МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра технологій медичної діагностики

Магістерська робота

за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

на тему: **«Алгоритм лабораторної діагностики вірусних гепатитів»**

Виконала: здобувачка в.о. курсу 2, групи 04-24-089

IV факультету, за спеціальністю

224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Лоцкіна Яна Геннадіївна

Керівник:

д.мед.н., проф. Тюпка Т.І.

Рецензент:

к.ф.н. доцент Авідзба Ю.Н.

Харків – 2026

ЗМІСТ

Список умовних скорочень: 60
ВСТУП..... 3
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ... 9
1.1 Історичний нарис вивчення вірусних гепатитів 9
1.2 Загальні ознаки, що об'єднують вірусні гепатити 13
1.3 Класифікація вірусних гепатитів.....16
1.4 Загальні принципи лабораторної діагностики гепатитів 20
РОЗДІЛ 2. ЕНТЕРАЛЬНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ.....26
2.1 Вірусний гепатит А (ВГА).....26
2.2 Вірусний гепатит Е (ВГЕ).....29
РОЗДІЛ 3. ПАРЕНТЕРАЛЬНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ.....34
3.1 Вірусний гепатит В (ВГВ) 34
3.2 Вірусний гепатит D (ВГD).....37
3.3 Вірусний гепатит С (ВГС) 43
3.4 Вірусний гепатит G (ВГG).....46
3.5 Віруси гепатиту ТТ (TTV) та SEN (SENV).....50
3.6 Вірусний гепатит F (ВГF).....52
Розділ 4. ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ 53
4.1 Лабораторна діагностика 53
4.2 Профілактика.....56
Висновки.....58
Використані джерела 61

Список умовних скорочень:

ADAR1 – Аденозин-деаміназа

anti-HAV IgG – Антитіла класу IgG до вірусу гепатиту А

anti-HAV IgM – Антитіла класу IgM до вірусу гепатиту А

anti-HBc – Антитіла до корового антигену вірусу гепатиту В

anti-HBs – Антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В

anti-HCV – Сумарні антитіла до вірусу гепатиту С

anti-HDV – Антитіла до вірусу гепатиту D

anti-HGV E2 – Антитіла до білка Е2 вірусу гепатиту G

APRI – Індекс співвідношення АсАТ до тромбоцитів

АсАТ – Аспартатамінотрансфераза

АлАТ – Аланінамінотрансфераза

ВГ – Вірусні гепатити

ВГА – Вірусний гепатит А

ВГВ – Вірусний гепатит В

ВГG – Вірусний гепатит G

ВГD – Вірусний гепатит D

ВГЕ – Вірусний гепатит Е

ВГС – Вірусний гепатит С

ВГF – Вірусний гепатит F

ВІЛ – Вірус імунодефіциту людини

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЦК – Гепатоцелюлярна карцинома

DAA – Препарати прямої дії (Direct-Acting Antivirals)

DBS – Сухі плями крові (Dried Blood Spots)

DNA (ДНК) – Дезоксирибонуклеїнова кислота

EASL – Європейська асоціація з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver)

ELISA – Імуноферментний аналіз (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

GBV-C – Вірус GB-C (інша назва для ВГG)

HA-Ag – Антиген гепатиту А

HAV – Вірус гепатиту А

HBcAg – Серцевинний антиген гепатиту В

HBcrAg – Коровий антиген ВГВ (Hepatitis B core-related antigen)

HBeAg – Антиген "е" гепатиту В

HBsAg – Поверхневий антиген гепатиту В

HBV – Вірус гепатиту В

HBxAg – Регуляторний білок Х гепатиту В

HCV – Вірус гепатиту С

HCVcAg – Серцевинний антиген гепатиту С

HCV-RNA – РНК вірусу гепатиту С

HDAg – Дельта-антиген

HDV – Вірус гепатиту D (дельта-вірус)

HEV – Вірус гепатиту Е

HFV – Вірус гепатиту F

HGV – Вірус гепатиту G

HBIG – Специфічний імуноглобулін проти гепатиту В

ІФА – Імуноферментний аналіз

L-HDAg – Велика форма дельта-антигену

NAT – Тести на нуклеїнові кислоти (Nucleic Acid Testing)

ORF – Відкрита рамка зчитування (Open Reading Frame)

POC – Тестування в місці надання допомоги (Point-of-Care)

ПЛР – Полімеразна ланцюгова реакція

RDTs – Імунохроматографічні тести (швидкі діагностичні тести)

RIA (PIA) – Радіоімунний аналіз

RNA (РНК) – Рибонуклеїнова кислота

RT-PCR – Полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією

SEN (SENV) – Вірус гепатиту SEN

S-HDAg – Мала форма дельта-антигену

SVR – Стійка вірусологічна відповідь

TTV – Вірус гепатиту ТТ (Transfusion Transmitted Virus)

ХВГ – Хронічні вірусні гепатити

ЦП – Цироз печінки

ШОЕ – Швидкість осідання еритроцитів

cccDNA – Ковалентно замкнена циркулярна ДНК

CLIA/CMIA/ECLIA – Хемілюмінесцентні методи

ВСТУП

Актуальність дослідження. Вірусні гепатити (ВГ) представляють собою глобальну проблему охорони здоров'я та надзвичайно актуальну тему для вивчення в Україні. Вони посідають домінуюче місце в структурі інфекційної патології поряд з грипом та гострими респіраторними вірусними інфекціями. Це обумовлено їх широким розповсюдженням, високим рівнем захворюваності та надзвичайно несприятливими наслідками, такими як цироз печінки (ЦП) та гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК). Щорічно 28 липня ВООЗ відзначає Всесвітній день боротьби з гепатитом для підвищення обізнаності про ці хвороби.

За оцінками експертів ВООЗ, близько 1% населення світу є носіями вірусів гепатитів, причому 70% з них — вірусом гепатиту А. Приблизно 1 мільярд людей інфіковані HBV, з яких 7-10% є хронічними носіями. У світі щорічно хворіють близько 50 млн людей.

В Україні на частку вірусних гепатитів припадає близько 20% всіх вірусних захворювань, які призводять до тривалої втрати працездатності, гострих некрозів печінки, цирозів та первинного раку печінки. Загальна кількість хворих на гепатити у світі в 14-15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих, а самі вірусні гепатити є в 50-100 разів заразнішими, ніж ВІЛ.

Гепатит С (HCV) є найчастішим чинником хронічних вірусних гепатитів (ХВГ) в Україні, викликаючи хронізацію хвороби у 60-90% випадків. Ним інфіковано від 250 до 400 млн людей, з яких не менше 170 млн мають ознаки хронічного ураження печінки, і понад 10 млн щорічно помирають.

Хронічний гепатит В (HBV) інфікує близько 400 мільйонів людей, і щорічно від спричинених ним захворювань печінки помирає 1,5-2 млн хворих, з них 500-600 тис. — від ГЦК, що посідає 5 місце серед летальності від злоякісних пухлин.

Мета дослідження. Розробити та обґрунтувати алгоритм лабораторної діагностики вірусних гепатитів, заснований на сучасних методах виявлення вірусних маркерів, оцінки функціонального стану печінки та клініко-лабораторної інтерпретації результатів.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати сучасні літературні джерела щодо вірусних гепатитів, їх етіології та клінічного перебігу.
2. Систематизувати лабораторні методи діагностики: серологічні, біохімічні, молекулярно-генетичні.
3. Визначити діагностичну цінність основних лабораторних показників у різних фазах гепатиту.
4. Дослідити ефективність комбінацій методів для ранньої діагностики та моніторингу лікування.
5. Побудувати покроковий алгоритм лабораторної діагностики для клінічного використання.

Об'єкт дослідження. Вірусні гепатити різної етіології.

Предмет дослідження. Сучасні лабораторні методи діагностики вірусних гепатитів та їхнє поєднання в алгоритмічну модель клінічного застосування.

Наукова новизна. Робота полягає в оптимізації підходів до лабораторної діагностики вірусних гепатитів шляхом узагальнення сучасних даних, вибору найбільш інформативних показників і побудови алгоритму, адаптованого до реальної клінічної практики.

Практичне значення. Запропонований алгоритм може бути впроваджений у роботу лабораторій та лікувальних закладів для підвищення точності діагностики, прискорення прийняття клінічних рішень і покращення результатів лікування пацієнтів із вірусними гепатитами.

Структура роботи. Дипломна робота містить в собі вступ, основну частину (4 розділи), висновок, список умовних скорочень та список

використаних джерел. Основна робота викладена на 63 сторінках. В ході роботи було використано 26 джерел.

РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

1.1 Історичний нарис вивчення вірусних гепатитів

Історія вивчення вірусних гепатитів — це складний і багатошаровий процес, який поєднав спостереження клініків, розвиток лабораторних методів та поступове уточнення етіології захворювань печінки. У його основі лежала трансформація уявлень про «жовтяницю» від суто симптоматичного синдрому до окремої інфекційної нозології з визначеними збудниками, механізмами передачі та шляхами профілактики. Цей шлях пройшов кілька чітко виражених етапів: початкові клінічні спостереження й гіпотези, появу методів серології та електронної мікроскопії, епоху виявлення «австралійського антигену» й частинок Дейна, період, коли багато випадків визначали як «ні А, ні В», і нарешті хвилю молекулярно-генетичних відкриттів, які завершили картину багатофакторної етіології вірусних гепатитів. Кожен із цих етапів мав суттєвий вплив на клінічну практику, безпеку трансфузій, організацію епіднагляду та розробку профілактичних програм [25, 14, 19].

На рубежі XIX століття клінічні дослідження відіграли вирішальну роль у тому, що хвороби печінки почали розглядатися не як ізольовані симптоми, а як самостійні інфекційні процеси. Український і російський клініцист С. П. Боткін систематизував великі масиви клінічних спостережень, описав типовий перебіг «катаральної жовтяниці» та висунув гіпотезу про її інфекційну природу. Ця ідея була фундаментальною, оскільки вона поставила питання про джерело інфекції, шляхи передачі та можливості запобігання поширенню. Визнання «хвороби Боткіна» як інфекційної хвороби згодом сприяло формуванню епідеміологічного підходу до жовтяничних станів і заклало основу для подальших досліджень, спрямованих на виділення збудника.

У першій половині та в середині XX століття клінічні спостереження поступово доповнювалися експериментальними роботами, що підтверджували вірусну природу окремих форм гепатиту. Значну роль у цьому

відіграли дослідження, що застосовували серологічні реакції і експериментальне зараження на тваринах, а також перші кроки у використанні електронної мікроскопії для візуалізації вірусних частинок у біологічних матеріалах. Ці методологічні досягнення дозволили перейти від загальної гіпотези про інфекційність до впевненого виділення окремих вірусних агентів, які мали стійкі молекулярні та антигенні маркери [5, 8, 24].

Ключовим для розвитку напрямку стало встановлення чітких зв’язків між клінічними спалахами жовтяниці та виявленими антигенами або віріонами в біологічних матеріалах пацієнтів. Такий підхід відкрив можливість систематичного виявлення епідеміологічних джерел, уточнення періодів інкубації та розробки заходів, спрямованих на обмеження передачі інфекції.

Серед серйозних проривів XX століття слід виокремити відкриття так званого «австралійського антигену», яке зробило можливим побудувати першу системну серологічну діагностику гепатиту В. Виявлення цього антигену стало ключем до розуміння того, що певні маркери в крові можуть свідчити про присутність специфічного вірусного агента. Надалі ідентифікація повноцінного віріона — «частинки Дейна» — остаточно закріпила статус гепатиту В як вірусного захворювання з чітко визначеним збудником і унікальною біологією реплікації. Опис генетичної структури, особливостей поверхневих антигенів і механізмів передачі сприяв створенню перших засобів безпеки при донорстві крові та дав поштовх до розробки вакцинних підходів.

Подальший розвиток методів імунної електронної мікроскопії дозволив виявити вірусні частинки у фекаліях хворих на інфекційний гепатит, що завершило довготривалу дискусію про природу «катаральної жовтяниці». Ці технічні можливості дали змогу достовірно асоціювати певні клінічні форми з конкретними вірусами. У той самий час відкриття дефектного супутнього агента дельта-гепатиту зумовило нове розуміння міжвірусних взаємин: виявилося, що деякі вірусні частинки не здатні до автономної реплікації й вимагають присутності іншого вірусу для утворення інфекційної

частинки. Цей факт був важливим, оскільки пояснив клінічні спостереження особливо тяжких варіантів сироваткового гепатиту та продемонстрував складність вірусної екології печінки [14, 20].

Другу половину XX століття позначив стрибок у технологіях молекулярної біології. Розвиток методів генетичного клонування, реакції ланцюгової полімерази і секвенування дозволив вирішити давню проблему «ні А, ні В» — великої кількості випадків посттрансфузійного гепатиту, які не відповідали відомим на той час збудникам. Використання молекулярних підходів привело до ідентифікації вірусу гепатиту С, що пояснило значну частину хронічних парентерально передаваних гепатитів. Ідентифікація цього агента надала інструменти для розробки специфічних діагностичних тестів, що у свою чергу істотно підвищило безпеку донорської крові та дало можливість створення цілеспрямованих терапевтичних стратегій.

Закінчення століття було позначене хвилею ідентифікацій додаткових вірусів, що асоціювалися з ураженням печінки. Нові агенти були відкриті завдяки застосуванню високочутливих молекулярних технік і метагеномного підходу, які дозволяли виявляти невідомі послідовності в біологічних зразках пацієнтів із посттрансфузійним гепатитом. Відкриття вірусів G, TTV і SEN ілюструє, що вірусний пул, який впливає на печінку людини, є значно ширшим, ніж вважалося раніше, і що частина цих агентів може мати неоднозначну клінічну роль: від випадкових пасажирів вірусної фауни до реальних співучасників патологічного процесу. Детальний аналіз цих відкриттів також підкреслює необхідність критичного підходу до інтерпретації зв’язку між виявленням нового генетичного матеріалу і доведенням його причинно-наслідкового зв’язку з хворобою [5, 8, 14].

Науково-технічний прогрес був ключовим драйвером розвитку галузі. Без лабораторних інструментів, що з’явилися поетапно — від вдосконаленої серології та електронної мікроскопії до реакції полімеразної ланцюгової реакції, генного клонування й наступних технологій секвенування — встановлення етіології вірусних гепатитів було б неможливим у тих термінах

і масштабах, які ми маємо сьогодні. Кожен новий метод не лише дозволяв відкривати нові вірусні агенти, але й удосконалював діагностику, дозволяв встановлювати часові рамки інфікування, оцінювати вірусне навантаження та контролювати ефективність лікування. Технологічний розвиток також мав і практичні наслідки для безпеки переливань, скринінгу донорів і формування політик громадського здоров'я.

Виявлення конкретних збудників гепатитів спричинило радикальні зміни в практиці охорони здоров'я. Стали можливими масові програми скринінгу донорської крові, серологічного та молекулярного контролю, розробка специфічних профілактичних заходів і, в кінцевому рахунку, створення вакцин. Відкриття HBV і подальша розробка вакцини мали наймасштабніший вплив на популяційну профілактику; ідентифікація HCV зумовила активні пошуки антиретровірусних та прямих противірусних препаратів. Разом з тим, ідентифікація нових агентів викликала потребу у постійному епіднагляді, перегляді політик безпеки, оновленні стандартів тестування донорів і підвищенні обізнаності медичного персоналу щодо нових ризиків [19, 24, 25].

1.2 Загальні ознаки, що об'єднують вірусні гепатити

Вірусні гепатити, хоча й зумовлені різними збудниками, мають низку спільних ознак, що дозволяють віднести їх до єдиної групи інфекційних захворювань із подібними механізмами передачі, патогенезом і клінічними проявами. Спільність цих характеристик визначає їх важливе місце в інфекційній патології та створює підґрунтя для узагальненого підходу до їх діагностики, лікування й профілактики.

Насамперед, усі вірусні гепатити є антропонозними інфекціями, тобто джерелом і резервуаром збудника виступає виключно людина. Небезпеку становлять як пацієнти з гострими або хронічними формами хвороби, так і безсимптомні носії, які часто залишаються непоміченими, проте тривалий час виділяють вірус у зовнішнє середовище. Важливо підкреслити, що жодного природного резервуара цих вірусів серед тварин не виявлено, що вирізняє їх серед багатьох інших інфекцій.

Передача вірусних гепатитів відбувається переважно двома механізмами — фекально-оральним і парентеральним. Фекально-оральний механізм є характерним для гепатитів А та Е, коли зараження здійснюється через вживання інфікованої води та продуктів харчування, а також унаслідок недотримання правил гігієни чи тісних контактів у побутових умовах. Натомість для гепатитів B, C, D, G, TTV та SEN основним є парентеральний механізм, що реалізується як природним шляхом (статевим або вертикальним від матері до дитини), так і штучним (медичні інвазивні маніпуляції, переливання крові та її компонентів, вживання ін’єкційних наркотиків, татуювання та пірсинг). Саме різноманіття механізмів і факторів передачі значною мірою зумовлює широке поширення цих інфекцій у сучасному суспільстві [3, 7, 11].

Не менш важливою загальною властивістю є стійкість збудників у навколишньому середовищі, що визначає їх високу контагіозність та епідемічний потенціал. Вірус гепатиту А може зберігати інфекційність при кімнатній температурі протягом кількох тижнів, у воді та ґрунті — до кількох

місяців, і лише кип’ятіння протягом 5 хвилин забезпечує його інактивацію. Вірус гепатиту В вважається одним із найстійкіших: він зберігає активність на поверхнях упродовж 7 днів, у висохлій крові — до 4–5 місяців, а у замороженій плазмі — десятиліттями. Вірус гепатиту С менш витривалий, проте й він може зберігатися при кімнатній температурі до чотирьох діб. Такі властивості пояснюють труднощі профілактичного контролю та високий рівень інфікування в умовах недотримання санітарно-гігієнічних заходів [5, 14, 15].

Важливою патогенетичною особливістю всіх вірусних гепатитів є їхня гепатотропність, тобто вибіркова здатність уражати клітини печінки — гепатоцити. Реплікація вірусів у гепатоцитах призводить до їх пошкодження і загибелі, що проявляється синдромом цитолізу. Цей процес супроводжується розвитком запалення, некротичних змін та фіброзу тканини печінки. Тривале або повторне ушкодження може завершуватися формуванням цирозу чи навіть розвитком гепатоцелюлярної карциноми. Таким чином, гепатотропність і цитолітичний синдром становлять основу патогенезу для всіх форм вірусних гепатитів.

Клінічний перебіг гепатитів має спільні риси, серед яких виділяється циклічність. Захворювання зазвичай проходить через кілька послідовних стадій: інкубаційний період, який триває від кількох тижнів до кількох місяців залежно від виду вірусу; переджовтяничний період із неспецифічними симптомами, такими як слабкість, підвищена втомлюваність, субфебрильна температура, нудота та біль у животі; жовтяничний період із характерними проявами ураження печінки — жовтяницею, потемнінням сечі, знебарвленням калу, збільшенням печінки; та період реконвалесценції, коли відбувається поступове відновлення функцій органа. Перебіг може бути як гострим (до трьох-шести місяців), так і хронічним, що особливо характерно для гепатитів B, C і D [19, 24].

Усі типи вірусних гепатитів також характеризуються однотипними змінами лабораторних показників, що пов’язані з ураженням печінки. Ключовим проявом цитолізу є підвищення активності ферментів АлАТ та

АсАТ, а в жовтяничний період — зростання концентрації білірубіну в крові. У патологічний процес залучається не лише печінка, але й уся травна система, що проявляється диспептичними розладами, зниженням апетиту, нудотою, блюванням, відчуттям тяжкості у правому підребер'ї та гепатомегалією. Це свідчить про системний вплив інфекції на організм пацієнта [3, 7].

1.3 Класифікація вірусних гепатитів

Вірусні гепатити утворюють поліетіологічну групу інфекційних захворювань печінки, яка об’єднує різні вірусні агенти, що, попри свою молекулярну та таксономічну різнорідність, мають спільні клінічні, патогенетичні й епідеміологічні риси. Класифікація вірусних гепатитів має кілька вимірів: етіологічний (за конкретним вірусом та його таксономічним положенням), морфологічний (за типом нуклеїнової кислоти й наявністю або відсутністю ліпідної оболонки), епідеміологічний (за механізмом передачі) і клінічний (за формою, тяжкістю та тривалістю перебігу). Комплексний підхід до систематизації дозволяє не лише впорядкувати знання про збудників, але й прогнозувати клінічний перебіг, обирати діагностичну тактику, визначати профілактичні заходи та тактики лікування.

Уніфікуючою рисою для всіх вірусних гепатитів є антропонозний характер: господарем і джерелом інфекції є людина. Це визначає особливості епідеміологічного контролю і заходів попередження передачі інфекції. З етіологічної точки зору в групі традиційно виділяють віруси гепатитів A, B, C, D, E, G, а також низку тих, що асоціюються з посттрансфузійними або імовірними гепатитами — TTV, SEN та F. Кожен із цих агентів належить до певної таксономічної одиниці, має визначений тип генетичного матеріалу і структурні особливості, які прямо впливають на стійкість у зовнішньому середовищі, механізм передачі і чутливість до противірусних препаратів [5, 15, 19].

З морфологічної та молекулярної точки зору класифікація вірусів гепатиту спирається на тип нуклеїнової кислоти та наявність оболонки. Так, вірус гепатиту A (HAV) відноситься до родини Picornaviridae і є необолонковим позитивно-спрямованим однонитковим РНК-вірусом, що обумовлює його стійкість у навколишньому середовищі та ентеральний механізм передачі. Вірус гепатиту B (HBV) належить до родини Hepadnaviridae; його геном представлений частково дволанцюговою кільцевою ДНК, а наявність ліпідної оболонки і складний цикл реплікації, що

включає стадії зворотної транскрипції, визначають особливості серологічної діагностики (виявлення HBsAg, anti-HBc та інших маркерів) і можливість хронізації інфекції. Вірус гепатиту С (HCV), який віднесено до родини Flaviviridae, має позитивно спрямовану одноніткову РНК і оболонку; ці молекулярні характеристики були ключовими для створення молекулярних методів діагностики (виявлення РНК вірусу) і розробки прямих противірусних препаратів. Дельта-вірус (HDV) являє собою дефектний частково самостійний субвіріон із кільцевою однонитковою РНК, який не здатен утворювати інфекційну частинку без поверхневих білків HBV; така «сателітна» природа HDV визначає його епідеміологічну й клінічну взаємодію з HBV. Вірус гепатиту Е (HEV) зазвичай класифікують у рід Hepevirus; це позитивно спрямований однонитковий РНК-вірус без оболонки, який характеризується ентеральним шляхом передачі й для якого описано особливий ризик тяжкого перебігу у вагітних. Інші агенти, такі як вірус гепатиту G (HGV, або GBV-C), TTV і SEN, відрізняються між собою таксономією і мають неоднозначну, часто недостатньо вивчену патогенетичну роль: HGV належав або асоціювався з родиною Flaviviridae (пізніше як Pegivirus), тоді як TTV і SEN — це малі безоболонкові віруси з кільцевою однонитковою ДНК, асоціація яких із клінічно значущим ураженням печінки залишається предметом наукових дискусій [1, 24, 26].

Епідеміологічний поділ вірусних гепатитів за механізмом передачі є одним із найпрактичніших для профілактики. Ентеральні форми, більшість з яких пов’язані з HAV і HEV, передаються фекально-оральним шляхом через забруднену воду та продукти харчування і зазвичай проявляються гострим перебігом. Для цих вірусів характерна висока контагіозність в умовах незадовільної санітарії та гігієни. Парентеральні віруси, серед яких HBV, HCV, HDV, HGV, TTV і SEN, поширюються через кров і біологічні рідини, включно з трансфузіями, ін’єкціями, медичними маніпуляціями та певними формами статевого й вертикального передач. Парентеральний шлях передачі пов’язаний із більш високою ймовірністю хронізації інфекції, ризиком

розвитку фіброзу, цирозу і первинного гепатоцелюлярного раку. Особливе місце в цій класифікації займає HDV, який може виникати як коінфекція з HBV або як суперінфекція на фоні вже наявного носійства HBV, що значно погіршує прогноз і пришвидшує фіброгенез [24].

Класифікація за клінічним перебігом і тривалістю захворювання тісно пов'язана з типом вірусу та механізмом зараження. Гострий перебіг, як правило, властивий ентерично передаваним HAV і HEV і супроводжується типовою послідовністю фаз: інкубація, продромальний період, жовтянична фаза та реконвалесценція. У більшості випадків ці інфекції не переходять у хронічну форму. Парентеральні інфекції, зокрема HCV і HBV, мають значну ймовірність затяжного або хронічного перебігу. HCV вирізняється високою тенденцією до хронізації з подальшим ризиком прогресування до цирозу і гепатоцелюлярної карциноми. HBV демонструє широку варіабельність: в окремих випадках інфекція минає як гострий епізод із повним одужанням, в інших вона переходить у хронизацію з тривалим носійством поверхневого антигену і можливістю пізніх ускладнень. HDV, супутній HBV, зазвичай асоціюється з тяжчим перебігом і вищою ймовірністю фульмінантного або швидкого прогресування захворювання.

Класифікація вірусних гепатитів має також практичне значення для діагностики та лікування. Знання про тип геному і наявність оболонки визначає вибір діагностичних тестів: серологічні маркери (антитіла, антигени) часто вказують на перенесену або поточну інфекцію, тоді як молекулярні методи (виявлення вірусної РНК або ДНК) є інструментом підтвердження активної реплікації та моніторингу медикаментозної терапії. Також таксономічні й морфологічні особливості вірусів визначають можливість розробки вакцин і специфічної терапії: успішні програми вакцинації проти HBV і HAV базуються на розумінні структури вірусу та імуногенних білків, тоді як розробка ефективних специфічних препаратів проти HCV стала можливою завдяки молекулярним відкриттям у будові його реплікаційних білків [19, 26].

Нарешті, класифікація повинна враховувати динаміку наукових знань та таксономічних змін. Нові молекулярні методи і метагеномні дослідження постійно розширюють спектр виявлених вірусних агентів печінки, уточнюють їх таксономічні позиції і вплив на здоров’я людини. Водночас при інтерпретації знайдених асоціацій між новими вірусними послідовностями і клінічними проявами печінкових захворювань необхідно дотримуватися критичної наукової позиції, відрізняючи випадкове виявлення генетичного матеріалу від доведеного патогенезу. У сукупності така інтегрована, багаторівнева класифікація вірусних гепатитів створює методологічну основу для клінічної оцінки, епіднагляду, профілактичних програм і наукових досліджень у галузі гепатології [1, 5].

1.4 Загальні принципи лабораторної діагностики гепатитів

Лабораторна діагностика вірусних гепатитів є багатоступеневим та інтегрованим процесом, який охоплює вимірювання маркерів інфекції й імунної відповіді, виявлення та кількісну оцінку вірусного генетичного матеріалу, оцінку функції й морфологічного стану печінки, а також моніторинг терапевтичного ефекту і прогнозування перебігу хвороби. Ця діагностика не зводиться лише до одного тесту: ефективна лабораторна стратегія базується на поєднанні серологічних, молекулярно-біологічних і біохімічних методів у рамках чітко визначених алгоритмів, що враховують клінічну картину, епідеміологічний контекст і доступні ресурси. Лабораторні висновки повинні інтерпретуватися в клінічному контексті, з урахуванням можливих прекондиційних факторів (вакцинація, імунодефіцит, супутня терапія), а також з урахуванням технічних меж застосованих методів (чутливість, специфічність, інтерференції) [1, 2, 4].

Комплексна діагностика вірусних гепатитів опирається на три взаємодоповнювальні групи методів. Серологічні та імунохімічні підходи дозволяють виявляти специфічні антигени вірусів або антитіла до них, що має ключове значення для первинного скринінгу та визначення імунного статусу. Імуноферментні тести, хемілюмінесцентні системи та швидкі тести виконують роль перших ліній дослідження, дозволяючи ідентифікувати експозицію організму до вірусу, наявність імунітету після перенесеної інфекції або вакцинації, а також у деяких випадках — маркери активної реплікації (наприклад, HBsAg, HBeAg). Молекулярно-біологічні методи (nucleic acid testing, NAT) застосовуються для прямого виявлення вірусної РНК або ДНК і дозволяють встановити наявність віремії, кількісно оцінити вірусне навантаження та контролювати відповідь на противірусну терапію. Полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі забезпечує високу чутливість і широке динамічне поле вимірювань, що робить її основним інструментом для моніторингу лікування та підтвердження активної інфекції. До третьої групи відносять неінвазивні методи оцінки фіброзу та цирозу печінки: біохімічні

індекси й еластографічні технології дають змогу судити про ступінь фіброзної перебудови тканини печінки без необхідності біопсії. Застосування цих трьох груп у поєднанні дозволяє отримати повну картину: від факту інфікування та його активності до функціонального стану органа і ризику довготривалих ускладнень [11, 15, 16].

Правильний вибір біологічного матеріалу і дотримання препроцесуальних вимог є критичними для отримання надійних результатів. Сироватка або плазма крові залишаються базовими зразками для більшості серологічних і молекулярних досліджень, оскільки в них надійно визначаються антитіла, антигени й вірусна нуклеїнова кислота. Капілярна кров та сухі плями крові (DBS) набувають дедалі більшого значення для скринінгу в умовах, де важко зберігати або транспортувати рідини, оскільки вони спрощують логістику за умов віддаленого доступу та обмежених ресурсів. Для ентерально передаваних агентів, таких як HAV і HEV, фекалії можуть бути джерелом для виявлення антигенів або вірусної РНК, що особливо важливо при епідеміологічних розслідуваннях і підтвердженні джерела інфекції. Інші біологічні рідини — слина, сперма, вагінальні виділення або грудне молоко — можуть використовуватися в спеціалізованих дослідженнях для оцінки потенційних шляхів передачі або наявності вірусних маркерів у специфічних контекстах. Забір матеріалу повинен здійснюватися з дотриманням інструкцій щодо часу забору, температурних умов зберігання й транспортування, запобігання гемолізу та ліпемії, а також з урахуванням можливого впливу медикаментозної терапії на результати. Переданалітичні помилки, зокрема невідповідні контейнери, неправильні температурні режими або тривале зберігання при кімнатної температурі, можуть призводити до деградації нуклеїнових кислот або некоректного визначення білкових маркерів, що істотно знижує діагностичну інформативність [21, 16, 23, 24].

Кожен вірус має набір специфічних маркерів, інтерпретація яких вимагає розуміння їхньої динаміки у часі та взаємозв’язків між собою. Для вірусу гепатиту В ключовим є виявлення поверхневого антигену (HBsAg), що

свідчить про інфікування незалежно від форми; додатково оцінюють HBeAg як індикатор високої реплікації і підвищеної інфекційності, антитіла до корового антигену (anti-HBc IgM) як маркер гострої інфекції або активності під час хронічного процесу, а також anti-HBs як доказ перенесеної інфекції або імунізації. Визначення HBV DNA методом ПЛР дозволяє кількісно оцінити активність реплікації й застосовується для рішення питання про необхідність й ефективність противірусної терапії; увагу варто приділяти також феномену «прихованого» або «окультного» HBV, коли HBsAg відсутній, але HBV DNA виявляється в печінці або периферичній крові, що має клінічне значення при імуносупресії або при плануванні трансплантації. У діагностиці вірусного гепатиту С стандартною стратегією є поєднання серологічного скринінгу на антитіла до HCV і підтвердження активної інфекції методом виявлення HCV RNA; у певних ситуаціях застосовується також визначення серцевинного антигену (HCVcAg) як доступніша або бюджетна альтернатива для діагностики віремії. Кількісні показники вірусного навантаження мають практичне значення для моніторингу відповіді на терапію та прогнозування ризику прогресування ускладнень. HDV-інфекція діагностується у пацієнтів з HBV шляхом серологічного виявлення антитіл (anti-HDV IgM/IgG) та прямого виявлення HDV RNA; наявність HDV суттєво змінює прогноз і потребує окремого алгоритму ведення, оскільки реплікація HDV залежить від наявності HBV і часто супроводжується тяжчим перебігом. Для ентеральних вірусів HAV та HEV основними є антитіла класу IgM як маркери гострої інфекції та IgG як індикатори перенесеної інфекції або набутого імунітету; у гострих випадках можливе застосування молекулярної діагностики для визначення вірусної РНК у крові або фекаліях [4, 8, 15].

Інтерпретація серологічних та молекулярних результатів має враховувати часові вікна: існує «період вікна», коли ранні серологічні маркери можуть бути відсутні й лише ПЛР покаже наявність вірусного геному; можливі хибнопозитивні реакції антитіл в умовах низької популяційної поширеності, а також хибнонегативні результати серології у пацієнтів з

імунодефіцитом. Тому комбінований підхід, який поєднує серологію та NAT, підвищує загальну чутливість і специфічність діагностики.

Визначення ступеня фіброзу печінки має вирішальне значення для планування лікування, прогнозування та диспансерного спостереження. На перших етапах широко застосовуються прості неінвазивні біохімічні індекси, що базуються на загальнодоступних лабораторних показниках, таких як APRI та FIB-4; ці індекси мають особливу цінність у закладах з обмеженими ресурсами й дозволяють відокремити групи пацієнтів, яким потрібне подальше інструментальне обстеження або пріоритетне лікування. Транзієнтна еластографія (FibroScan®) становить наступний рівень оцінки, даючи кількісну величину жорсткості печінки, що корелює зі ступенем фіброзу; ця методика широко використовується в клінічній практиці як безпечна, повторювана та інформативна альтернатива біопсії при відсутності протипоказань. Проте жоден неінвазивний тест не є абсолютно точним; інтерпретація результатів повинна враховувати клінічний контекст, наявність активного запалення, холестазу, застою, а також інші фактори, які можуть підвищувати жорсткість печінки. У сумнівних випадках або при розбіжностях між даними неінвазивних методів і клінічними даними біопсія печінки залишається «золотим стандартом» для визначення ступеня запалення та фіброзу [16, 23].

У класичній лабораторній картині вірусного гепатиту виділяють декілька синдромів, які відображають функціональний стан печінки. Синдром цитолізу проявляється підвищенням активності трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази) і відображає ушкодження гепатоцитів; рівень їх елевації не завжди прямо корелює з масою некрозу або прогнозом, проте є чутливим маркером активності процесу. Синдром холестазу характеризується підвищенням кон’югованого білірубіну, лужної фосфатази та γ-глутамілтрансферази і зазвичай супроводжує виражені порушення жовчоутворення або відтоку; наявність вираженого холестазу вимагає додаткової діагностики для виключення холелітозу, механічної

обструкції чи медикаментозних причин. Ознаки тяжкої печінкової недостатності проявляються зниженням синтетичної функції печінки: зниженням альбуміну, подовженням протромбінового часу і зниженням факторів згортання; ці показники мають суттєве прогностичне значення і використовуються при визначенні потреби в інтенсивній терапії або трансплантації печінки. Лабораторні дані завжди слід оцінювати динамічно, порівнюючи їх зі станом до початку лікування й контролюючи реакцію на терапію.

Для забезпечення достовірності результатів лабораторії потрібна системна організація: стандартизовані протоколи забору і транспортування матеріалів, валідовані діагностичні набори з чітко визначеними межами чутливості й специфічності, внутрішній та зовнішній контроль якості, участь у програмах зовнішнього контролю (proficiency testing) та акредитація лабораторії за відповідними міжнародними чи національними стандартами. Персонал лабораторії має бути навчений оцінювати переданалітичні фактори, інтерферуючі субстанції і потенційні перехресні реакції, а також мати алгоритми дій при несумісних або суперечливих результатах. Біобезпека є важливим компонентом роботи з інфекційними агентами: дотримання правил інфекційного контролю, використання засобів індивідуального захисту, правильне знищення біологічних відходів та робота в біологічних боксах при маніпуляціях, що генерують аерозолі, запобігають ризику лабораторних інфекцій і дозволяють зберегти безпеку персоналу [2, 8, 16].

Кожен діагностичний метод має свої межі: серологічні тести можуть давати хибнопозитивні результати при низькій популяційній поширеності або перехресних реакціях, а також хибнонегативні у ранніх фазах інфекції чи при імунодефіциті. Молекулярні методи залежать від стабільності нуклеїнових кислот у зразку, якості екстракції та наявності інгібіторів ампліфікації; результати кількісних тестів слід інтерпретувати з урахуванням динаміки, реплікаційного циклу вірусу та впливу противірусної терапії. Окремі ситуації, такі як «вікно» між зникненням ранніх антигенів і появою антитіл, окультні

форми інфекції або наявність пасивно набутого імунітету після терапії або переливання, вимагають комбінованого підходу й іноді повторного тестування через визначений інтервал. Критичною є пов’язана з цим якість звітності: лабораторні результати мають супроводжуватися клінічно орієнтованими інтерпретаціями, рекомендаціями щодо додаткових досліджень і попередженнями про можливі обмеження застосованого методу.

Сучасні молекулярні технології, зокрема кількісні ре-time ПЛР, секвенування наступного покоління (NGS) і метагеномні підходи, розширюють можливості лабораторної діагностики: вони дозволяють не лише виявляти й кількісно оцінювати вірусну навантаження, але й здійснювати генотипування, виявляти резистентні або варіабельні форми, а також досліджувати складні коінфекції й еволюційні зв’язки між ізолятами. Інтеграція таких технологій поступово трансформує підходи до індивідуалізації терапії, епідеміологічного нагляду та наукових досліджень. Паралельно розвиваються швидкі point-of-care рішення для скринінгу та первинної діагностики, що особливо важливо в географічно віддалених або ресурсно обмежених регіонах [15, 23, 24].

РОЗДІЛ 2. ЕНТЕРАЛЬНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

2.1 Вірусний гепатит А (ВГА)

Вірусний гепатит А (ВГА, HAV) належить до ентеральних вірусних гепатитів і є однією з найбільш поширених форм цієї патології. Його збудником виступає вірус гепатиту А, який спричиняє гостру ентеровірусну інфекцію, відому також як хвороба Боткіна. Згідно з таксономічною класифікацією, вірус належить до родини *Picornaviridae*, роду *Hepatovirus*. Морфологічно він є простим вірусом, який не має зовнішньої оболонки (суперкапсиду). Віріони мають сферичну форму діаметром 27–32 нм, а капсид характеризується кубічним типом симетрії. Генетичний матеріал представлений одноланцюговою лінійною позитивною (+) РНК, яка містить близько 7500 нуклеотидів. Антигенна структура є відносно стабільною: відомий лише один серотип вірусу, що містить головний антиген (HA-Ag), який використовується для його ідентифікації в діагностичних дослідженнях.

ВГА характеризується високою стійкістю у зовнішньому середовищі. Він зберігає життєздатність при кімнатній температурі протягом кількох тижнів, у сухому середовищі – до семи діб, а у вологому – від трьох до десяти місяців. У водоймах і ґрунті збудник може залишатися активним протягом декількох місяців. Вірус добре переносить низькі температури та висушування, що значно ускладнює його елімінацію з довкілля. Разом із тим він є чутливим до впливу високих температур і гине при кип’ятінні протягом п’яти хвилин. Інактивація можлива також під дією формаліну, хлорного вапна та ультрафіолетового опромінення [4, 12, 17].

Епідеміологічно гепатит А є типовою кишковою антропонозною інфекцією, при якій єдиним джерелом збудника виступає людина. Механізм передачі реалізується фекально-оральним шляхом. Найважливішими факторами передачі є вода, яка забруднюється при недостатньому контролі за джерелами водопостачання, а також харчові продукти, що не проходять належної термічної обробки. У дитячих колективах значне значення має

контактно-побутовий шлях, що зумовлений недотриманням правил особистої гігієни. Інкубаційний період триває від двох до шести тижнів (у середньому 15–35 днів). Найбільш заразними пацієнти є наприкінці інкубаційного періоду та в переджовтяничній стадії, коли вірус активно виділяється з фекаліями. Цей процес починається приблизно за два тижні до появи жовтяниці і триває ще 2–3 тижні після її розвитку. З появою жовтяничного синдрому заразність істотно знижується. Найчастіше хворіють діти дошкільного та молодшого шкільного віку, а також молодь до 30 років. Захворюваність має сезонний характер із підйомом у літньо-осінній період. Особливістю ВГА є те, що він не передається вертикально від матері до плоду, оскільки не здатний долати плацентарний бар'єр [8, 14].

Патогенез інфекції визначається особливостями проникнення та поширення збудника. Після потрапляння вірусу через травний тракт він реплікується в епітеліальних клітинах тонкої кишки, після чого потрапляє в кровотік (вірусемія) та досягає печінки. Ураження гепатоцитів при ВГА відбувається не стільки внаслідок прямої цитопатичної дії вірусу, скільки в результаті імунної відповіді організму, що реалізується за участю Т-лімфоцитів і NK-клітин. Клінічний перебіг є циклічним. У переджовтяничному періоді, який триває три–п'ять днів, захворювання починається гостро і може проявлятися грипоподібним варіантом із підвищенням температури, слабкістю та головним болем або диспепсичним варіантом із нудотою, блюванням і болем у животі. Наприкінці цього періоду сеча темніє, а кал світлішає. Жовтяничний період триває до десяти–дванадцяти днів, характеризується появою жовтяниці, яка спочатку помітна на склерах і слизових оболонках, а потім поширюється на шкіру. Водночас у більшості пацієнтів самопочуття поліпшується, однак печінка залишається збільшеною. Період реконвалесценції триває від одного до двох місяців і супроводжується поступовим зникненням жовтяниці, нормалізацією розмірів печінки та відновленням загального стану. Принципово важливою особливістю є відсутність хронізації: гепатит А не переходить у хронічну

форму, а після перенесеної інфекції формується стійкий довічний імунітет [19].

Лабораторна діагностика ґрунтується як на неспецифічних, так і на специфічних показниках. У крові спостерігається підвищення активності печінкових ферментів АлАТ та АсАТ, що свідчить про цитоліз гепатоцитів. Специфічна діагностика передбачає використання серологічних методів, зокрема ІФА та РІА. Гостра інфекція підтверджується виявленням антитіл класу IgM до ВГА (anti-HAV IgM), які з’являються з початком клінічних проявів і зберігаються протягом трьох–шести місяців. Наявність антитіл класу IgG (anti-HAV IgG) свідчить про перенесене захворювання та набутий довічний імунітет. Крім того, застосовуються молекулярно-генетичні методи, зокрема полімеразна ланцюгова реакція, яка дозволяє виявити РНК вірусу в крові та фекаліях ще на ранніх етапах інфекції.

Специфічного противірусного лікування гепатиту А не існує, тому терапія має переважно симптоматичний характер. Рекомендовано госпіталізацію, дотримання дієти №5, проведення дезінтоксикаційної терапії та підтримувальних заходів. Профілактика передбачає як неспецифічні, так і специфічні заходи. До неспецифічних належать поліпшення санітарно-гігієнічних умов, забезпечення якісного водопостачання, контроль за продуктами харчування, а також дотримання правил особистої гігієни. Специфічна профілактика включає пасивну та активну імунізацію. Пасивна імунізація здійснюється введенням нормального людського імуноглобуліну контактним особам у разі загрози зараження. Активна імунізація досягається застосуванням інактивованих або рекомбінантних вакцин, таких як *Хаврикс* чи *Твінрикс*, які формують тривалий імунітет строком до десяти років [8, 14, 17].

2.2 Вірусний гепатит Е (ВГЕ)

Вірусний гепатит Е (ВГЕ) є важливою нозологією серед гострих ентеральних гепатитів: це антропонозна інфекція з переважним ураженням печінки, яка передається фекально-оральним шляхом і за клінічними проявами найчастіше нагадує гепатит А. Попри те, що в більшості випадків інфекція має доброякісний і самообмежений перебіг, ВГЕ характеризується специфічними епідеміологічними особливостями, генетичною різноманітністю вірусів та підвищеним ризиком тяжкого перебігу у певних груп пацієнтів, що робить її предметом пильної уваги у публічному здоров'ї і клінічній практиці.

Етіологія, таксономія та будова вірусу сформувалися в результаті тривалих молекулярно-вірусологічних досліджень. Сучасна таксономія відносить збудник до родини Hepeviridae, підродини Orthohepevirinae та роду Paslahepevirus (іноді у джерелах згадується рід Hepevirus залежно від таксономічної системи). Геном вірусу представлений лінійною, однонитковою позитивно спрямованою РНК довжиною близько 7,2–7,5 кб, яка кодує кілька відомих відтинків (ORF1–ORF3 і, в деяких варіантах, ORF4), необхідних для реплікації та формування капсиду. Віріони мають ікосаедричну (T=3) симетрію та діаметр приблизно 27–34 нм; у фекаліях і жовчі частинки виявляються необолонковими, тоді як у циркуляції у крові вони можуть бути «квазі-оболонковими» через захоплення клітинної мембрани, що ускладнює їх біофізичні властивості та детекцію. Ці морфологічні та молекулярні особливості пояснюють стійкість вірусу в навколишньому середовищі та специфічну взаємодію з господарською клітиною [8, 11, 13].

Генетична різноманітність ВГЕ представлена численними генотипами, серед яких клінічно та епідеміологічно найбільш значущими є генотипи 1–4. Генотипи 1 і 2 є переважно антропонозними й циркулюють у регіонах із низьким рівнем санітарії, де вони спричиняють великі водні спалахи та масові епідемії; ці генотипи майже виключно інфікують людину. Генотипи 3 і 4 мають зоонозну природу: вони циркулюють у свиней, дикій фауні (наприклад, вепрі) та окремих інших видів і періодично «перебігають» на людину через

вживання недостатньо термічно обробленого м’яса або контакт із зараженими тваринами, що обумовлює випадкові спорадичні випадки у країнах із високим рівнем санітарії. Простеження географічного розподілу генотипів дозволяє прогнозувати основні шляхи передачі та ризики для населення в різних регіонах [12, 14].

Питома епідеміологія ВГЕ визначається джерелом інфекції, шляхами передачі та часовими характеристиками клінічного перебігу. Основним джерелом є хвора людина або вірусоносій, контамінована вода і харчові продукти становлять провідні фактори передачі в ендемічних умовах. Інкубаційний період при інфікуванні звичайно варіює в межах від приблизно двох до дев’яти тижнів, із середнім інкубаційним інтервалом близько шести тижнів; сам вірус може бути виявлений у крові порівняно недовго — за оцінками, приблизно протягом чотирьох тижнів після інфікування — і довше в фекаліях, що має значення для епідеміологічного нагляду і часу забору матеріалів для молекулярної діагностики. Період найбільшої заразності частково збігається з кінцем інкубаційного періоду і початковими днями клінічних проявів, що пояснює спалаховий характер поширення при контамінованому водопостачанні [15].

Патоморфогенетично гострий ВГЕ найбільше подібний до гепатиту А: після проникнення вірус реплікується в гепатоцитах і викликає запальну реакцію із синдромом цитолізу. Водночас біологічні властивості окремих генотипів та взаємодія з імунною системою визначають особливості перебігу: для деяких штамів показано більш виражену цитопатогенну дію і сходження бактеріально-вірусної взаємодії, що може змінювати інтенсивність запалення. У більшості випадків інфекція завершується спонтанним одужанням, і після перенесеного захворювання формується міцний, імовірно довічний імунітет проти того самого генотипу. Перехресний імунітет між ВГЕ і іншими ентеричними гепатитами, наприклад між ВГЕ і ВГА, не вважається значущим. Однак особливу увагу привертає група вагітних жінок: інфекція ВГЕ під час вагітності, особливо у третьому триместрі, асоціюється зі значно вищим

ризиком важкого перебігу, розвитком фульмінантного гепатиту, печінкової енцефалопатії, внутрішньоматкової загибелі плоду та материнської смерті. За даними сучасних оглядів і міжнародних організацій охорони здоров'я, частота летальних наслідків у вагітних може досягати 20–25% у разі інфікування в третьому триместрі, що робить цю категорію пацієнтів пріоритетною для заходів профілактики та ранньої діагностики [12, 19].

З погляду стійкості у зовнішньому середовищі ВГЕ демонструє відносну витривалість при низьких температурах і чутливість до високих температур та ефективних дезінфектантів. Вірус здатен зберігатися при заморожуванні й у холодних умовах, проте піддається інактивації при належній термічній обробці харчових продуктів і під дією хлорвмісних і йодовмісних дезінфікуючих засобів. Ці властивості визначають профілактичні рекомендації щодо кип'ятіння питної води, термічної обробки м'яса й застосування стандартів водопідготовки в епідеміологічних ситуаціях.

Історично вважалося, що HEV важко або практично неможливо культивувати in vitro, що різко ускладнювало вивчення вірусу й розробку противірусних заходів. Останніми роками завдяки розвитку репліконних систем, адаптації окремих штамів (зокрема генотипу 3 Kernow-C1) до культур людських гепатомних ліній і впровадженню органоїдних та первинних гепатоцитарних моделей вдалося створити відтворювані in vitro-системи для розмноження HEV. Ці досягнення дозволяють вивчати життєвий цикл вірусу, оцінювати інфективність ізолятів та тестувати антивірусні препарати, хоча ефективність культивування залежить від штаму, клітинної лінії та умов адаптації. У клінічній рутину культуральні методи поки що не ввійшли через їхню складність і вимоги до лабораторного забезпечення, проте науково-дослідницькі моделі значно просунулися за останні роки [11, 13].

Діагностика ВГЕ в клінічному боці базується на поєднанні серологічних і молекулярних методів із урахуванням часових вікон для маркерів. Для підтвердження гострої інфекції в сироватці використовують виявлення anti-HEV IgM як основний серологічний маркер; присутність anti-

HEV IgG свідчить про перенесену інфекцію і набутий імунітет. Молекулярні методи (ПЛР) дозволяють прямо виявити РНК вірусу у крові та (частіше) у фекаліях у гострому періоді; з практичної точки зору, виявлення РНК більш інформативне на ранніх етапах і може бути відсутнє в жовтяничний період у деяких пацієнтів, тоді як серологія виявляє антитіла з затримкою в декілька тижнів після інфікування. Комбінований підхід підвищує чутливість і специфічність діагностики і дозволяє коректно встановити часовий статус інфекції в пацієнта.

Лікування гострого ВГЕ зазвичай є підтримувальним і симптоматичним: проводиться компенсація зневоднення і порушень електролітного балансу, контроль симптомів інтоксикації, моніторинг печінкових проб і коагулограми. У випадках тяжкого перебігу або при розвитку печінкової недостатності застосовується інтенсивна терапія і вирішується питання трансферу до спеціалізованого центру з можливістю розгляду трансплантації печінки. Антивірусні агенти та інтерферонові підходи іноді застосовувалися в окремих клінічних сценаріях або при хронічній інфекції (переважно асоційованій з генотипом 3 у імунокомпрометованих осіб), проте загальноприйнятої етіотропної терапії, що була б стандартом для всіх випадків гострого ВГЕ, немає. Прогрес у розвитку антивірусних засобів для HEV триває завдяки науковим дослідженням і in vitro-моделям.

Профілактика ВГЕ поєднує загальні заходи громадського здоров’я та, в окремих випадках, специфічні імунопрофілактичні рішення. Неспецифічні профілактичні заходи включають забезпечення безпечного питного водопостачання, належну санітарію й гігієну при приготуванні їжі, просвітницькі програми щодо безпечного вживання м’яса і продуктів тваринництва та контроль харчового виробництва. Імунопрофілактика з використанням рекомбінантної вакцини HEV 239 (комерційна назва Hecolin, виробництво Xiamen Innovax Biotech) була зареєстрована в Китаї і пройшла клінічні дослідження з доведеною імуногенністю; питання широкого застосування вакцини, включаючи її роль у профілактиці вагітних або

використання у спалахах, активно обговорюється міжнародними експертними групами. Наразі WHO і пов’язані організації проводять оцінку ролі цієї вакцини в глобальному контексті, і в ряді публікацій й документів відзначається можливість цільового застосування у високоризикових групах та епідемічних ситуаціях, водночас підкреслюючи необхідність додаткових даних для широкомасштабного впровадження [8, 12, 15, 19].

РОЗДІЛ 3. ПАРЕНТЕРАЛЬНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

3.1 Вірусний гепатит В (ВГВ)

Вірус гепатиту В належить до родини *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus*. Це складний ДНК-вмісний вірус, зрілий інфекційний віріон якого відомий як частинка Дейна. Він має сферичну форму діаметром 42–45 нм і складається із зовнішньої ліпопротеїнової оболонки (суперкапсиду), що містить поверхневий антиген HBsAg, та внутрішнього 27-нанометрового нуклеокапсиду з серцевинним антигеном HBcAg. Геном ВГВ являє собою невелику, частково дволанцюгову, релаксовану циркулярну ДНК довжиною близько 3,2 kb. Він має надзвичайно компактну кодуючу організацію з чотирма перекриваючими відкритими рамками зчитування, які кодують сім білків. Вірусна ДНК-полімераза володіє активністю зворотної транскриптази. У ВГВ виділяють чотири основні антигени: поверхневий HBsAg, що є головним діагностичним маркером інфекції і персистує понад шість місяців при хронічному перебігу; серцевинний HBcAg, що міститься в ядрах інфікованих гепатоцитів; HBeAg, наявність якого свідчить про активну реплікацію та високу заразність; а також регуляторний білок HBxAg, який може відігравати роль у розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Особливістю ВГВ є унікальний цикл реплікації: у ядрі гепатоцита вірусна ДНК перетворюється на ковалентно замкнену циркулярну форму (cccDNA), яка слугує стабільним шаблоном для реплікації і забезпечує тривалу персистенцію інфекції [1, 6, 7].

Вірус гепатиту В є надзвичайно стійким: у засохлій крові при кімнатній температурі він зберігає інфекційність до семи днів, а в замороженій плазмі — до 15–20 років. При кип’ятінні при 100 °C гине лише через 5–10 хвилин. За оцінками ВООЗ у 2022 році, близько 254 мільйонів людей жили з хронічною формою гепатиту В, що призвело до приблизно 1,1 мільйона смертей. Лише 13% інфікованих були діагностовані, і тільки 3% отримували лікування. Джерелом інфекції виступають хворі на гострі та хронічні форми, а також

безсимптомні носії HBsAg. Механізм передачі є парентеральним: зараження відбувається через кров при переливаннях, медичних маніпуляціях, використанні нестерильних інструментів, ін’єкційних наркотиків або татуюванні. Також можливі статевий шлях інфікування через контакт з біологічними рідинами та вертикальна передача від матері до дитини, переважно під час пологів. Інкубаційний період триває від двох до шести місяців [10, 11].

Пошкодження гепатоцитів відбувається переважно імунним шляхом: цитотоксичні Т-лімфоцити руйнують інфіковані клітини, що призводить до запалення, некрозу і з часом — до фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Перебіг хронічної інфекції поділяється на кілька фаз, що відрізняються рівнями HBeAg, ДНК ВГВ та активністю аланінамінотрансферази. Гострий гепатит В починається поступово. У переджовтяничному періоді, який може тривати від одного до п’яти тижнів, з’являються артралгії, слабкість, диспепсичні розлади. З появою жовтяниці стан пацієнта, на відміну від гепатиту А, зазвичай погіршується — зберігаються слабкість, нудота, свербіж шкіри. Хронічна інфекція часто перебігає безсимптомно протягом багатьох років, проте у новонароджених ризик хронізації сягає 90%. Основними ускладненнями є цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома.

Для первинного скринінгу застосовують «потрійну панель» тестів на HBsAg, anti-HBs та загальні anti-HBc. HBsAg є основним маркером для виявлення інфекції, а його персистенція понад шість місяців свідчить про хронічний перебіг. Анти-HBs відображають наявність імунітету після перенесеної інфекції або вакцинації. Загальні анти-HBc підтверджують факт інфекції в минулому або теперішньому, тоді як anti-HBc IgM є маркером гострої інфекції чи загострення хронічної і особливо важливі в період «вікна», коли HBsAg та anti-HBs можуть бути відсутні. Молекулярна діагностика, зокрема кількісне визначення ДНК ВГВ методом ПЛР у реальному часі, вважається «золотим стандартом» для визначення показань до лікування і

моніторингу його ефективності. Рефлексне тестування ДНК ВГВ у HBsAg-позитивних зразках дозволяє прискорити постановку діагнозу. Для оцінки фіброзу замість біопсії дедалі частіше застосовують неінвазивні тести. Зокрема, APRI (індекс співвідношення АСТ до тромбоцитів) рекомендований у ресурсо-обмежених умовах, де значний фіброз (≥F2) визначають при показнику понад 0,5, а цироз — при значенні більше 1,0.

Основна мета лікування полягає у запобіганні прогресуванню захворювання до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми шляхом довготривалого пригнічення реплікації вірусу. Згідно з рекомендаціями ВООЗ 2024 року, лікування показане дорослим та підліткам від 12 років у разі наявності значного фіброзу, рівня ДНК ВГВ понад 2000 МО/мл у поєднанні з підвищеним АЛТ, за наявності коінфекцій або сімейного анамнезу раку печінки. Препаратами першої лінії є нуклеозидні та нуклеотидні аналоги з високим бар’єром до резистентності — тенофовіру дизопроксилу фумарат, ентекавір та тенофовіру алафенамід, останній з яких призначають пацієнтам із ризиком ураження нирок чи кісткової тканини. Моніторинг передбачає щорічне визначення ДНК ВГВ, рівня АЛТ та оцінку фіброзу неінвазивними методами як у пацієнтів, що отримують лікування, так і у тих, хто перебуває лише під спостереженням [18, 20].

Найефективнішим засобом профілактики є вакцинація. Використовуються безпечні рекомбінантні вакцини, такі як «Енджерикс В». Для запобігання передачі інфекції від матері до дитини важливим є введення першої дози вакцини новонародженому протягом перших 24 годин після народження, а також противірусна профілактика тенофовіром дизопроксилу у вагітних з високим вірусним навантаженням. До неспецифічних заходів належать ретельний контроль донорської крові, використання стерильного інструментарію та дотримання безпечної сексуальної поведінки [17, 19].

3.2 Вірусний гепатит D (ВГD)

Вірусний гепатит D (дельта-гепатит) вирізняється серед вірусних гепатитів своєю унікальною біологією і клінічною агресивністю: це дефектний агент, який не здатен самостійно завершити свій життєвий цикл без співучасті вірусу гепатиту B (HBV). Клінічно інфекція HDV призводить до запального ураження печінки з високою ймовірністю тяжкого або прогресуючого перебігу, особливо в разі суперінфекції на фоні хронічного носійства HBV. Оскільки HDV фактично «позичає» оболонку від HBV для формування інфекційних частинок, діагностика, менеджмент і прогнози цієї інфекції тісно пов’язані з перебігом і контролем HBV-інфекції.

Збудник дельта-гепатиту представляє собою маленький РНК-вірус із кільцевим однонитковим геномом, відмінним за будовою від решти гепатотропних агентів. Геном HDV має довжину приблизно 1,7 кб, комплементарні копії геному й антисенсу утворюються у процесі реплікації, яка відбувається за механізмом, що нагадує «роллінг» (rolling circle). Центральною білковою структурою є дельта-антиген (HDAg), представлений у двох функціонально різних формах — малою формою (S-HDAg), яка необхідна для реплікації РНК, та великою формою (L-HDAg), яка інгібує реплікацію та є критичною для упаковки віріона. Перехід від S-HDAg до L-HDAg контролюється редагуванням антисенсу вірусної РНК аденозин-деаміназою (ADAR1), що є важливою молекулярною подією в циклі HDV. Велика форма HDAg піддається посттрансляційній модифікації, що необхідно для взаємодії з поверхневими білками HBV (HBsAg) і формування інфекційного суперкепсиду. Ці молекулярні властивості пояснюють дефектність HDV у відношенні самостійної вірусної частинки та його абсолютну залежність від HBV у процесі передачі й інкапсуляції [5, 10, 11].

Морфологічно вірусні частинки HDV мають сферичну форму із діаметром приблизно 35–37 нм; зовнішня оболонка вірусу містить поверхневі білки HBV (HBsAg), тоді як внутрішній капсид формують молекули HDAg разом із кільцевою РНК. У тканинах печінки дельта-антиген можна виявити в

ядерних або цитоплазматичних локусах гепатоцитів, що відображає особливості його реплікаційних і транскрипційних циклів. З огляду на таку біологію HDV офіційно класифікують як представника роду Deltavirus; таксономічна історія включає певні зміни і порівняння з іншими вірусоподібними агентами, але клінічне значення визначається його дефектною природою та взаємодією з HBV.

Молекулярні дослідження останніх десятиліть показали значну генетичну різноманітність HDV, виділивши кілька генотипів (традиційно описували 3 типи, але подальші секвенування розширили класифікацію до принаймні восьми генотипів, що мають певні відмінності в географічному розповсюдженні й патогенності). Генотип HDV істотно впливає на епідеміологічну картину: HDV-1 найпоширеніший і має глобальне розповсюдження, HDV-2 переважно зустрічається у Східній Азії, HDV-3 асоціюється з регіоном Амазонки і може давати більш тяжкі клінічні форми, тоді як інші генотипи (HDV-5–HDV-8) частіше виявляються в регіонах Західної та Центральної Африки. Генотипні відмінності корелюють із варіабельністю клінічного перебігу і відповіді на терапію, що робить генотипування корисним елементом епідеміологічних і наукових досліджень [7, 9, 20].

Біологічна «логіка» HDV будується на двох пов’язаних принципах: автономній внутрішній реплікації РНК в гепатоциті і зовнішній залежності від HBV для формування інфекційної частинки. Усередині клітини HDV використовує клітинні механізми транскрипції та ферменти господаря для створення копій свого геному і антисенсу, а також для синтезу HDAg; система редагування антисенсу ADAR1 визначає співвідношення S- та L-форм HDAg, що в свою чергу регулює перехід від реплікації до пакування віріонів. Однак для вилучення інфекційних частинок HDV «краде» ліпопротеїнову оболонку HBV, насамперед HBsAg; без наявності HBsAg у середовищі інфекційна передача HDV неможлива. Саме через цю необхідну кооперацію HDV не може викликати інфекцію у відсутності HBV, а клінічно це відображається у двох

основних сценаріях: коінфекція HBV+HDV або суперінфекція HDV на фоні хронічного HBV-носійства [13, 15].

HDV-інфекція клінічно виявляє дві основні ситуації: коінфекція — одночасне інфікування HBV і HDV у неінфікованої раніше людини — і суперінфекція, коли HDV інфікує людину, яка вже є носієм HBsAg. Коінфекція зазвичай призводить до гострого гепатиту, який має високий ризик симптоматичного перебігу, але найчастіше завершується елімінацією обох вірусів і одужанням. Набагато гірший прогноз спостерігається при суперінфекції: HDV швидко інтерферує з клітинною функцією печінки, часто викликає важкий гострий набряк і некроз тканини, пришвидшує розвиток фіброзу й цирозу і значно підвищує ризик печінкової декомпенсації та гепатоцелюлярної карциноми. Загалом HDV вважають найбільш агресивним серед гепатотропних вірусів саме через його здатність спричиняти швидке прогресування до тяжкої хронічної хвороби печінки.

Фактори, що визначають тяжкість і прогноз, включають генотипи HDV і HBV, імунний статус господаря, наявність коінфекцій (наприклад, з HCV або ВІЛ), а також особливості метаболічного статусу і впливу алкоголю або інших гепатотоксичних факторів. Клінічно суперінфекція частіше призводить до гострого загострення у пацієнтів із хронічним HBV і може закінчуватися фульмінантною печінковою недостатністю, що потребує невідкладних заходів — ретельного моніторингу й у крайніх випадках розгляду трансплантації печінки [9, 15, 20].

Епідеміологічна картина HDV варіює за регіонами. У країнах із високою поширеністю HBV значна частка важких хронічних форм гепатиту пов’язана з додатковою циркуляцією HDV; у регіонах із поширенням певних генотипів (наприклад, Амазонія для HDV-3 або Західна Африка для HDV-5–8) ризики і клінічна маніфестація відрізняються від європейських чи північноамериканських патернів. Групи ризику включають людей, які вживали ін’єкційні наркотики, осіб, які часто піддаються парентеральним маніпуляціям (наприклад, часті гемодіалізні пацієнти), людей з ВІЛ-

інфекцією, чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками, та осіб з хронічним HBV або HBsAg-носійством. Скринінг на HDV рекомендований серед осіб, які тестуються позитивно на HBsAg, особливо якщо існують фактори ризику для парентеральної передачі.

Лабораторна діагностика HDV поєднує серологічні тести та молекулярні методи. Серологічне обстеження включає виявлення антитіл до HDV (anti-HDV IgM як маркер гострої або загостреної активності; anti-HDV IgG як маркер попередньої або хронічної інфекції) і, у деяких випадках, детекцію дельта-антигену (HDAg) у крові або в біопсійному матеріалі. Проте серологія може бути обмеженою: anti-HDV може бути відсутнім на ранніх етапах або у випадку імунодефіциту, а наявність антитіл не завжди відображає віремію. Тому остаточною ознакою активної HDV-інфекції є виявлення HDV RNA у плазмі або сироватці методом нуклеїнового тестування (ПЛР, TMA або інші стандартизовані NAT), що дозволяє оцінити віремічний статус і контролювати відповідь на терапію. Сучасні настанови рекомендують тестувати на HDV усіх HBsAg-позитивних пацієнтів або принаймні ті групи з підвищеним ризиком, і за позитивної серології виконувати визначення HDV RNA. Для полегшення доступу до тестування застосовують також сухі плями крові (DBS) у віддалених або ресурсно обмежених умовах.

Інтерпретація результатів має враховувати часові вікна появи маркерів: HDAg і HDV RNA можуть з’являтися раніше, ніж антитіла, а anti-HDV IgM швидко зникає в разі коінфекції, однак може зберігатися при хронічній суперінфекції. Тому для коректного встановлення діагнозу часто потрібна комбінація серології й молекулярних тестів, а також повторні дослідження в динаміці [11, 13, 20].

Терапевтична ситуація для хронічного гепатиту D тривалий час була обмежена: пегільований інтерферон-альфа (peg-IFN-α) забезпечував певну антивірусну активність, але його ефективність обмежена, побічні ефекти істотні, а кількість стійких відповіді невелика. За останні роки відбувся помітний прогрес: одним із проривних препаратів став антагоніст рецептора

для входу HBV/HDV — міристоїлтіде (буливіртид, міжнародна назва bulevirtide, торгова назва Hepcludex), який блокує NTCP-рецептор (sodium taurocholate co-transporting polypeptide), що знижує надходження нових HBV/HDV частинок у гепатоцити. Bulevirtide отримав умовне схвалення в Європейському Союзі для лікування хронічного HDV у пацієнтів із компенсованою хворобою печінки і продемонстрував здатність знижувати HDV-віремію та покращувати біохімічні маркери печінки у клінічних дослідженнях. Інші підходи вивчаються або застосовуються експериментально: фарнезилтрансферазні інгібітори (наприклад, lonafarnib) перешкоджають посттрансляційній модифікації L-HDAg і тим самим блокуують упаковку вірусних частинок; комбінації з інгібіторами входу, інгібіторами пакування або інтерферонами досліджуються у клінічних випробуваннях. У тяжких випадках або при розвитку фульмінантної недостатності питання вирішення трансплантації печінки розглядається як крайній варіант.

Клінічні настанови сучасних гепатологічних товариств (наприклад, EASL) акцентують увагу на необхідності скринінгу HBsAg-позитивних пацієнтів на HDV, використанні HDV RNA для керування лікуванням і розгляданні bulevirtide як терапевтичної опції у відповідних пацієнтів, при цьому наголошуючи на індивідуалізації підходу залежно від стадії печінкового ураження, коінфекцій та супутніх захворювань [20].

Оскільки HDV не може розмножуватися без HBV, ключовою стратегією первинної профілактики є контроль гепатиту В. Масова вакцинація проти HBV, підвищення якості переливаної крові, безпечні ін’єкційні практики, заходи з профілактики інфекційного контролю в медичних установах і робота з групами ризику суттєво знижують ризик виникнення HDV-інфекцій у популяції. У регіонах із високою поширеністю HDV потрібні цілеспрямовані програми скринінгу HBsAg-позитивних людей і доступ до діагностики HDV RNA, а також заходи щодо зниження шкідливих кофакторів (алкоголь, метаболічні фактори) для уповільнення прогресування фіброзу у

інфікованих. У міжнародній практиці посилюється увага до виявлення HDV у донорів, пацієнтів з хронічним HBV і в групах підвищеного ризику.

Наукові напрямки, які мають першочергове значення, включають подальшу стандартизацію і поліпшення чутливості молекулярних тестів для всіх генотипів HDV, розробку й оцінку нових противірусних агентів і комбінаційних режимів (включно з інгібіторами входу, інгібіторами пакування і модулюючими імунну відповідь препаратами), а також проведення проспективних досліджень щодо результатів лікування у різних генотипних популяціях. Важливими є також епідеміологічні дослідження щодо реального поширення HDV, визначення регіональних факторів ризику та економічно-обґрунтованих шляхів впровадження програм скринінгу і доступу до інноваційних терапій [7, 15].

3.3 Вірусний гепатит С (ВГС)

Вірус гепатиту С (ВГС, HCV) належить до родини *Flaviviridae* та роду *Hepacivirus*. Це РНК-вмісний вірус зі складною організацією, який має сферичну форму та діаметр 55–65 нм. Його будова включає нуклеокапсид із кубічним типом симетрії та зовнішню ліпідну оболонку (суперкапсид). Геном ВГС представлений однонитковою позитивно спрямованою РНК, що визначає його високу реплікативну активність. Вірус відзначається значною генетичною мінливістю, унаслідок чого виділено щонайменше сім основних генотипів і велику кількість субтипів. Найбільш поширеним у світі є перший генотип, тоді як в Україні та країнах колишнього СНД домінують генотипи 1b (приблизно 70%) та 3a. Саме ця генетична різноманітність значно ускладнює створення ефективної вакцини проти ВГС. Антигенна структура вірусу включає серцевинний білок (HCVcAg), білки оболонки (E1, E2), а також неструктурні білки (NS1-5), які беруть участь у формуванні імунної відповіді та реплікації вірусу. Щодо стійкості у навколишньому середовищі, ВГС менш витривалий, ніж збудники гепатитів А і В. При кімнатній температурі він зберігає інфекційність до чотирьох діб, швидко гине при висиханні, кип’ятінні протягом двох хвилин, а також під дією спиртовмісних і хлоровмісних дезінфікуючих засобів.

Гепатит С є антропонозною інфекцією, при якій єдиним джерелом вірусу є людина — хвора на гостру чи хронічну форму або безсимптомний носій. За даними ВООЗ, у світі налічується приблизно 59–60 мільйонів інфікованих ВГС, що визначає його як значну глобальну медико-соціальну проблему. Основним механізмом передачі є парентеральний, тобто кровоконтактний. Інфікування відбувається через переливання крові та її компонентів, при медичних маніпуляціях із використанням нестерильних інструментів, а також через спільне застосування шприців серед осіб, які вживають ін’єкційні наркотики. Статевий і вертикальний (від матері до дитини) шляхи передачі зустрічаються значно рідше, ніж при вірусному гепатиті В. До груп підвищеного ризику належать ін’єкційні наркозалежні,

реципієнти донорської крові, пацієнти з частими медичними процедурами, медичні працівники та особи, які перебувають у місцях позбавлення волі. Через здатність вірусу довго перебувати у хронічному стані з поступовим розвитком цирозу або гепатоцелюлярної карциноми, ВГС отримав назву «Ласкавий убивця» [5, 10, 15].

Інкубаційний період ВГС коливається від 2 до 26 тижнів. Особливістю патогенезу є схильність інфекції до хронізації, що спостерігається у 70–80% випадків. Основною причиною цього є здатність вірусу уникати імунної відповіді організму. Висока генетична мінливість та постійні мутації антигенних структур унеможливлюють повну елімінацію вірусу і сприяють його персистенції. Окрім ураження гепатоцитів, ВГС може реплікуватися в клітинах крові (моноцитах, лімфоцитах) та інших органах, що обумовлює розвиток позапечінкових уражень. Серед них найчастіше відзначаються васкуліти, гломерулонефрити, аутоімунні патології щитоподібної залози, ураження підшлункової залози та нервової системи.

Гостра інфекція гепатиту С у більшості випадків протікає безсимптомно або у стертій формі, без розвитку жовтяниці, що значно ускладнює своєчасну діагностику. При наявності симптомів вони мають неспецифічний характер: загальна слабкість, порушення травлення, болі у суглобах, рідше — підвищення температури та жовтяниця. Хронічний перебіг спостерігається у 60–80% інфікованих. Для нього характерні астенічний синдром (втомлюваність, зниження працездатності), дискомфорт або відчуття важкості у правому підребер’ї, збільшення печінки. Прогресування захворювання є повільним, проте може завершитися розвитком цирозу печінки чи гепатоцелюлярної карциноми.
Діагностика ВГС базується на двоетапному підході. На першому етапі проводиться серологічне тестування з виявлення сумарних антитіл до ВГС (anti-HCV) методом імуноферментного аналізу (ІФА). Позитивний результат свідчить про контакт з вірусом у минулому або наявність поточної інфекції, однак не дозволяє диференціювати гострий та хронічний процеси. Тому на

другому етапі застосовуються молекулярно-генетичні методи, насамперед полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), яка дає змогу виявити РНК вірусу (HCV-RNA) і підтвердити активну інфекцію. Кількісна ПЛР використовується для визначення вірусного навантаження та контролю ефективності лікування. Важливим елементом діагностики є також генотипування, оскільки різні генотипи по-різному реагують на противірусну терапію, що впливає на вибір лікувальної тактики [12, 14, 22].

Специфічна профілактика гепатиту С у вигляді вакцини наразі відсутня через надзвичайно високу генетичну мінливість вірусу. Неспецифічні профілактичні заходи аналогічні до таких при гепатиті В і включають ретельний контроль донорської крові, використання одноразового або стерильного інструментарію в медичній практиці, суворе дотримання правил інфекційної безпеки серед медичних працівників. Лікування гепатиту С є етіотропним і передбачає застосування противірусної терапії. Традиційно використовувалися рекомбінантні інтерферони-альфа у поєднанні з рибавірином, а також пегільовані форми інтерферонів. Однак сучасні підходи дедалі більше орієнтуються на прямодіючі противірусні засоби, які демонструють значно вищу ефективність та безпечність [16, 23, 22].

3.4 Вірусний гепатит G (ВГG)

Вірусний гепатит G (ВГG), також відомий у літературі під назвами GBV-C або Pegivirus C, являє собою антропонозну вірусну інфекцію з переважно парентеральним механізмом передачі, класифікація і клінічна значимість якої залишаються предметом активних досліджень. ВГG найчастіше виявляють у поєднанні з іншими гепатотропними інфекціями, зокрема з вірусом гепатиту С (HCV), тому в практиці й у наукових роботах він часто розглядається як компонент мікст-інфекції. Загалом клінічна картина при ізольованій інфекції ВГG зазвичай стерта або легка, часто без жовтяниці, що ускладнює виявлення та оцінку прямої патогенетичної ролі цього агента у гепатальних захворюваннях.

Етіологічні та таксономічні особливості ВГG визначаються його належністю до роду Pegivirus родини Flaviviridae. Геном вірусу представлений однонитковою РНК позитивної полярності; молекулярна будова включає відтинки, що кодують структурні та неструктурні білки, необхідні для реплікації й формування частинок. Морфологічно віріони ВГG описують як оболонкові, сферичні частинки з діаметром приблизно 40–50 нм, що відповідає загальним характеристикам складних ліпідооболонкових РНК-вірусів. Генетична різноманітність ВГG помірна — у популяціях виділяють кілька генотипів і субтипів, що мають певну географічну прив’язку, але ці відмінності поки що мають мало клінічно однозначного значення і більше цікавлять епідеміологів та молекулярних вірусологів [5, 7, 12].

Епідеміологічні особливості ВГG визначаються його парентеральним шляхом передачі. Основними джерелами інфекції є інфіковані люди з клінічною або субклінічною формою, а також здорові вірусоносії. Клінічні та епідеміологічні дослідження демонструють, що найбільший ризик інфікування спостерігається серед реципієнтів донорської крові та її препаратів, пацієнтів гемодіалізу і людей, які застосовують ін’єкційні наркотики. Імовірність статевого й вертикального (материнсько-плоду) шляхів передачі не виключена і документована в окремих дослідженнях, проте

їхній внесок у загальний патерн передачі вважається меншим, ніж парентеральний. Поширеність ВГG у популяції варіює залежно від регіону та груп ризику; у загальній популяції вона, як правило, відносно низька, тоді як у групах із парентеральними контактами — значно вища.

Патогенез ВГG залишається частково невизначеним і дискусійним: частина досліджень ставить під сумнів прямий гепатотропний, цитопатичний ефект цього вірусу, натомість інші показують, що ВГG може модулювати імунні реакції господаря і впливати на перебіг суміжних інфекцій. Реплікація вірусу відбувається переважно в цитоплазмі гепатоцитів і, можливо, в інших клітинних популяціях. У випадках коінфекції з HCV або іншими вірусами печінки ВГG іноді асоціюється з підвищенням ризику формування хронічного процесу або зі змінами тяжкості захворювання, але доказовість цих асоціацій неоднорідна: деякі дослідження показали посилення гепатального ураження, інші — відсутність впливу, а є й публікації, що вказують на потенційно протекторний ефект GBV-C в контексті ВІЛ-інфекції. Отже, роль ВГG як первинного гепатотоксичного агента залишається предметом наукового спору, і в клінічній практиці його вважають радше супутнім або модулюючим фактором, ніж основною причиною тяжких ізольованих гепатитів [3, 18, 19].

Практична діагностика ВГG традиційно базується на виявленні вірусної РНК у плазмі чи сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції у форматі RT-PCR, оскільки серологічні маркери мають обмежену інформативність: антитіла до білка E2 (anti-HGV E2) з’являються пізніше в динаміці й зазвичай корелюють із елімінацією вірусу з плазми, тому їх вилучення часто використовується як маркер перенесеної інфекції. Відсутність або низька доступність валідованих і стандартизованих комерційних тестів у багатьох лабораторіях ускладнює епідеміологічний моніторинг і порівняння даних між дослідженнями. Крім того, на результати молекулярних проб можуть впливати варіабельність генотипів та якість преаналітичного етапу, тому для достовірної діагностики рекомендується використовувати високо чутливі та комбіновані методики RT-PCR з

адекватними контрольними процедурами. У клінічних алгоритмах доцільно розглядати обстеження на ВГG у випадках парентерального гепатиту невстановленої етіології або при супутньому HCV-позитивному статусі, особливо в групах підвищеного ризику [18, 23].

Лікувальна стратегія при інфекції ВГG відрізняється від підходів до HCV чи HBV: для ізольованого GBV-C не існує специфічної етіотропної терапії; основні терапевтичні зусилля спрямовуються на підтримку функції печінки, корекцію ускладнень і лікування супутніх інфекцій. У випадку коінфекції з HCV сучасні прямі противірусні препарати (DAA) для HCV залишаються основою лікування, і їх застосування дає змогу впливати на сумарний ризик прогресування печінкової патології. Додаткові терапевтичні підходи для безпосередньої елімінації ВГG досі не розроблені, і відсутність чітко встановленого патогенетичного зв’язку між GBV-C і тяжким гепатальним ураженням знижує нагальність таких розробок на клінічному рівні.

Профілактика інфекції ВГG в популяції базується на тих самих заходах, що ефективні для запобігання трансфузійно-зумовлених і парентеральних інфекцій загалом. Підвищення безпеки донорської крові шляхом використання методів скринінгу, дотримання ін’єкційної безпеки в медичних установах, заходи з профілактики ін’єкційного вживання наркотиків (обмін шприців, програми замісної терапії), а також належні інфекційно-контрольні практики в стаціонарах і при проведенні інвазивних втручань суттєво знижують ризик передачі. Оскільки у ряді країн відсутній масовий скринінг донорської крові саме на HGV/GBV-C, осмислення потреби у впровадженні таких заходів повинно базуватися на епідеміологічних оцінках ризику і економічній доцільності [7, 12].

Наукові перспективи щодо ВГG включають декілька ключових напрямів. По-перше, необхідна стандартизація діагностичних методів і розробка високочутливих, широко доступних комерційних платформ для уніфікованого виявлення РНК і серологічних маркерів, що полегшить

епідеміологічні дослідження і клінічні спостереження. По-друге, важливо уточнити патогенетичну роль вірусу в контексті коінфекцій: довести чи спростувати його вклад у хронізацію гепатиту, вплив на відповідь на терапію для HCV, а також потенційні взаємодії з імунною системою господаря. По-третє, вимагає уваги можливість використання фрагментів геному або білків VGV-C як біологічних маркерів для дослідження імуномодуляторних ефектів або навіть як потенційної основи для терапевтичних або профілактичних підходів у майбутньому. Нарешті, з практичного погляду, корисними будуть проспективні когортні дослідження, які дозволять визначити клінічно значимі наслідки довготривалого носійства ВГG у різних популяціях і підгрупах пацієнтів [5, 12].

3.5 Віруси гепатиту ТТ (TTV) та SEN (SENV)

Вірус гепатиту ТТ (TTV, *Transfusion Transmitted Virus*) був відкритий у 1997 році у пацієнтів із посттрансфузійним гепатитом, що привернуло увагу до його можливого етіологічного значення у розвитку уражень печінки. Таксономічно він належить до родини *Circinoviridae*. Геном вірусу представлений однонитковою кільцевою мінус-ДНК. Віріони мають невеликі розміри — 30–50 нм у діаметрі, позбавлені зовнішньої ліпідної оболонки, а їхній капсид характеризується кубічним типом симетрії. На сьогодні відомо щонайменше 16 генотипів TTV, що свідчить про високу генетичну різноманітність та потенційну здатність вірусу до широкого розповсюдження.

Інший представник — вірус гепатиту SEN (SENV) — був виявлений дещо пізніше, у 1999 році, і отримав назву за ініціалами першого пацієнта. Його таксономічна належність остаточно не визначена: у різних джерелах його відносять або до родини *Circoviridae*, або до *Parvoviridae*. Подібно до TTV, він має однонитковий кільцевий мінус-ДНК-геном, не має ліпідної оболонки, а структура його капсида також характеризується кубічним типом симетрії [1, 6].

Джерелом інфекції як для TTV, так і для SEN є хвора людина або безсимптомний вірусоносій. Для цих вірусів характерні різноманітні шляхи передачі, що зумовлює їхню надзвичайну поширеність у світі. Найбільш значущими є гемотрансфузійний шлях (передача при переливанні крові та її компонентів), парентеральний шлях під час медичних маніпуляцій та використання нестерильних інструментів, а також статевий і вертикальний шляхи. Інфікування може відбуватися перинатально — від матері до дитини, а також через грудне молоко. Крім того, описані випадки можливого фекально-орального механізму передачі, що вирізняє ці віруси серед інших гепатотропних агентів. Поширеність TTV у світі є надзвичайно високою: рівень носійства коливається в межах від 37 до 80%, а в деяких країнах Африки частота виявлення може досягати 83%. Це свідчить про значний рівень

інфікованості популяції, який істотно перевищує показники інших відомих вірусних гепатитів [4, 17].

Патогенетично віруси TTV та SEN асоціюються насамперед із розвитком посттрансфузійного гепатиту. Вірус SEN характеризується схильністю до формування хронічної інфекції, що наближає його до вірусів гепатиту B і C. Клінічна картина інфекцій, викликаних цими вірусами, значною мірою подібна до інших вірусних гепатитів і проявляється симптомами ураження печінки різного ступеня тяжкості. Особливу увагу дослідників привертає той факт, що вірус TTV виявляється у 19–27% пацієнтів із фульмінантною (блискавичною) формою гепатиту, що дозволяє припускати його можливу роль у розвитку тяжких варіантів перебігу захворювання.

Діагностика TTV та SEN ґрунтується на дослідженні крові. Найбільш інформативними є молекулярно-генетичні методи, зокрема полімеразна ланцюгова реакція, що дозволяє виявити ДНК вірусу (TTV DNA) у сироватці крові пацієнта. Для серологічної діагностики застосовуються методи виявлення антитіл до вірусу, наприклад реакція імунопреципітації, яка дає змогу оцінити факт контакту організму з вірусним агентом. Проте через недостатню стандартизацію діагностичних тест-систем і значну генетичну різноманітність вірусів ці методи ще не мають такої діагностичної цінності, як у випадку гепатитів B і C [17, 20].

На сьогодні специфічних методів лікування інфекцій, спричинених TTV та SEN, не розроблено. Основні заходи профілактики є неспецифічними та спрямовані на запобігання поширенню інфекції відомими шляхами передачі. До них належать контроль якості донорської крові, використання лише стерильного медичного інструментарію, дотримання правил безпеки під час парентеральних процедур, а також заходи, спрямовані на зниження ризику статевої та вертикальної передачі.

3.6 Вірусний гепатит F (ВГF)

Вірусний гепатит F є одним із найбільш дискусійних у сучасній гепатології, оскільки його існування та етіологічна роль ще остаточно не підтверджені. Поняття «гепатит F» з'явилося відносно недавно, після опису випадків посттрансфузійного гепатиту, які не могли бути пояснені відомими збудниками — вірусами гепатиту B, C чи G. У різних джерелах під цим терміном розглядають два різні типи потенційних вірусів, що відрізняються за своїми властивостями. Вони мають парентеральний механізм передачі, що зближує їх з гепатитами B, C і G [14, 16].

Перший тип було виявлено у зразках донорської крові. Для нього характерна стійкість до жиророзчинників, а також відсутність ультраструктурних змін у гепатоцитах, які зазвичай спостерігаються при інфекції вірусом гепатиту C. Другий тип був виділений із фекалій хворого з клінікою посттрансфузійного гепатиту. Цей агент викликав розвиток гепатиту у макак-резусів, мав здатність до розмноження у моношарових культурах клітин і за морфологічними характеристиками нагадував аденовірус. Така різнорідність описів пояснює суперечливість поглядів на природу гепатиту F. В одному з джерел цей вірус (HFV) навіть було віднесено до родини *Paramyxoviridae*, що кардинально відрізняється від інших досліджень, у яких його описують як аденовірусоподібний збудник. Передбачається, що вірус гепатиту F може бути причетним до випадків посттрансфузійного гепатиту, при яких у пацієнтів не виявляються жодні відомі серологічні маркери гепатитів A–E чи G. За даними епідеміологічних спостережень, у країнах Західної Європи та Північної Америки до 15–20% випадків посттрансфузійного гепатиту залишаються серонегативними, тобто їх не можна пояснити інфекцією відомими гепатотропними вірусами. Це стало підґрунтям для гіпотези про існування нового збудника — ВГF. Однак клінічні особливості цієї інфекції досі недостатньо вивчені, а її самостійна нозологічна форма лишається під питанням [2, 8, 13].

Розділ 4. ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

4.1 Лабораторна діагностика

Лабораторна діагностика вірусних гепатитів є ключовим інструментом у виявленні, диференціації та подальшому моніторингу перебігу захворювання. Вона базується на використанні серологічних та молекулярно-біологічних методів. Матеріалом для аналізу найчастіше є кров (сироватка або плазма), хоча залежно від типу вірусу можуть досліджувати також фекалії, слину, сечу, сперму та інші біологічні рідини.

Для спрощення збору та транспортування, особливо у регіонах з обмеженими ресурсами, все більшого поширення набувають сухі плями крові (DBS). Серологічна діагностика спрямована на виявлення антигенів вірусу або антитіл до них. Найбільш поширеним методом є імуноферментний аналіз (ІФА/ELISA), який застосовується для первинного скринінгу та визначення таких маркерів, як HBsAg, HBeAg, HCVcAg, anti-HCV, anti-HBc та anti-HBs. Сучасною альтернативою є автоматизовані хемілюмінесцентні методи (CLIA/CMIA/ECLIA), що відрізняються високою чутливістю і специфічністю. Радіоімунний аналіз (RIA), хоча й мав значення в історії розвитку діагностики, нині застосовується рідко через використання радіоізотопів. Для швидкої оцінки інфекційного статусу застосовують імунохроматографічні тести (RDTs), які дозволяють отримати результат за 20–30 хвилин і можуть використовуватися безпосередньо біля ліжка пацієнта. Імуноблотинг, у свою чергу, має значення як підтверджувальний метод, особливо при діагностиці гепатиту С, тоді як імунна електронна мікроскопія залишається здебільшого історичним методом, що дозволив вперше візуалізувати вірус гепатиту А [7, 17, 19].

Молекулярно-біологічні методи стали «золотим стандартом» для підтвердження активної інфекції, оскільки вони дозволяють виявити нуклеїнові кислоти вірусу. Найбільш поширеною методикою є полімеразна

ланцюгова реакція (ПЛР), яка застосовується як для якісного, так і для кількісного визначення ДНК чи РНК вірусу. ПЛР у реальному часі (Real-time PCR) сьогодні є стандартом у клінічній практиці. До цієї ж групи належать тести на нуклеїнові кислоти (NAT), ізотермічні методи ампліфікації, такі як LAMP, які не потребують складного обладнання, а також методи ДНК-гібридизації.

Біохімічне дослідження крові має велике значення для оцінки функціонального стану печінки та визначення тяжкості перебігу хвороби. Основні зміни згруповані у кілька клініко-лабораторних синдромів. Цитолітичний синдром виникає внаслідок руйнування гепатоцитів і проявляється підвищенням активності ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), при цьому рівень АЛТ є більш інформативним показником гострого ураження печінки.

Холестатичний синдром відображає порушення відтоку жовчі й характеризується підвищенням рівня прямого білірубіну, лужної фосфатази, γ-глутамілтранспептидази та жовчних кислот у сироватці. При вираженому холестазі кал втрачає забарвлення, а в сечі зникає уробілін. Мезенхімально-запальний синдром пов'язаний з активацією запального процесу, що проявляється підвищенням тимолової проби та зростанням рівня γ-глобулінів. Показники тяжкості захворювання відображають зниження синтетичної функції печінки: зменшення протромбінового індексу, концентрації альбуміну та сечовини в крові. У загальному аналізі крові додатково можуть спостерігатися анемія, тромбоцитопенія, нейтрофільний лейкоцитоз, лімфопенія та підвищена ШОЕ [5, 13, 22].

Діагностика кожного типу гепатиту ґрунтується на виявленні унікальних антигенів, антитіл та нуклеїнових кислот. Для гепатиту А основними маркерами є anti-HAV IgM, що свідчать про гостру інфекцію, та anti-HAV IgG, які зберігаються довічно й вказують на перенесену хворобу або імунітет; на ранніх стадіях інфекцію можна підтвердити виявленням HAV RNA. При гепатиті В головним маркером є поверхневий антиген HBsAg,

наявність якого понад шість місяців свідчить про хронічну форму інфекції. Anti-HBs вказують на імунітет після хвороби або вакцинації, а anti-HBc IgM підтверджують гостру фазу чи загострення хронічного процесу. Наявність HBeAg є показником активної реплікації, тоді як anti-HBe сигналізують про її зниження. HBV DNA є прямим доказом наявності активної інфекції і застосовується для визначення показань до терапії. У випадку гепатиту С діагностику зазвичай починають з визначення anti-HCV, однак вони лише свідчать про контакт з вірусом. Активна інфекція підтверджується виявленням HCV RNA, що вважається «золотим стандартом», або визначенням серцевинного антигену HCVcAg. Генотипування має важливе значення для вибору оптимальної терапії. Діагностика гепатиту D проводиться лише у HBsAg-позитивних пацієнтів, для чого застосовують anti-HDV, HDV RNA та визначення anti-HDV IgM [8, 13, 17]. При гепатиті G маркерами є HGV RNA та anti-HGV, причому антитіла з’являються вже на етапі одужання.

Інструментальні підходи дозволяють оцінити ступінь морфологічних змін у печінці та наявність ускладнень. Найбільш доступним та широко використовуваним методом є ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, яке допомагає визначити розміри та структуру печінки і селезінки та виключити інші патології. Біопсія печінки традиційно вважалася «золотим стандартом» оцінки активності запалення та фіброзу, зокрема за шкалою METAVIR, проте через інвазивність і ризики ускладнень нині застосовується значно рідше. Їй на зміну прийшли неінвазивні методи, серед яких транзієнтна еластографія (FibroScan), що дозволяє виміряти жорсткість печінкової тканини, а також біохімічні індикатори. Простим і рекомендованим ВООЗ у 2024 році методом є APRI-індекс (співвідношення АсАТ до кількості тромбоцитів): значення понад 0,5 свідчить про значний фіброз (≥F2), а понад 1,0 — про цироз. До комерційних методів належить FibroTest, який базується на поєднанні панелі біохімічних маркерів і дає можливість оцінити ступінь фіброзу [22].

4.2 Профілактика

Неспецифічна профілактика вірусних гепатитів спрямована на розрив шляхів передачі збудників і має ключове значення для зменшення захворюваності, особливо у випадках, коли немає ефективної вакцини (наприклад, при гепатиті С). Для ентеральних гепатитів, зокрема А та Е, профілактичні заходи відповідають загальним підходам до контролю кишкових інфекцій: важливим компонентом є своєчасна ізоляція випадків та, у разі потреби, госпіталізація хворих до інфекційних стаціонарів разом із ретельним епідеміологічним спостереженням контактних осіб. Критичною є профілактична робота в галузі санітарії та гігієни, що включає дотримання правил особистої гігієни (насамперед миття рук), контроль якості питної води та харчових продуктів, а також організацію належної санітарної обробки приміщень і кухонного обладнання. Дезінфекційні заходи в осередках інфекції — поточні та заключні — спрямовані на знезараження предметів побуту й інвентарю, якими користувався хворий, і є обов’язковою складовою протиепідемічних робіт [4, 6, 18].

Заходи профілактики парентеральних гепатитів (В, С, D та ін.) орієнтовані на мінімізацію контакту з інфікованою кров’ю та іншими біологічними рідинами. Серед них пріоритетне значення має ретельне обстеження донорів крові, її компонентів та органів до переливання або трансплантації. Безпечні медичні практики включають використання одноразових або досконало стерилізованих інструментів, застосування безпечних шприців, суворе дотримання процедур обробки і стерилізації обладнання, а також постійне використання засобів індивідуального захисту медичним персоналом при маніпуляціях, пов’язаних із кров’ю. Профілактика сексуальної передачі інфекцій, особливо гепатиту В, передбачає популяризацію захищеного сексу з використанням бар’єрних контрацептивів. Освітні програми, адресовані групам ризику, зокрема споживачам ін’єкційних наркотиків, спрямовані на корекцію поведінки: зниження шкідливих практик,

забезпечення доступу до стерильних шприців і програм замісної терапії, а також інформування про ризики спільного використання інструментів [14, 21].

Специфічна профілактика ґрунтується на формуванні імунітету за допомогою пасивної або активної імунізації та розроблена для окремих типів гепатитів. Для гепатиту А показана пасивна імунізація нормальним людським імуноглобуліном контактним особам у перші 7–10 днів після контакту в якості тимчасового захисту, а також активна імунізація інактивованими або рекомбінантними вакцинами, які забезпечують короткочасний захист після одноразового введення і довготривалий — при завершених схемах вакцинації або ревакцинації. Для гепатиту В вакцинація є найефективнішим заходом попередження інфекції та її ускладнень; впровадження універсальної вакцинації новонароджених із першою дозою, що вводиться якомога раніше після народження (бажано протягом перших 24 годин), є основною стратегією зниження поширеності хронічної інфекції. Вакцинація супроводжується заходами для запобігання передачі від матері до дитини: своєчасною імунізацією новонароджених, введенням специфічного імуноглобуліну (HBIG) дитині від HBsAg-позитивної матері і, за наявності високого вірусного навантаження у вагітної, призначенням противірусної профілактики (наприклад тенофовір) для зниження ризику перинатальної трансмісії. У випадку постекспозиційної ситуації застосовується комбінація пасивної та активної імунізації (HBIG плюс вакцина). Оскільки вірус D потребує для реплікації наявності вірусу В, вакцинація проти гепатиту В також ефективно запобігає інфікуванню HDV. Для гепатиту Е у деяких країнах зареєстрована рекомбінантна вакцина (Hecolin), але її застосування поки що обмежене географічно і програмно. Натомість проти гепатиту С ефективної вакцини не створено через високу генетичну мінливість вірусу; аналогічно, для таких агентів як TTV та SEN доступні лише неспецифічні заходи профілактики [21, 25].

Висновки

Лабораторна діагностика вірусних гепатитів є однією із основних ланок у системі охорони здоров’я, оскільки велика частина інфікованих перебуває безсимптомно до розвитку значного ураження печінки. Протягом останніх десятиліть діагностична парадигма еволюціонувала від класичних серологічних тестів до багаторівневих високотехнологічних платформ, що дозволяють не лише встановити факт контакту з вірусом, а й підтвердити активну інфекцію, визначити вірусне навантаження та генотип. Сучасна діагностика зазвичай будується на двоетапному підході: первинний скринінг серологічними методами для виявлення антигенів або антитіл і наступне молекулярне підтвердження активної (віремічної) інфекції за допомогою методів ампліфікації нуклеїнових кислот, зокрема ПЛР у реальному часі.

Традиційні серологічні методи, такі як ІФА та автоматизовані хемілюмінесцентні платформи, залишаються доступним і широко застосовуваним інструментом для масового скринінгу завдяки відносно низьким вимогам до інфраструктури й витрат. Водночас серологія має обмеження: антитіла можуть відображати лише факт контакту з вірусом і не завжди дозволяють відрізнити активну інфекцію від перенесеної. З цієї причини молекулярні методи, які прямо виявляють РНК або ДНК вірусу, стали «золотим стандартом» для постановки остаточного діагнозу, визначення показань до лікування та моніторингу терапевтичної відповіді.

Одним із головних викликів класичної діагностики є її фрагментованість: необхідність кількох візитів до закладу охорони здоров’я, очікування результатів із централізованих лабораторій і як наслідок — значні втрати пацієнтів між етапами скринінгу та підтвердження (у деяких дослідженнях до 50% осіб не повертаються для подальшого обстеження). У відповідь на цю проблему були розроблені і впроваджуються спрощені алгоритми та інноваційні технології, що дозволяють скоротити число візитів і пришвидшити постановку діагнозу. До таких рішень належить рефлексне тестування, при якому молекулярний тест виконується автоматично з того

самого пробірного матеріалу, що виявився позитивним у серологічному скринінгу; це дає змогу отримати остаточний діагноз після одного візиту пацієнта. Іншим важливим напрямом є тестування в місці надання допомоги (point-of-care, POC). Портативні платформи, як-от системи, аналогічні Xpert або Genedrive, дозволяють виявляти вірусну РНК/ДНК з високою чутливістю та специфічністю (>98% у багатьох валідаціях) і широко застосовуються для децентралізації діагностики, особливо в важкодоступних районах і серед уразливих груп населення.

Практично важливою логістичною інновацією є використання сухих плям крові (dried blood spots, DBS), що полегшує збір, зберігання та доставку зразків у віддалені лабораторії. DBS демонструє прийнятну точність як для серологічних, так і для молекулярних досліджень з метою виявлення гепатиту B і C, що робить цей підхід особливо корисним у регіонах з обмеженими ресурсами. Разом з реакціями ізотермічної ампліфікації і іншими спрощеними методиками це дозволяє значно розширити охоплення тестування.

Не менш важливою є комплексна оцінка стану печінки та активності захворювання: поряд із прямим виявленням вірусу використовуються біохімічні маркери (АлАТ, АсАТ, білірубін) для моніторингу цитолітичного та холестатичного синдромів, а також неінвазивні інструменти для визначення фіброзу. APRI і FibroScan стали загальноприйнятими інструментами, що дозволяють уникнути інвазивної біопсії в більшості пацієнтів. Паралельно тривають дослідження нових біомаркерів, таких як HBcrAg або вільна сироваткова РНК ВГВ, які можуть точніше відображати внутрішньопечінкову активність вірусу і прогнозувати відповідь на терапію.

З позиції громадського здоров’я удосконалення лабораторної діагностики має вирішальне значення для досягнення глобальних цілей елімінації вірусних гепатитів до 2030 року. Децентралізація тестування, впровадження POC-рішень, рефлексних протоколів і використання DBS підвищують доступність скринінгу, покращують утримання пацієнтів у каскаді надання допомоги та стискають часові рамки між виявленням і

початком лікування. Водночас залишаються невирішені питання, які потребують подальших досліджень та політичних рішень: необхідна додаткова валідація і стандартизація POC-платформ та DBS в реальних умовах, розробка доступних і швидких тестів для гепатиту D, а також проведення економічних оцінок різних діагностичних стратегій з урахуванням локальної епідеміологічної ситуації та ресурсних обмежень.

Отже, перехід від класичних імуноферментних тестів до інтегрованих, доступних у місці надання допомоги молекулярних платформ і комплексної оцінки печінки становить ключовий крок у подоланні бар'єрів діагностики та лікування вірусних гепатитів. Інтеграція цих інновацій у національні програми охорони здоров'я, з урахуванням локальних умов і пріоритетів, значно підвищить ефективність системи скринінгу, лікування та профілактики і сприятиме наближенню до глобальної мети елімінації.

Використані джерела

1. Amini A, Varsaneux O, Kelly H, et al. Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis B surface antigen: a systematic review of the literature and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):698. doi: 10.1186/s12879-017-2772-3.

2. Assih M, Feteke L, Bisseye C, et al. Molecular diagnosis of the human immunodeficiency, Hepatitis B and C viruses among blood donors in Lomé (Togo) by multiplex real time PCR. *Pan Afr Med J*. 2016;25:242.

3. Baber AS, Suganthan B, Ramasamy RP. Current advances in Hepatitis C diagnostics. *J Biol Eng*. 2024;18:48. doi: 10.1186/s13036-024-00443-2.

4. Beik Mahdavi F, Bashizadehfakhar H, Jalalian M, Rangraz S. Comparison of RT-PCR and ELISA Methods in the Diagnosis of Hepatitis C Virus in Patients. *J Med Bacteriol*. 2024;12(2):34-42.

5. Ceesay A, Bouherrou K, Tan BK, et al. Viral Diagnosis of Hepatitis B and Delta: What We Know and What Is Still Required? Specific Focus on Low- and Middle-Income Countries. *Microorganisms*. 2022;10(11):2096. doi: 10.3390/microorganisms10112096.

6. Centers for Disease Control and Prevention. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Part I: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-16):1-31.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations — United States, 2023. *MMWR Recomm Rep*. 2023;72(1):1–25.

8. Colucci G, Renteria SU, Ceriotti F, Lampertico P. Clinical Evaluation of Plasma Separation Cards as a Tool to Collect, Store, and Test Blood Samples for Hepatitis B and C Serological Markers. *Clin Chem*. 2022;68(1):214-217. doi: 10.1093/clinchem/hvab170.

9. Crespo J, Cabezas J, Aguilera A, et al. Recommendations for the integral diagnosis of chronic viral hepatitis in a single analytical extraction. *Gastroenterol Hepatol*. 2023;46:150-162.

10. Easterbrook PJ, Luhmann N, Bajis S, et al. New WHO guidelines for hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00089-X.

11. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-398.

12. Government of India, Ministry of Health & Family Welfare. Guidelines for Diagnosis and Management of Viral Hepatitis. National Viral Hepatitis Control Program.

13. Harabor V, Mogos R, Nechita A, et al. Machine Learning Approaches for the Prediction of Hepatitis B and C Seropositivity. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2380. doi: 10.3390/ijerph20032380.

14. Heiat M, Ranjbar R, Alavian SM. Classical and Modern Approaches Used for Viral Hepatitis Diagnosis. *Hepat Mon*. 2014;14(4):e17632. doi: 10.5812/hepatmon.17632.

15. Liu Y, Wu D, Zhang K, et al. Detection technology and clinical applications of serum viral products of hepatitis B virus infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1402001. doi: 10.3389/fcimb.2024.1402001.

16. Marcellusi A, Mennini FS, Ruf M, et al. Optimizing diagnostic algorithms to advance Hepatitis C elimination in Italy: A cost effectiveness evaluation. *Liver Int*. 2022;42:26-37. doi: 10.1111/liv.15070.

17. Minier N, Guingané A, Okeke E, et al. Development of a simple treatment eligibility algorithm to decentralise hepatitis B care in Africa. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(4):323-332. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00449-1.

18. Navvabi N, Khadem Ansari MH, Navvabi A, et al. Comparative assessment of immunochromatography and ELISA diagnostic tests for HBsAg

detection in PCR-confirmed HBV infection. *Rev Gastroenterol Mex*. 2022;87:176-180.

19. Prasidthrathsint K, Stapleton JT. Laboratory Diagnosis and Monitoring of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(2):259-279. doi: 10.1016/j.gtc.2019.02.007.

20. Riaz MN, Faheem M, Anwar MA, et al. PCR-Based Molecular Diagnosis of Hepatitis Virus (HBV and HDV) in HCV Infected Patients and Their Biochemical Study. *J Pathog*. 2016;2016:3219793. doi: 10.1155/2016/3219793.

21. Shahid I, Alzahrani AR, Al-Ghamdi SS, et al. Hepatitis C Diagnosis: Simplified Solutions, Predictive Barriers, and Future Promises. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1253. doi: 10.3390/diagnostics11071253.

22. Sheu MJ, Chin TW, Ku FP, et al. Validation of coding algorithms for identifying people with viral hepatitis using claims data according to different standard references. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):222. doi: 10.1186/s12879-022-07212-w.

23. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med*. 2016;4(18):338. doi: 10.21037/atm.2016.09.11.

24. Tang W, Tao Y, Fajardo E, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care HCV Viral Load Assays for HCV Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1255. doi: 10.3390/diagnostics12051255.

25. Trepo C, Zoulim F, Alonso C, et al. Diagnostic markers of viral hepatitis B and C. *Gut*. 1993;34(Suppl 1):S20-S25.

26. Treviño-Nakoura A, Sepúlveda-Crespo D, Bellon JM, et al. Diagnostic performance of hepatitis C virus core antigen testing for detecting hepatitis C in people living with hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2024;13:89. doi: 10.1186/s40249-024-01264-7.