

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
кафедра мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова

Магістерська робота

за спеціальністю

224 «Технології медичної діагностики та лікування»

на тему: “Кореляція між тяжкістю перебігу та серологічними маркерами
вірусного гепатиту В”

Виконала: студент 2 курсу, групи 4-24-089

IV медичного факультету,

спеціальності 224

“Технології медичної діагностики та лікування”

Соболь Марія Володимирівна

Науковий керівник: доц. Марченко І. А.

Рецензент: ст. викл. Попова Н.Г.

Харків – 2026

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 Захворюваність на вірусний гепатит В: етіологія, епідеміологія, патогенез та клінічні форми інфекційного захворювання	10
1.1. Етіологія та епідеміологія вірусного гепатиту В у всьому світі та в Україні	10
1.2. Патогенез вірусного гепатиту В (ВГВ)	15
1.3. Характеристика клінічних форм ВГВ	19
РОЗДІЛ 2 Лабораторно-клінічні підходи до діагностики вірусного гепатиту В	22
2.1. Роль серологічних маркерів в діагностиці вірусного гепатиту В	22
2.2. Динаміка біохімічних та серологічних показників при HBV-інфекції	29
2.3. Діагностичне значення ускладнень вірусного гепатиту В	32
РОЗДІЛ 3 Кореляція серологічних маркерів вірусного гепатиту В між тяжкістю захворювання	36
3.1 Організація когортного дослідження	36
3.2 Взаємозв'язок серологічних маркерів HBV-інфекції з вірусним навантаженням та функціональним станом печінки	39
3.3 HBsAg як ранній серологічний маркер інфекції вірусу гепатиту В	45
3.4 Діагностичне значення антитіл anti-HBc IgM при HBV-інфекції	47

3.5 Клінічне та імунологічне значення виявлення антитіл до HBe після гострої HBV-інфекції	53
ВИСНОВКИ	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	59
ДОДАТКИ	63

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

IgG - імуноглобулін G

ВГВ - вірус гепатиту В

ГГТ - гамма-глутамілтранспептидаза

Анти-НВсIgM - антитіла IgM до серцевини вірусу гепатиту В

НВsAb - антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В

ЛФ - лужна фосфатаза

Анти-НВе – антитіла до вірусу гепатиту В"е"

АСТ - аспартатамінотрансфераза

СссDNA - ковалентно замкнута кільцева ДНК

АЛТ - аланінамінотрансфераза

HAV – hepatitis A virus

НВсAg - антиген ядра вірусу гепатиту В

ХВГ-В - хронічний вірусний гепатит В

НВеAg - антиген гепатиту В "е"

МО/л - міжнародні одиниці на літр

НВсAb - антитіла до ядра вірусу гепатиту В

Анти-НВs - антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В

Анти-НВс - антитіла до НВ-core антигену вірусу гепатиту В

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота

НСV - hepatitis C virus

ІФА - імуноферментний аналіз

HBsAg - поверхневий антиген вірусу гепатиту В

РНК - рибунуклеїнова кислота

HDV - hepatitis D virus

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

HEV - hepatitis E virus

ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція

AuAg - Австралійський антиген

ГЦК - гепатоцелюлярна карцинома

HBV – hepatitis B virus

IFN- γ - інтерферон-гама

IgM - імуноглобулін М

Вступ

Актуальність дослідження. Вірусні гепатити є однією з провідних медичних і соціальних проблем глобального масштабу. Для цієї групи захворювань характерний тривалий, прогресуючий перебіг, а в багатьох випадках - прихований розвиток хронічних уражень печінки без вираженої клінічної симптоматики протягом тривалого часу.

На сьогоднішній день відомо сім вірусів, що належать до різних таксономічних груп і є збудниками відповідних вірусних гепатитів (ВГ). До них належать: вірус гепатиту А (HAV), який спричиняє ВГ А; вірус гепатиту В (HBV) - збудник ВГ В; вірус гепатиту С (HCV), що викликає ВГ С; вірус гепатиту D (дельта-вірус, HDV), відповідальний за ВГ D; вірус гепатиту Е (HEV) - збудник ВГ Е; вірус гепатиту F (HFV), що спричиняє ВГ F; та вірус гепатиту G (HGV), який є етіологічним чинником ВГ G, але поки про вірусний гепатит F та вірусний гепатит G мало інформації, оскільки дані нові та знаходяться на стадії вивчення. Особливу небезпеку становлять хронічний вірусний гепатит В та хронічний вірусний гепатит С, які часто перебігають із субклінічними проявами.

Серологічні маркери вірусу гепатиту В (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM та IgG), а також кількісні показники вірусного навантаження, є ключовими індикаторами фази інфекційного процесу, активності реплікації вірусу та імунної відповіді організму. Саме ці показники широко використовуються у клінічній практиці для діагностики, моніторингу ефективності протівірусної терапії та оцінки ризику прогресування захворювання. Проте на сьогодні залишається недостатньо вивченим питання чітких взаємозв'язків між окремими серологічними профілями та ступенем тяжкості клінічного перебігу вірусного гепатиту В.

Сучасні наукові дослідження демонструють, що наявність або відсутність певних серологічних маркерів може асоціюватися з різними варіантами перебігу захворювання, однак отримані результати є неоднорідними та залежать від популяційних особливостей, віку пацієнтів, імунного статусу, генотипу вірусу та супутніх захворювань. В умовах високої поширеності хронічних форм гепатиту В особливої актуальності набуває проблема раннього виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком тяжкого або ускладненого перебігу на основі доступних лабораторних маркерів.

Клінічна картина хронічних вірусних гепатитів нерідко обмежується неспецифічними симптомами, серед яких переважають астеноневротичні розлади, підвищена втомлюваність, періодичний дискомфорт у правому підребер'ї та епігастральній ділянці, а також диспепсичні явища. В анамнезі багатьох пацієнтів відсутні відомості про перенесений гострий гепатит, що значно ускладнює своєчасну діагностику захворювання.

Через мінімальну або відсутню маніфестацію клінічних симптомів хворі часто тривалий час не звертаються по медичну допомогу. Нерідко лише виявлення гепатомегалії та підвищення рівня печінкових трансаміназ стає підставою для проведення поглибленого обстеження з метою діагностики хронічних вірусних гепатитів.

Поширення вірусу гепатиту В відбувається переважно при контакті слизових оболонок або ушкоджених ділянок шкіри неінфікованої особи з кров'ю чи іншими біологічними рідинами інфікованої людини. До потенційно інфекційних рідин належать вагінальні виділення, сперма, слина, піт, сеча та фекалії. Передача інфекції можлива при спільному використанні контамінованих предметів побуту та медичного призначення, зокрема шприців, голок, лез бритв та ін'єкційного обладнання, а також при парентеральному введенні наркотичних речовин.

У більшості пацієнтів (приблизно у 70 %) виявляються фактори ризику інфікування, до яких належать тісний контакт із хворими на вірусний гепатит В, інфікування може відбуватися вертикальним шляхом від матері до дитини під час пологів, унаслідок професійних контактів із біологічними рідинами (нещасні випадки на виробництві), при статевих контактах та під час переливання інфікованої донорської крові або її компонентів. Широкий спектр шляхів передачі зумовлює значну епідеміологічну поширеність вірусного гепатиту В та його високу медико-соціальну значущість.

Наукова значущість дослідження полягає у можливості поглиблення уявлень про патогенез захворювання, уточнення діагностичних і прогностичних критеріїв, а також оптимізації підходів до стратифікації пацієнтів за ризиком несприятливого перебігу. Практична цінність таких досліджень полягає у вдосконаленні алгоритмів раннього виявлення тяжких форм ВГВ, обґрунтуванні своєчасного призначення противірусної терапії та підвищенні ефективності клінічного моніторингу пацієнтів.

Об'єкт дослідження - хворі на гостру та хронічну форми гепатиту, та також вірусоносії - носії HBsAg.

Предмет дослідження - заємозв'язки між тяжкістю перебігу вірусного гепатиту В та показниками серологічних маркерів інфекції у хворих на ВГВ.

Мета дослідження - проаналізувати взаємозв'язки між тяжкістю перебігу та серологічними маркерами вірусного гепатиту В.

Завдання дослідження:

- Дослідити джерела етіології, патогенезу та клінічних форм вірусного гепатиту В;
- Визначити основні серологічні маркери вірусного гепатиту В та їх діагностичне значення;

- Дослідити поєднання серологічних маркерів у пацієнтів з різною тяжкістю перебігу ВГВ;
- Проаналізувати можливості використання серологічних маркерів для прогнозування тяжкості перебігу вірусного гепатиту В.

Розділ 1. Захворюваність на вірусний гепатит В: етіологія, епідеміологія, патогенез та клінічні форми інфекційного захворювання

1.1 Етіологія та епідеміологія вірусного гепатиту В у всьому світі та в Україні

У сучасних умовах глобалізації, інтенсифікації міграційних процесів, розвитку медичних технологій та зростання навантаження на систему охорони здоров'я особливої актуальності набуває проблема вірусних гепатитів як соціально значущих інфекційних захворювань [1].

У 1973 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я було ухвалено рішення щодо роздільної реєстрації вірусних гепатитів, на той час - вірусного гепатиту А та вірусного гепатиту В. У подальшому гепатити невизначеної етіології було об'єднано в групу так званих “ні А, ні В гепатитів”, які згодом були ідентифіковані як вірусні гепатити С та Е. На сучасному етапі розвитку лабораторної діагностики спеціальні методи дозволяють чітко ідентифікувати вірусні гепатити А, В, С, D та Е. Водночас надійні специфічні маркери для діагностики гепатитів F і G наразі відсутні, у зв'язку з чим їх і надалі відносять до групи “ні А, ні В гепатитів” [4].

Незважаючи на істотні відмінності в епідеміології, клінічному перебігу та характері ускладнень вірусних гепатитів різної етіології (таблиця 1.1), існує низка спільних ознак, що дозволяють розглядати їх як єдину нозологічну групу.

По-перше, всі вірусні гепатити є антропонозними інфекціями. По-друге, їх збудниками є віруси, основним органом-мішенню яких виступає печінка. По-третє, провідним механізмом розвитку захворювання є порушення функції печінки внаслідок цитолізу гепатоцитів.

Для типових форм вірусних гепатитів характерний циклічний перебіг, що включає інкубаційний період, переджовтяничну фазу, жовтяничний період (з

етапами наростання, розпалу та згасання жовтяниці), фазу реконвалесценції та період залишкових явищ. Тривалість кожного з цих етапів визначається етіологією захворювання, інфікуючою дозою збудника, шляхом проникнення вірусу в організм, генетичними особливостями та реактивністю пацієнта, наявністю супутньої патології й адекватністю лікувальних заходів [4]. Клінічні прояви більшості вірусних гепатитів мають подібний характер, як і основні ланки їх патогенезу. Зміни ключових біохімічних показників, їх динаміка, а також діагностична й прогностична оцінка є значною мірою однотипними. Закономірним є також залучення до патологічного процесу інших органів і систем, вираженість якого може варіювати. Після перенесеного захворювання формується стійкий типоспецифічний імунітет.

Таблиця 1.1

Таблиця загальних характерних ознак вірусних гепатитів

Особливості	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Механізм передачі	Фекально-оральний	Парантеральний, статевий, вертикальний	Парантеральний	Парантеральний	Фекально-оральний
Фактор передачі	Вода, їжа	Всі біологічні рідини людини	Переважаю кров	Переважаю кров	Вода
Групи ризику	Діти	Медики, реципієнти крові, статеві партнери хв. та нос., наркомани	Хворі відділення гемодіалізу, Наркомани	Хворі ВГ В, носії ВГ В	18-20 літні, люди, з країн Азії та Африки
Розповсюдження	Повсюдне	Повсюдне	Повсюдне	Усюди, в основному Азія	Раніше - Азія, Африка; зараз - у Європі тільки завізні випадки

Період заразності	В останні дні інкубаційног о періоду і початкові дні преджовтуш ного періоду	Завжди, поки є HBsAg та особливо, HBeAg	Завжди, поки є вірусна РНК	Завжди, поки є HbsAg та особливо, HbeAg	В останні дні інкубаційног о періоду і початкові дні преджовтуш ного періоду
Характер перебігу	Циклічний	Багато варіантів	Багато варіантів	Коінфекція суперінфекці я	Циклічний
Ступінь перебігу	Легкий, середньо- важкий	Середньоваж кий , важкий	Легкий	Середньоваж кий , важкий	Легкий, у вагітних жінок важкий
Сезонність	Літо-осінь	Цілий рік	Цілий рік	Цілий рік	Літо-осінь
Носійство	-	+	+	+	-
Хронізація	-	+ (10-30%)	+ (50-70%)	+ (10-30%)	-
Цироз печінки	-	+	+	+	-
Рак печінки	-	+	+	+	-
Хрон. захворюванн я	+	+	+	+	+

Патогенетичні особливості вірусних гепатитів зумовлені насамперед ураженням гепатоцитів - основної клітинної мішені вірусів, при цьому механізми пошкодження мають етіологічні відмінності. Так, при вірусному гепатиті А домінує безпосередня цитопатогенна дія вірусу: його реплікація в клітині призводить до загибелі гепатоцита.

У разі вірусного гепатиту В провідну роль відіграють імунні механізми, зокрема імунний цитоліз за участю Т-лімфоцитів-кіллерів, а згодом - антитілозалежний імунний цитоліз та аутоімунні реакції.

Патогенез вірусного гепатиту С має спільні риси з гепатитом В, однак, на відміну від останнього, вірус гепатиту С здатний чинити і пряму цитопатогенну дію, подібну до такої при гепатиті А. Важливу роль при цьому відіграють аутоімунні процеси, тоді як антитілозалежний імунний цитоліз виражений меншою мірою.

Вірус гепатиту D характеризується переважно прямою цитопатогенною дією на гепатоцити при слабко вираженому імунному запаленні, що пояснює низьку ефективність імуносупресивної терапії. При вірусному гепатиті E, як і при гепатиті A, переважає безпосередній цитопатогенний вплив вірусу на клітину, однак холестатичні зміни та залозиста трансформація гепатоцитів спостерігаються частіше.

Вірусний гепатит B є однією з найпоширеніших інфекцій, що передаються через кров, і становить серйозну загрозу для громадського здоров'я у всьому світі. Захворювання характеризується високим рівнем хронізації, тривалим безсимптомним перебігом та значним ризиком розвитку тяжких ускладнень, зокрема цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [2].

У 2025 році світ відзначав 15-ту річницю Всесвітнього дня боротьби з гепатитом - важливу віху, що супроводжується суттєвими досягненнями у сфері глобальної профілактики та лікування вірусних гепатитів. Водночас, за даними Глобальної доповіді ВООЗ з гепатиту за 2024 рік, рівень смертності від цього захворювання продовжує зростати. Вірусні гепатити посідають друге місце серед інфекційних причин смерті у світі, зумовлюючи близько 1,3 мільйона летальних випадків щорічно, що є співставним із показниками смертності від туберкульозу - провідної інфекційної причини смерті [1]. У доповіді наголошується, що, незважаючи на суттєве вдосконалення діагностичних підходів, розширення терапевтичних можливостей та зниження вартості медичних втручань, рівень охоплення населення тестуванням і лікуванням залишається недостатнім. Разом із тим підкреслюється, що за умови впровадження своєчасних і ефективних заходів мета ВООЗ щодо елімінації вірусного гепатиту до 2030 року залишається досяжною [3].

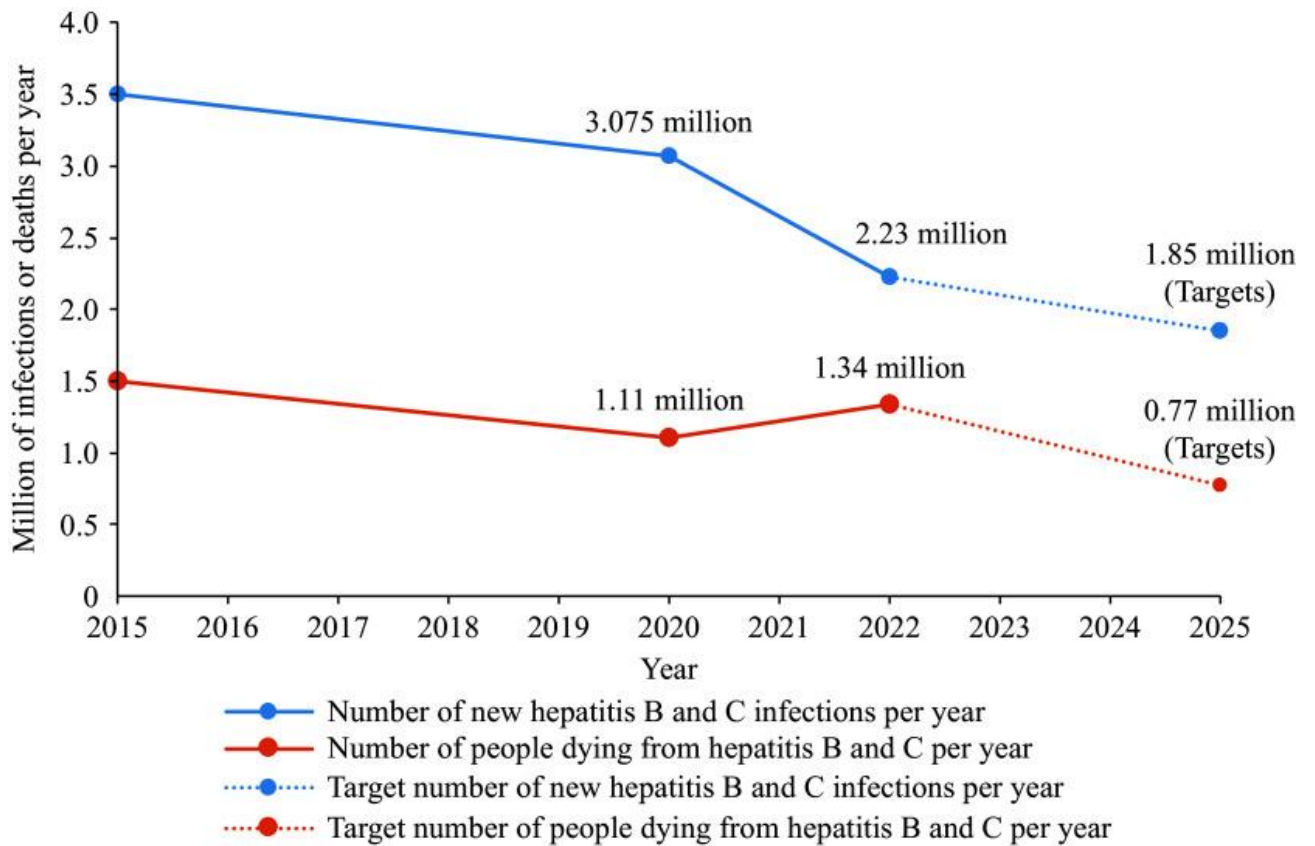
Аналіз даних із 187 країн світу свідчить про зростання прогнозованої кількості смертей від вірусного гепатиту у 2019 році з 1,1 мільйона до 1,3 мільйона у 2022 році. При цьому гепатитом B зумовлені 83% летальних випадків,

а 17% - гепатитом С. Щодобово у світі від ускладнень помирає близько 3500 осіб, пов'язаних з інфікуванням вірусами гепатиту В та С. У 2022 році, згідно з оцінками ВООЗ кількість осіб, інфікованих вірусом гепатиту В, становила приблизно 254 мільйони, тоді як кількість хворих на гепатит С - близько 50 мільйонів. Близько половини припадає на вікову групу 30-54 роки хронічних інфекцій гепатитів В і С, а 12% - на дітей та підлітків віком до 18 років. 58% від загальної кількості інфікованих становлять чоловіки [1].

Попри незначне зниження показників поширеності порівняно з 2023 роком, загальний рівень захворюваності на вірусні гепатити залишається високим. У 2024 році було зареєстровано 2,2 мільйона нових випадків інфікування, тоді як у 2023 році цей показник становив 2,5 мільйона. З них 1,2 мільйона припадало на нові випадки гепатиту В та майже 1 мільйон - на гепатит С (Рис. 1.1). Загалом щодня у світі інфікуються вірусними гепатитами близько 6000 осіб. Такі показники свідчать про значний медико-соціальний тягар захворювання та необхідність постійного вдосконалення профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів [1].

Рис. 1.1

Тенденції захворюваності та смертності від гепатиту В та С, 2015-2025



Україна належить до регіонів із середнім рівнем ендемічності щодо вірусного гепатиту В. За даними офіційної статистики, протягом 2024-2025 років в країні зберігається стабільно високий рівень захворюваності, при цьому переважають хронічні форми інфекції. Зростання кількості зареєстрованих випадків у значній мірі пов'язане з розширенням програм тестування та покращенням виявлення хворих, що, водночас, підкреслює актуальність проблеми прихованого перебігу ВГВ та пізньої діагностики [8].

1.2 Патогенез вірусного гепатиту В (ВГВ)

Вірус гепатиту В (ВГВ) є невеликим ДНК-вмісним вірусом, що належить до родини *Hepadnaviridae*. Його віріон має ліпопротеїнову оболонку, у складі якої міститься поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg), та внутрішній ікосаедричний нуклеокапсид, сформований основним (core) антигеном ВГВ

(HBsAg) і вірусним геномом. Така структурна організація забезпечує стійкість вірусу в зовнішньому середовищі та його високу інфекційність [4, 6].

При проникненні вірусу ВГВ у гепатоцити відбувається синтез поверхневого антигену HBsAg у цитоплазмі, тоді як у ядрі клітини відбувається продукція основного антигену HBcAg та реплікація вірусної ДНК [1]. HBsAg надходить у кров і може досягати високих концентрацій. Тривале виявлення HBsAg у крові понад шість місяців свідчить про розвиток хронічної форми інфекції [1].

Антитіла до HBsAg (HBsAb) з'являються через 3-5 місяців після початку гострої інфекції і відображають сформований імунітет; вони зберігаються в крові близько 10 років [2]. Антитіла до HBcAg (HBcAb) з'являються на початковій фазі захворювання у вигляді двох класів - IgM та IgG. Тривале виявлення HBcAb IgM у крові понад один рік може свідчити про хронізацію процесу та активну реплікацію вірусу. Реплікація вірусу супроводжується появою HBeAg у крові; його виявлення більш ніж через 8 тижнів від початку захворювання відображає хронізацію інфекції та активність вірусного процесу. Формування антитіл до HBeAg (HBeAb) зазвичай відбувається після зникнення HBeAg та може корелювати з появою внесистемних проявів хронічного гепатиту.

HBeAg - це неструктурний білок, який синтезується з прекодової мРНК, обробляється в ендоплазматичному ретикулумі, секретується у позаклітинний простір і циркулює у крові. Хоча HBeAg не є необхідним для реплікації або інфікування вірусу, він відіграє ключову роль у взаємодії вірусу з організмом господаря та у встановленні хронічної HBV-інфекції [28, 29]. Важливість цього білка підкреслюється його консервативністю серед усіх ортогепаднавірусів [30].

З моменту відкриття HBeAg розглядали передусім як допоміжний білок HBV, який у клінічній практиці використовували як маркер активної реплікації вірусу [31]. Подальші дослідження на тваринних моделях та у людей

підтвердили, що HBeAg сприяє персистенції вірусу без розвитку запальних захворювань печінки, особливо при вертикальній передачі від матері до дитини, завдяки здатності сироваткового HBeAg проникати через плаценту [28, 32, 33].

Крім того, HBeAg материнського походження здатний модифікувати функцію макрофагів у нетрансгенного потомства, при цьому для підтримки персистенції вірусу необхідні як материнський HBeAg, так і присутність HBeAg у периферійній крові [36].

Основу патогенезу ВГВ становить недостатня імунна відповідь на активну реплікацію вірусу, що частково пов'язано зі зниженням продукції інтерферону. Це призводить до неефективності цитотоксичних Т-лімфоцитів і прогресуючого руйнування гепатоцитів [3]. Під впливом імунного тиску на вірус можуть виникати мутації його генома, зокрема HBsAg, що дозволяє вірусу уникати імунного нагляду та залишатися в організмі.

У дорослих лише 5-10 % випадків гострого ВГВ переходять у хронічну форму. Пошкодження печінкових клітин відбувається головним чином через цитотоксичну дію Т-лімфоцитів, які розпізнають вірусні антигени на мембранах інфікованих гепатоцитів [1]. Гуморальний імунітет забезпечує захист клітин від вірусу, тоді як клітинний імунітет сприяє елімінації інфікованих гепатоцитів.

При нормальній імунній реакції Т-лімфоцити взаємодіють з вірусними антигенами (HBsAg або HBcAg), що локалізовані у мембрані та ядрі клітини, і продукують чинники, що спричиняють руйнування гепатоциту та вірусу. Надмірна імунна відповідь може призводити до тяжкого гострого ВГВ, тоді як відсутність реакції формує носійство вірусу. При неповній імунній відповіді Т-лімфоцити руйнують інфіковані клітини, але не можуть повністю запобігти зараженню здорових гепатоцитів [3].

Збудник проникає в організм парентерально, із крові у гепатоцити. Взаємодія вірусу з клітиною відбувається у кілька етапів:

1. Вбудування вірусу у ДНК гепатоцита та інтеграція в клітинний геном.
2. Реплікація інтегрованого вірусу, що дозволяє кожному носію потенційно виділяти вірус у біологічні рідини [1].

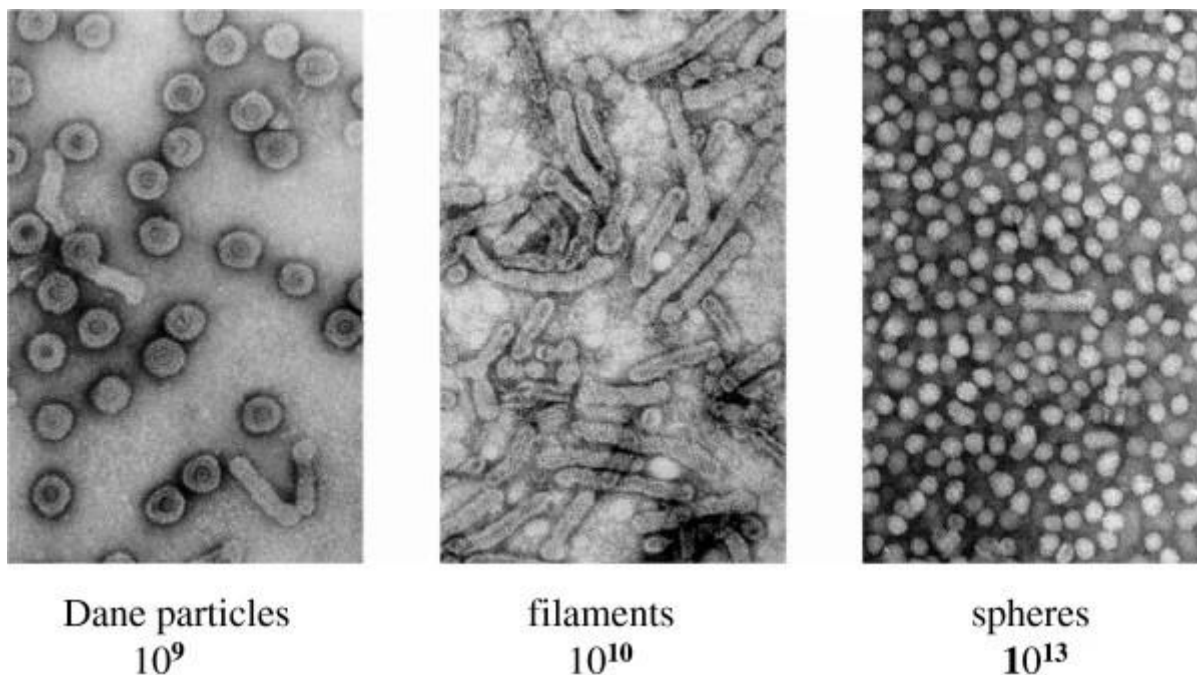
Частинка Дейна

У процесі електронно-мікроскопічного дослідження імунних комплексів AuAg у 1970 році Девідом С. Дейном (Лондон) встановлено, що зазначений антиген локалізується не лише на дрібних плеоморфних частинках, а й на більших вірусоподібних структурах діаметром близько 42 нм, які мали чітко сформоване внутрішнє ядро [14].

У 1971 році британська дослідниця Джун Алмейда змогла експериментально відокремити нуклеокапсид від так званих “частинок Дейна” шляхом обробки м’яким детергентом. Використовуючи метод імуноелектронної мікроскопії, вона продемонструвала наявність у хворих на вірусний гепатит В специфічних антитіл до корового антигену вірусу (анти-НВс), що підтвердило антигенну природу внутрішнього ядра (НВсAg) [15].

Отримані результати стали переконливим доказом того, що частинки Дейна є повноцінними віріонами вірусу гепатиту В. Водночас AuAg було ідентифіковано як поверхневий антиген вірусної оболонки, який згодом отримав назву HBsAg (surface antigen). Інфіковані гепатоцити синтезують надлишкову кількість HBsAg та виділяють його у кров у вигляді сферичних або ниткоподібних неінфекційних субвіріонних частинок діаметром близько 20 нм. Кількість таких структур приблизно у 3000 разів перевищує кількість повноцінних вірусних частинок, що має важливе значення для серологічної діагностики HBV-інфекції (рис. 1.2).

Рис. 1.1 Електронно-мікроскопічне зображення (метод негативного контрастування) та орієнтовна кількість частинок, асоційованих із вірусом гепатиту В, у 1 мл сироватки крові носія HBV з високим рівнем віремії та хронічним перебігом інфекції.



1.3 Характеристика клінічних форм ВГВ

Гостра інфекція вірусу гепатиту В (ВГВ) триває до шести місяців і може протікати як із клінічними проявами, так і безсимптомно. Протягом цього періоду інфікована особа здатна передавати вірус іншим. Лабораторне дослідження крові дозволяє визначити наявність вірусу в організмі або підтвердити його елімінацію. Медичний контроль передбачає регулярне спостереження за станом печінки та динамікою лабораторних показників протягом шести місяців після встановлення діагнозу. У випадку повного одужання через шість місяців після початкової діагностики аналізи крові демонструють відсутність вірусу в кровоносному руслі.

Клінічні прояви гострої інфекції можуть включати зниження апетиту, болі у суглобах та м'язах, субфебрильну температуру та дискомфорт у животі. Симптоми зазвичай з'являються через 60-150 днів після інфікування, у середньому - приблизно через 90 днів (3 місяці). У окремих пацієнтів можливий розвиток більш виражених симптомів, таких як нудота, блювання, жовтяниця (пожовтіння шкіри та склер очей) або метеоризм, що може спричинити необхідність звернення до лікаря [1].

Хронічна інфекція ВГВ діагностується у осіб, у яких вірус залишається позитивним у крові понад шість місяців після першого визначення. Це свідчить про неспроможність імунної системи повністю усунути вірус, який продовжує циркулювати в крові та накопичуватися в печінці.

Ризик переходу інфекції у хронічну форму значною мірою залежить від віку першого інфікування:

- У 90 % новонароджених та немовлят розвивається хронічна форма ВГВ.
- До 50 % дітей віком 1-5 років мають ризик хронізації інфекції.
- Лише у 5-10 % дорослих осіб ВГВ переходить у хронічну форму, тоді як у решти 90 % інфекція закінчується одужанням.

Хронічна інфекція вірусу гепатиту В (ХВГ-В) часто має субклінічний перебіг, проявляючись переважно астеноневротичними розладами, підвищеною втомлюваністю, періодичним дискомфортом у правому підребер'ї та епігастрії, а також функціональними порушеннями травлення [2]. У більшості пацієнтів відсутні відомості про перенесену гостру форму гепатиту, що ускладнює своєчасне розпізнавання захворювання.

Через маловираженість або відсутність клінічних симптомів хворі часто не звертаються за медичною допомогою протягом тривалого часу. Виявлення

хронічного процесу зазвичай базується на об'єктивних ознаках: збільшенні печінки (гепатомегалія) та підвищенні рівня печінкових трансаміназ [2]. Водночас гепатомегалія може бути незначною, а рівень трансаміназ на певних етапах хвороби - у межах норми, що ускладнює діагностику і підкреслює необхідність регулярного лабораторного та інструментального спостереження за пацієнтами з підозрою на ХВГ-В.

Розділ 2. Лабораторно-клінічні підходи до діагностики вірусного гепатиту В

2.1 Роль серологічних маркерів в діагностиці вірусного гепатиту В

Діагностичне обстеження печінки при підозрі на вірусний гепатит В включає комплекс серологічних та молекулярно-біологічних досліджень, що охоплюють якісне і кількісне визначення маркерів вірусу, а також його генотипування. Найпоширенішим методом є імуноферментний аналіз (ІФА) із застосуванням діагностиків третього покоління [6]. Ці методи мають особливе значення для етіологічної діагностики, визначення стадії хвороби, прогнозування перебігу захворювання та оцінки ефективності лікувальних заходів.

Ключовими серологічними маркерами вірусного гепатиту В є (таблиця 1.2):

- HBsAg,
- анти-HBs,
- анти-HBcIgM,
- анти-HBcIgG,
- HBeAg та
- анти-HBe.

Таблиця 1.2

На таблиці представлені Серологічні маркери HBV

Тест	Клінічна інтерпретація
HBsAg (поверхневий антиген гепатиту В)	Ознака інфекції Позитивний на ранній фазі гострої інфекції та персистує при хронічній інфекції Кількісне визначення HBsAg є потенційним альтернативним маркером віремії і його також використовують для

	моніторингу відповіді на протівірусне лікування
Антитіла IgM до гепатиту В (антитіла до основного гепатиту В)	Підклас IgM антитіл до HBc, що спостерігається під час гострої інфекції (використовується для диференціації гострої та хронічної HBV-інфекції). Може стати позитивним під час тяжкого загострення хронічної інфекції.
Анти-HBc (загальний)	Розвивається приблизно через 3 місяці після інфікування (найбільш постійний маркер інфекції). Загальний рівень антитіл до HBc (IgM, IgA та IgG) вказує на вилікування інфекцію.
HBeAg (антиген гепатиту В “e”)	Вірусний білок зазвичай асоціюється з високим вірусним навантаженням та високою інфекційністю.
Anti-HBe (антитіла до гепатиту В “e”)	Антитіла до HBeAg зазвичай вказують на зниження рівня ДНК HBV. Але вони присутні у фазах імунного контролю та імунного виходу.
Anti -HBs (поверхневі антитіла до гепатиту В)	Нейтралізуючі антитіла, що забезпечують захист від інфекції. Одужання після гострої інфекції (з анти-HBc IgG). Імунітет після вакцинації.

Серологічні маркери вірусу гепатиту В з’являються та зникають у чітко визначеній послідовності, що відображає етапність перебігу інфекційного процесу та дозволяє оцінити його динаміку. При гострому вірусному гепатиті В (ГВГ-В) провідним маркером активної інфекції є поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg), наявність якого у сироватці крові свідчить про інфікування організму та активну реплікацію вірусу. У більшості пацієнтів після перенесеної гострої інфекції HBsAg поступово елімінується і стає невизначуваним упродовж 4-6 місяців від початку захворювання.

У частини інфікованих осіб можливе формування стану носійства HBsAg, яке може зберігатися тривалий час - до 10 років і більше, а в окремих випадках протягом усього життя. За даними спостережень, приблизно у 1-2 % носіїв HBsAg щорічно відбувається його спонтанна елімінація, найчастіше у віці до 40 років. Якщо ж HBsAg продовжує визначатися у сироватці крові понад шість місяців, це розцінюється як ознака хронізації вірусного гепатиту В, що потребує регулярного клініко-лабораторного моніторингу та оцінки ризику прогресування хронічного ураження печінки. Після зникнення HBsAg у пацієнтів, які одужують після гострої інфекції, відбувається поява антитіл до поверхневого антигену - анти-HBs. Виявлення анти-HBs є серологічним підтвердженням завершення інфекційного процесу та формування імунологічного захисту. Ці антитіла мають захисний характер і саме їх продукція індукується більшістю сучасних вакцин проти гепатиту В, створених на основі рекомбінантного HBsAg [6]. Таким чином, послідовна зміна серологічних маркерів, зокрема зникнення HBsAg та поява анти-HBs, відображає сприятливий перебіг інфекції та ефективну імунну відповідь організму.

Водночас описані випадки одночасного виявлення HBsAg та анти-HBs, що спостерігається приблизно у 10-25 % HBsAg-позитивних осіб. Таке поєднання маркерів частіше зустрічається у пацієнтів із хронічним гепатитом В та може відображати імунологічну гетерогенність вірусу або особливості імунної відповіді організму [7].

Ядерний антиген вірусу гепатиту В (HBcAg) є внутрішньоклітинним антигеном, який експресується в інфікованих гепатоцитах і не визначається у сироватці крові. Натомість антитіла до нього - анти-HBc - можуть бути виявлені протягом усього перебігу HBV-інфекції. У гострій фазі захворювання антитіла до HBc представлені переважно імуноглобулінами класу М (IgM). IgM анти-HBc є першими антитілами, що з'являються у відповідь на інфекцію, зазвичай через один місяць після появи HBsAg та приблизно за 1-2 тижні до пікового

підвищення рівня амінотрансфераз [5]. У зв'язку з цим виявлення IgM анти-НВс розглядається як надійний серологічний маркер гострої інфекції вірусу гепатиту В.

Антитіла класу IgG до НВс зберігаються протягом усього життя. У пацієнтів, які одужують після гострого гепатиту В, вони визначаються разом з анти-НВс, тоді як у хворих із хронічною інфекцією - у поєднанні з НВsAg.

НВеAg загалом вважається маркером активної реплікації вірусу та його інфекційності й зазвичай асоціюється з наявністю ДНК HBV у сироватці крові [9]. Ризик передачі інфекції є значно вищим у випадках, коли джерело інфекції є НВеAg-позитивним [10, 11]. Під час гострої HBV-інфекції НВеAg з'являється невдовзі після появи НВsAg. У пацієнтів, які одужують, сероконверсія НВеAg у анти-НВе зазвичай передуює зникненню НВsAg та появі анти-НВс [4]. Антитіла до НВе можуть зберігатися протягом багатьох років після перенесеного гострого гепатиту В. У разі хронічної інфекції НВеAg може персистувати роками або навіть десятиліттями. Під час НВеAg-позитивної фази у більшості пацієнтів визначається ДНК HBV та спостерігається активне ураження печінки [12]. Сероконверсія НВеAg у анти-НВе зазвичай супроводжується зникненням вірусної ДНК із сироватки крові та ремісією захворювання. Однак у невеликої частки анти-НВе-позитивних пацієнтів зберігається активний перебіг хвороби та визначається ДНК HBV у крові, що свідчить про можливу персистенцію вірусної реплікації.

Поява мутантних форм HBV, у яких відсутній НВsAg, викликає втрату імунної толерантності організму і стимулює елімінацію HBV за допомогою цитотоксичних Т-лімфоцитів і натуральних кілерів (НК-клітин), які руйнують інфіковані гепатоцити. При гострому перебігу ГВГ-В НВsAg зазвичай виявляють на 3-5-му тижні після інфікування, зазвичай без супутніх серологічних маркерів. У продромальному періоді та на початку жовтяничної фази титр НВsAg поступово зростає і досягає свого максимуму після підвищення рівня печінкових

трансаміназ. Швидке зникнення HBsAg із появою анти-HBs класу IgM може бути несприятливою прогностичною ознакою, що іноді передуює розвитку фульмінантного гепатиту - особливо тяжкої форми гепатиту з масивним некрозом гепатоцитів і розвитком печінкової коми. Фульмінантний гепатит може викликатися виключно HBV, проте серед пацієнтів із HBsAg-позитивним фульмінантним перебігом часто виявляють додаткову інфекцію дельта-вірусом [10]. Поступова елімінація HBsAg із появою анти-HBs є однією з основних серологічних ознак одужання пацієнта, при цьому анти-HBs не виявляються у сироватці відразу після зникнення HBsAg, а з'являються через певний проміжок часу, що залежить від індивідуальної реактивності імунної системи.

Фаза “вікна” характеризується тимчасовою відсутністю як HBsAg, так і анти-HBs у сироватці крові. Тривалість цього періоду може коливатися від 3-4 тижнів до одного року, і в цей час єдиним маркером інфекції залишається анти-HBc [11]. Одночасне визначення HBsAg та анти-HBc у серологічному скринінгу значно підвищує точність діагностики, особливо у фазі “вікна”. Анти-HBcIgM з'являється через 1-2 тижні після первинного виявлення HBsAg і є маркером гострої інфекції, тоді як анти-HBcIgG виникає пізніше та зберігається протягом усього життя у пацієнтів, які перенесли ГВГ-В.

HBeAg визначається лише у присутності HBsAg і є маркером високої реплікації вірусу та інфекційності сироватки крові, а його тривале збереження понад два місяці після початку ГВГ-В свідчить про ймовірну трансформацію гострого процесу у хронічний гепатит В (ХВГ-В) (Таблиця 1.3). Сероконверсія HBeAg у анти-HBe свідчить про перехід до фази реконвалесценції, а відсутність HBeAg у поєднанні з іншими серологічними маркерами вказує на інфікування мутантним штамом вірусу HBV.

Таблиця 1.3

На таблиці 1.3 представлені серологічні маркери при інфікуванні вірусом гепатиту В

Фаза інфекції	Антиген		Антитіла				Коментар
	HBs	HBe	анти- HBc IgM	анти- HBc <i>total</i>	анти- HBe	анти- HBs	
інкубаційний період	+	+	-	-	-	-	
гостра інфекція - ранній період	+	+	+	+	-	-	висока контагіозність
гостра інфекція - пізній період	+	-	+	+	+	-	низька контагіозність
недавнє інфікування HBV	-	-	+	+	+	-	початок одужання в періоді «корівського вікна»
недавнє гостре інфікування HBV	-	-	+	+	+	+	
хронічна інфекція	+	+	-	+	-	-	зазвичай висока віремія (більша заразність), фаза імунотолерантності
хронічна інфекція	+	-	-	+	+	-	стан після сероконверсії в системі антигену е, зазвичай нижча віремія (менша заразність)
стан після інфікування HBV	-	-	-	+	+/-	+	віремія HBV може бути неможливою для визначення або може існувати т. зв. прихована інфекція HBV з присутньою мало інтенсивною реплікацією (як правило, присутні антигени анти-HBe та анти-HBs)
стан після інфікування HBV багато років тому	-	-	-	+	-	-	стан після зникнення антитіл анти-HBe та анти-HBs; виключити

							ПОМИЛКОВО ПОЗИТИВНИЙ РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТУ АНТИ-НВс
стан після трансплантації	-	-	-	-	-	-	+

+ позитивний результат, – негативний результат

Молекулярне визначення ДНК HBV за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або методом молекулярної гібридизації є найбільш достовірним маркером активної реплікації вірусу. Виявлення ДНК HBV у поєднанні з HBeAg підтверджує активне розмноження вірусу та високий ризик передачі інфекції.

Хронічний гепатит В має три фази:

- імунної толерантності (HBsAg+, HBeAg+, ДНК HBV+),
- імунного цитолізу (сероконверсія від HBeAg до анти-HBe із лізисом гепатоцитів) та
- інтеграції (часткова інтеграція ДНК HBV у геном гепатоцита, зниження рівня реплікації вірусу та тривалий синтез HBsAg).

Розрізняють три серологічні варіанти ХВГ-В:

1. ХВГ-В з мінімальною активністю - HBsAg у сироватці крові понад 6 місяців, відсутність HBeAg, наявність анти-HBe, концентрація ДНК HBV $< 10^5$ копій/мл, нормальні рівні АЛТ та АСТ, відсутність гістологічних ознак запалення печінки.

2. HBe-негативний ХВГ-В - HBsAg+, HBeAg відсутній, анти-HBe+, концентрація ДНК HBV $> 10^5$ копій/мл, підвищення АЛТ на 1,5 раза, наявність гістологічних ознак запалення печінки.

3. HBe-позитивний ХВГ-В - HBsAg+, HBeAg+, можливе спонтанне перетворення HBeAg у анти-HBe, концентрація ДНК HBV $> 10^6$ копій/мл,

підвищення АЛТ на 1,5 раза від норми, наявність гістологічних ознак запального процесу.

Серологічний профіль хворого частково визначається типом вірусу - “дикий” або мутантний штам HBV. При інфікуванні “диким” штамом HBsAg може зберігатися у сироватці роками, одночасно виявляються анти-HBcIgM та анти-HBcIgG, а наявність HBeAg та ДНК HBV вказує на активну реплікацію вірусу. При інфікуванні мутантним штамом синтез HBeAg припиняється, і сероконверсія від HBeAg до анти-HBe відбувається раніше, що супроводжується підвищеним ризиком розвитку цирозу печінки. Такий детальний серологічний та молекулярний аналіз дозволяє не лише підтвердити діагноз, а й оцінити прогноз, ризик хронізації хвороби та ефективність терапевтичних заходів.

2.2 Динаміка біохімічних та серологічних показників при HBV-інфекції

Для гострого вірусного гепатиту В характерне значне підвищення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), які зазвичай досягають рівнів 1000-2000 МО/л, а в окремих випадках можуть перевищувати верхню межу норми у 100 разів. Вищі значення ферментів частіше спостерігаються у хворих із жовтяничною формою захворювання, при цьому рівень АЛТ, як правило, перевищує рівень АСТ. Активність гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ) може бути підвищеною, однак зазвичай не перевищує трикратне збільшення відносно верхньої межі норми. Концентрація альбуміну в сироватці крові може бути помірно зниженою, тоді як рівень сироваткового заліза нерідко підвищується як прояв гострофазової реакції.

У преіктеричному періоді типовими гематологічними змінами є лейкопенія, зокрема гранулоцитопенія, у поєднанні з відносним лімфоцитозом та прискоренням швидкості осідання еритроцитів.

Серологічна характеристика гострого гепатиту В включає раннє виявлення HBsAg та HBeAg, після чого з'являються антитіла до корового антигену вірусу гепатиту В класу IgM (анти-HBc IgM). У пацієнтів, які одужують, відбувається сероконверсія з утворенням анти-HBs та анти-HBe, тоді як анти-HBc зберігаються у вигляді IgG. Персистенція HBsAg понад шість місяців є діагностичним критерієм хронічної HBV-інфекції.

Неактивна форма хронічної HBV-інфекції. Термін “здорове носійство” наразі не застосовується, оскільки особи з персистенцією HBsAg мають підвищений ризик розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Для цієї фази характерні нормальні показники АЛТ і АСТ, відсутність HBeAg та низький або невизначний рівень ДНК вірусу гепатиту В (переважно <2000 МО/мл). У сироватці крові виявляються HBsAg, анти-HBc IgG та анти-HBe, що потребує динамічного лабораторного спостереження [9].

Для HBeAg-позитивного перебігу характерне помірне підвищення активності амінотрансфераз (до 5 верхніх меж норми) з переважанням АЛТ над АСТ. У фазі загострення можливі значні порушення синтетичної функції печінки, що проявляються гіпоальбумінемією, гіпербілірубінемією та подовженням протромбінового часу. Визначається високий рівень ДНК HBV, наявні HBsAg та анти-HBc (переважно IgG) [9]. HBeAg-негативний варіант хронічного гепатиту В може супроводжуватися активною реплікацією вірусу, зумовленою мутаціями у прекоровій або коровій промоторній ділянці геному HBV, що асоціюється з більш агресивним перебігом і швидшим прогресуванням захворювання (рис. 1.3).

Рис. 1.3

На рис. 1.3 предсталені клінічний, вірусологічний и серологічний перебіг захворювання

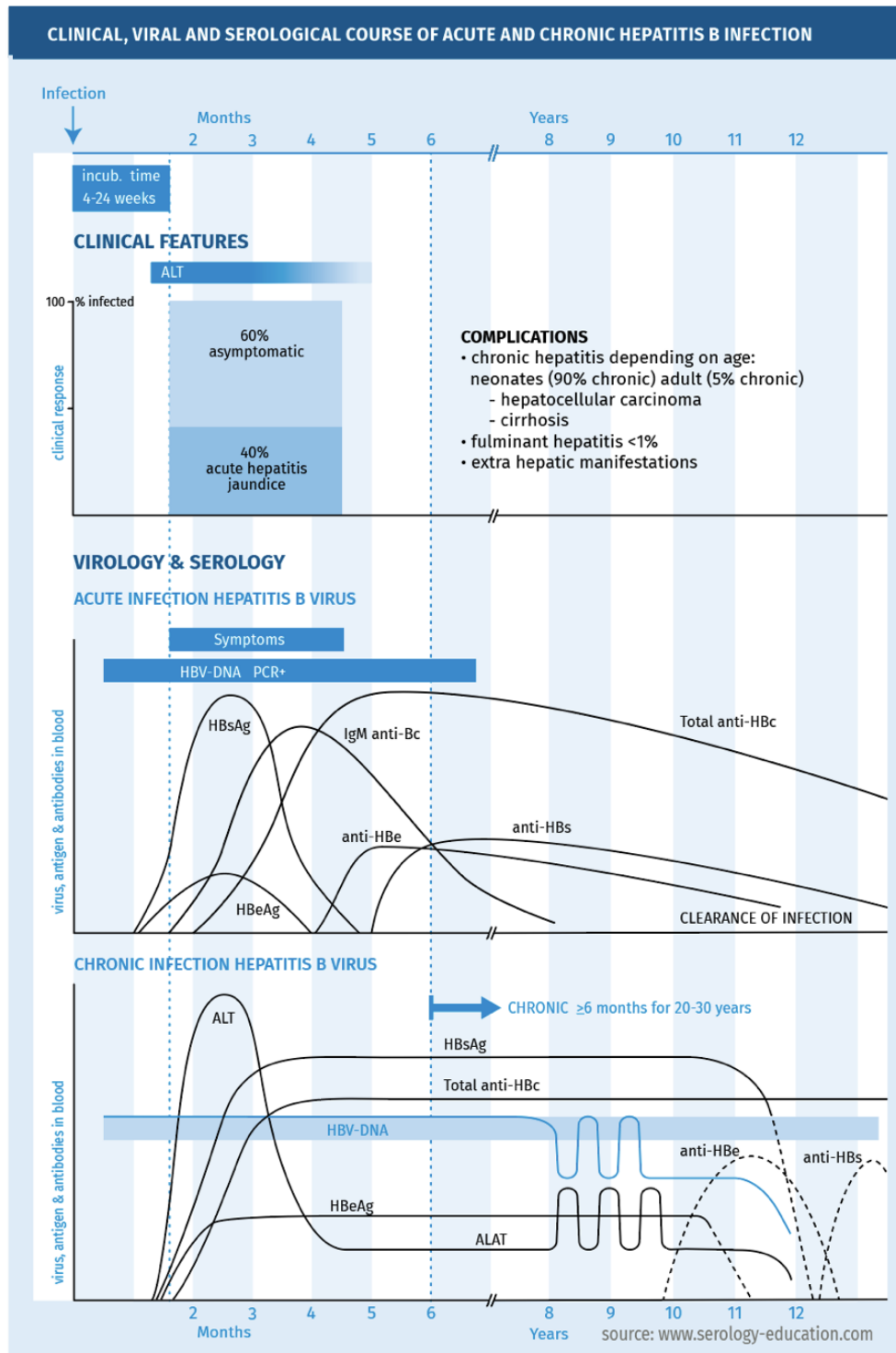


Рис. 1.3 Графік перебігу захворювання

2.3 Діагностичне значення ускладнень вірусного гепатиту В

Інфекція вірусу гепатиту В у дорослого населення переважно має гострий перебіг і в більшості випадків завершується повною елімінацією вірусу завдяки ефективній імунній відповіді організму; лише менш ніж у 5 % інфікованих дорослих формується хронічна форма захворювання. Натомість інфікування у дитячому віці, особливо до п'яти років, характеризується значно вищим ризиком хронізації процесу: за даними епідеміологічних спостережень, до 90 % таких дітей стають носіями пожиттєвої хронічної HBV-інфекції.

Тривалий перебіг хронічної інфекції вірусу гепатиту В асоціюється з високою ймовірністю розвитку тяжких уражень печінки, зокрема фіброзу та цирозу, а також гепатоцелюлярної карциноми, що є однією з провідних причин летальності серед пацієнтів із HBV-інфекцією [4, 8]. За результатами довготривалих клінічних спостережень, протягом 10 років у 20-30 % хворих із хронічним гепатитом В формується цироз печінки. Серед пацієнтів із циротичним ураженням печінки щорічна частота розвитку гепатоцелюлярної карциноми становить 2-4 %, тоді як у хворих без цирозу цей показник коливається в межах 0,5-1 % на рік (табл. 1.4).

Таблиця 1.4

У таблиці 1.4 наведено ризик прогресування захворювання залежно від віку на момент інфікування.

Індикатор	Перинатальний період	Діти	Дорослі
Частка випадків інфекції, які переходять у хронічну форму.	80–90%	30%	<5%
Частка пацієнтів із нелікованим гепатитом В, у яких відбувається прогресування ураження печінки.	20–30%	5–10%	1–2%

Фаза хронічної інфекції HBV із позитивним результатом на HBeAg.	Тривалий	Змінна	Короткий
---	----------	--------	----------

За сучасними епідеміологічними оцінками, у світі нараховується близько 248 мільйонів осіб, які хронічно інфіковані вірусом гепатиту В (ВГВ) [1]. Хронічна інфекція ВГВ асоціюється з розвитком тяжких ускладнень, зокрема цирозу печінки, печінкової декомпенсації та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). При цьому приблизно половина летальних випадків, пов'язаних із раком печінки, може бути зумовлена саме інфекцією ВГВ [2]. Складність хронічної ВГВ-інфекції полягає у визначенні показань до терапії, виборі адекватної стратегії лікування, а також у встановленні оптимального часу її початку та припинення. Ключовою умовою для прийняття клінічних рішень є глибоке розуміння факторів ризику несприятливого перебігу ВГВ/вірусу гепатиту D (ВГД), а також особливостей природного перебігу захворювання.

До основних чинників ризику розвитку цирозу печінки та ГЦК належать високі рівні ДНК ВГВ [3], старший вік, чоловіча стать, обтяжений сімейний анамнез щодо ГЦК, серологічний статус HBeAg, підвищені показники аланінамінотрансферази (АЛТ), високі кількісні рівні поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg), мутації базального корового промотора, а також генотип ВГВ С [4]. Водночас природний перебіг хронічної ВГВ-інфекції характеризується значною варіабельністю та умовно поділяється на три основні фази.

Початкова фаза, що зазвичай формується при вертикальній передачі інфекції, відома як фаза імунотолерантності. Вона характеризується високими рівнями ДНК ВГВ при нормальних значеннях АЛТ і може тривати 20-30 років. Збереження нормальних показників АЛТ, незважаючи на інтенсивну віремію, пояснюється тим, що ВГВ не має прямої цитопатичної дії, а ушкодження

гепатоцитів і контроль вірусної реплікації залежать від імунної відповіді організму [5]. Однак останні дослідження ставлять під сумнів концепцію повної імунотолерантності, оскільки внутрішньоутробний контакт із ВГВ може ініціювати стан так званого тренованого імунітету [6].

З часом імунна відповідь на ВГВ змінюється, і захворювання переходить у імунноактивну фазу, під час якої імунна система намагається контролювати вірусну реплікацію. Ця фаза характеризується підвищенням рівнів АЛТ та зниженням концентрації ДНК ВГВ, а також поступовим зменшенням рівня HBsAg у відповідь на тривалий імунний тиск. Повторні імунітоопосередковані загострення можуть сприяти прогресуванню фіброзу печінки з подальшим розвитком цирозу та ГЦК [7].

У значної частини пацієнтів у фазі імунного кліренсу відбувається сероконверсія анти-HBe, після чого встановлюється стан імунного контролю. Інфекція переходить у фазу неактивного носійства, що характеризується низькими рівнями ДНК ВГВ і мінімальним ризиком прогресування захворювання. Проте реактивація активного гепатиту можлива в будь-який момент [8, 9], найчастіше внаслідок механізмів вірусного ускользання від імунної відповіді. Це призводить до розвитку HBeAg-негативного активного гепатиту, який зазвичай асоціюється з прекоровими або базальними коровими мутаціями, що додатково підвищують ризик прогресування хвороби [10].

За відсутності лікування частота розвитку цирозу печінки у пацієнтів із ВГВ-інфекцією, за даними тайванського дослідження, становить 838,1 випадку на 100 000 людино-років [4]. У хворих із цирозом печінки щорічний ризик розвитку ГЦК оцінюється на рівні 2-3% [11]. Взаємозв'язок між вірусним навантаженням і частотою ускладнень ВГВ-інфекції було продемонстровано в дослідженні REVEAL, яке охоплювало пацієнтів віком понад 30 років, що не перебували у фазі імунотолерантності [3]. Так, рівень ДНК ВГВ понад 2000 МО/мл асоціювався з кумулятивною частотою ГЦК 3,57% протягом 13 років,

тоді як при вірусному навантаженні понад 20 000 МО/мл ризик розвитку ГЦК зростав до 12%. Відповідно, головною метою лікування хронічної ВГВ-інфекції є профілактика цирозу, гепатоцелюлярної карциноми та печінкової декомпенсації шляхом зниження рівня ДНК ВГВ і, як наслідок, зменшення запальної активності в печінці [12].

У пацієнтів із вірусним гепатитом В необхідно враховувати можливість коінфекції з іншими вірусами, зокрема вірусом гепатиту С (ВГС) або вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), що зумовлено спільними шляхами передачі цих інфекцій. Особливе місце серед коінфекцій, притаманних виключно ВГВ-інфекції, займає ко- або суперінфекція вірусом гепатиту D (ВГD). Інфікування ВГD може відбуватися як одночасно з гострою ВГВ-інфекцією у вигляді коінфекції, так і на будь-якому етапі перебігу хронічного гепатиту В у формі суперінфекції.

Вірус гепатиту D є невеликим РНК-вмісним вірусом, реплікація та передача якого залежать від наявності поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg). За сучасними оцінками, у світі нараховується від 15 до 20 мільйонів осіб, які хронічно інфіковані ВГD [12, 14]. Суперінфекція ВГD асоціюється з вираженим загостренням ураження печінки та значно швидшим прогресуванням захворювання до цирозу печінки й печінкової декомпенсації порівняно з моноінфекцією ВГВ [14, 15]. Варто підкреслити, що у більшості пацієнтів інфекція ВГD супроводжується пригніченням реплікації ВГВ, а довгостроковий клінічний прогноз при цьому не залежить від HBeAg-статусу хворого [15].

Як моноінфекція вірусу гепатиту В, так і коінфекція ВГВ/ВГD можуть призводити до розвитку цирозу печінки та печінкової декомпенсації. У даному огляді узагальнено сучасні уявлення щодо підходів до лікування ВГВ-інфекції та коінфекції ВГВ/ВГD у пацієнтів із прогресуючим ураженням печінки.

Розділ 3. Кореляція серологічних маркерів вірусного гепатиту В між тяжкістю захворювання

3.1 Організація когортного дослідження

У сучасній науковій літературі накопичено значну кількість досліджень, присвячених вивченню взаємозв'язку між реплікацією вірусу гепатиту В та ураженням печінки. Особливу увагу привертають когортні дослідження, проведені в Китаї (провінція Юньнань), які дозволяють оцінити особливості перебігу інфекції у пацієнтів із різним HBsAg-статусом.

У дослідженні були залучені особи, які звернулися до закладів охорони здоров'я з метою підтвердження серопозитивності за поверхневим антигеном вірусу гепатиту В (HBsAg). Спеціальні критерії включення або виключення учасників у дослідження не встановлювалися, що дало змогу охопити широку та репрезентативну вибірку осіб із підозрою на HBV-інфекцію. Загальна кількість обстежених упродовж періоду спостереження становила 2669 осіб.

Після отримання письмової інформованої згоди всі учасники пройшли детальне анкетування. Отримана інформація систематизувалася та вносилася до стандартизованої анкети. Анкетні дані включали соціально-демографічні характеристики (вік, стать, сімейний стан, місце проживання, етнічну належність, розмір домогосподарства, рівень освіти та рівень доходів), а також відомості щодо можливих факторів ризику інфікування вірусом гепатиту В. Зокрема, аналізувалися дані про перенесені переливання крові та її компонентів, попередні госпіталізації, хірургічні втручання, стоматологічні процедури, застосування традиційного баночного масажу, наявність татуювань, а також причини звернення пацієнтів для проведення лабораторного обстеження на HBsAg.

Визначення поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) здійснювали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційних тест-

систем виробництва компанії DSI srl (Італія). Усі зразки сироватки крові з реактивним результатом на HBsAg підлягали подальшому поглибленому серологічному обстеженню з метою виявлення інших маркерів інфекції HBV [15]. Для цього застосовували сертифіковані комерційні набори ELISA відповідно до інструкцій виробників, зокрема для визначення HBeAg, анти-HBe, загальних антитіл до корового антигену HBV (анти-HBc) (Dia.pro, Італія), а також IgM-анти-HBc (General Biological Corp., Тайвань). Дослідження було схвалене та перебувало під контролем наукової ради ACECR з дотриманням етичних та методологічних вимог (протокол ACECR 93.48.1707).

Кількісне визначення HBsAg проводили після нічного голодування. У кожного учасника в ранкові години здійснювали забір 5 мл периферичної венозної крові, з якої шляхом центрифугування отримували сироватку для подальшого аналізу. Кількісне визначення концентрації HBsAg у сироватці крові пацієнтів здійснювали методом імуноферментного аналізу з часовим розділенням, що дозволяє оцінювати рівень HBsAg на різних стадіях перебігу HBV-інфекції, включно з фазами імунної толерантності, імунного кліренсу, неактивного носійства та HBeAg-негативного активного гепатиту. Діапазон виявлення методу становив від 0,05 до 52 000 МО/мл (нижня межа чутливості - 0,05 МО/мл, верхня межа - 52 000 МО/мл). Усі аналітичні процедури виконувалися у суворій відповідності до інструкцій виробника тест-системи (EY-elisa1954; Shanghai Yiranzhi Biotech, Шанхай, Китай).

Діагностичні критерії для класифікації фаз хронічної HBV-інфекції були визначені на основі поєднання серологічних, вірусологічних та біохімічних показників [16]. Зокрема, фазу імунної толерантності (ІТ) діагностували за наявності HBsAg- та HBeAg-позитивного статусу, рівня ДНК HBV $\geq 10^7$ копій/мл за умови нормальних показників аланінамінотрансферази (АЛТ). Фаза імунного кліренсу (ІК) характеризувалася позитивними результатами на HBsAg та HBeAg, рівнем ДНК HBV $\geq 10^4$ копій/мл у поєднанні зі стійким або

коливальним підвищенням активності АЛТ. Фаза низької реплікативної активності (LR) визначалася у HBeAg-негативних пацієнтів з наявністю антитіл до HBeAg, рівнем ДНК HBV $< 10^3$ копій/мл та нормальними показниками АЛТ. Фаза HBeAg-негативного активного гепатиту (ENH) характеризувалася відсутністю HBeAg при наявності анти-HBe, рівнем ДНК HBV $\geq 10^3$ копій/мл та стійким або інтермітуючим підвищенням активності АЛТ.

Визначення ДНК вірусу гепатиту В.

Кількісне визначення концентрації ДНК вірусу гепатиту В (ВГВ) у сироватці крові осіб групи спостереження здійснювали методом флуоресцентної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (real-time PCR). Застосований метод забезпечував високочутливе та специфічне виявлення вірусного навантаження у широкому лінійному діапазоні, що становив від 20 МО/мл до $1,0 \times 10^8$ МО/мл. Усі етапи проведення молекулярно-біологічного дослідження виконувалися у строгій відповідності до інструкцій виробника комерційного набору для визначення ДНК ВГВ (код 1534248607; Shanghai Jianglai Biotech, Шанхай, Китай).

Оцінка функціонального стану печінки.

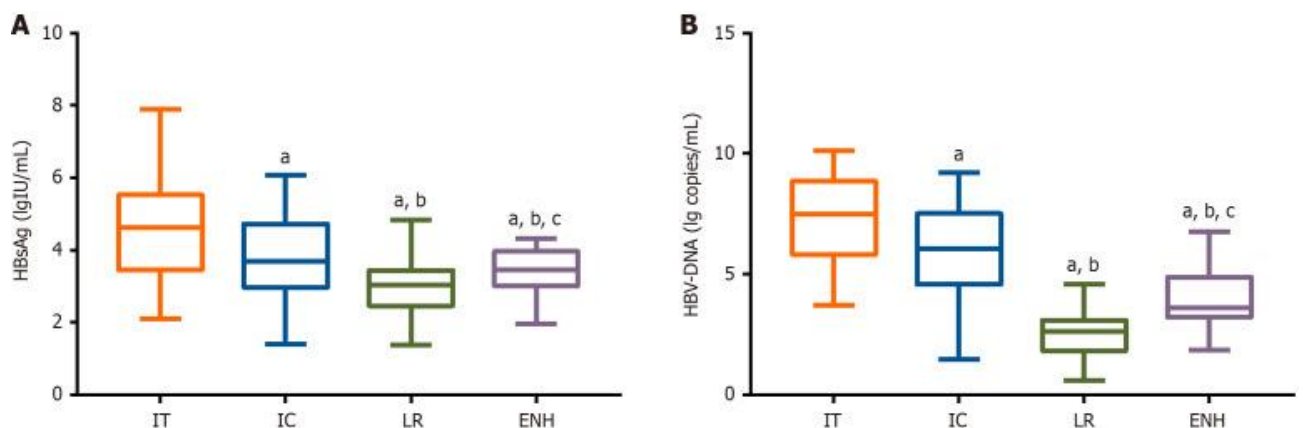
Показники функціонального стану печінки оцінювали в обох досліджуваних групах із використанням повністю автоматизованого біохімічного аналізатора. Визначення рівня загального білірубину (ЗБ; референтні значення: 5,12-22,24 мкмоль/л) здійснювали за методом дихлорбензолдіазонієвої солі. Активність аспартатамінотрансферази (АСТ; референтний інтервал: 10-42 МО/л) та аланінамінотрансферази (АЛТ; референтний інтервал: 26-40 МО/л) визначали з використанням імуноферментного аналізу відповідно до стандартних лабораторних протоколів.

3.2 Взаємозв'язок серологічних маркерів HBV-інфекції з вірусним навантаженням та функціональним станом печінки

За результатами статистичного аналізу встановлено достовірне зниження концентрації поверхневого антигену HBsAg та вірусного навантаження ДНК вірусу гепатиту В у фазах імунного кліренсу (IC) та латентної реактивації (LR) порівняно з фазою імунної толерантності (IT) ($P < 0,05$). Водночас у фазі негативного за HBeAg хронічного гепатиту (ENH) відзначалося статистично значуще підвищення обох показників ($P < 0,05$); однак їхні значення залишалися істотно нижчими, ніж у фазах IT та IC ($P < 0,05$). Деталізовані результати аналізу наведені на рисунку 1.4.

Рис. 1.4

Зміни рівня поверхневого антигену вірусу гепатиту В та концентрації ДНК вірусу гепатиту В у сироватці крові на різних стадіях захворювання в когорті спостереження.



А: Динаміка концентрації поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) у сироватці крові залежно від стадії інфекційного процесу;

В: Варіації вірусного навантаження ДНК вірусу гепатиту В (HBV) у сироватці крові на різних етапах перебігу захворювання.

ЕНН - HBeAg-негативний хронічний гепатит В;

ІС - фаза імунного кліренсу;

ІТ - фаза імунної толерантності;

LR - фаза низької реплікативної активності.

а - $P < 0,05$ порівняно з фазою імунної толерантності;

б - $P < 0,05$ порівняно з фазою імунного кліренсу;

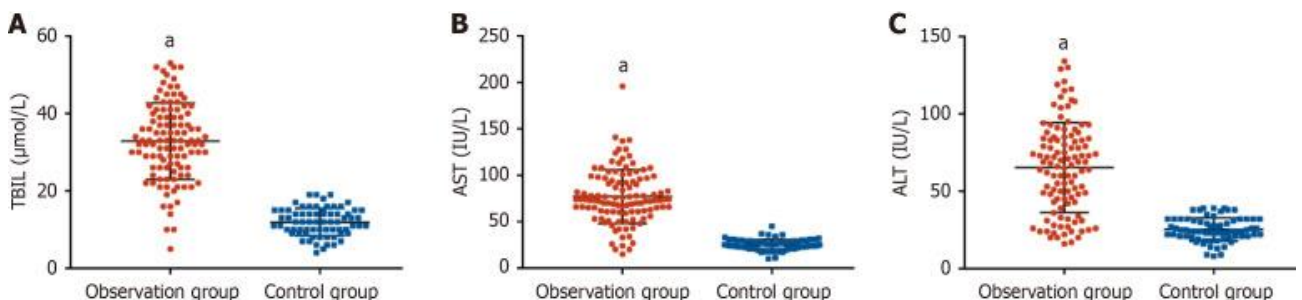
с - $P < 0,05$ порівняно з фазою низької реплікативної активності.

Порівняльний аналіз показників функціонального стану печінки.

У групі спостереження було зафіксовано значно вищі рівні загального білірубіну (TBIL), аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові порівняно зі здоровими особами контрольної групи ($P < 0,001$). Отримані дані свідчать про виражене порушення функціонального стану печінки у пацієнтів з HBV-інфекцією. Відповідні результати представлені на рисунку 1.5.

Рис. 1.5

На рис.1.5 представлені профілі біомаркерів функціонального стану печінки.



- А: Рівень загального білірубіну (TBIL);
 В: Активність аспартатамінотрансферази (AST);
 С: Концентрація аланінамінотрансферази (ALT).

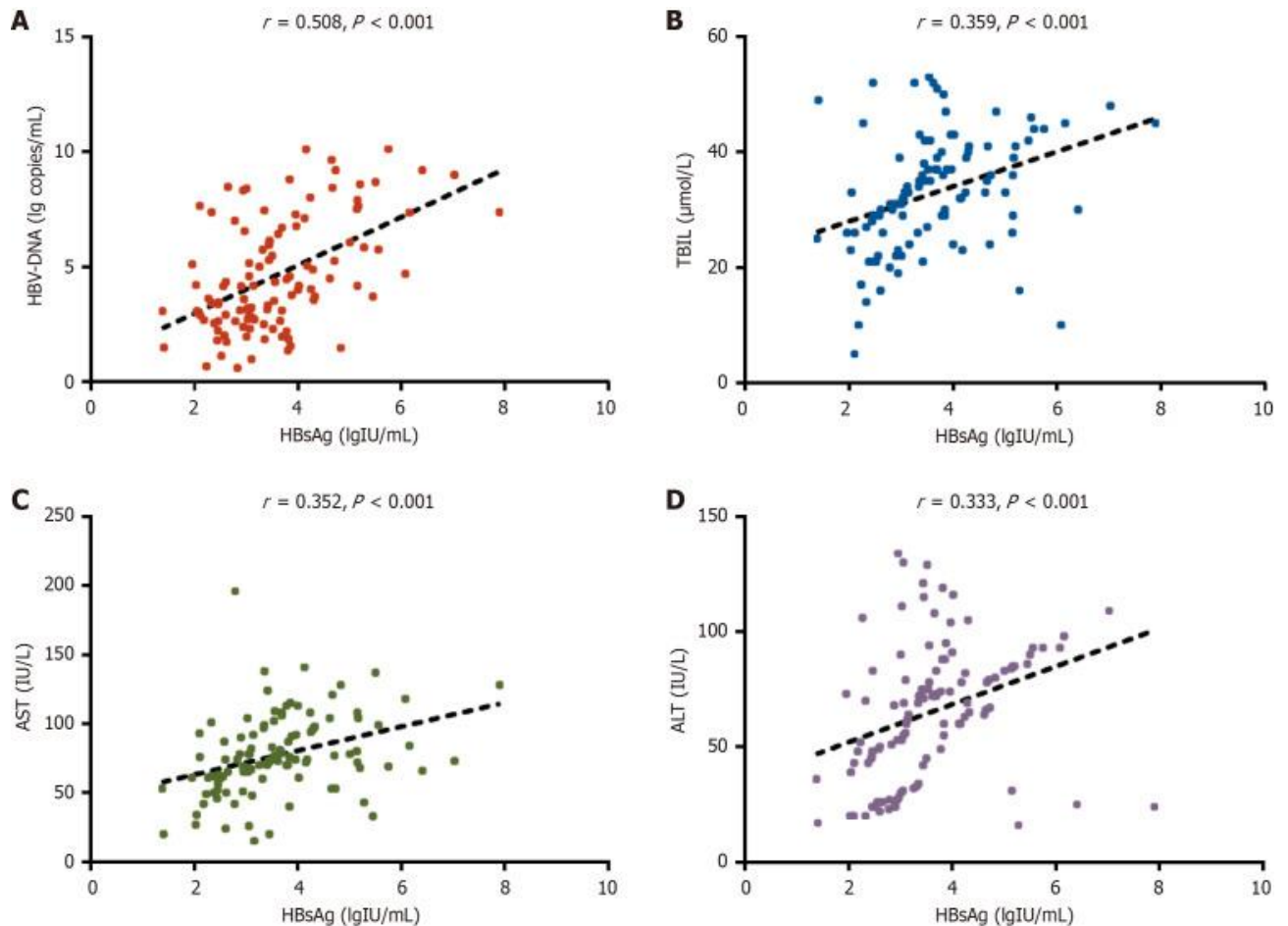
а - $P < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

Кореляційні взаємозв'язки між HBsAg, ДНК вірусу гепатиту В та біохімічними показниками.

Проведений кореляційний аналіз за методом Пірсона виявив наявність сильної позитивної кореляції між рівнями HBsAg у сироватці крові та концентрацією ДНК вірусу гепатиту В, загальним білірубіном, активністю АСТ та АЛТ ($P < 0,001$). Виявлені статистично значущі взаємозв'язки підтверджують асоціацію між серологічними маркерами HBV-інфекції та ступенем ураження печінки. Графічне відображення результатів наведено на рисунку 1.6.

Рис. 1.6

Взаємозв'язок поверхневого антигена вірусу гепатиту В із вірусним навантаженням (ДНК вірусу гепатиту В) та показниками функціонального стану печінки (загальний білірубін, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза).



На графіках представлені:

- A: Кореляція між рівнем поверхневого антигена вірусу гепатиту В (HBsAg) та вірусним навантаженням ДНК вірусу гепатиту В (HBV) ($r = 0,508$; $P < 0,001$);
- B: Залежність між концентрацією HBsAg та рівнем загального білірубіну (TBIL) ($r = 0,359$; $P < 0,001$);
- C: Кореляційний зв'язок між HBsAg та активністю аспартатамінотрансферази (AST) ($r = 0,352$; $P < 0,001$);
- D: Кореляція між HBsAg та рівнем аланінамінотрансферази (ALT) ($r = 0,333$; $P < 0,001$).

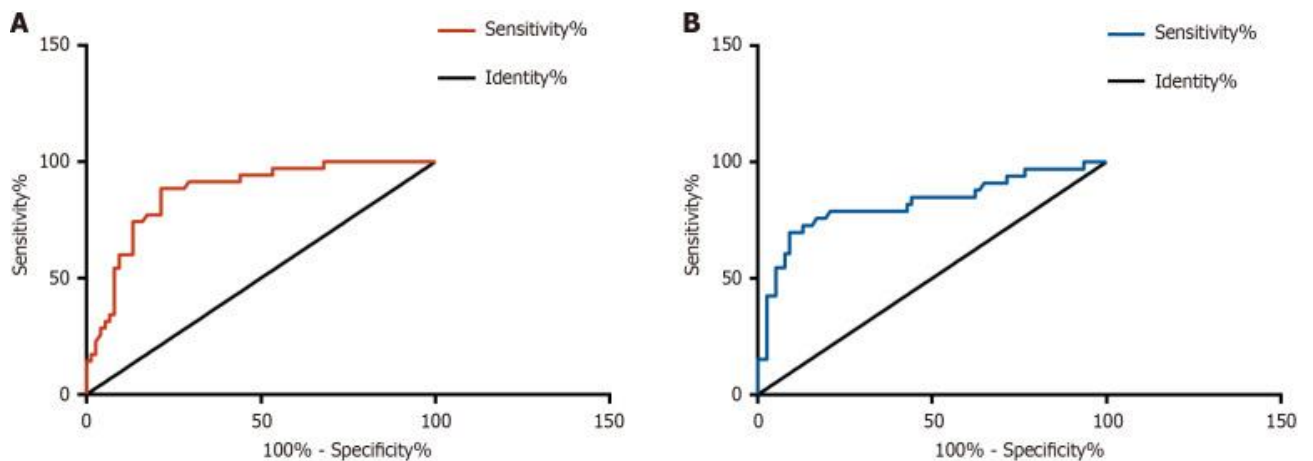
Оцінювання взаємозв'язків здійснювали з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона.

Оптимальні порогові значення HBsAg для прогнозування високого вірусного навантаження та значного ураження печінки.

Аналіз кривих робочих характеристик приймача (ROC-аналіз) показав, що рівень HBsAg $> 4,09 \lg \text{ МО/мл}$ є оптимальним пороговим значенням для прогнозування високого вірусного навантаження. При цьому площа під кривою (AUC) становила 0,868 (95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,798-0,937), чутливість методу - 88,57%, специфічність - 78,67%. Для прогнозування значного ураження печінки оптимальним пороговим значенням HBsAg визначено рівень $> 4,07 \lg \text{ МО/мл}$, що відповідало AUC 0,821 (95% ДІ: 0,724-0,917), чутливості 69,70% та специфічності 90,91%. Вказані прогностичні значення та показники діагностичної ефективності наведені на рисунку 1.7 та у таблиці 1.5.

Рис 1.7

Оптимальні порогові значення поверхневого антигена вірусу гепатиту В для прогнозування високого вірусного навантаження та значного ураження печінки.



A: Аналіз робочих характеристик приймача (ROC-аналіз) поверхневого антигена вірусу гепатиту В (HBsAg) для прогнозування високого вірусного навантаження (ДНК вірусу гепатиту В $\geq 10^5 \text{ МО/мл}$);
 B: ROC-аналіз HBsAg для визначення значного ураження печінки (аланінамінотрансфераза $\geq 2 \times$ верхня межа норми).

Таблиця 1.5

Діагностична ефективність порогових значень поверхневого антигену вірусу гепатиту В для прогнозування високого вірусного навантаження та вираженого ураження печінки.

Показники	Відрізати	АУК	95% довірчий інтервал	Специфіка (%)	Чутливість (%)	Значення Р
Високе вірусне навантаження	> 4.09	0,868	0,798-0,937	78.67	88.57	< 0,001
Значне пошкодження печінки	> 4.07	0,821	0,724-0,917	90.91	69.70	< 0,001

AUC: площа під кривою; CI: довірчий інтервал.

Отримані кореляційні та прогностичні закономірності можуть бути пояснені особливостями серологічного профілю HBV-інфекції та імунної відповіді організму. Виявлення антитіл IgM до корового антигену HBc (IgM anti-HBc) зазвичай розглядають як ознаку гострої інфекції вірусу гепатиту В (HBV). Антитіла IgG до HBc зберігаються протягом усього перебігу захворювання. У пацієнтів, які одужали після гострого гепатиту В, антитіла до HBsAg (anti-HBs) зазвичай з'являються в асоціації з HBsAg. У осіб, у яких інфекція прогресує до хронічної форми, ці антитіла можуть не формуватися або їх формування спостерігається із затримкою.

HBeAg у цілому є надійним маркером реплікації HBV та інфекційності, і його наявність зазвичай корелює з виявленням ДНК вірусу в крові. Показники передачі інфекції HBV значно вищі, коли джерелом інфекції є HBeAg-позитивний пацієнт. Під час гострої інфекції HBeAg з'являється незабаром після появи HBsAg. У пацієнтів, які одужують, сероконверсія HBeAg в anti-HBe передуює сероконверсії HBsAg в anti-HBs. Анти-HBe може зберігатися протягом багатьох років після перенесеного гострого гепатиту В. У пацієнтів із хронічною

HBV-інфекцією HBeAg може залишатися позитивним протягом багатьох років чи навіть десятиліть. Протягом HBeAg-позитивної фази більшість пацієнтів мають виявлювану ДНК HBV та активне ураження печінки. Сероконверсія від HBeAg до anti-HBe зазвичай асоціюється з втратою виявлюваної ДНК HBV у сироватці та ремісією печінкової хвороби. Проте невелика частина пацієнтів з anti-HBe-позитивним статусом продовжує мати активне ураження печінки та виявлювану ДНК HBV у сироватці [16].

3.3 HBsAg як ранній серологічний маркер інфекції вірусу гепатиту В

Виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) у крові після недавнього контакту з вірусом вважається остаточним критерієм діагностики гострої інфекції HBV, тому його визначення є обов'язковим етапом обстеження пацієнтів із підозрою на нещодавнє зараження. Після недавнього інфікування HBsAg зазвичай з'являється на ранніх стадіях інкубаційного періоду, який коливається від 28 до 180 днів (у середньому 59 днів), ще до появи біохімічних ознак дисфункції печінки або клінічних симптомів. HBsAg залишається визначуваним у сироватці крові приблизно до двох місяців після початку клінічних проявів, але іноді його наявність може тривати понад 3-6 місяців, після чого відбувається елімінація та виявлення антитіл до HBsAg у "віконний" період. Таким чином, HBsAg найчастіше виявляється вже на доклінічній стадії інфекції та протягом усієї гострої фази, як симптоматичної, так і безсимптомної, проте можливі випадки, коли HBsAg не виявляється рано або не залишається визначуваним протягом очікуваного часу, що ускладнює діагностику недавньої інфекції.

Відсутність виявлення HBsAg може бути пов'язана з низькою аналітичною чутливістю використовуваного тесту. Раніші дослідження показали, що чутливість стандартних методів визначення HBsAg у кровообігу інфікованих

пацієнтів варіює від $<0,05$ до 4 МО/мл або більше, включно з експрес-тестами, імуноферментними аналізами та хемілюмінесцентними методами. Різниця в чутливості між найчутливішими та найменш чутливими тестами перевищує 300 разів і визначає термін сероконверсії HBsAg, який може коливатися від 3,5 до 20 днів і більше залежно від тест-системи. Менш чутливі методи виявляють HBsAg пізніше, що затримує діагностику, а стандарти калібрування більшості тест-наборів базуються на генотипі A і підтипі ad, що впливає на чутливість у регіонах із іншими генотипами HBV. Експрес-тести, попри свої переваги, демонструють нижчу чутливість у ранньому виявленні HBsAg і можуть затримувати діагностику на 14,8-20,1 дня порівняно з більш чутливими методами.

Для подолання обмежень стандартних комерційних тестів розроблено надчутливі методи, здатні виявляти HBsAg у концентрації 0,5 мМО/мл, що скорочує період ранньої сероконверсії та ефективно визначає різні генотипи HBV. Таке підвищення чутливості досягається за рахунок комбінованого використання моноклональних і поліклональних антитіл у складних системах детекції, демонструючи чутливість, порівнянну з молекулярними тестами, без втрати специфічності. Незважаючи на наявність високочутливих тестів, молекулярні методи залишаються “золотим стандартом” ранньої діагностики, дозволяючи виявляти інфекцію вже через 20-30 днів після зараження, іноді ще раніше, у фазі колювань ДНК HBV до логарифмічної реплікації.

Ще однією причиною негативного результату HBsAg є наявність мутантних форм HBV/HBsAg, які змінюють антигенну конформацію та перешкоджають розпізнаванню антитілами, що використовуються в тестах, що може призводити до хибнонегативних результатів як при гострій, так і при хронічній інфекції. Мутації часто виникають у S-білку, перекриваючи ген полімерази Р, що може знижувати рівень HBsAg у крові та уповільнювати його виявлення. Ризик інфекції HBV, пов'язаної з такими мутантами, існує, особливо у випадках гострої інфекції.

Відсутність HBsAg також може бути зумовлена його передчасним виведенням з організму. Це явище пов'язане із пригніченням реплікації HBV, що регулюється інтенсивністю імунної відповіді хазяїна, включно з активацією CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітин та секрецією противірусних цитокінів, зокрема IFN- γ . Інтенсивний природжений і адаптивний імунний відповідь забезпечує раннє пригнічення реплікації вірусу і сероконверсію HBsAg. У більшості дорослих ($\approx 90\%$) гостра інфекція HBV закінчується одужанням, а в $\sim 20\%$ випадків HBsAg зникає значно швидше, що підкреслює можливість відсутності HBsAg у сироватці при гострій інфекції, особливо на пізній стадії. В усіх цих випадках діагноз гострої HBV-інфекції встановлюють за наявністю IgM-антитіл до HBc і визначенням ДНК HBV.

Отже, HBsAg залишається першим серологічним маркером, що визначає транскрипційну активність HBV, і його дослідження необхідне як при гострій, так і при хронічній інфекції, особливо в контексті скринінгу донорів крові після недавнього контакту з вірусом гепатиту В.

3.4 Діагностичне значення антитіл anti-HBc IgM при HBV-інфекції

Виявлення антитіл ANTI-HBc IgM у крові після недавнього контакту з вірусом гепатиту В (HBV) є ключовим маркером гострої інфекції. Ці антитіла починають з'являтися приблизно через 6 тижнів після зараження, навіть під час інкубаційного періоду, і близько через місяць після появи HBsAg. При клінічних проявах захворювання антитіла IgM зазвичай присутні та залишаються визначеними протягом 2-6 місяців, хоча в окремих випадках вони можуть зберігатися в кровообігу понад 2 роки. Після цього часу антитіла IgM зникають, залишаючи лише антитіла IgG.

Антитіла IgM до HBc можна виявити практично у всіх випадках гострої інфекції HBV за умови своєчасного забору зразків. У деяких випадках вони можуть бути єдиним серологічним маркером в кровообігу, достатнім для

остаточної діагностики гострої інфекції. Завдяки ранньому появленню антитіла IgM до HBc вважаються класичними маркерами гострої інфекції і досліджуються разом з HBsAg у пацієнтів із підозрою на недавнє зараження HBV.

Проте виявлення IgM до HBc саме по собі може бути недостатнім для діагностики, оскільки ці антитіла також можуть з'являтися при гострій реактивації раніше існуючої хронічної інфекції. Це пов'язано з особливостями імунного відповіді: білок нуклеокапсиду HBsAg індукує вироблення антитіл через пряме взаємодіє з В-клітинами без участі CD4⁺ Т-клітин (Т-незалежний механізм), що переважно стимулює утворення IgM. Через Т-залежний шлях утворюються антитіла IgG та IgM. Під час загострень хронічного гепатиту, коли відбувається лізис гепатоцитів, високі концентрації HBsAg також активують В-клітини, що призводить до появи антитіл IgM, подібно до гострої інфекції. Тому наявність IgM у крові може викликати труднощі в клінічній інтерпретації, особливо при відсутності епідеміологічної та клінічної інформації про пацієнта.

Позитивний результат на антитіла IgM до HBc може свідчити як про гостру інфекцію HBV, так і про реактивацію хронічної інфекції. Реактивація хронічної HBV-інфекції проявляється клінічно як гострий гепатит із маркерами гострої фази та біохімічними ознаками дисфункції печінки, що відбувається після тривалого періоду вірусної неактивності. Механізм реактивації пов'язаний із персистенцією геному HBV у вигляді ковалентно замкнутої циркулярної ДНК (cccDNA) у ядрі гепатоцитів, що забезпечує латентну інфекцію навіть у осіб, які, здавалося б, одужали. Навіть незначна кількість cccDNA може призвести до відновлення реплікації вірусу при сприятливих імунологічних умовах.

Виявлення антитіл anti-HBc IgM при гострій HBV-інфекції після недавнього інфікування. Антитіла класу IgM до ядерного антигену вірусу гепатиту В (anti-HBc IgM) є важливим серологічним маркером гострої інфекції HBV після нещодавнього контакту з вірусом. Їх поява у кровотоці зазвичай відбувається приблизно через шість тижнів після інфікування, іноді ще в межах інкубаційного

періоду, а також орієнтовно через один місяць після появи поверхневого антигену HBsAg. У більшості випадків за наявності клінічних проявів гострого гепатиту ці антитіла вже виявляються у сироватці крові. Як правило, anti-HBc IgM зберігаються протягом 2–6 місяців, хоча в окремих випадках описано їх циркуляцію протягом понад двох років після первинного інфікування [16]. Надалі вони зникають, а в серологічному профілі залишаються лише антитіла класу IgG до HBc.

Практично у всіх випадках гострої HBV-інфекції після недавнього зараження anti-HBc IgM можуть бути виявлені за умови своєчасного забору біологічного матеріалу. У певних клінічних ситуаціях ці антитіла можуть бути єдиним серологічним маркером, присутнім у крові, і їх виявлення є достатнім для підтвердження діагнозу гострої інфекції. Саме завдяки ранній появі anti-HBc IgM вважаються класичним маркером гострої фази HBV-інфекції та входять до стандартного переліку лабораторних досліджень при підозрі на недавній контакт із вірусом поряд із визначенням HBsAg.

Водночас клінічне значення виявлення anti-HBc IgM не є однозначним. Парадоксально, але наявність цих антитіл сама по собі може бути недостатньою для диференціації гострої первинної інфекції, оскільки вони також можуть з'являтися при гострій реактивації раніше існуючої хронічної HBV-інфекції [6]. Це зумовлено особливостями імунної відповіді на нуклеокапсидний антиген HBcAg. Даний антиген здатний стимулювати продукцію антитіл шляхом прямої взаємодії з В-лімфоцитами без участі CD4⁺ Т-хелперних клітин. Такий Т-незалежний механізм переважно індукує синтез антитіл класу IgM, тоді як Т-залежна активація В-клітин сприяє формуванню антитіл класу IgG, хоча IgM також можуть продукуватися [16].

Завдяки цій імунологічній особливості HBcAg відіграє ключову роль у формуванні гуморальної відповіді в гострій фазі інфекції. Однак під час загострень хронічного захворювання печінки, які клінічно проявляються як

епізоди гострого гепатиту на тлі хронічної HBV-інфекції, відбувається інтенсивне запалення та лізис гепатоцитів. Це супроводжується вивільненням значних кількостей нуклеокапсидного антигену в кровотік, що знову ж таки призводить до прямої активації В-клітин і синтезу anti-HBc IgM за механізмом, подібним до такого при первинній гострій інфекції. Таким чином, anti-HBc IgM можуть бути маркером не лише первинного зараження, а й гострої фази хронічної інфекції (рис. 1.8).

Рис. 1.8

Рис. 1.8. Схематичне зображення механізму реактивації вірусу гепатиту В з подальшою індукцією синтезу антитіл класу IgM.

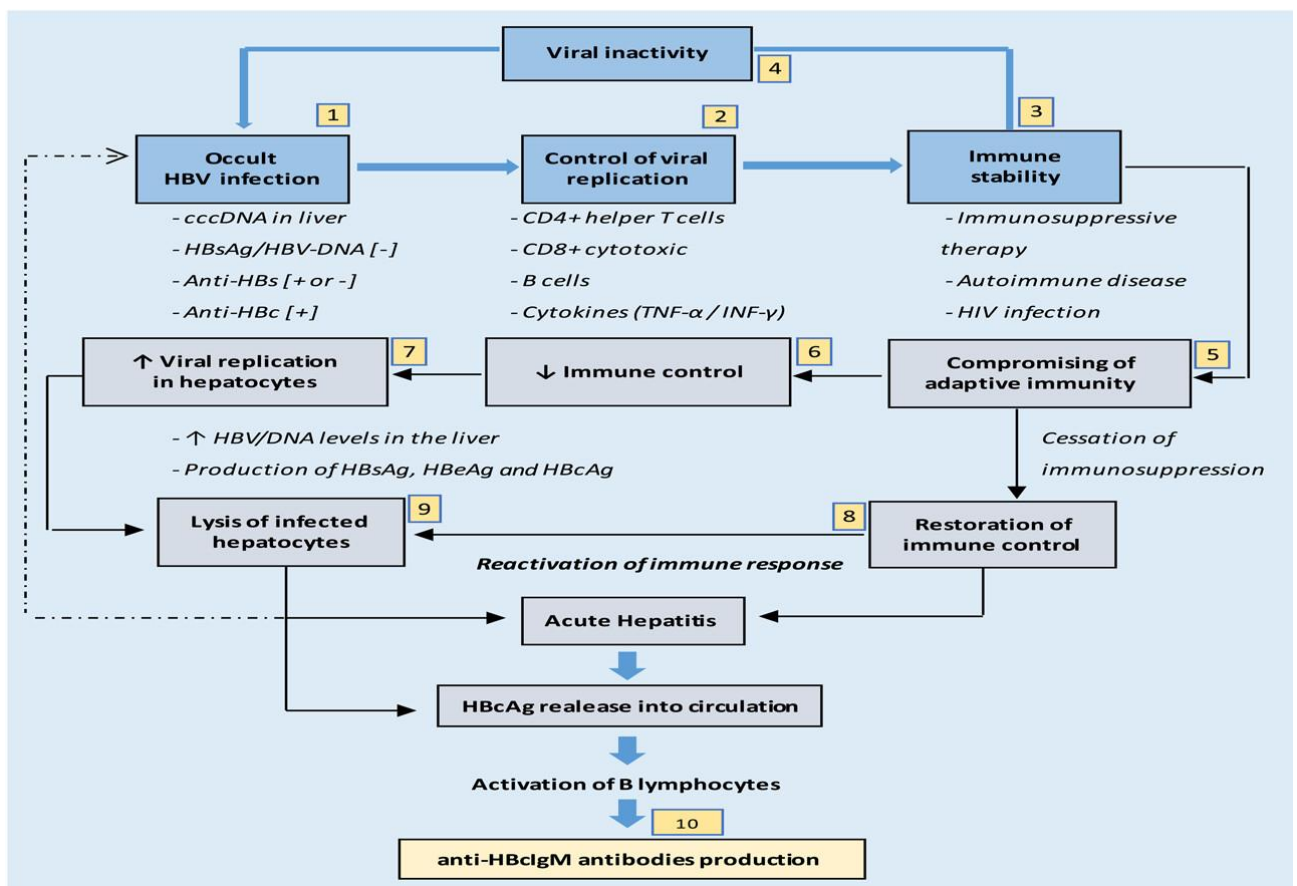


Схема ілюструє процес утворення антитіл anti-HBc IgM унаслідок гострої реактивації хронічної HBV-інфекції. Після первинного інфікування формується стан прихованої (латентної) інфекції (1), що характеризується збереженням

ковалентно замкнутої кільцевої ДНК вірусу (cccDNA) у ядрі гепатоцита та наявністю серологічних маркерів HBV у кровообігу. Реплікація вірусу ефективно контролюється клітинами адаптивного імунітету та цитокіновими механізмами (2), що відповідає стану імунологічної стабільності (3) і зумовлює вірусну неактивність (4), дозволяючи підтримувати клінічний стан прихованої HBV-інфекції протягом тривалого часу. Порушення імунної відповіді (5), зумовлене клінічними станами, що супроводжуються імуносупресією, призводить до втрати імунного контролю над вірусом (6). У результаті відбувається посилення реплікації HBV (7), що супроводжується підвищенням рівня HBV-ДНК у печінці та активною продукцією вірусних антигенів, які є наслідком транскрипційної активності cccDNA. Після припинення імуносупресії імунний контроль поступово відновлюється (8), що призводить до імуноопосередкованого руйнування інфікованих гепатоцитів (9) за участю лімфоцитарних клітин. У процесі цитолізу відбувається вивільнення нуклеокапсидного антигену в кровотік, який безпосередньо активує В-лімфоцити, індуюючи синтез антитіл класу IgM до ядерного антигену HBV (anti-HBc IgM) (10). Після завершення гострого епізоду реактивації та відновлення імунного контролю інфекція знову переходить у прихований стан, що на схемі позначено пунктирною стрілкою.

Подвійне трактування цього серологічного показника може спричиняти труднощі в клінічній діагностиці, особливо за відсутності детального клінічного, лабораторного або епідеміологічного анамнезу пацієнта. Це має принципове значення, оскільки противірусна терапія зазвичай не рекомендована при неускладненому гострому гепатиті В, тоді як при гострому загостренні хронічної HBV-інфекції її застосування є доцільним [16].

Реактивація хронічної HBV-інфекції являє собою клінічний синдром гострого гепатиту, що виникає внаслідок відновлення активної реплікації вірусу після тривалого періоду вірусної неактивності. Основою цього процесу є

персистенція геному HBV у вигляді ковалентно замкненої кільцевої ДНК (cccDNA) в ядрах гепатоцитів, що забезпечує латентне існування вірусу навіть у осіб з ознаками серологічного одужання або з ізольованими антитілами до HBc [16]. За умов імунологічної стабільності вірусна реплікація ефективно контролюється клітинами адаптивного імунітету, включаючи специфічні CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцити, а також відповідними цитокіновими механізмами.

Ослаблення імунного контролю, зокрема внаслідок імуносупресивної терапії, аутоімунних захворювань, ВІЛ-інфекції або інших станів імуносупресії, призводить до активації реплікації HBV. Після відновлення імунної функції відбувається масивне ушкодження інфікованих гепатоцитів, що супроводжується різким підвищенням рівня HBV-ДНК та появою клінічних і біохімічних ознак гострого гепатиту. Саме в цей період вивільнення HBsAg з ушкоджених клітин стимулює продукцію anti-HBc IgM.

З огляду на зазначене, для диференціації гострої первинної інфекції та реактивації хронічної HBV-інфекції доцільно застосовувати комплексний підхід. Він включає визначення інших серологічних маркерів (HBsAg, HBeAg, рівня HBV-ДНК), оцінку авідності антитіл IgG до HBc, аналіз кінетики вірусних маркерів у динаміці, а також зіставлення якісних і кількісних показників серологічних тестів [16]. Хоча в гострій первинній інфекції титри anti-HBc IgM зазвичай вищі, ніж при реактивації хронічного процесу, відсутність стандартизованих порогових значень обмежує діагностичну цінність цього критерію.

Таким чином, позитивний результат тесту на anti-HBc IgM потребує обережної інтерпретації в контексті клінічних та лабораторних даних. Натомість негативний результат має високу діагностичну значущість, оскільки практично виключає ймовірність гострої HBV-інфекції незалежно від статусу HBsAg [6].

3.5 Клінічне та імунологічне значення виявлення антитіл до HBe після гострої HBV-інфекції.

Виявлення антитіл до HBe (anti-HBe) після нещодавнього інфікування вірусом гепатиту В зазвичай відбувається невдовзі після елімінації HBeAg з кровообігу. Однак у низці випадків поява anti-HBe може відбуватися лише після так званого “імунологічного вікна” системи HBeAg-anti-HBe, тривалість якого може становити два місяці або більше після зникнення відповідного антигену [17]. Хоча точний часовий момент сероконверсії до anti-HBe залишається недостатньо визначеним, цей процес має важливе клінічне та лабораторне значення, оскільки його виникнення безпосередньо пов’язане з активацією та ефективністю клітинної ланки імунної відповіді інфікованого організму. У зв’язку з цим наявність антитіл до HBe у сироватці крові не може розглядатися як другорядний або малозначущий показник.

Особи, у яких формується хронічна HBV-інфекція, зазвичай характеризуються відсутністю достатньо ефективного та потужного клітинного імунітету, здатного пригнічувати реплікацію вірусу і, в кінцевому підсумку, забезпечувати його повну елімінацію. Натомість пацієнти, які одужують після інфікування HBV, демонструють наявність повноцінної клітинної імунної відповіді, що включає інтенсивну, поліклональну та мультиспецифічну активацію цитотоксичних Т-лімфоцитів і Т-хелперних клітин. Така імунна відповідь здатна ефективно обмежувати вірусну реплікацію та сприяти елімінаванню вірусу з організму.

Синтез антитіл проти антигенів вірусу гепатиту В, як і проти антигенів інших інфекційних агентів, може відбуватися як за Т-незалежним, так і за Т-залежним імунним механізмом. При Т-незалежному шляху продукції антитіл безпосередня участь Т-лімфоцитів відсутня, оскільки антиген здатний напряду стимулювати В-лімфоцити. Саме такий механізм характерний для індукції антитіл до ядерного антигену HBc, що пояснює їх майже універсальне виявлення

у практично 100% осіб, які зазнали впливу HBV, незалежно від клінічного перебігу інфекції.

На відміну від цього, Т-залежний шлях формування антитіл включає складну послідовність імунологічних подій, що охоплює фагоцитоз і процесинг антигену макрофагами або дендритними клітинами, подальшу презентацію антигенних епітопів на молекулах головного комплексу гістосумісності, їх розпізнавання CD4⁺ Т-лімфоцитами та взаємодію цих клітин із В-лімфоцитами. Лише за умови повноцінного функціонування Т-клітинної ланки імунітету антитіла, синтезовані цим шляхом, можуть досягати рівнів, достатніх для лабораторного виявлення.

Саме Т-залежним механізмом відбувається продукція антитіл до HBe. Таким чином, серологічне виявлення anti-HBe можливе лише за наявності адекватної клітинної імунної відповіді, яка сприяє елімінації вірусу гепатиту В. Це свідчить про те, що присутність антитіл до HBe у сироватці крові асоціюється з імунною компетентністю організму та зниженням ризику переходу інфекції у хронічну форму. Натомість відсутність anti-HBe, як правило, поєднується з тривалою персистенцією HBeAg у високих концентраціях, що є наслідком безперервної вірусної реплікації та вказує на недостатність клітинних імунних механізмів, необхідних для контролю інфекційного процесу, з подальшою хронізацією захворювання.

Водночас слід враховувати, що антитіла до HBe виявляються не у всіх пацієнтів з HBV-інфекцією, навіть у тих випадках, коли настає клінічне одужання. Крім того, їх поява може відбуватися через кілька місяців або навіть років після сероконверсії до антитіл проти HBs, як зазначалося раніше [7]. Однією з імовірних причин такої затримки або відсутності експресії anti-HBe вважається низька імуногенність антигену “е”. У зв’язку з цим негативний результат визначення антитіл до HBe після перенесеної гострої HBV-інфекції потребує динамічного лабораторного моніторингу з використанням повторних

серологічних досліджень зразків, відібраних через визначені часові інтервали, до моменту їх можливої появи, з огляду на високу клінічну значущість позитивного результату.

ВИСНОВКИ

У ході виконання магістерської роботи було проведено комплексний аналіз сучасних наукових даних щодо серологічних і біохімічних маркерів вірусного гепатиту В та їх взаємозв'язку з активністю вірусної реплікації і ступенем ураження печінки. Отримані результати дозволяють сформулювати такі узагальнені висновки.

1. Встановлено, що рівень поверхневого антигена вірусу гепатиту В (HBsAg) та концентрація ДНК HBV у сироватці крові істотно змінюються залежно від фази перебігу інфекційного процесу. У фазах імунної толерантності та імунного кліренсу спостерігаються вищі показники HBsAg і вірусного навантаження, тоді як у фазах низької реплікативної активності та латентної реактивації відзначається їх достовірне зниження. У HBeAg-негативному хронічному гепатиті В рівні HBsAg і ДНК HBV знову підвищуються, однак залишаються нижчими порівняно з фазами активної реплікації.

2. Порівняльний аналіз функціонального стану печінки продемонстрував значуще підвищення рівнів загального білірубину, аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази у пацієнтів із HBV-інфекцією порівняно з практично здоровими особами. Це свідчить про наявність вираженого цитолітичного синдрому та підтверджує тісний зв'язок між вірусною інфекцією і функціональним ушкодженням печінки.

3. Кореляційний аналіз показав наявність статистично значущих позитивних взаємозв'язків між рівнем HBsAg та концентрацією ДНК HBV, а також між HBsAg і біохімічними показниками ураження печінки (АЛТ, АСТ, загальний білірубін). Виявлені кореляції підтверджують, що кількісне визначення HBsAg може відображати не лише вірусне навантаження, але й ступінь активності запального процесу в печінці.

4. Встановлено, що характер взаємозв'язку між рівнем ДНК HBV і тяжкістю запального ураження печінки залежить від HBeAg-статусу та величини вірусного навантаження. У HBeAg-позитивних пацієнтів із високими рівнями ДНК HBV виявляється зворотна залежність між вірусним навантаженням і показниками запалення, тоді як при нижчих рівнях ДНК HBV ця залежність послаблюється або змінює напрямок. Це свідчить про складну взаємодію між вірусною реплікацією та імунно-опосередкованим ушкодженням печінки.

5. Результати ROC-аналізу засвідчили високу прогностичну цінність кількісного визначення HBsAg. Визначені порогові значення HBsAg дозволяють з достатньо високою чутливістю та специфічністю прогнозувати наявність високого вірусного навантаження та значного ураження печінки, що підкреслює доцільність використання цього показника у клінічній практиці для стратифікації ризику у пацієнтів із хронічною HBV-інфекцією.

6. Аналіз серологічних маркерів HBV-інфекції показав, що HBsAg залишається ключовим раннім маркером інфікування, тоді як антитіла anti-HBc IgM мають вирішальне значення для діагностики гострої інфекції, але потребують обережної інтерпретації у зв'язку з можливістю їх появи при реактивації хронічного процесу. Антитіла anti-HBe, у свою чергу, відображають ефективність клітинної імунної відповіді та асоціюються зі зниженням реплікативної активності вірусу і сприятливішим прогнозом перебігу захворювання.

Узагальнюючи отримані дані, можна зробити висновок, що комплексна оцінка серологічних маркерів (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM), вірусного навантаження ДНК HBV та біохімічних показників функціонального стану печінки є найбільш інформативним підходом для визначення стадії HBV-інфекції, активності патологічного процесу та ризику прогресування захворювання.

Практичне значення проведеної роботи полягає у можливості використання отриманих узагальнених результатів для оптимізації діагностичних алгоритмів, моніторингу перебігу хронічного гепатиту В та прогнозування ураження печінки. Представлені висновки ґрунтуються на аналізі сучасних доказових досліджень, що забезпечує їх наукову обґрунтованість.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hepatitis B Foundation. (2026). *Acute vs. Chronic Hepatitis B*. Отримано з: <https://www.hepb.org/what-is-hepatitis-b/what-is-hepb/acute-vs-chronic/> (6)
2. World Health Organization (WHO). (2024). *WHO sounds alarm on viral hepatitis infections claiming 3,500 lives each day*. Отримано з: <https://www.who.int/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day>
3. World Health Organization (WHO). (2024). *Global hepatitis data*. WHO Data Explorer. Отримано з: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/chronic-viral-hepatitis>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024). *Global Viral Hepatitis Overview*. Отримано з: <https://www.cdc.gov/hepatitis/global/>
5. Євстігнєєв І. В. *Методи діагностики вірусних гепатитів* // Сучасна гастроентерологія. — № 2 (52), 2010. — С. 111–113. PDF: *Gastro 2_2010*. Отримано з: https://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/587393375863357_06062010121237.pdf
6. Коваль Г. М., Когутич А. І., Карбованець О. І., Височанська В. В., Воробець В. В. *Гепатити: методичні розробки для студентів медичного факультету*. Ужгород: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Медичний факультет; 2020. 46 с. PDF: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/1e3025d2-78a8-4d28-ac99-56f397b6eae5/content>
7. Pysopoulos NT, Selim R. *Hepatitis B: Workup*. Medscape. Updated 2018. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/177632-workup>

8. Hudu SA, Shinkafi SH, Jimoh AO. A critical review of diagnostic and prognostic markers of chronic hepatitis B infection. *Medical Review*. 2024;3:225–234. DOI: 10.1111/1348-0421.12943:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1348-0421.12943>

9. Gerlich WH. *Medical Virology of Hepatitis B: How it began and where we are now*. *Virology Journal*. 2013;10:239. Published 20 July 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-239>.

10. de Almeida Pondé, R. A. *Detection of the serological markers hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core IgM antibody (anti-HBcIgM) in the diagnosis of acute hepatitis B virus infection after recent exposure*. *Microbiology and Immunology*. 2022;66(1):1–9. DOI: 10.1111/1348-0421.12943: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1348-0421.12943>.

11. Empendium. *Table B27.7.1-1. Hepatitis B (Viral Hepatitis B) — clinical/laboratory features, markers and diagnostics*. Empendium. Accessed 2025. Available at: <https://empendium.com/ua/table/B27.7.1-1>

12. Höner zu Siederdisen C, Cornberg M. *Management of HBV and HBV/HDV-Associated Liver Cirrhosis*. *Visceral Medicine*. 2016;32(2):86–94. DOI: 10.1159/000445518. PMCID: PMC4926882. — систематичний огляд ведення пацієнтів із циррозом печінки, асоційованим з вірусом гепатиту В та ко-суперінфекцією вірусу гепатиту D: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4926882/>.

13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Hepatitis B factsheet*. ECDC; 2025. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis-b/facts>

14. Salehi M, Hedayati-Moghaddam MR, Moradian Evvari AA. *Prevalence of Hepatitis B Serological Markers Among People Who Referred to a Great Laboratory*

in Neyshabur, Northeast of Iran. *International Journal of Infection*. 2019;6(3):e89914. DOI: 10.5812/iji.89914:
<https://brieflands.com/journals/iji/articles/89914>.

15. Alexopoulou A, Karayiannis P. *HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection*. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(24):7644–7652. DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7644. — наукове дослідження про варіанти ВГВ без експресії HBeAg та їх значення в природному перебігу хронічного гепатиту В.

16. Huang X-J, Zheng X, Wang K. *Association of serum hepatitis B surface antigen with hepatitis B virus DNA and hepatic function in patients with chronic hepatitis B*. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2025;17(10):108479. DOI: 10.4240/wjgs.v17.i10.108479. PMCID: PMC12576646. — дослідження, що оцінює взаємозв'язок між рівнями HBsAg, HBV DNA та показниками функції печінки у пацієнтів з хронічним гепатитом В.

17. Md. Nazmul Islam, Md. Shohanur Rahaman, Sadia Islam, et al. *Serological profile and interpretation of different hepatitis B virus markers*. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2023;14(03):213–218. DOI: 10.30574/wjbpshs.2023.14.3.0265. — стаття, що розглядає серологічний профіль маркерів вірусу гепатиту В та інтерпретацію їх динаміки для діагностики та визначення стадії захворювання.

18. Bonino F., Colombatto P., Brunetto M.R. *HBeAg-Negative/Anti-HBe-Positive Chronic Hepatitis B: A 40-Year-Old History*. *Viruses*. 2022;14(8):1691. DOI: 10.3390/v14081691. — оглядова стаття про природний хід HBeAg-негативного хронічного гепатиту В, вірусологічні механізми та клінічні наслідки хронічної інфекції HBV.

19. De Almeida Pondé, R. A. (2022). *Detection of the serological markers hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core IgM antibody*

(anti-HBcIgM) in the diagnosis of acute hepatitis B virus infection after recent exposure. Microbiology and Immunology, 66(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1111/1348-0421.12943>.

20. World Health Organization. (2020). *Testing and serological markers of hepatitis B virus* (Training Modules on Hepatitis B and C Screening, Diagnosis and Treatment). World Health Organization. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/searo/hiv-hepatitis/training-modules/08-hbv-serological-markers.pdf>

21. Bonino, F., Colombatto, P., & Brunetto, M. R. (2022). *HBeAg-Negative/Anti-HBe-Positive Chronic Hepatitis B: A 40-Year-Old History*. Viruses, 14(8), 1691.
<https://doi.org/10.3390/v14081691>

22. Wang, L., Wang, J., Zhao, K., Jiang, L., Zhang, X., Zhao, J., ... & Lu, F. (2024). *The relationship between viral replication and the severity of hepatic necroinflammatory damage changed before HBeAg loss in patients with chronic hepatitis B virus infection*. Journal of Clinical and Translational Hepatology, 12(4), 381–388. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2023.00378>