з використанням ін'єкційних наркотиків, зафіксовані в усіх регіонах. За статистичними даними, близько 67% осіб, які вживають ін'єкційні наркотики, інфіковані вірусом гепатиту С.

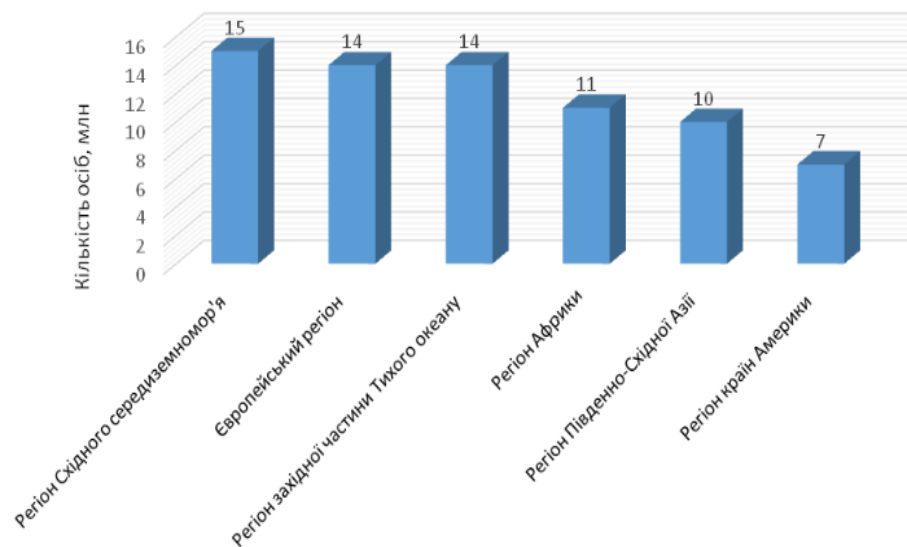


Рис. 1.1. Поширення гепатиту С в світі (за даними ВООЗ) [6].

Дані щодо поширення гепатиту С в європейському регіоні ВООЗ варіюються: в країнах Північної, Західної та Центральної Європи реєструються дуже низькі показники, тоді як у Південній та Східній Європі, а також Центральній Азії – досить високі [6].

В Україні проблема ВГС має не лише медичне, але й важливе соціально-економічне значення. Поширеність інфікування вірусом гепатиту С серед населення старше 15 років в Україні досягає 9%, причому щороку через наслідки захворювання помирає до 11 000 осіб. [7].

Аналіз структури та динаміки соціально-медичних показників хронічного вірусного гепатиту С в Україні демонструє явну тенденцію до зростання кількості випадків цього захворювання, а також суттєве збільшення питомої ваги хронічного гепатиту С серед усіх випадків захворювань в країні. Це обґрунтовує необхідність дослідження даної нозології не лише з соціальної точки зору, а й у контексті впровадження комплексного підходу до надання якісної медичної та ефективної фармацевтичної допомоги пацієнтам з гепатитом С.

На території України зафіксовано зростання кількості випадків хронічного гепатиту С. Дані Міністерства охорони здоров'я України свідчать про нерівномірність поширення цього захворювання, хоча в усіх регіонах спостерігається збільшення випадків. Найбільш значний рівень зафіксовано у Запорізькій, Миколаївській, Львівській, Харківській, Волинській, Чернівецькій, Вінницькій та Черкаській областях (табл. 1.1) [8].

Таблиця 1.1.

Рівень захворюваності на гепатит С в Україні

Рівень захворюваності	Адміністративно-територіальні об'єднання (області)
Високий 1,5-1,1%	Запорізька, Миколаївська
Середній 0,9-0,7%	Кіровоградська, Дніпропетровська, Київська, Одеська, Сумська, Полтавська, Рівненська
Низький 0,6-0,2%	Херсонська, Черкаська, Вінницька, Чернігівська, Житомирська, Харківська, Донецька, Чернівецька, Хмельницька, Тернопільська, Львівська, Івано-франківська, Закарпатська, Волинська

Високий темп приросту поширення спостерігається у Львівській, Харківській, Волинській, Чернівецькій, Вінницькій та Черкаській облАсАТях (табл. 1.2) - на рівні 72-51%. Найменший приріст поширення зафіксований у

Кіровоградській, Чернігівській, Сумській, Київській, Запорізькій, Одеській, Івано-Франківській, Житомирській та Дніпропетровській облАсАТях (27-8%).

Таблиця 1.2.

Приріст поширення гепатиту С в Україні

Приріст показників поширення ГС, %	Адміністративно-територіальні об'єднання (облАсАТі)
Високий 72-51	Львівська, Харківська, Волинська, Чернівецька, Вінницька, Черкаська
Середній 50-30	Полтавська, Хмельницька, Закарпатська, Миколаївська, Херсонська, Тернопільська, Рівненська
Низький 27-8	Кіровоградська, Чернігівська, Сумська, Київська, Запорізька, Одеська, Івано-Франківська, Житомирська, Дніпропетровська

На нАсАТупному етапі дослідження ми проаналізували поширення хронічного гепатиту С в Україні за віком і статтю. Нажаль, сучасних даних щодо поширеності захворювання ми не знайшли, проте данні за період 2013–2017 років говорять про стабільне зростання показників поширення хронічного гепатиту С серед дітей віком 0–14 років, тоді як у підлітків 15–17 років зафіксовано зменшення. Серед дорослих спостерігалось зростання показників, середній темп приросту становив 7% щорічно. Загалом, з 2013 по 2017 рік по Україні відзначалося значне збільшення показників поширення хронічного гепатиту С, середній щорічний приріст склав 7%, переважно за рахунок дорослого населення.

Загалом, хронічним гепатитом С частіше хворіють дорослі, ніж діти: на доросле населення припадає 99% усіх випадків, 0,3% - на підлітків віком 15-17 років і 0,9% - на дітей від 0 до 14 років (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Структура вікового розподілу хворих на хронічний гепатиту С

Проте, порівняно з 2013 роком, у 2017 році спостерігався приріст випадків хронічного гепатиту С на 13% серед дітей віком 0–14 років. Серед дорослого населення цей показник зріс лише на 0,1%.

Аналіз статистичних даних показав, що хронічним гепатитом С чАсАТіше хворіють чоловіки. Протягом аналізованого періоду 2013–2017 років співвідношення випадків захворювання становило 44% (жінки) до 57% (чоловіки) [9].

Отже, результати дослідження структури та динаміки соціально-медичних показників хронічного гепатиту С свідчать про стабільне зростання випадків та показників поширення цього захворювання. Тому особливу увагу слід приділити профілактиці, ранній діагностиці та своєчасному лікуванню. Важливо забезпечити пацієнтів доступом до ефективної противірусної терапії.

Таким чином, за результатами аналізу структури та динаміки соціально-медичних показників хронічного вірусного гепатиту С в Україні виявлено стійку тенденцію до зростання кількості випадків цього захворювання, а також виражене збільшення питомої ваги хронічного гепатиту С серед усіх випадків захворювань в Україні. Випадки хронічного

гепатиту С частіше реєструються серед дорослого населення (98,78%) та чоловіків [10].

У віковій групі підлітків 15–17 років спостерігається зменшення випадків хронічного гепатиту С. Оскільки значна частина інфікованих осіб не знає про свою хворобу через відсутність клінічних проявів протягом тривалого часу, важливо зосередити увагу на ранній діагностиці вірусу гепатиту С. Результати проведених досліджень є суттєвими для вдосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на хронічний гепатит С. Перспективним напрямком також вважається дослідження доступності лікарських засобів для цієї категорії населення.

1.2. Етіологія, патогенез та клініка захворювання

Вірусний гепатит С (ВГС) - хронічне інфекційне захворювання печінки, спричинене ондонитковим РНК-вірусом із сімейства *Flaviviridae*. ВГС може викликати як гостру, так і хронічну інфекцію, яка частіше супроводжується значними ускладненнями, такими як цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома. За оцінками, близько 71 мільйона людей у світі живуть із хронічною формою ВГС, і щорічно ця інфекція спричиняє близько 400 тисяч смертей, здебільшого через ускладнення, пов'язані з печінкою. Вірус поширюється переважно через кров та інші біологічні рідини, що підкреслює важливість заходів профілактики та ранньої діагностики [11, 12, 13, 14].

Вірус гепатиту С (HCV) належить до роду *Hepacivirus* сімейства *Flaviviridae*. Його геном представлений ондонитковою РНК довжиною близько 9,6 тисячі нуклеотидів, яка містить одну відкриту рамку зчитування (ORF), що кодує структурні та неструктурні білки. Вірус має сферичну форму діаметром 40-60 нм і складається з ліпідної оболонки, капсиду і

геномної РНК. Ліпідна оболонка містить білки E1 та E2, які відповідають за взаємодію з рецепторами клітин-мішеней і проникнення у гепатоцити [15].

Однією з ключових характеристик HCV є його висока генетична мінливість. Відомо щонайменше 7 основних генотипів вірусу, що позначаються цифрами від 1 до 7, та понад 67 підтипів (наприклад, 1a, 1b, 2a і т.д.), які відрізняються більш тонкими генетичними варіаціями. Ця мінливість зумовлена відсутністю механізмів корекції помилок під час реплікації вірусної РНК, що призводить до формування квазівидів — популяцій вірусу з незначними генетичними відмінностями. Саме генетична мінливість дозволяє вірусу ефективно ухилятися від імунної відповіді організму та сприяє стійкості до антивірусного лікування [11, 12].

Висока здатність до мінливості створює значні труднощі у створенні ефективної вакцини проти HCV. Постійне формування нових квазівидів ускладнює розробку вакцини, яка б забезпечувала імунітет проти всіх генотипів і підтипів. Крім того, мінливість геному HCV є однією з основних причин, чому деякі пацієнти не відповідають на стандартне лікування прямими противірусними препаратами.

Як зазначалося вище, ВГС поширеність вірусних генотипів варіюється залежно від географічних регіонів. Генотип 1 є найбільш поширеним, особливо в Північній Америці, Європі та Азії. Генотип 2 є ендемічним у частинах Західної Африки та Латинської Америки. Генотип 3 зустрічається в Південно-Східній Азії та Східній Європі. Генотип 4 є ендемічним у Північній Африці та Субсахарській Африці. Генотип 5 особливо поширений у Південній Африці [16].

Вірус, єдиним хазяїном якого є людина, передається через кров. У країнах із високим рівнем доходу ця інфекція трапляється переважно серед «груп ризику», таких як люди, які вживають наркотики й можуть користуватися зараженими голками, чоловіки, які мають статеві стосунки з чоловіками, та ув'язнені. У країнах із середнім і низьким рівнем доходу важливою проблемою залишається медично асоційована передача

(наприклад, під час інвазивних процедур або виконання переливань крові із зараженою кров'ю) [17, 18]. У 3%-10% випадків відбувається перинатальна передача від інфікованих матерів [19].

У контексті боротьби з ВГС, розуміння особливостей морфології, будови та генетичної мінливості вірусу має критичне значення для вдосконалення діагностики, терапії та розробки нових профілактичних підходів [13].

Вірусний гепатит С (ВГС) може проявлятися у двох формах: гострій та хронічній, кожна з яких має свої особливості патогенезу та клінічних ознак.

Гостра форма ВГС зазвичай розвивається протягом 2–12 тижнів після інфікування. У більшості випадків (приблизно 70–80%) гостра інфекція перебігає безсимптомно, класичні ознаки відсутні, проте можуть виявлятися м'які конституційні симптоми (нудота, втрата апетиту, втомлюваність, розпливчасті болі в животі тощо) з активністю АЛАТ ≤ 1000 МО/мл і лише 10-15% випадків гострого ГС супроводжуються жовтяницею. Тому лише незначна кількість таких хворих звертаються по медичну допомогу та/або обстежуються на маркери інфікування HCV [20 21]. У 15–45% інфікованих осіб гостра інфекція може спонтанно вирішитися без лікування протягом шести місяців; однак у решти пацієнтів вона переходить у хронічну форму [12].

Основною клінічною формою HCV-інфекції є хронічний ГС (ХГС), котрий формується в середньому в 70% (55–85%) інфікованих осіб. Для 15-30% з них впродовж 20 років існує ризик розвинення цирозу печінки, у 4% є ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [22]. Хронічна форма ВГС характеризується персистенцією вірусу в організмі понад шість місяців. Антитіла до вірусу гепатиту С формуються під час гострої фази та зберігаються на все життя. Діагноз хронічного гепатиту С підтверджується тестом на РНК вірусу гепатиту С [23].

Інкубаційний період гепатиту С триває від 2 тижнів до 6 місяців. Після початкового інфікування близько 80% людей не відчують жодних симптомів. У тих, хто має гострі симптоми, можуть спостерігатися підвищена температура, втома, втрата апетиту, нудота, блювота, біль у животі, потемніння сечі, сірий колір калу, біль у суглобах та жовтяниця (пожовтіння шкіри та білків очей) [10].

Після зараження вірус гепатиту С (HCV) потрапляє в кров і проникає в гепатоцити, де в основному відбувається його реплікація. Ураження клітин печінки викликане як прямою цитопатичною дією компонентів вірусу або вірусоспецифічних продуктів на клітинні мембрани та структури гепатоцитів, так і імунологічно опосередкованим (у деяких випадках аутоімунним) ушкодженням, спрямованим на внутрішньоклітинні антигени HCV [24].

Морфологічні зміни в печінці при вірусному гепатиті С не мають специфічних ознак. Хронічний перебіг захворювання може призвести до розвитку цирозу печінки, через що гепатит С часто називають "тихим вбивцею". Співвідношення жовтяничних та безжовтяничних форм складає 1:4.

Як зазначалося вище більшість пацієнтів з хронічним ВГС є безсимптомними або мають неспецифічні симптоми, такі як хронічна втома або депресія, проте тривала інфекція може призвести до прогресуючого фіброзу печінки, який з часом може перейти в цироз. У пацієнтів з цирозом підвищується ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Дослідження показують, що приблизно 10–20% пацієнтів з хронічним ВГС розвивають цироз протягом 20-30 років, а щорічний ризик розвитку ГЦК у таких пацієнтів становить 1-4% [25].

Фактори ризику розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми залежать від індивідуальних характеристик або способу життя пацієнта, зокрема до групи ризику належать чоловіки, люди з надмірним вживанням алкоголю, особи з гепатитом В або коінфекцією ВІЛ, а також люди з

ослабленим імунітетом. Інфекція гепатиту С може викликати не тільки ураження печінки, але й позапечінкові прояви, такі як кріоглобулінемія, гломерулонефрит, тиреоїдит, синдром Шегрена, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, шкірні захворювання (пізня шкірна порфірія, червоний плоский лишай), а також когнітивні порушення, в тому і депресія [18, с.30].

Шляхи зараження вірусом гепатиту С включають [25, 26, ²⁷]:

Парентеральний шлях: основний механізм передачі - контакт з інфікованою кров'ю. Найбільш поширеним шляхом є спільне використання голки та шприців серед осіб, які вживають ін'єкційні наркотики. Крім того, ризик інфікування існує при переливанні крові або її компонентів, якщо вони не були належним чином протестовані на наявність вірусу [11]

Вертикальна передача: передача вірусу від матері до дитини під час вагітності або пологів можлива, але трапляється рідко (приблизно у 5% випадків). Хоча вертикальний механізм трапляється рідко, ризик значно зростає у випадках ко-інфекції з ВІЛ або високого вірусного навантаження [28].

Сексуальний шлях: Передача вірусу через статевий контакт є менш поширеною, але ризик зростає при наявності інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, або при травматичних сексуальних практиках.

Побутово-контактний: Вірус може передаватися через спільне використання предметів особистої гігієни, таких як бритви або зубні щітки, які можуть бути забруднені інфікованою кров'ю. Однак цей шлях передачі є рідкісним.

Групи ризику інфікування ВГС включають: осіб, які вживають ін'єкційні наркотики: спільне використання ін'єкційного обладнання значно підвищує ризик інфікування; пацієнтів, яким проводили переливання крові або трансплантацію органів до 1992 року: до впровадження скринінгу

донорської крові на ВГС існував вищий ризик передачі вірусу через ці процедури; осіб з гемофілією або іншими захворюваннями, що потребують частих переливань крові: часті медичні процедури з використанням крові або її продуктів підвищують ризик інфікування; медичних працівників: існує ризик інфікування при випадкових уколах голкою або контакті з інфікованою кров'ю; осіб, які перебувають у місцях позбавлення волі: висока поширеність ВГС серед ув'язнених пов'язана з факторами ризику, такими як вживання наркотиків та татуаж в умовах недостатньої стерильності; дітей, народжених від інфікованих матерів: ризик вертикальної передачі вірусу під час пологів.

Розуміння шляхів передачі вірусу гепатиту С та визначення груп підвищеного ризику має критичне значення для ефективної боротьби з цим захворюванням. Саме тому особлива увага має бути приділена розробці та впровадженню комплексних профілактичних заходів, спрямованих на запобігання поширенню ВГС серед населення [29 30].

За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Управління Організації Об'єднаних Націй з наркотиків і злочинності (ЮНОДС) і Об'єднаної програми ООН з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС) у всьому світі та в Україні, зокрема, впроваджуються програми обміну шприців та голкок. Основними цілями програми є запобігання поширенню ВІЛ, гепатитів В і С та інших інфекцій, що передаються через кров, зменшення повторного використання та спільного користування шприцями, безпечна утилізація використаних шприців та створення контакту між медичними службами та вразливими групами населення.

Ефективність цих програм підтверджується численними дослідженнями, які демонструють значне зменшення поширення інфекції серед цільових груп населення. Важливо відзначити, що такі програми не лише збільшують кількість людей, які звертаються за лікуванням, але й виявляються економічно ефективними з точки зору охорони здоров'я, при цьому не призводячи до збільшення вживання наркотиків [11, 29].

Поряд з програмами обміну шприців, суттєвим профілактичним заходом є замісна підтримувальна терапія (ЗПТ). Надання альтернативних препаратів, таких як метадон або бупренорфін, допомагає знизити вживання ін'єкційних наркотиків та, відповідно, ризик інфікування ВГС. Досвід показує, що комбінування ЗПТ з програмами обміну шприців суттєво підвищує ефективність профілактичних заходів [31].

Не менш важливим аспектом профілактики є скринінг донорів крові та органів. Завдяки обов'язковому тестуванню донорської крові та органів на наявність ВГС вдається запобігти передачі вірусу через медичні процедури, а впровадження сучасних методів тестування постійно підвищує безпеку таких втручань. Ключову роль відіграє дотримання стандартів інфекційного контролю у медичних закладах. Суворе дотримання правил асептики та антисептики під час медичних маніпуляцій, включаючи використання одноразових інструментів та належну стерилізацію, значно знижує ризик внутрішньолікарняного поширення ВГС.

Для забезпечення комплексного підходу до профілактики ВГС особливе значення мають освітні програми та підвищення обізнаності населення. Інформування про шляхи передачі ВГС та заходи профілактики сприяє зниженню ризикованої поведінки, особливо серед груп ризику, таких як особи, які вживають ін'єкційні наркотики, та медичні працівники.

Хоча специфічної вакцини проти ВГС наразі не існує, важливим елементом профілактики залишається вакцинація проти гепатиту В. Цей захід може суттєво знизити загальний ризик ураження печінки та запобігти ко-інфекції, яка значно ускладнює перебіг захворювань.

Завершальною, але не менш важливою ланкою в системі профілактичних заходів є раннє виявлення та лікування інфікованих осіб. Своєчасна діагностика та призначення сучасної протівірусної терапії не лише покращують прогноз для пацієнта, але й знижують вірусне навантаження та ризик передачі ВГС іншим особам. Саме тому розширення

доступу до тестування та лікування залишається ключовим елементом стратегії елімінації ВГС [32].

Отже, вірусний гепатит С залишається глобальною проблемою охорони здоров'я, що вимагає комплексного підходу до профілактики, діагностики та лікування. Розуміння механізмів передачі вірусу та впровадження ефективних профілактичних заходів, таких як програми обміну шприців, замісна терапія та дотримання стандартів інфекційного контролю, є ключовими для зниження поширеності ВГС. Освітні ініціативи та підвищення обізнаності населення сприяють формуванню безпечної поведінки та зменшенню ризику інфікування. Своєчасне виявлення інфекції та доступ до ефективної противірусної терапії є критично важливими для зменшення поширення вірусу. Комплексний підхід, який враховує соціальні, медичні та освітні аспекти, не лише покращує прогноз для пацієнтів, але й сприяє досягненню глобальних цілей елімінації вірусного гепатиту С.

1.3. Сучасні методи лабораторної діагностики гепатиту С

В Україні діагностика та лікування вірусного гепатиту С регулюються Наказом МОЗ від 18.07.2016 № 729 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С» (далі — Наказ 729).

Діагностика вірусного гепатиту С ставить перед собою такі завдання:

- підтвердження інфікування вірусом;
- визначення перебігу інфекції;
- оцінка ступеня ураження печінки;
- встановлення генотипу вірусу для прийняття обґрунтованих рішень щодо стратегії лікування.

Зазвичай діагностика хронічної інфекції ВГС здійснюється шляхом початкового скринінгу на антитіла до ВГС, після якого для підтвердження наявності активного вірусу та потреби в лікуванні проводиться лабораторний

аналіз молекулярного вірусного навантаження (ВН). Проте у багатьох країнах з низьким і середнім рівнем доходу доступ до таких лабораторних аналізів обмежений, що позбавляє значну частину пацієнтів із хронічним гепатитом С можливості отримати якісну діагностику та лікування [33]

Альтернативою лабораторним методам стають тести на визначення ВН ВГС, які можна проводити безпосередньо на місці надання медичної допомоги, поруч із пацієнтом. ВООЗ вже рекомендує використовувати ці аналізи для моніторингу таких захворювань, як туберкульоз, COVID-19 та ВІЛ. Однак до недавнього часу було мало даних щодо їх ефективності для гепатиту С. проте, у журналі *Lancet Gastroenterology and Hepatology* опубліковано дослідження, очолюване ВООЗ, яке продемонструвало переваги швидкого клінічного діагностичного тесту для виявлення інфекції вірусу гепатиту С (ВГС) порівняно зі стандартними лабораторними тестами [34].

Вчені з Брістольського університету проаналізували результати 45 окремих досліджень (половина з яких проводилась у країнах з низьким і середнім рівнем доходів) та порівняли ефективність аналізів ВН ВГС із централізованими лабораторними методами. Відповідно до отриманих даних, використання тестів на вірусне навантаження значно скоротило час від первинного скринінгу на антитіла до початку лікування - з 67 до 19 днів. Також частка пацієнтів, які отримали лікування, була вищою при тестуванні на місці (77%) або за допомогою мобільних установок (81%) порівняно зі стандартним лабораторним тестуванням (53%). Найефективнішим було лікування, яке починали того ж дня, коли пацієнт отримував діагноз у клініці або мобільному центрі. Ці результати стали основою для нових рекомендацій ВООЗ, які пропонують використовувати тести на вірусне навантаження ВГС як альтернативу традиційним лабораторним методам для прискорення діагностики та початку лікування. Ця рекомендація також включена до оновленого посібника ВООЗ щодо діагностики та лікування гепатиту С, спрямованого на спрощення процесів

надання послуг та розподіл обов'язків з тестування та лікування між медсестрами та лікарями-неспеціалістами [3].

Основними групами, для яких оптимальне використання експрес-тестування, є важкодоступні або маргіналізовані категорії населення з високим ризиком втрати контакту з медичними закладами - люди, що вживають ін'єкційні наркотики, або бездомні. Обладнання для швидкого тестування можна розміщувати у місцях надання медичної допомоги, клініках первинної ланки, виправних закладах, мобільних установках чи громадських клініках.

ВООЗ закликає країни розглянути можливість включення експрес-тестів до своєї національної політики. Поширення експрес-діагностики під час пандемії COVID-19 у багатьох країнах з низьким і середнім рівнем доходів продемонструвало можливість економії ресурсів за допомогою таких тестів і для діагностики ВН ВГС [35].

Для скринінгу на гепатит С використовується тест на антитіла IgG до вірусу гепатиту С (метод ІФА). Він призначений для пацієнтів з групи ризику, донорів, вагітних, і тих, у кого підвищені рівні АЛТ і АСАТ з нез'ясованих причин. Тест на антитіла визначає, чи була людина інфікована раніше. Дітям до 18 місяців замість тесту на антитіла проводять аналіз крові на РНК вірусу.

Для скринінгу розроблено Анкету, яку розміщено у додатку 1 до Наказу 729, і вона містить 12 питань. Відповідно до Наказу 729, якщо хоча б на одне з цих питань пацієнт відповість «Так», то йому рекомендується пройти обстеження на гепатит С.

Основну інформацію про хворобу дають лабораторні маркери крові, які чітко вказують на наявні порушення та виявляють вірус. Додаткову але не менш важливу інформацію про функцію, структуру та ступінь ураження печінки дають ультразвукове дослідження печінки та інші інструментальні лабораторні методи [3].

Сучасні методи лабораторної діагностики гепатиту С включають різні підходи, які дозволяють виявити наявність вірусу, оцінити його активність та визначити генотип вірусу.

Одним із важливих інструментів є використання реакції полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР, або PCR), зокрема реакції ланцюгової полімерази зворотного транскриптази (РТ-ПЛР), яка є основним методом для виявлення РНК вірусу гепатиту С.

Існує декілька видів цього тесту: квалітативний ПЛР, що дозволяє виявити наявність РНК вірусу в крові пацієнта. Він є найбільш точним для підтвердження інфекції, оскільки визначає сам вірус. Кількісний ПЛР визначає кількість вірусної РНК у крові (вірусне навантаження), що є важливим для оцінки активності інфекції та прогнозування ефективності лікування. Реакція полімеразної ланцюгової реакції зворотного транскриптази (РТ-ПЛР) включає зворотну транскрипцію РНК вірусу в ДНК, після чого проводиться ПЛР для виявлення генетичного матеріалу вірусу. Це дозволяє точно виявляти РНК вірусу гепатиту С.

Важливу групу складають серологічні тести, серед яких найважливіше значення має імуноферментний аналіз (ІФА) для виявлення антитіл до вірусу гепатиту С (anti-HCV). Це первинний скринінговий тест, який дозволяє виявити, чи була у пацієнта інфекція. Тести на антитіла до ядра вірусу (anti-HCV) - позитивний результат вказує на те, що пацієнт мав контакт з вірусом, але для підтвердження діагнозу потрібні додаткові тести.

Як уже згадувалося, у лабораторній діагностиці захворювання важливе місце має визначення конкретного генотипу та підтипу вірусу, оскільки різні генотипи вірусу мають різну чутливість щодо противірусної терапії. Процедура генотипування дозволяє визначити, до якого генотипу належить вірус у пацієнта, що, у свою чергу, впливає на вибір схеми лікування, тривалість терапії та прогноз. Важливо зазначити, що генотипування є не лише діагностичним інструментом, а й має клінічне значення. Наприклад, генотип 1 є найбільш поширеним у світі, але він також є найтяжчим для

лікування в порівнянні з іншими генотипами. У той же час, генотип 3 частіше пов'язаний із розвитком стеатозу печінки, що також потребує врахування при плануванні терапії. Процес генотипування ґрунтується на виявленні специфічних для кожного генотипу послідовностей РНК вірусу. Спершу зразок крові пацієнта піддають виділенню вірусної РНК. Потім застосовується метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який дозволяє ампліфікувати вірусну РНК до рівня, достатнього для подальшого аналізу. На наступному етапі проводять секвенування або використовують специфічні гібридизаційні зонди, завдяки яким розпізнаються унікальні ділянки РНК, що характерні для певного генотипу.

Таким чином, сучасні методи лабораторної діагностики гепатиту С, зокрема ПЛР, є основою для діагностики, моніторингу прогресу захворювання та вибору лікування.

1.4. Сучасні стратегії лікування ВГС

Глобальна стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо вірусних гепатитів має на меті досягти діагностування 90% людей з вірусом гепатиту С та забезпечити лікування 80% тих, хто його потребує, до 2030 року. Завдяки показникам одужання понад 90%, подолати це захворювання стало можливим завдяки препаратам прямої противірусної дії (ПППД). Більше того, ВООЗ зазначає надзвичайну важливість якомога ранньої діагностики та лікування для запобігання інфікуванню інших, що дозволить елімінувати захворювання. Проте, на сьогодні, лікування залишається значною мірою недоступним через високу вартість. Для впровадження комплексного підходу в галузі громадського здоров'я, який зможе повернути епідемію назад, необхідне просте, доступне лікування, що буде ефективним проти всіх шести штамів вірусу гепатиту С.

Лікування пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С (ХВГС) має чітко визначені цілі: досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) – це стан, коли РНК вірусу гепатиту С не виявляється методом полімеразної ланцюгової реакції через 12 тижнів після завершення терапії та запобігання ускладненням, зокрема прогресуванню цирозу печінки, розвитку гепатоцелюлярної карциноми та декомпенсованих станів, які можуть вимагати трансплантації печінки.

Сучасні противірусні препарати для терапії ХВГС демонструють високу ефективність, що перевищує 95%. Однак, через високу вартість препаратів, забезпечити лікування всім пацієнтам одразу неможливо. Відповідно до попередніх рекомендацій IDSA/AASLD, пріоритет надавався пацієнтам із такими показаннями як виражений фіброз печінки; компенсований цироз печінки; тяжкі позапечінкові ускладнення; реципієнти трансплантата печінки. З огляду на те, що важливим завданням терапії є зниження ризику передачі вірусу, лікування рекомендувалося чоловікам, які мають статеві стосунки з чоловіками; людям, які вживають ін'єкційні наркотики; особам у місцях позбавлення волі; пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі.

Пізніше у рекомендаціях IDSA/AASLD відмовилися від пріоритетного підходу і було наголошено, що всі пацієнти з хронічним ВГС потребують противірусної терапії, за винятком випадків, коли тривалість життя не може бути продовжена за допомогою лікування, трансплантації печінки або інших етіотропних методів. На сьогодні, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує проводити лікування всім особам із ХВГС старше 12 років, окрім вагітних.

Завдяки активним науковим дослідженням щодо лікування інфекції ВГС в терапії даної патології вдалося добитися значного прогресу та фактично перевести хронічний гепатит С в розряд захворювань, які повністювиліковують. Якщо на момент 2013 року для лікування ВГС було ліцензовано шість препаратів – стандартний інтерферон (IFN) або

пегільований інтерферон альфа (PEG-IFN), рибавірин (RBV), інгібітори протеази (П) боцепревір, симепревір і телапревір, а також нуклеотидний аналог інгібітора полімерази софосбувір, то станом на травень 2018 року FDA та ЕМА схвалили 13 противірусних препаратів прямої дії для лікування осіб з ВГС-інфекцією, що належать до чотирьох різних класів, а також кілька комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням. Згідно з рекомендаціями ВООЗ (2019 р.), до схем лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, включені режими з пангенотипними противірусними препаратами прямої дії (Direct-acting antiviral agents - DAAs, ПППД), такими як: софосбувір/велпатасвір, софосбувір/даклатасвір, глекапревір/пібрентасвір, софосбувір/ледіпасвір. Всі ці препарати зареєстровані в Україні, за винятком комбінації глекапревір/пібрентасвір. [3].

Препарати прямої противірусної дії впливають на конкретні мішені реплікації ВГС: NS3/4, NS5A та NS5B. Подібно антиретровірусній терапії застосування комбінацій цих препаратів, затверджене Управлінням санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration, FDA), спрямоване на пригнічення реплікації ВГС та сприяє СВВ у 90–95% випадків, на відміну від подвійної терапії пегільованим інтерфероном/рибавірином, яка сприяє СВВ у 50–70% випадків.

Класифікація DAAs залежно від їх механізму дії та мішені реплікації ВГС [36, 37]: NS3/4-інгібітори протеаз: боцепревір, телапревір, сімепревір, пратіпревір, гразопревір, глекапревір; NS5B-інгібітори полімераз: нуклеотидні інгібітори (софосбувір), ненуклеозидні інгібітори (дасабувір); NS5A-інгібітори комплексу реплікації: ледіпасвір, даклатасвір, омбітасвір, елбасвір, велпатасвір, пібрентасвір. На жаль, існують обмеження у лікуванні, що включають високу вартість, потребу у складних лабораторних тестах та кваліфікованих клініцистах, а також низьку ефективність і високу

токсичність окремих препаратів, що суттєво знижує доступність терапії для населення у країнах із низьким рівнем розвитку [38].

Перед початком лікування гепатиту С необхідно визначити генотип вірусу, оскільки різні генотипи вимагають різних типів і тривалості лікування, а інгібітори протеази боцепревір, симепревір і талапревір дозволені лише для інфекції викликаного вірусом з генотипом 1. Сучасна терапія інфекції генотипу 1 по суті є комбінацією PEG-IFN, RBV та PI або інгібітора нуклеотидної полімерази, що призводить до високих показників стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). [39 40]. Для генотипів 2 і 3 використовується подвійна терапія інфекцій з використанням PEG-IFN і рибавирину або софосбувіру з рибавіріном.^{88,89} Пацієнти з інфекцією генотипу 4, які отримували лікування софосбувіром, PEG-IFN і рибавіріном, мають подібні показники відповіді порівняно з особами, інфікованими генотипом 1. Невеликі дослідження пацієнтів, інфікованих генотипами 5 і 6, показали подібні показники СВВ до пацієнтів, інфікованих генотипами 2 і 3. [41]. Для підтвердження цих результатів і визначення предикторів відповіді або відсутності відповіді необхідні більші дослідження в цих групах. до лікування. Лікування деякими препаратами проти ВГС може призвести до виражених побічних ефектів, тому необхідна ретельна оцінка стану пацієнта та ретельний моніторинг. Доступ до інноваційних ліків є ключовим фактором у контролі та лікуванні гепатиту С, але їх висока вартість є значним фінансовим тягарем для бюджетів охорони здоров'я більшості країн [42].

В Україні лікування гепатиту С проводиться за допомогою препаратів інтерферону gamma (інгарон), інтерферону alfa-2b (віферон-ферон, інтрон А, альфарекін, еберон альфа Р тощо), а також рибавіріну (максвірін, лівел, рібасфер та інші) [43].

Важливо зазначити, що процес розробки протівірусних препаратів прямої дії для лікування гепатиту С ще далекий від завершення, і цей сегмент фармацевтичного ринку має значний потенціал для подальшого розвитку, в

тому числі в Україні. Наразі українські фармацевтичні компанії не виробляють жодного пангенотипного противірусного препарату прямої дії для лікування гепатиту С, що входить до переліку ВООЗ. Створення нових пангенотипного противірусного препарату прямої дії може бути значно прискорене за рахунок механізмів підтримки, які застосовуються регуляторними органами для стимулювання досліджень і розробок за кордоном, зокрема державного фінансування проектів, підтримки співпраці між державним і приватним секторами, створення технологічних парків, інноваційних інкубаторів та офісів просування технологій, а також надання податкових пільг для стимулювання інновацій [44].

Отже, державна підтримка лікування, доступність непатентованих препаратів, закупівлі продукції та використання гнучких механізмів TRIPS разом із стимулюванням досліджень у сфері створення вітчизняних противірусних препаратів прямої дії сприятимуть задоволенню потреб пацієнтів у високоякісних, ефективних та доступних препаратах, а також підвищать конкурентоспроможність фармацевтичних компаній України.

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведене дослідження підтверджує наявність стійкої тенденції до зростання випадків хронічного гепатиту С в Україні, що потребує термінових заходів з боку системи охорони здоров'я. Важливими аспектами для покращення ситуації є підвищення обізнаності населення про вірусний гепатит, активізація профілактичних заходів та забезпечення доступу до якісної медичної допомоги [6].

Необхідно проводити якомога раніше діагностику та лікування інфекції, особливо в групах ризику, щоб зменшити поширення захворювання. Продовження моніторингу та аналізу епідеміологічної ситуації в Україні дозволить вчасно реагувати на зміни в поширенні гепатиту С та впроваджувати ефективні програми лікування.

На основі отриманих даних можна зробити висновок, що комплексний підхід до вирішення проблеми хронічного гепатиту С, включаючи дослідження доступності лікування, профілактики та освіти населення, є запорукою зменшення захворюваності та покращення якості життя пацієнтів.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження був інфекційний процес, викликаний вірусом гепатиту С.

Предметом дослідження були сучасні підходи до лабораторної діагностики вірусу гепатиту С, їх вплив на ефективність лікування та заходи профілактики, а також біохімічні показники крові як маркери стану гепатобіліарної системи хворих на хронічний вірусний гепатит С.

Матеріалом для дослідження була сироватка крові осіб з клінічними проявами інфікування вірусним гепатитом С, що проходили обстеження у Центральній Міській Клінічній Лікарні № 1 м. Івано-Франківськ у 2024 році. Всього було обстежено 61 пацієнт, чоловіки та жінки, вік яких склав від 18 до 69 років.

В ході виконання роботи нами було проаналізовано результати біохімічного аналізу крові умовно здорових людей (1 група, контрольна група) та пацієнтів клінічної лікарні № 1, з діагностованим вірусним гепатитом С (2 група, ВГС).

Кров для дослідження відбирали натще, у стерильні пробірки. Для дослідження використовували 2 види пробірок – стерильна суха, стерильна пробірка з цитратом. Кожна пробірка маркувалась з поміткою порядкового номеру пацієнта та дати забору крові.

Пробірки з цільною кров'ю піддавалися центрифугуванню з метою відокремлення формених елементів крові від сироватки (плазми). Після центрифугування усі зразки перевірялись на наявність гемолізу та хільзоу (такі зразки для дослідження не використовувались).

Визначення біохімічних показників проводили у сироватці (плазмі) крові. За необхідності зразки піддавались заморожуванню при температурі (-

20⁰C). Перед дослідженням такий зразок витримували при кімнатній температурі не менше 30 хв, ретельно перемішували.

2.2 Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленого завдання був проведений пошук наукових публікацій за допомогою пошукових систем PubMed, Cochrane database of systematic reviews, Google Scholar за ключовими словами: гепатити, хронічний вірусний гепатит, лабораторна діагностика, лікування вірусного гепатиту, генотипування вірусу гепатиту С.

У результаті проведеного пошуку за вказаними термінами знайдені 574 публікацій, оприлюднених з грудня 2017 року по 30 серпень 2024 року. Для аналізу було відібрано повнотекстові статті, що включали клініко-діагностичні характеристики пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С.

Критерії включення: статті оригінальних досліджень, що включали лабораторні дослідження біохімічних показників та оглядові статті, присвячені проблемним питанням лабораторної діагностики та сучасній стратегії терапії вірусного гепатиту С.

Критерії виключення: статті, відмінні від оригінальних досліджень (наприклад листи чи коментарі тощо); оригінальні дослідження зі зразками менше 20 або звіти про випадки та серії випадків; статті не англійською мовою; статті про дослідження в педіатричній популяції (віком 17 років і молодше).

В результаті проведеного пошуку літератури було відібрано 25

Власні дослідження.

Вивчення загальноклінічної картини захворювання проводили за допомогою ретроспективного аналізу медичної карти амбулаторного хворого (ф.025 / у). Хворі надходили до стаціонару як у плановому порядку для

поглибленого обстеження, так і за невідкладними показаннями при розвитку загострення або декомпенсації захворювання.

В дослідження не включались пацієнти зі зловживанням алкоголю в анамнезі, а також пацієнти, що систематично вживають внутрішньовенні наркотичні речовини.

При постановці діагнозу хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) користувались класифікацією вірусних гепатитів, запропонованою Ж.І. Возіановою та пристосованою до клінічної практики, а також класифікацією хронічних гепатитів, яка була запропонована на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.). Дані класифікації засновані на визначенні рівня ферменту аланінамінотрансферази (АлАТ) для оцінки ступеня активності процесу в печінці при вірусному гепатиті та інших захворюваннях, допомагає оцінити тяжкість і стадію захворювання і підібрати оптимальні та ефективні схеми лікування [45].

Результати біохімічних досліджень порівнювали між контрольною групою умовно-здорових людей (контрольна група) та хворих на вірусний гепатит С (Група з ВГС).

Біохімічні дослідження були виконані на аналізаторі GBG GS-360 з модулем (С) фірми Global Biomarketing Group країна виробника США.

Визначення АлАТ-активності сироватки крові.

Аланінамінотрансфераза - фермент, який використовується для оцінки функціонального стану печінки. Його рівень у крові підвищується при пошкодженні гепатоцитів.

Принцип методу: внаслідок переамінування, яке відбувається під дією АЛТ (КФ 2.6.1.2), утворюються глютамінова та піровиноградна кислоти. При додаванні 2,4-динітрофенілгідразину (2,4-ДНФГ) ензиматичний процес зупиняється, і в лужному середовищі утворюються забарвлений гідрозон піровиноградної кислоти, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційна активності ферменту.

У даній роботі було використано модифікацію методу із використанням автоматичного біохімічного аналізатору GBG GS-360 з модулем (С) фірми Global Biomarketing Group країна виробника США.

АлАТ= Оптична щільність зразка x концентрація калібратора (Од/л)

Одиниці вимірювання: рівень АЛТ виражають у Од/л

Визначення АсАТ у сироватці крові.

Аспартатамінотрансфераза (АсАТ) - фермент, який використовується для оцінки функціонального стану печінки та серця. Його рівень у крові підвищується при пошкодженні клітин цих органів.

Принцип методу визначення АсАТ базується на її каталітичній активності: фермент каталізує реакцію перенесення аміногрупи з аспартату на α -кетоглутарат, утворюючи оксалоацетат і глутамат. Оксалоацетат у присутності NADH (нікотинамідаденіндинуклеотиду) та ферменту малатдегідрогенази відновлюється до малату, при цьому NADH окислюється до NAD⁺.

Зниження оптичної щільності при довжині хвилі 340 нм, що відбувається через окислення NADH, є пропорційним активності АсАТ.

Розрахунок активності АсАТ: проволять за швидкістю зниження оптичної щільності, використовуючи стандартні формули, які враховують молекулярну масу NADH, об'єм реакції та коефіцієнт екстинкції для NADH на 340 нм ($6,22 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Одиниці вимірювання: Активність АсАТ виражають у міжнародних одиницях (МО/л), де 1 МО відповідає кількості ферменту, яка каталізує перетворення 1 мікромоля субстрату за хвилину при стандартних умовах.

Концентрацію аспартатамінотрансфераза в сироватці крові розраховують за формулою:

АсАТ= Оптична щільність зразка x концентрація калібратора (Од/л)

Одиниці вимірювання: рівень АсАТ зазвичай виражають у Од/л

Визначення сечовини у сироватці крові.

Сечовина — основний продукт метаболізму білків, її концентрація в крові використовується для оцінки функції нирок і печінки.

Принцип методу:

Метод визначення сечовини базується на ферментативній реакції, в якій сечовина розщеплюється під дією уреазі до аміаку та вуглекислого газу. Аміак, що утворюється, взаємодіє з реагентами, утворюючи кольоровий комплекс, інтенсивність забарвлення якого пропорційна концентрації сечовини в зразку.

Для кількісного визначення використовують:

- Прямий фотометричний метод — визначення аміаку шляхом утворення кольорового комплексу.
- Індиректний метод — вимірювання змін рН або провідності через виділення аміаку.

Концентрацію сечовини в сироватці крові розраховують за формулою 1:

$$\text{Сечовина (ммоль/л)} = \frac{\text{Оптична щільність зразка}}{\text{Оптична щільність стандарту}} \times \text{Концентрація стандарту (ммоль/л)} \quad (1)$$

Одиниці вимірювання: рівень сечовини виражають у ммоль/л або мг/дл, залежно від використовуваної методики.

Визначення креатиніну у сироватці крові.

Креатинін - кінцевий продукт метаболізму креатину, що утворюється в м'язах та виводиться з організму переважно нирками. Його концентрація у сироватці крові використовується як маркер функції нирок.

Принцип методу:

Метод базується на реакції креатиніну з пікриновою кислотою в лужному середовищі з утворенням жовтого комплексу, що називається реакцією Яффе. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації креатиніну в пробі.

Оптичну щільність реакційної суміші вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 490–520 нм. Концентрацію креатиніну у сироватці крові розраховують за формулою 2:

$$\text{Креатинін (мкмоль/л)} = \frac{\text{Оптична щільність зразка}}{\text{Оптична щільність стандарту}} \times \text{Концентрація стандарту (мкмоль/л)} \quad (2)$$

Одиниці вимірювання: рівень креатиніну виражають у мкмоль/л або мг/дл.

Визначення L-амілази у сироватці крові.

L-амілаза - це фермент, що каталізує розщеплення полісахаридів (крохмалю, глікогену) до олігосахаридів. Її рівень у сироватці крові є важливим діагностичним показником для оцінки функції підшлункової залози, зокрема при панкреатитах.

Принцип методу базується на гідролізі специфічного субстрату (наприклад, крохмалю або етиліден-пнітрофеніл-галактопіранозиду) під дією L-амілази, що міститься в сироватці крові. Утворені продукти (мальтоза або інші похідні) визначають за допомогою колориметричного або ферментативного аналізу.

Інтенсивність утвореного забарвлення або оптична щільність пропорційна активності L-амілази.

Оптичну щільність реакційної суміші вимірюють на спектрофотометрі при певній довжині хвилі (зазвичай 405–540 нм, залежно від субстрату).

Розрахунок активності L-амілази провалять за формулою 3:

$$\text{Активність амілази (МО/л)} = \frac{\text{Зміна оптичної щільності за хвилину}}{\text{Коефіцієнт розрахунку (залежить від методу)}} \quad (3)$$

Активність амілази у сироватці крові виражають у міжнародних одиницях активності (МО/л), де: 1 МО = кількість ферменту, що каталізує перетворення 1 мікромоля субстрату за 1 хвилину при стандартних умовах.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення Statistica v. 10.0. Дані були представлені у вигляді середнього з відповідними SD діапазонами. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за

допомогою параметричних методів (метод Ньюмена Кейлса) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіро-Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод метод Крускала-Уолеса. Значення p було двостороннім, відмінності між групами вважали статистично значущими при значенні $p < 0,05$.

ВИСНОВКИ

У другому розділі було детально розглянуто методи оцінки біохімічних показників, які дозволяють визначити ступінь пошкодження органів і тяжкість патологічних процесів. Особливу увагу було приділено визначенню рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСАТ), адже саме ці показники є ключовими у діагностиці та моніторингу захворювань печінки.

Для оцінки активності патологічного процесу розроблено класифікацію на основі рівня АЛТ у сироватці крові. Вона охоплює такі категорії, як низька, помірна, висока та тяжка активність, що забезпечує індивідуальний підхід до пацієнтів залежно від тяжкості їхнього стану.

У роботі використано сучасне лабораторне обладнання, зокрема автоматичний біохімічний аналізатор GBG GS-360, який дозволяє проводити високоточні дослідження. Цей підхід значно підвищує чутливість і точність аналізу, зменшуючи ризик похибок під час вимірювань.

Методи, застосовані для визначення рівнів сечовини, креатиніну та L-амілази, дали змогу отримати комплексну інформацію про стан функціональних систем організму — печінки, нирок, серця та підшлункової залози.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У даному розділі представлено результати аналізу сучасних напрямів лабораторної діагностики вірусного гепатиту С.

Хронічний вірусний гепатит С є складним і багатогранним захворюванням, яке викликає значні порушення в роботі печінки і загальному функціонуванні організму. Ураження печінкової тканини супроводжується численними біохімічними змінами, які можна виявити за допомогою лабораторних аналізів. Вивчення цих синдромів є важливим кроком до розуміння патогенезу хвороби, її діагностики та розробки ефективних терапевтичних підходів.

На тлі хронічного вірусного гепатиту С виникають такі основні біохімічні синдроми [12 13 46]:

- Синдром цитолізу характеризується підвищенням рівнів ферментів АЛАТ (аланінамінотрансферази) та АсАТ (аспартатамінотрансферази). Ці ферменти звільняються з пошкоджених клітин печінки внаслідок руйнування гепатоцитів. Їхній підвищений рівень у крові свідчить про активний процес ушкодження печінкової тканини. Цей синдром є маркером гостроти захворювання і використовується для моніторингу важкості пошкодження гепатоцитів та ефективності терапії.
- Імунно-запальний синдром проявляється збільшенням рівня γ -глобулінів, тимолової проби та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Підвищення цих показників свідчить про активізацію імунної системи у відповідь на запалення, що спричинене вірусом. Імунна реакція включає надмірну продукцію антитіл та активацію клітинного імунітету, що додатково пошкоджує печінкову тканину.
- Синдром печінково-клітинної недостатності є наслідком значного порушення функції гепатоцитів. Це проявляється зниженням рівня

загального білка та альбумінів, холестерину, протромбіну та сечовини. Ці біохімічні показники є критично важливими для оцінки здатності печінки виконувати свої основні функції, зокрема - синтез білків, обмін жирів і знешкодження токсичних речовин.

- Синдром холестазу характеризується гіпербілірубінемією (підвищенням рівня білірубіну) та зростанням активності таких ферментів, як лужна фосфатаза і гамаглутамілтранспептидаза. Цей синдром виникає через порушення відтоку жовчі з печінки, що призводить до накопичення жовчних пігментів і токсичних речовин у крові. Клінічними проявами цього синдрому є свербіж шкіри, пожовтіння шкірних покривів і слизових оболонок.

Як зазначають експерти [13 46], метою лікування хронічного вірусного гепатиту є зупинка прогресування захворювання, відновлення функцій печінки та зменшення ризику ускладнень, таких як цироз і гепатоцелюлярна карцинома. Досягнення цієї мети можливе через комплексний підхід, що включає використання сучасних протівірусних препаратів, корекцію імунних порушень та підтримку функцій печінки.

Раннє виявлення ВГС-інфекції дозволяє запропонувати протівірусне лікування на ранніх стадіях захворювання, що ефективніше, ніж починати на пізній стадії [47 46]. Крім того, раннє виявлення ВГС разом із консультуванням і зміною способу життя може зменшити ризик поширення інфекції. У цьому сенсі вирішальне значення має скринінг на ВГС. Оптимальним підходом до скринінгу на ВГС є тестування осіб, які мають фактори ризику контакту з вірусом. Американська асоціація з вивчення захворювань печінки (AASLD) [48] рекомендує проводити скринінг на ВГС для таких груп населення:

- Реципієнтів крові або її компонентів (еритроцитів, тромбоцитів, свіжозамороженої плазми).
- Реципієнтів крові від HCV-позитивного донора.

- Споживачів ін'єкційних наркотиків (в минулому або теперішньому).
- Осіб з такими супутніми захворюваннями як ВІЛ-інфекція, гемофілія, особам, які коли-небудь перебували на гемодіалізі, а також пацієнтам з незрозумілими аномальними рівнями амінотрансфераз.
- Дітей, народжених від матерів, інфікованих ВГС.
- Медичних працівників після уколу голкою або контакту слизової оболонки з ВГС-позитивною кров'ю.
- Актуальних статевих партнерів HCV-інфікованих осіб.

Отже, рання діагностика і, відповідно, своєчасна терапія, можуть значно покращити якість життя пацієнтів і збільшити тривалість їхнього життя.

3.1. Серологічні інструменти діагностики ВГС-інфекції

Вірусологічна діагностика ВГС-інфекції базується на двох категоріях лабораторних тестів, а саме на прямих та непрямих серологічних тестах, що відіграють ключову роль у діагностиці інфекції, прийнятті терапевтичних рішень та оцінці вірусологічної відповіді на терапію.

Непрямі тести виявляють специфічні антитіла до ВГС (анти-ВГС). До прямих тестів відносять методи, які можуть виявити та кількісно визначити або охарактеризувати компоненти вірусних частинок ВГС, такі як РНК ВГС і коровий антиген.

Дослідження показали, що існує «Серологічне вікно», тобто період часу між інфекцією та виявленням специфічних антитіл до ВГС за допомогою серологічних тестів. Тривалість «Серологічного вікна» залежить від особливостей пацієнта (його імунного статусу, наявності інших інфекцій тощо) та чутливості методів діагностики. При застосуванні сучасних методів аналізу сероконверсія (поява специфічних антитіл) відбувається в середньому через 6-8 тижнів після початку інфекції. У пацієнтів зі

спонтанною інфекцією анти-HCV можуть зберігатися протягом усього життя або дещо зменшуватися, залишаючись доступними до виявлення, або поступово зникати через кілька років [46, 49]. У пацієнтів з хронічною інфекцією антитіла до ВГС зберігаються невизначений час, хоча у пацієнтів на гемодіалізі або у випадках глибокої імуносупресії антитіла можуть не визначатися.

3.1.1 Виявлення анти-HCV

При гепатиті С виявляють такі маркери:

- антиHCV IgM - маркер активної реплікації;
- антиHCV IgG - свідчить про можливу наявність HCV або про попередню зустріч з антигеном);
- РНК HCV - маркер наявності HCV та його активної реплікації.

Як вже зазначалося, у 30 % хворих гострий вірусний гепатит С переходить у хронічну форму із стабільним перебігом, у 40 % він набуває прогресуючого характеру, у 30 % хворих спостерігається тяжка форма зі швидко прогресуючим перебігом [13, 46 50].

У гострому періоді хвороби або після перенесеної гострої інфекції виявляють анти-HCV IgM. При хронічній формі переважно визначаються анти-HCV IgG але при загостренні захворювання також може виявлятися анти-HCV IgM, проте, у меншій концентрації. При одужанні анти-HCV IgM зникають з сироватки крові протягом 2міс, анти-HCV IgG визначаються у крові протягом 4-8 років з поступовим зниженням титру, при чому, низькі титри неможливо виявити сучасними тестами ІФА. При ХВГС у сироватці крові анти-HCV IgG і РНК HCV реєструють постійно, при загостреннях при загостреннях виявляють також й низькі титри анти-HCV IgM. У деяких хворих з імунодефіцитними станами за відсутності анти-HCV IgM і анти-HCV IgG можуть виявлятися РНК HCV. На латентній стадії, за відсутності чітких клінічних симптомів, у низьких титрах виявляються анти-HCV IgG та

РНК HCV, але анти-HCV IgM - відсутні. При реактивації ХВГ-С значно збільшується концентрація анти-HCV IgM і РНК-HCV і невеликій кількості присутні анти-HCV IgG. Про ефективність лікування ХВГ-С свідчить зниження рівня анти-HCV IgM і анти-HCV IgG [13, 46, 50].

Таким чином, при ХВГС доцільно визначати ІФА як анти-HCV IgM, концентрація яких збільшується при загостренні, так і анти-HCV IgG, наявність яких підтверджує сероконверсію, а зміна їх титру може свідчити про ефективність лікування.

Серологічні тести для виявлення анти-HCV були розроблені та вдосконалені після першого виявлення вірусу через нагальну потребу скринінгу донорів крові та запобігання передачі [46]. Анти-HCV зазвичай ідентифікують за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). У таблиці 3.1 наведені відомості про три покоління тестів на наявність антитіл до вірусу гепатиту С (anti-HCV) та використовувані антигени з різних білкових областей вірусу.

Таблиця 3.1

Покоління тестів на наявність антитіл до вірусу гепатиту С

Покоління	Core	E1/E2/NS1	NS2	NS3	NS4	NS5
1st	-	-	-	-	c100-3 (recombinant)	-
2nd	c22-3	-	-	c33c	C200, HC-31	-
3rd	c22p	-	-	c33c	c100-3, 5-1-1p	NS5

Примітка: Таблиця описує покоління тестів для визначення наявності антитіл до вірусу гепатиту С (anti-HCV) з використанням антигенів з різних білкових частин вірусу [46].

У 1989 року було розроблено перше покоління ELISA, який включав рекомбінантний епітоп c100-3 з області NS4, використовувався до 1992 року. Потім його замінили тести другого покоління, які додатково включали

епітопи с22-3 і с33с з ядра HCV і областей NS3 відповідно. Тести третього покоління містили реконфігурований core та антигени NS3, а також нещодавно включений антиген з області NS5 [51, 52,53].

Було встановлено, що із впровадженням ІФА першого, другого та третього покоління анти-HCV у лабораторну практику період серологічного вікна скоротився приблизно з 16 тижнів до 10 тижнів і до 8 тижнів відповідно. Найновіше доступне четверте покоління тестів одночасно виявляють капсидний антиген ВГС, а також антитіла до ядра, NS3, NS4 і NS5 ділянок вірусу. Ці тести ще більше скоротили період серологічного вікна виявлення антитіл до ВГС на 17 днів у порівнянні з існуючими тестами. Але кількість наукових робіт, що підтверджують більшу чутливість та специфічність тестів 4-го покоління нажаль, обмежена [5, 54].

3.1.2 Молекулярно- вірусологічні методи дослідження

Молекулярні вірусологічні методи займають ключове місце у діагностиці та моніторингу лікування ВГС. Оскільки важко культивувати вірус у культурі клітин, у першій ідентифікації ВГС молекулярні методи відіграють надзвичайно важливу роль.

На другому етапі специфічної діагностики проводять якісні, кількісні молекулярно-діагностичні дослідження та обов'язково - генотипування.

Виявлення активної реплікації ВГС вважається «золотим стандартом» лабораторної діагностики. Для індукції ДНК HBV або РНК HCV застосовують якісні та кількісні методи ПЛР. Якісні методи ПЛР переважають за чутливістю кількісні, і, саме їм надають перевагу при первинному обстеженні хворих. Проте, кількісні методи допомагають оцінити ефективність інтерферонотерапії [50]

В основі якісних методів виявлення РНК HCV лежить ампліфікація нуклеїнових кислот (ПЛР) або транскрипційна ампліфікація (ТАМ), кількісні

основані на ампліфікації нуклеїнових кислот (ПЛР або ТАМ) або сигналу (метод розгалуженої ДНК).

Молекулярні вірусологічні методи є надзвичайно корисним у встановленні діагнозу гострої інфекції HCV. У ряді робіт показано, що РНК виявляється вже через 1 тиждень після контакту через укол голкою або переливання крові та принаймні за 4–6 тижнів до сероконверсії [55, 56, 57].

Оцінка вірусного навантаження на початку лікування є критично важливим заходом, оскільки дає можливість слідкувати за кінетикою відповіді пацієнта на терапію. Вірусне навантаження під час визначення РНК HCV вважають високим, якщо кількість вірусу HCV перевищує 800 000 МО/мл. Кількісне визначення вірусу доцільно здійснювати тільки у випадках, коли планується проведення протівірусної терапії препаратами інтерферону та аналогами нуклеозидів. Клінічно доказано, що така терапія сприяє значному зниженню вмісту вірусу у крові, який оцінюється у динаміці кількісними реакціями ПЛР, ТАМ або методом розгалуженої ДНК. Гепатопротектори, індуктори інтерферону та інші препарати не можуть забезпечити значне зниження вірусного навантаження на відміну від інтерферонів і аналогів нуклеозидів. Тому у цих випадках застосування кількісних методів визначення РНК або ДНК недоцільне [50].

Суттєвими перевагами ПЛР є висока діагностична специфічність і чутливість методу, а також відсутність суворих вимог до збереження клінічного матеріалу. Проте за стандартного методу із застосуванням на останньому етапі електрофорезу існує ризик контамінації продуктами ПЛР клінічного матеріалу і реактивів, що може призвести до хибнопозитивних результатів. Для мінімізації цих ризиків застосовується ПЛР у реальному часі, який дозволяє кількісно визначати ДНК та РНК вірусів гепатиту. Цей метод використовує флуоресцентно-мічені олігонуклеотидні зонди, що гібридизуються зі специфічним продуктом ампліфікації, підвищуючи рівень флуоресцентного сигналу. Накопичення продукту фіксується під час реакції або по її завершенні за допомогою флуорометричного детектора. Це

виключає необхідність електрофорезу, знижуючи ризик контамінації та кількість хибнопозитивних результатів. Швидкість гібридизації залежить від концентрації досліджуваного генетичного матеріалу, що дозволяє точно оцінити рівень РНК HCV у крові.

Таким чином, діагноз HCV-інфекції встановлюється за допомогою скринінгу на антитіла. Якщо у пацієнта визначаються антитіла до HCV на тлі нормального рівня АЛТ, то проводять повторне дослідження на антитіла за допомогою імуноблотингу. При позитивних або невизначених результатах проводять якісну ПЛР, оскільки вона є більш чутливою. [58].

3.1.3 Генотипування

Гепатит С є гетерогенним вірусом, для якого ідентифіковано щонайменше 6 генотипів і численні підтипи в усьому світі [59 60]. Хоча існують значні розбіжності у думках щодо природного перебігу захворювання у пацієнтів, інфікованих різними генотипами, загальновизнаним є факт, що генотип HCV є одним із найважливіших факторів, які впливають на відповідь на противірусну терапію.

Золотим стандартом для визначення генотипу є пряме секвенування регіонів NS5B або E1, після чого проводиться вирівнювання отриманих послідовностей із референтними послідовностями та філогенетичний аналіз [61]. У клінічній практиці HCV може бути генотипованим кількома методами, зокрема: 1) аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (RFLP) у висококонсервативній некодуючій 5'-області; 2) аналіз nested ПЛР у регіоні HCV core із використанням специфічних до генотипів праймерів; 3) аналіз зворотної гібридизації за допомогою специфічних до генотипів проб некодуючої 5'-області; 4) пряме секвенування некодуючої 5'-області із порівнянням послідовності з референтною базою даних.

Перший метод швидкий та недорогий, але недостатньо стандартизований, тоді як другий метод трудомісткий і має високу частоту

перехресної ампліфікації. Натомість, для двох інших методів існують стандартизовані комерційні набори (INNO-LIPA HCV II, Innogenetics, і Trugene HCV 5'NC Genotyping kit, Visible Genetics Inc., Торонто, Канада). Обидва аналізи можуть визначати шість типів HCV і велику кількість підтипів. Помилки у визначенні генотипів трапляються рідко, проте помилки у визначенні підтипів можливі у близько 10% випадків. Однак підтипи не мають клінічного значення, оскільки терапевтичні рішення наразі не залежать від визначення підтипу HCV.

Генотип HCV також може бути визначений серологічними методами, зокрема через виявлення антитіл до специфічних для генотипу епітопів HCV. Доступний комерційний тест (Murex HCV Serotyping 1-6 Assay, Murex Diagnostic, Dartford, UK) використовує пептиди NS4 у конкурентному імуноферментному аналізі (EIA). Цей тест надає інтерпретовані результати у близько 90% імунокомпетентних пацієнтів із хронічною інфекцією HCV. Його надійність є нижчою у пацієнтів на гемодіалізі або у тих, що мають імунодефіцит. Тест визначає генотипи 1-6, але не підтипи HCV. Узгодженість із молекулярними методами становить близько 95% і є вищою для генотипу 1, ніж для інших. У разі розбіжностей секвенування референтних геномних регіонів, таких як NS5B і E1, зазвичай підтверджує результат молекулярного аналізу. Іноді спостерігається змішана серологічна реактивність, але цей тест не може відрізнити між справжньою змішаною інфекцією, перехресною реакцією чи відновленням після однієї інфекції з персистенцією віремії іншого генотипу [62, 63].

Генотип HCV слід визначити перед початком лікування, оскільки це дозволяє адаптувати терапію до потреб конкретного пацієнта.

3.1.4 Інструментальні методи дослідження

Серед інструментальних методів діагностики та моніторингу динаміки перебігу ВГС у пацієнтів використовуються: ультразвукове дослідження

печінки та органів черевної порожнини; комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія для виключення злоякісних новоутворень печінки (за наявності показань); езофагогастродуоденоскопія (у пацієнтів зі спленомегалією) для виявлення варикозного розширення вен стравоходу; біопсія печінки з подальшим морфологічним дослідженням біоптату. Результати аналізу біоптатів печінки дають змогу оцінити активність запального процесу та стадію хвороби, що може суттєво вплинути на рішення щодо початку лікування [64].

На сьогодні немає достатніх доказових даних щодо використання неінвазивних методів (Фіброскан, Фібротест) для діагностики у дітей. Ці методи не можуть замінити біопсію печінки для вибору тактики лікування дитини чи підлітка з хронічним ВГС.

Показаннями до проведення біопсії печінки є: ознаки клінічної декомпенсації печінки нез'ясованої етіології у раніше стабільних пацієнтів і дітей, яким рекомендовано противірусну терапію, з метою оцінки тяжкості ураження печінки; у дітей з 1-м генотипом вірусу. Проте, біопсія печінки не показана дітям з 2-м і 3-м генотипами вірусу гепатиту С, які мають високі шанси (>80%) досягти елімінації ВГС при проведенні противірусної терапії.

Аналіз результатів гістоморфологічного дослідження біоптатів печінки проводять за шкалою оцінок METAVIR, яка дозволяє окремо враховувати як ступінь запалення, так і стадію фіброзу печінки (табл. 1.5) [65].

3.2. Лабораторні методи дослідження

Серед методів лабораторної діагностики, які використовуються в залежності від клінічної ситуації, можна виділити такі: загальний аналіз крові; біохімічні показники крові (білірубін, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), лужна фосфатаза, гамма-глутамілтрансфераза, загальний білок, альбумін, протромбіновий індекс,

міжнародне нормалізоване відношення, протромбіновий час); маркери вірусного гепатиту В (ВГВ): HBeAg, антитіла IgM та IgG до HBsAg, антитіла IgG до HBsAg, HBeAg, а також визначення ДНК ВГВ (в МО/л); маркери вірусного гепатиту А (ВГА) та ВІЛ (анти-ВГА IgG, IgM, загальні анти-ВІЛ антитіла); маркери метаболічних захворювань печінки (за потреби); визначення титру специфічних аутоімунних антитіл (табл. 3.2).

Стандартне обстеження пацієнтів із позитивним результатом на антитіла до вірусу гепатиту С (ВГС) спрямоване на підтвердження наявності вірусу, оцінку ступеня ураження печінки, виявлення можливих вірусних коінфекцій, виключення інших причин ураження печінки, а також визначення протипоказань до лікування. Для підтвердження та характеристики ВГС проводиться аналіз на РНК вірусу, який є основою для оцінки відповіді на лікування, а також визначення генотипу і підтипу ВГС, що забезпечує вибір оптимальної стратегії терапії.

Оцінка ступеня ураження печінки включає загальний аналіз крові, що дозволяє виявити тромбоцитопенію, яка може свідчити про цироз печінки або портальну гіпертензію. Біохімічні показники, такі як АлАТ, АсАТ, γ -глутамілтрансфераза і лужна фосфатаза, дають змогу оцінити активність захворювання, хоча нормальний рівень АлАТ не виключає наявності вираженого фіброзу. Підвищений рівень білірубіну, міжнародного нормалізованого відношення або гіпоальбумінемія може вказувати на серйозне порушення функції печінки. Аналіз рівня креатиніну використовується для оцінки функції нирок, адже ниркова дисфункція може посилювати гемолітичну анемію, викликану рибавірином. Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини дозволяє виявити ознаки цирозу печінки.

Дослідження вірусних коінфекцій включає аналіз на антитіла IgG до вірусу гепатиту А (ВГА), результати якого у разі негативного значення є підставою для вакцинації проти ВГА. Аналіз на HBsAg дозволяє виключити коінфекцію вірусом гепатиту В (ВГВ). При негативних результатах на HBsAg

та анти-HBsAg також рекомендується вакцинація проти ВГВ. Для виключення коінфекції ВІЛ проводиться аналіз на антитіла до ВІЛ.

Для виключення інших причин ураження печінки проводяться дослідження на альфа-1-антитрипсин для діагностики його недостатності, аналіз на церулоплазмін для виключення хвороби Вільсона, а також визначення рівня феритину, заліза в сироватці та загальної залізо зв'язуючої здатності для оцінки надлишку заліза. Антинуклеарні антитіла досліджуються для діагностики аутоімунного гепатиту, антимітохондріальні антитіла – для виключення первинного біліарного цирозу. Підвищений рівень IgG часто спостерігається при аутоімунному гепатиті та цирозі будь-якої етіології.

Оцінка можливих протипоказань до лікування включає аналіз на тиреотропний гормон (ТТГ) та загальний Т4 для виключення захворювань щитоподібної залози, які можуть загострюватися під впливом інтерферону (ІФН). Такий комплексний підхід дозволяє точно оцінити стан пацієнта, розробити оптимальну стратегію лікування та мінімізувати ризики ускладнень.

Для підтвердження діагнозу інфікування вірусу гепатиту С обов'язково проводять серологічне тестування. Скринінгові тести зазвичай проводять безсимптомним особам із підвищеним ризиком наявності чи розвитку захворювання, тоді як діагностичні тести проводять для підтвердження наявності захворювання пацієнтам із відповідними симптомами.

3.2 Власні дослідження

Аналіз можливих шляхів зараження, виявлених при зборі епідеміологічного анамнезу, показав, що найчисленнішу групу становили хворі, шлях інфікування яких встановити не вдалося (53%). Кількість інфікованих під час проведення парентеральних медичних маніпуляцій

склала 38%. Парентеральні медичні маніпуляції включали оперативні втручання, множинні ін'єкції лікарських засобів, лікування у стоматолога.

Тяжкість гепатиту визначали за ступенем активності цитолітичного процесу в печінці відповідно до загальноприйнятої Міжнародної класифікації хвороб печінки (МКХП, Лос-Анджелес, 1994), яка розроблена в Лос-Анджелесі в 1994 році. Враховуючи, що у гепатоцитах АлАТ розташована переважно у цитоплазмі клітини, тоді як АсАТ знаходиться як у цитоплазмі, так і в мітохондріях, аналіз динаміки цих амінотрансфераз дозволяє оцінити важкість цитолітичних процесів, ступень пошкодження гепатоцитів та стадію захворювання, що допомагає у виборі стратегії лікування.

Оскільки АлАТ більш специфічний для печінки ніж АсАТ то в МКХП визначення ступеня активності процесу в печінці при вірусному гепатиті та інших захворюваннях базується саме на рівні АлАТ [66]:

- Мінімальна активність (підвищення трансаміназ до 1,5-2 норм). Захворювання часто має легкий або безсимптомний характер, процес у печінці мінімально активний. Це може свідчити про стабільну форму захворювання без виражених запальних змін.
- Низька активність (підвищення рівня АлАТ до 3-5 норм), що може вказувати на середньоактивний запальний процес у печінці і супроводжуватися такими симптомами, як втома, незначні зміни в функціях печінки.
- Помірна активність (рівні підвищені АлАТ до 9 норм): різке підвищення рівня АлАТ вказує на активне пошкодження печінки, яке може бути обумовлене виразним запальним процесом, що супроводжується характерними клінічними симптомами дисфункції печінки (жовтяниця, біль у правому підребер'ї та інші).
- Висока активність (вище 9 норм): якщо рівень АлАТ залишається дуже високим, це свідчить про важкий запальний процес в печінці,

який може призвести до розвитку фіброзу або цирозу. Це найбільш серйозний ступінь активності процесу, який потребує термінового лікування та моніторингу.

Серед 51 обстеженого нами пацієнта у 28 осіб антитіл на гепатит С виявлено не було та у 23 осіб виявлені антитіла до гепатиту С, тому їх розподілили на дві дослідні групи: група осіб без ВГС та група осіб з ВГС.

Згідно з МКХП у 18% хворих без ВГС активність цитолітичного процесу була низькою, у 36% - мінімальною та у 46% рівень АлАТ не перевищував нормальних значень (рис. 3.1.)



Рис. 3.1. Розподіл хворих без вірусу ГС за активністю цитолітичного процесу у печінці.

У групі хворих з ВГС виявився дещо інший розподіл за активністю процесу у печінці (рис.3.2). У 17% хворих з ВГС активність цитолітичного процесу була помірною, підвищення рівня АлАТ до 6-10 норм, у 13% - низькою, 17% хворих мали підвищення АлАТ до 3-5 норм, тобто активність процесу була оцінена як мінімальна і 53% хворих із ВГС мали нормальні рівні АлАТ (рис. 3.2).



Рис. 3.2. Розподіл хворих з діагностованим ВГС за активністю цитолітичного процесу у печінці

Узагальнені результати визначення біохімічних показників в сироватці крові хворих без ВГС та з ВГС наведені у таблиці 3.2. Відповідно до отриманих даних, в обох групах спостерігали статистично значуще підвищення рівня трансаміназ щодо значень контрольної групи у 3,2 та 4,2 разу відповідно. Незважаючи на те, що у чисельному вираженні середній рівень АлаТ у групі хворих з ВГС перевищував такий у групі хворих без гепатиту відмінності між групами були статистично значущі. Аналіз розподілу хворих на ВГС та без нього показав, що більший рівень трансаміназ у цій групі забезпечується наявністю осіб з помірною активністю цитолітичного процесу, у яких рівень АлаТ більший у 6-10 разів за норму (рис. 3.2).

Концентрації інших досліджуваних показників не зазнавали суттєвих змін та залишалися у межах норми (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Узагальнені біохімічні показники у сироватці крові хворих з вірусним
гепатитом та без нього

№хворого норма	Вік	АлАТ, Од/л	АсАТ, Од/л	Сечовина, ммоль/л	Креатенін, мкмоль/л	Л-амілаза, Од/л
		до 41	до 40	2,5-8,2	40-120	22-80
контрольн а група (n=13)	41,00± 1,82	25,56± 2,25	34,42± 4,80	5,59± 0,39	91,48± 5,42	61,85± 9,53
Хворі без ВГС (n=28)	37,07± 2,38	80,95± 2,95*	63,79± 4,69*	5,11± 0,56	90,72± 6,19	61,70± 4,82
Хворі з діагностов аним ВГС (n=23)	37,83± 1,30	107,38± 24,27*	125,67± 39,94*	5,31± 0,28	87,20± 2,74	63,64± 4,21

Примітки:

* - відмінності статистично значущі щодо контрольної групи умовно-
здорових людей, $p < 0,05$;

n - кількість осіб у групі.

На наступному етапі ми проаналізували динаміку біохімічних показників всередині кожної групи в залежності від активності деструктивного процесу у печінці. Результати наведені у таблиці 3.3.

Як показали наші дослідження, у хворих без антитіл до ВГС концентрація АлАТ і АсАТ за низької активності процесу у печінці перевищувала таку у 6,7 разу та 2,4 разу відповідно, відношення АсАТ/АлАТ дорівнювало 0,48. Така динаміка печінкових ферментів свідчить про пошкодження гепатоцитів, але домінує підвищення АлАТ, що характерно

для цитоплазматичних ушкоджень без залучення мітохондріальних структур гепатоцитів.

У підгрупі хворих з мінімальною активністю процесу вміст амінотрансфераз у 3 (АлАТ) і 2 (АсАТ) рази перевищував значення осіб з контрольної групи, відношення АсАТ/АлАТ $\approx 0,88$, що свідчить про менш виражене пошкодження клітин. Така динаміка ферментів характерна для початкової стадії ураження.

У підгрупі з нормальною активністю рівень АлАТ і АсАТ не виходив за межі нормальних величин, хоча їх рівень і був вищим за рівень цих показників у контрольній групі умовно-здорових осіб. Відношення АсАТ/АлАТ дорівнювало 1,09. Рівні ферментів майже нормальні, що вказує на мінімальні початкові структурні ушкодження печінки.

Всі наведені зміни показників мали статистично значущі відмінності від групи умовно-здорових осіб (табл. 3.3).

У групі осіб з виявленими антитілами до ВГС була дещо інша динаміка амінотрансфераз. Необхідно зазначити, що у цій групі було виділено підгрупу осіб з помірною активністю цитолітичних процесів, про що свідчило підвищення рівня амінотрансфераз у 13,4 (АлАТ) і 13 (АсАТ) разів у порівнянні з контрольною групою (табл. 3.4). Проте, особливістю цієї групи є більш високий вміст АсАТ ніж АлАТ - відношення АсАТ/АлАТ дорівнювало 1,30. Така динаміка ферментів вказує на більш глибоке пошкодження гепатоцитів, включаючи мітохондріальні структури. Це типовий сценарій для ВГС з вираженим цитолізом.

У підгрупі з низькою активністю процесів вміст амінотрансфераз був вищим у 4 та 3,4 разу відповідно для АлАТ і АсАТ за значення у контрольній групі. Відношення АсАТ/АлАТ близько 1,06. Однакове підвищення печінкових ферментів вказує на помірну активність цитолітичного процесу.

У осіб з мінімальною активністю процесів на тлі вірусного навантаження рівні амінотрансфераз були вищими за контрольні значення у 2,5 (АлАТ) та 1,2 разу (АсАТ). Відношення АсАТ/АлАТ $\approx 0,64$, що вказує на

менш виражене ураження гепатоцитів, з динамікою, схожою у пацієнтів без ВГС.

У осіб з антитілами до ВГС з нормальною активністю цитолітичних процесів у печінці також рівні АлАТ і АсАТ були вищими за значення у контрольній групі, хоча й не виходили за межі фізіологічної норми. Відношення АсАТ/АлАТ дорівнювало 1,16. Нормальні або близькі до нормальних рівні ферментів вказують на контрольоване захворювання або мінімальне пошкодження гепатоцитів.

Слід зазначити, що всі наведені відмінності були статистично значущими щодо значень контрольної групи умовно-здорових осіб (табл. 3.4).

Таблиця 3.3

Біохімічні показники у сироватці крові хворих з вірусним гепатитом та без нього з розподілом за активністю процесів цирозу

№хворого норма	Вік	АлАТ, Од/л	АсАТ, Од/л	Сечовин, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	L- амілаза, Од/л
		до 41	до 40	2,5-8,2	40-120	22-80
контроль на група (n=13)	41,00± 1,82	25,56± 2,25	34,42± 4,80	5,59± 0,39	91,48± 5,42	61,85± 9,53
Хворі без вірусного гепатиту С						
Низька (n=5)	38,60± 2,23	171,96± 19,52*	82,96± 12,48*	6,32± 0,95	91,24± 5,85	68,14± 13,39
Мінімальн а (n=10)	37,30± 2,54	77,80± 3,33*	68,45± 15,52*	4,86± 0,48	93,58± 3,38	72,60± 7,57
Норма (n=13)	36,31± 2,28	48,37± 1,27*	52,83± 5,23*	4,83± 0,30	88,32± 2,80	50,84± 5,42

Хворі з діагностованим вірусним гепатитом С						
Помірна (n=4)	35,00± 1,08	342,23± 38,06*	444,93± 153,62*	6,82± 0,45*	93,58± 2,48	80,04± 7,98
Низька (n=3)	39,33± 3,71	108,93± 8,40*	115,77± 47,25*	4,50± 0,86	82,57± 9,86	70,27± 24,77
Мінімальн а (n=4)	35,75± 4,09	64,43± 2,79*	41,33± 4,72	5,58± 0,55	95,38± 3,65	65,60± 5,34
Норма (n=12)	39,08± 1,91	43,03± 4,33*	49,85± 5,96*	4,92± 0,34	83,51± 4,19	55,87± 4,11

Примітки:

* - відмінності статистично значущі щодо контрольної групи умовно-здорових людей, $p < 0,05$;

n - кількість осіб у групі.

З інших біохімічних показників можна виділити сечовину, рівень якої у групі осіб з помірною активністю процесу був статистично значуще вищим за такий у групі умовно-здорових осіб (табл.3.3). Проте динаміка інших біохімічних показників не зазнавала суттєвих змін в жодній підгрупі осіб з антитілами до ВГС.

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про значні відмінності у біохімічних показниках між пацієнтами із виявленими антитілами до вірусу гепатиту С та без них. У групі хворих із ВГС спостерігалось суттєве підвищення рівня амінотрансфераз, що є маркером активного цитолітичного процесу в печінці. Особливо високі рівні АЛАТ та АсАТ реєструвалися у підгрупі пацієнтів із помірною активністю процесів, що свідчить про глибокі ушкодження гепатоцитів, включаючи залучення мітохондріальних структур клітин. Високе співвідношення АсАТ/АЛАТ (понад 1,3) підтверджує участь

цих органел у патологічному процесі, що є характерним для вірусного гепатиту С.

У пацієнтів із низькою активністю цитолітичного процесу також спостерігалось підвищення рівнів амінотрансфераз, однак їх співвідношення залишалось близьким до одиниці. Така динаміка свідчить про менше залучення мітохондріальних структур та помірну активність запального процесу. З іншого боку, у підгрупі з мінімальною активністю процесів рівні АлАТ і АсАТ підвищувалися лише незначною мірою, при цьому співвідношення АсАТ/АлАТ було меншим за 1. Це характерно для менш вираженого ураження клітин печінки, що, можливо, пов'язане зі стабільним перебігом захворювання.

У пацієнтів без антитіл до ВГС відзначалася дещо інша картина. У них також реєстрували підвищення рівнів амінотрансфераз, проте домінувало підвищення АлАТ, що є ознакою переважного ураження цитоплазматичних структур гепатоцитів без значного залучення мітохондрій. Це свідчить про менш глибокі ушкодження клітин, що, ймовірно, пояснюється іншою етіологією процесів у печінці.

Цікаво відзначити, що у пацієнтів із нормальною активністю цитолітичних процесів у печінці, незалежно від наявності антитіл до ВГС, рівні амінотрансфераз залишалися у межах фізіологічної норми. Проте незначне підвищення рівнів ферментів порівняно з контрольною групою, яке спостерігалось у цих підгрупах, може свідчити про початкові структурні зміни у печінці навіть за відсутності явної клінічної активності.

Аналіз інших біохімічних показників, таких як рівні сечовини, креатиніну та амілази, не виявив суттєвих змін, за винятком пацієнтів з ВГС із помірною активністю процесів, у яких рівень сечовини був вищим, ніж у контрольній групі. Цей факт може вказувати на вплив запального процесу на загальний метаболізм організму. Але, загалом, динаміка цих показників залишалася в межах норми.

Отже, отримані результати показують, що ураження печінки при вірусному гепатиті С є глибшим і більш вираженим, ніж у осіб без вірусного навантаження. Це підкреслює важливість ранньої діагностики та постійного моніторингу біохімічних показників у пацієнтів із цією патологією для запобігання прогресуванню захворювання та розвитку ускладнень.

ВИСНОВКИ

Хронічний вірусний гепатит С є складним і багатогранним захворюванням, яке викликає значні порушення в роботі печінки і загальному функціонуванні організму. Ураження печінкової тканини супроводжується численними біохімічними змінами, які можна виявити за допомогою лабораторних аналізів.

1. Проведене дослідження підтверджує наявність стійкої тенденції до зростання випадків хронічного гепатиту С в Україні, що потребує термінових заходів з боку системи охорони здоров'я. Важливими аспектами для покращення ситуації є підвищення обізнаності населення про вірусний гепатит, активізація профілактичних заходів та забезпечення доступу до якісної медичної допомоги.
2. Лабораторна діагностика ВГС-інфекції базується на двох категоріях лабораторних тестів, а саме на прямих (виявляють та кількісно визначають компоненти вірусних частинок ВГС) та непрямих серологічних тестах (визначають специфічні антитіла до ВГС), що відіграють ключову роль у діагностиці інфекції, прийнятті терапевтичних рішень та оцінці вірусологічної відповіді на терапію.
3. Ключове місце у діагностиці та моніторингу лікування ВГС займають молекулярні вірусологічні методи, їх застосовують на другому етапі специфічної діагностики. Виявлення активної реплікації ВГС вважається «золотим стандартом» лабораторної діагностики ВГС.
4. Обов'язковим етапом є генотипування ВГС, золотим стандартом для визначення генотипу є пряме секвенування регіонів NS5B або E1, після чого проводиться вирівнювання отриманих послідовностей із референтними послідовностями та філогенетичний аналіз.
5. У пацієнтів із вірусним гепатитом С рівні АлАТ та АсАТ значно підвищені порівняно з пацієнтами без ВГС, що свідчить про глибокі пошкодження гепатоцитів із залученням мітохондріальних структур.

Високе співвідношення АсАТ/АлАТ у пацієнтів із ВГС вказує на виражений цитолітичний процес, характерний для цього захворювання.

6. У пацієнтів без ВГС домінувало підвищення АлАТ над АсАТ, що є характерною ознакою цитоплазматичних ушкоджень гепатоцитів без значного залучення мітохондрій. Рівні амінотрансфераз у пацієнтів із нормальною активністю процесів залишалися у межах норми, проте перевищували показники контрольної групи, що може свідчити про початкові структурні зміни у печінці. Інші біохімічні показники, такі як рівні сечовини, креатиніну та амілази, у більшості випадків залишалися в межах норми, за винятком пацієнтів із помірною активністю процесів, у яких відзначалося підвищення рівня сечовини.
7. Отримані результати підкреслюють важливість моніторингу біохімічних показників для оцінки тяжкості ураження печінки, ефективності лікування пацієнтів із вірусним гепатитом С та необхідність індивідуалізованого підходу до їх лікування та спостереження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1 Новини та публікації. URL: <https://phc.org.ua/news/> (дата звернення: 23.04.2024).
- 2 The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/summary/> (Date of access: 04.02.2024).
- 3 Літвінова О.В., Посилкіна О.В. (2020). Стратегії лікування та лікарського забезпечення пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С. Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку : матеріали XII наук.практ. INTERNET-конф., м.Харків, 22 травня 2020 р. 111-112.
- 4 Поліщук Н. М., Матильонок Т. Ю., Букіна Ю. В., Колерова М. Є. Динаміка показників захворюваності на хронічний гепатит в на території Запорізького регіону України. Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry : International scientific and practical conference, December 17-18, 2020. Arad, 2020. P. 155.
- 5 Волкова А. В., Ноздріна А. А. Аналіз асортименту зареєстрованих в Україні лікарських засобів для фармакотерапії гепатиту С. Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації : зб. наук. праць. Харків : Точка, 2019. С. 56-57.
- 6 Талалаєв К. О., Вастьянов Р. С., Гойдик В. С., Руснак С. В. Порівняльна характеристика епідемічної ситуації з вірусних гепатитів В і С в Причорноморському регіоні, Україні та Європі в період з 2013 по 2017 роки. Вісник морської медицини. 2019. № 3 (84). С. 13-21.
- 7 Сумцова К. О., Бережок В. Ю., Чемич М. Д. Лішневська А. Г. Зміни гематологічних та біохімічних показників у хворих на вірусний гепатит с з ураженням серцево-судинної системи. European congress of scientific

- achievements : 3 rd International scientific and practical conference, Barcelona, Spain, March 25-27 2024 p. Barcelona : Barca Academy Publishing, 2024. P. 37.
- 8 Голубовська О. А. Невирішені проблеми та нові горизонти в лікуванні хронічного гепатиту С. Гепатологія. 2015. № 4. С. 7–15.
- 9 Літвінова О. В., Посилкіна О. В. Стратегії лікування та лікарського забезпечення пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С. Фармакоекономіка в Україні : стан та перспективи розвитку : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 травня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 111-112.
- 10 Котвіцька А. А., Волкова А. В., Горецька І. В. Дослідження соціально-економічних складових надання фармацевтичної допомоги хворим, які потребують трансплантації печінки. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2017. Т. 3, № 2. С. 41–48.
- 11 Torre, P., Festa, M., Sarcina, T., Masarone, M., & Persico, M. (2024). Elimination of HCV Infection: Recent Epidemiological Findings, Barriers, and Strategies for the Coming Years. *Viruses*, 16(11), 1792. <https://doi.org/10.3390/v16111792> <https://www.mdpi.com/1999-4915/16/11/1792>
- 12 World Health Organization. (2021). Hepatitis C rapid diagnostic tests for professional use and/or self-testing, 2021 update: TSS-16. World Health Organization.
- 13 Torre, P., Aglitti, A., Masarone, M., & Persico, M. (2021). Viral hepatitis: Milestones, unresolved issues, and future goals. *World journal of gastroenterology*, 27(28), 4603.
- 14 O' Kane R, Hathorn E. Hepatitis C: recent advances and practical management. *Frontline Gastroenterology* 2023;14:415-421. <https://fg.bmj.com/content/14/5/415>
- 15 https://umj.com.ua/uk/publikatsia-99345-virusnij-gepatit-s-u-doroslih-spetsializovana-ta-visokospetsializovana-dopomoga-onovlenij?utm_source=chatgpt.com

- 16 Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* . 2017;2:161–176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
- 17 Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clin Microbiol Infect* . 2016;22:833–838. doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.035.
- 18 Falla AM, Hofstraath SHI, Duffell E, Hahné SJM, Tавосchi L, Veldhuijzen IK. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis* . 2018;18:79. doi: 10.1186/s12879-018-2988-x.
- 19 Yeung CY, Lee HC, Chan WT, Jiang CB, Chang SW, Chuang CK. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. *World J Hepatol* . 2014;6:643–651. doi: 10.4254/wjh.v6.i9.643.
- 20 Гепатит с в Україні: захворюваність, поширеність, серопревалентність, серомоніторинг / Т.А. Сергеева. Клінічна імунологія. Алергологія. (2020) Інфектологія. № 5 (126) ISSN 2411-2852 www.kiai.com.ua
- 21 Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem / J. T. Blackard, M. T. Shata, N. J. Shire, K. E. Sherman. *Hepatology*. 2008. Vol. 47 (1). P. 321–331.
- 22 Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors / G. Fattovich, T. Stroffolini, I. Zagni, F. Donato. *Gastroenterology*. 2004. Vol. 127. P. S35-S50.
- 23 Поліщук Н. М., Матильонок Т. Ю., Букіна Ю. В., Колерова М. Є. Динаміка показників захворюваності на хронічний гепатит в на території Запорізького регіону України. Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry : International scientific and practical conference, December 17-18, 2020. Arad, 2020. P. 155.
- 24 Динник Н. В. Актуальні питання етіології, патогенезу та клініки хронічного вірусного гепатиту С. Клінічна медицина. 2012. № 2. С. 73–78.

- 25 Ноздріна А. А., Волкова А. В., Отрешко А. О. Аналіз епідеміологічних показників гепатиту в країнах світу. Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 154-155.
- 26 Сумцова К. О., Бережок В. Ю., Чемич М. Д. Лішневська А. Г. Зміни гематологічних та біохімічних показників у хворих на вірусний гепатит С з ураженням серцево-судинної системи.
- 27 European congress of scientific achievements : 3 rd International scientific and practical conference, Barcelona, Spain, March 25-27 2024 p. Barcelona : Barca Academy Publishing, 2024. P. 37.
- 28 Baptista-Leite R, Lopes H, Franco D, Clemens T, Brand H. Primary healthcare as a strategy for eliminating hepatitis C: the METRIC toolkit. Primary Health Care Research & Development. 2024;25:e61. doi:10.1017/S1463423624000355
- 29 Wright, N.M., Tompkins, C.N. A review of the evidence for the effectiveness of primary prevention interventions for Hepatitis C among injecting drug users. Harm Reduct J 3, 27 (2006). <https://doi.org/10.1186/1477-7517-3-27>
- 30 Ahmed SMA, Nazar CMJ, Khurshid T, Abdul Aziz J. A literature review of the effectiveness of primary prevention measures to reduce transmission of hepatitis C infection in injecting drug users. Immunopathol Persa. 2016;2(1):e05
- 31 John W. Ward, Ron O. Valdiserri, Howard K. Koh, Hepatitis C Virus Prevention, Care, and Treatment: From Policy to Practice, Clinical Infectious Diseases, Volume 55, Issue suppl_1, July 2012, Pages S58–S63, <https://doi.org/10.1093/cid/cis392>
- 32 O' Kane R, Hathorn E Hepatitis C: recent advances and practical management Frontline Gastroenterology 2023;14:415-421. [BMJ Fitness Global](#)
- 33 Лішневська, А.Г. Вплив протівірусної терапії при хронічному вірусному гепатиті С на автоімунний статус хворих у залежності від клініко-епідеміологічних особливостей (Master's thesis, Сумський державний університет). 2016. С. 21-25.

34 Літвінова О. В., Посилкіна О. В. Стратегії лікування та лікарського забезпечення пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С. Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 травня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С.111-112.

35 Горицька Н. О. Біохімічні показники функціонального стану гепатобіліарної системи хворих на вірусні гепатити С та В. : кваліфікаційна робота магістра спец. 091 «Біологія» / наук. кер. Є. Ю. Гороховський. Запоріжжя : ЗНУ, 2023. 70 с.

36 Dhawan V.K. (2019) Hepatitis C clinical presentation. Medscape, Jan. 17 (<https://emedicine.medscape.com/article/177792-clinical>).

37 Козловська А. (2019) Хронічний вірусний гепатит С: сучасні терапевтичні схеми та комбінації, Укр. мед. часопис, 26 вересня [електронна публікація] www.umj.com.ua/uk/publikatsia-162583-hronichnij-virusnij-gepatit-s-suchasni-terapevtichni-shemi-ta-kombinatiyi

38 Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. ISBN 978 92 4 154875 5

https://iris.who.int/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1%26ua=1

39 Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. Hepatology. 2013;58(6):1918–29.

40 Sulkowski MS, Rodriguez-Torres M, Lalezari JP, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart MC, et al., editors. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1, 2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1) [Abstract]. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013) Washington, DC, USA: 1–5

November 2013. *Hepatology*. 2013;58 Suppl 1. doi: 10.1002/hep.26791. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142553>).

41 Fung J, Lai CL, Hung I, Young J, Cheng C, Wong D, et al. Chronic hepatitis C virus genotype 6 infection: response to pegylated interferon and ribavirin. *J Infect Dis*. 2008;198(6):808–12

42 Талалаєв К. О., Вастьянов Р. С., Гойдик В. С., Руснак С. В. Порівняльна характеристика епідемічної ситуації з вірусних гепатитів В і С в Причорноморському регіоні, Україні та Європі в період з 2013 по 2017 роки. *Вісник морської медицини*. 2019. № 3 (84). С. 13-21.

43 Романько Т. А., Корж Ю. В., Калайчева С. Г. Аналіз територіальної локалізації суб'єктів господарської діяльності фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 4. С. 50–57.

44 Фітькало О. С., Покровська Т. В. Хронічний гепатит С як наслідок наркоманії. *Гепатологія*. 2016. № 3. С. 51–57.

45 Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним вірусним гепатитом С

<http://www.odkl.if.ua/sites/default/files/%20%D1%85%D1%80%20%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82.pdf>

46 Gupta, E., Bajpai, M., & Choudhary, A. (2014). Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian Journal of Transfusion Science*, 8(1), 19. <https://doi.org/10.4103/0973-6247.126683>

47 Hayashi N, Takehara T. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: Past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2006;41:17–27. doi: 10.1007/s00535-005-1740-7.

48 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American association for the study of liver diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*. 2009;49:1335–74. doi: 10.1002/hep.22759.

- 49 Lefrere JJ, Guiramand S, Lefrere F, Mariotti M, Aumont P, Lerable J, et al. Full or partial seroreversion in patients infected by hepatitis C virus. *J Infect Dis.* 1997;175:316–22. doi: 10.1093/infdis/175.2.316.
- 50 Серологічні і молекулярно-біологічні методи діагностики вірусних гепатитів В і С /Євстігнєєв І.В. Сучасна Гастроентерологія № 2 (52) 2010
- 51 Barrera JM, Francis B, Ercilla G, Nelles M, Archod D, Darner J, et al. Improved detection of Anti-HCV in Post transfusion Hepatitis by third generation ELISA. *Vox Sang.* 1995;68:15–8. doi: 10.1111/j.1423-0410.1995.tb02538.x.
- 52 Morishima C, Gretch DR. Clinical use of Hepatitis C virus test for the diagnosis and monitoring during therapy. *Clin Liver Dis.* 1999;3:717–40. doi: 10.1016/s1089-3261(05)70235-x.
- 53 Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyoud-Kraemer L, Bailey F, Trepo C HEPATITIS Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: An analysis of the literature. *J Viral Hepat.* 2001;8:87–95. doi: 10.1046/j.1365-2893.2001.00280.x.
- 54 Hepatitis C: Diagnosis and Management / David L. Et al. *American Family Physician.* 2021. Vol. 104, N 6. P. 626-635.
- 55 Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C infection. *Lancet.* 2008;372:321–32. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61116-2
- 56 Glenn SA, Wright DJ, Klienman SH, Hirschorn D, Tu Y, Helderbrant C, et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion.* 2005;45:994–1002. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.04390.x.
- 57 Kamal SM. Acute hepatitis C: A systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1283–97. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01825.x.
- 58 Forman MS, Valsamakis A. Hepatitis C virus. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warrock DW, editors. *Murray's Manual of Clinical Microbiology.* 10th ed. Washington: American Society of Microbiology Press; 2011. pp. 1437–55.

- 59 National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology*, 36 (2002), pp. S3-S20
<http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.37117>
- 60 Davis G.L. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology*, 36 (2002), pp. S145-S151 <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.36798>
- 61 Simmonds P.. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol*, 31 (1999), pp. 54-60
- 62 Sandres K., Dubois M., Pasquier C., Puel J., Izopet J. Determination of HCV genotype using two antibody assay and genome typing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 20 (2001), pp. 666-669
- 63 Manns M.P., McHutchison J.C., Gordon S.C., Rustgi V.K., Shiffman M., Reindollar R., Goodman Z.D., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*, 358 (2001), pp. 958-965 [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06102-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06102-5)
- 64 Редькін Р., Орловецька Н., Данькевич О. Сучасне лікування хворих на гепатит С без інтерферону вже доступне в Україні. *Фармацевт практик*. 2019. № 4. С. 30-31.
- 65 Котвіцька А. А., Пастухова О. А., Люшенко М. В. Фармакоєкономічний аналіз терапії хворих на гепатит С. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 15 берез. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 198.*
- 66 Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним вірусним гепатитом С
<http://www.odkl.if.ua/sites/default/files/%20%D1%85%D1%80%20%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82.pdf>

ДОДАТКИ

