

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ**

Кафедра фізіології людини і тварин

На правах рукопису

КОЗОДОЙ НІНА АНДРІЇВНА

**ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ТА СЕЧІ
У ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ В ТА С**

Спеціальність: 091 «Біологія та біохімія»

Освітньо-професійна програма «Лабораторна діагностика»

Робота на здобуття освітнього рівня «Магістр»

Науковий керівник

ЖУРАВАЛЬОВ ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ
кандидат біологічних наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № 4

Засідання кафедри фізіології

людини і тварин

від 12 грудня 2025 року

Завідувач кафедри

_____ доц. Т. Качинська

ЛУЦЬК-2025

Анотація

У науковій роботі здійснено комплексний аналіз показників загального аналізу крові (ЗАК) у пацієнтів із гострими та хронічними формами вірусних гепатитів В (HBV) і С (HCV) з урахуванням статевго чинника. Дослідження охоплює ключові гематологічні параметри – рівень еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – у зіставленні з даними контрольних груп здорових жінок і чоловіків. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Стюдента, достовірними вважалися відмінності при $p < 0,05$, що забезпечує надійність отриманих висновків.

У жінок із гострими та хронічними формами HBV/HCV виявлено достовірне зниження кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну порівняно зі здоровими особами, що інтерпретується як формування помірного гіпохромного анемічного синдрому. Патогенетично це пов'язано з гальмуванням еритропоезу під впливом токсичних метаболітів білірубіну та порушенням синтетичної функції печінки. Одночасно спостерігалось зменшення кількості лейкоцитів, що свідчить про розвиток лейкопенії на тлі вірусної супресії кісткового мозку й імунної дисфункції. Особливо показовим є значне зниження кількості тромбоцитів – тромбоцитопенія виявлена в усіх клінічних групах і була найбільш вираженою при хронічних формах гепатиту С, що узгоджується з уявленнями про роль портальної гіпертензії, гіперспленізму та зниженого синтезу тромбopoетину в патогенезі цих змін. Показник ШОЕ у жінок зростав у 3–4 рази порівняно з контролем, що відображає високий рівень системної запальної активності, особливо при хронічній HCV-інфекції.

Аналогічні тенденції виявлено і серед чоловіків: при гострих і хронічних формах HBV/HCV зафіксовано достовірне зниження еритроцитів та гемоглобіну, лейкопенію і виражену тромбоцитопенію на тлі значного підвищення ШОЕ. Водночас порівняльний аналіз показав, що у чоловіків анемічний синдром та тромбоцитопенія мають глибший характер, а зміни гемоглобіну та кількості формених елементів крові є більш вираженими, ніж у жінок. Окрему увагу приділено зіставленню гострих і хронічних форм гепатиту. Показано, що при гострих формах домінує гострий токсичний і цитолітичний вплив вірусу на кровотворення, тоді як при хронічному перебігу більш вираженими є стійка тромбоцитопенія та підвищена ШОЕ, що відображає розвиток фіброзу, портальної гіпертензії й тривалого системного запалення. Порівняння між HBV та HCV засвідчило, що HCV асоціюється з більш глибокими цитопеніями (особливо тромбоцитопенією) та вищою інтенсивністю імунозапального процесу, що підтверджує його більший цитопатичний та аутоімунний потенціал.

Отримані результати свідчать про системний характер впливу вірусних гепатитів В і С на гемопоез, демонструють різну інтенсивність ушкодження при гострому та хронічному перебігу, а також обґрунтовують доцільність урахування статевих особливостей при інтерпретації гематологічних показників і плануванні моніторингу та лікування.

Abstract

This study presents a comprehensive analysis of complete blood count (CBC) parameters in patients with acute and chronic forms of viral hepatitis B (HBV) and C (HCV), with particular emphasis on sex-related differences. The investigation focused on key hematological indices—erythrocyte count, hemoglobin level, leukocyte count, platelet count, and erythrocyte sedimentation rate (ESR)—and compared them with data obtained from control groups of healthy women and men. Statistical analysis was performed using Student's t-test, with differences considered significant at $p < 0.05$, ensuring the reliability of the findings.

In women with acute and chronic HBV/HCV, a significant decrease in erythrocyte count and hemoglobin concentration was observed compared with healthy controls, which was interpreted as the development of moderate hypochromic anemia. Pathogenetically, these changes are associated with suppression of erythropoiesis under the influence of toxic bilirubin metabolites and impaired hepatic synthetic function. A concomitant reduction in leukocyte count was also noted, indicating the development of leukopenia in the context of virus-induced bone marrow suppression and immune dysfunction. Particularly noteworthy was a pronounced decrease in platelet count: thrombocytopenia was detected in all clinical groups and was most severe in chronic hepatitis C, consistent with the recognized roles of portal hypertension, hypersplenism, and reduced thrombopoietin synthesis in the pathogenesis of these alterations. ESR values in women increased three- to fourfold compared with controls, reflecting a high level of systemic inflammatory activity, especially in chronic HCV infection.

Similar trends were identified in men. In both acute and chronic HBV/HCV, significant reductions in erythrocyte count and hemoglobin level, leukopenia, and marked thrombocytopenia were recorded, accompanied by a substantial increase in ESR. Comparative analysis revealed that in men, anemia and thrombocytopenia were more severe, and changes in hemoglobin concentration and formed blood elements were more pronounced than in women. Special attention was paid to differences between acute and chronic forms of hepatitis. Acute forms were characterized predominantly by acute toxic and cytolytic effects of the virus on hematopoiesis, whereas chronic disease was associated with more persistent thrombocytopenia and elevated ESR, reflecting the development of fibrosis, portal hypertension, and prolonged systemic inflammation. Comparison between HBV and HCV demonstrated that HCV is associated with deeper cytopenias—particularly thrombocytopenia—and a higher intensity of immune-inflammatory activity, confirming its greater cytopathic and autoimmune potential.

Overall, the findings indicate a systemic impact of viral hepatitis B and C on hematopoiesis, demonstrate differing patterns of hematological impairment in acute versus chronic disease, and substantiate the importance of considering sex-specific features when interpreting hematological parameters and planning patient monitoring and treatment.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
1.1. Поширеність захворювань на гепатити в Україні	9
1.2. Особливості інфікування HBV і HCV	10
1.3. Біохімічні маркери гепатитів Болотіна	14
РОЗДІЛ 2 КОНТИНГЕНТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
2.1. Контингент дослідження.....	21
2.2. Методика забору біоматеріалу та проведення лабораторного аналізу	21
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	24
3.1. Моніторинг стану поширеності гепатитів В і С в Україні та Волинській області.....	24
3.3. Особливості біохімічних показників крові у хворих на HBV та HCV	39
3.4. Особливості показників сечі у хворих на HBV та HCV	49
ВИСНОВКИ.....	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	58

ВСТУП

Вірусні гепатити В і С залишаються провідною причиною хронічних уражень печінки у світі: за оновленими оцінками ВООЗ, у 2022 році з хронічним гепатитом В жили близько 254 млн людей, а з хронічним гепатитом С – 50 млн; сумарно вірусні гепатити щодня забирають близько 3500 життів ($\approx 1,3$ млн на рік). Ці масштабні показники підтверджують, що частка вірусної етіології серед хронічних гепатитів традиційно становить переважну більшість, а у деяких країнах сягає навіть 75-80 % [18].

Для України проблема має виразну епідеміологічну вагу. За даними ЦГЗ МОЗ України (оцінки, сформовані до повномасштабного вторгнення), приблизно 5% населення мали серологічні маркери інфікування HCV (з них $\sim 3,6\%$ – хронічний HCV), а $\sim 1,5\%$ – хронічний HBV. Дані останніх оглядів також фіксують тенденцію до зростання виявлених випадків HBV/HCV протягом 2023–2024 років. Дані регіональних звітів (наприклад, м. Київ) демонструють істотний ріст зареєстрованої захворюваності у 2024 році, що корелює із національними трендами підвищення діагностованих випадків. Актуальні сероепідеміологічні дослідження 2025 р. підтверджують значну частку населення з ознаками перенесеного контакту з HBV/HCV та потребу у розширенні скринінгу й доступу до лікування. Це надає дослідженню чіткий контекст суспільного здоров'я в Україні [1].

Клінічно значущим є те, що біохімічні маркери крові (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, загальний/прямий білірубін, альбумін, протромбіновий час/INR) чутливо відображають тип та ступінь гепатоцелюлярного ушкодження або холестазу і корелюють із вірусним навантаженням/активністю процесу. Систематичні огляди 2024–2025 рр. підтверджують прогностичну й діагностичну цінність цих показників як у HBV, так і в HCV, зокрема у виявленні прогресування до цирозу й ГЦК, що безпосередньо впливає на тактику противірусної терапії та моніторинг [24, 28, 39].

Додатковий, часто недооцінений аспект – сечові маркери та ураження нирок. HCV і HBV асоціюються з гломерулярними захворюваннями (передусім HCV-пов’язаною мембранопроколіферативною гломерулонефритом на тлі кріоглобулінемії; для HBV – мембранозна нефропатія), що проявляються протеїнурією, мікрогематурією, інколи зниженням С3/С4, артеріальною гіпертензією. У сечі при холестази й гепатоцелюлярному ураженні також можуть з’являтися білірубін та підвищений уробіліноген. Врахування цих змін розширює діагностичну панель за межі «печінкових» тестів і дозволяє вчасно ідентифікувати позапечінкові ускладнення, що визначають прогноз і вибір терапії (включно з ДАА при HCV, противірусною терапією HBV, імуносупресією у вибраних випадках) [3].

З огляду на це, порівняльний аналіз біохімічних показників крові та сечі у пацієнтів з HBV та HCV є науково та практично значущим з трьох причин:

1. дозволяє окреслити специфічні патерни гепатоцелюлярного ушкодження й холестазу для різних етіологій;
2. допомагає ідентифікувати ризик позапечінкових (ренальних) ускладнень і стратифікувати пацієнтів за прогнозом;
3. створює підґрунтя для оптимізації маршруту пацієнта в Україні (скринінг, моніторинг, своєчасне направлення на етіотропне лікування), що прямо відповідає цілям ВООЗ із елімінації вірусних гепатитів до 2030 року.

Таким чином, на тлі високого глобального та національного тягаря HBV/HCV, зростання зареєстрованої захворюваності та доведеної прогностичної значущості лабораторних маркерів, обрана тема є безперечно актуальною і має потенціал безпосереднього впливу на клінічну практику, скринінгові програми та політику громадського здоров’я.

Мета дослідження полягає у встановленні особливостей змін біохімічних показників крові та сечі у хворих на вірусні гепатити В та С для уточнення діагностичних критеріїв та визначення їхнього прогностичного значення.

З огляду на мету дослідження нами були сформульовані такі **завдання дослідження:**

1. Проаналізувати сучасні літературні дані щодо змін біохімічних показників при вірусних гепатитах В та С.
2. Визначити середні значення та варіації основних біохімічних показників крові у хворих на гепатити В і С та провести їх порівняльний аналіз.
3. Дослідити особливості біохімічних змін у сечі хворих на гепатит В і С та оцінити їх діагностичну інформативність.
4. Встановити клініко-лабораторні кореляції між показниками крові та сечі та визначити їх значення для діагностики, моніторингу перебігу та прогнозування ускладнень.

Об'єкт дослідження: Біохімічні процеси та метаболічні зміни в організмі людини при вірусних гепатитах В та С.

Предмет дослідження: Біохімічні показники крові (печінкові ферменти, білірубін, білкові фракції, показники коагулограми) та сечі (білірубін, уробіліноген, протеїнурія, мікрогематурія) у пацієнтів з гепатитом В і С, їхня діагностична та прогностична значущість.

Наукова новизна

Вперше у рамках дослідження здійснено системний порівняльний аналіз біохімічних показників крові та сечі у хворих на гепатит В і С з урахуванням їх клінічної інформативності. Уточнено специфічні відмінності біохімічних змін при HBV та HCV, що дозволяють формувати більш точні лабораторні критерії оцінки активності патологічного процесу. Запропоновано поєднаний підхід до оцінки лабораторних показників крові та сечі як додатковий інструмент прогнозування перебігу хвороби та ризику позапечінкових ускладнень.

Практичне значення.

Отримані результати можуть бути використані для вдосконалення діагностичних алгоритмів та моніторингу ефективності протівірусної терапії у хворих на вірусні гепатити В та С. Запропоновані підходи сприятимуть

підвищенню точності оцінки тяжкості перебігу та своєчасному виявленню ризику розвитку позапечінкових ускладнень. Матеріали дослідження можуть бути впроваджені у навчальний процес при викладанні дисциплін «Клінічна біохімія», «Лабораторна діагностика» та ін.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Поширеність захворювань на гепатити в Україні

Вірусні гепатити становлять одну з ключових проблем громадського здоров'я як для України, так і глобально [8, 9, 68, 70]. Інфекції, зумовлені вірусами А, В та С (HAV, HBV, HCV), спричиняють гостре ураження печінки і при цьому HBV і HCV часто переходять у хронічні форми, що з часом призводять до цирозу та первинного раку печінки й пояснюють близько 96% летальних випадків, пов'язаних із вірусними гепатитами [4, 8, 11].

За оцінками ВООЗ, у 2022 р. у світі налічувалося приблизно 254 млн людей із HBV і 50 млн – із HCV; понад 2 млн щороку інфікувалися HBV або HCV, а близько 1,3 млн пацієнтів помирали від наслідків цих інфекцій [68].

У 2019 р. HBV асоціювався приблизно з 820 тис. смертей, переважно через цироз та гепатоцелюлярну карциному. ВООЗ підкреслює, що інфекції HBV можна запобігти завдяки безпечній і доступній вакцинації. Щороку реєструють близько 1,5 млн нових випадків HCV; за наявними оцінками, на хронічний HCV хворіють близько 3,2 млн дітей і підлітків у світі [76].

Гепатит А не формує хронічного ураження печінки, однак окремі випадки перебігають тяжко й можуть ускладнюватися гострою печінковою недостатністю з фатальним наслідком. За даними ВООЗ, у 2016 р. від HAV померло 7134 особи, що становило близько 0,5% загальної смертності, пов'язаної з вірусними гепатитами [68].

Повномасштабна війна, розв'язана росією 24 лютого 2022 р., суттєво підвищила ризики поширення гепатитів в Україні. У воєнних умовах зростає небезпека інфекцій, що передаються фекально-оральним шляхом через контаміновані воду та харчові продукти (ризики спалахів HAV), а також різко збільшується імовірність передачі HBV і HCV у зв'язку з великою кількістю

травм серед військових і цивільних та ускладненим доступом до своєчасної медичної допомоги [7].

1.2. Особливості інфікування HBV і HCV

Основним джерелом вірусу гепатиту В (HBV) є інфікована людина, у тому числі безсимптомні носії вірусу, які залишаються головною ланкою в епідеміологічному процесі. Менше значення мають пацієнти з гострою жовтяничною формою хвороби, оскільки період їх інфекційності обмежений у часі. Вірус міститься в більшості біологічних рідин організму, серед яких кров і її компоненти, сперма, вагінальні виділення, слина, спинномозкова, плевральна та синовіальна рідина [25, 27].

Передача інфекції відбувається переважно парентеральним, статевим та вертикальним шляхами. Найвищий ризик інфікування спостерігається при переливанні зараженої крові або використанні нестерильних інструментів. Інфекційна доза може становити лише 8-10 мл крові, що зумовлює високу контагіозність вірусу. У сучасних умовах відзначається зростання захворюваності серед підлітків і молоді, що пов'язано з уживанням наркотичних засобів внутрішньовенно та незахищеними статевими контактами [58].

HBV є ДНК-вмісною інфекцією, що уражає печінку і може перебігати в гострій або хронічній формі. У клінічному плані хвороба має широкий спектр варіантів – від безсимптомного носійства до злоякісних форм, які можуть завершитися цирозом або гепатоцелюлярною карциномою [16].

Оскільки зараження відбувається парентерально, момент інфікування фактично збігається з потраплянням вірусу в кров'яне русло. Відповідно до сучасних уявлень, клінічний перебіг хвороби залежить від балансу між вірусною реплікацією та інтенсивністю імунної відповіді. Виділяють чотири основні періоди перебігу: інкубаційний, переджовтяничний, жовтяничний і

реконвалесценції. Переважна більшість випадків має безжовтяничний або субклінічний перебіг, що ускладнює своєчасну діагностику [27].

Інфікування вірусом HBV може проявлятися як у вигляді гострої інфекції, так і в хронічній формі. Гострий перебіг спостерігається у кількох клінічних варіантах: жовтяничному, безжовтяничному та прихованому, який здебільшого виявляється лише при лабораторному серологічному обстеженні [5]. Найбільш типовим різновидом є гостра циклічна форма, що включає чотири етапи: інкубацію, продромальний (дожовтяничний), жовтяничний (період розпалу) та відновлення [38]. Тривалість інкубації становить у середньому 1–6 місяців, частіше 2–4, і залежить від низки чинників — кількості вірусу, особливостей імунної відповіді та супутніх захворювань [2, 55].

Продромальний етап триває від декількох днів до чотирьох тижнів. Він характеризується загальною слабкістю, зниженням апетиту, нудотою, розладами шлунково-кишкового тракту, відчуттям тиску чи болю у правому підребер'ї, болями в суглобах та м'язах (приблизно у половини пацієнтів). У деяких випадках з'являється висипка типу кропив'янки та свербіж шкіри [39]. Наприкінці цього періоду збільшуються печінка та селезінка, у сечі підвищується вміст уробіліногену, в крові відзначається активація трансаміназ, легка лейкопенія без суттєвої зміни формули [17].

Для жовтяничного періоду гострого гепатиту В типовими є гіпербілірубінемія, зростання активності трансаміназ (незалежно від тяжкості стану), збільшення концентрації загального та прямого білірубіну, тоді як показники тимолової проби залишаються в межах норми. В аналізі крові визначається лейкопенія, лімфоцитоз і уповільнене ШОЕ (2–4 мм/год) [43].

У випадках, коли хвороба триває понад пів року, говорять про розвиток хронічного HBV [52]. Хронізація може зберігатися протягом десятиліть, а у 15–20 % пацієнтів поступово призводить до цирозу чи первинної гепатоцелюлярної карциноми. Причини переходу до хронічної форми остаточно не з'ясовані; серед

можливих механізмів — зниження клітинної ланки імунітету та недостатня продукція ендогенного інтерферону [51].

Клінічні прояви варіюють від відносно легких форм (хронічний лобулярний або персистуючий гепатит) до активного з мостовидними некрозами. Симптоматика включає втому, загальну слабкість, артралгії, міалгії, нудоту, втрату апетиту й ваги, можливі кропив'янкові висипання та субфебрилітет. На пізніх стадіях, при формуванні цирозу, з'являються жовтяниця, темна сеча, телеангіектазії, гепатоспленомегалія [10, 62].

У початковій фазі хронічний гепатит часто перебігає безсимптомно та без жовтяниці, що призводить до тривалого недіагностованого існування хвороби. При відносно легкому перебігу активність трансаміназ підвищується у 2–4 рази. За прогресування відзначається подальше зростання трансаміназ, підвищення рівня гамаглобулінів, лужної фосфатази, ГГТП, зниження альбуміну та протромбінового індексу. У важких випадках АлАТ і АсАТ можуть перевищувати 1000 Од/л [72].

Сучасна класифікація хронічного гепатиту В враховує клінічні та морфологічні критерії, виділяючи легкий, середній і тяжкий ступені. Додатково диференціюють перебіг з високою та низькою реплікативною активністю, що визначається за серологічними маркерами (ДНК HBV, HBeAg). У прогресуванні хронічного гепатиту виділяють три послідовні стадії:

- фаза імунної толерантності (реплікативна): характеризується активною реплікацією вірусу та серологічними маркерами HBeAg, HBcAg, HBsAg, морфологічно відповідає персистуючому гепатиту;
- фаза імунного цитолізу (сероконверсія): відбувається руйнування гепатоцитів, що експресують HBeAg, та перехід HBeAg у анти-HBe;
- фаза інтеграції: у частини хворих ДНК вірусу інтегрується у геном клітин, знижуючи реплікацію, але зберігаючи продукцію HBsAg [32, 40, 47].

Хронічний перебіг зазвичай має періоди загострень і ремісій різної тривалості.

Збудник гепатиту С (HCV) є РНК-вмісним вірусом складної організації, який належить до родини *Flaviviridae*. Діаметр віріона становить 22-60 нм. Його виявляють у крові хворих, у тканинах печінки або в сироватці експериментально інфікованих тварин (переважно шимпанзе).

На відміну від вірусу HBV, концентрація HCV у крові зазвичай дуже низька, а імунна відповідь слабо виражена і формується повільно. Вірус нестійкий у зовнішньому середовищі: він інактивується під дією хлороформу, формаліну, нагрівання до 60 °C (за 10 годин) або кип'ятіння (за 2 хвилини). Ультрафіолетове опромінення ефективно знезаражує продукти крові [50].

Механізм ураження печінки при HCV пов'язаний насамперед з імунним цитолізом — руйнуванням інфікованих гепатоцитів Т-лімфоцитами, активованими у відповідь на вірусні антигени. Цей процес зумовлює хронічне перебіг захворювання, поступове ураження печінкової тканини та розвиток фіброзу [36, 53].

У клінічно маніфестних випадках воно проявляється ознаками гострого ураження печінки, зазвичай з помірним токсичним синдромом, а надалі у значної частки пацієнтів переходить у хронічну форму з ризиком формування цирозу та первинної гепатоцелюлярної карциноми [30, 67].

Ключовою рисою HCV є висока ймовірність хронізації: вважають, що близько 60–70% випадків гострої інфекції поступово трансформуються у хронічний гепатит. Такий перехід є повільним процесом, що протягом років супроводжується наростанням активності запалення та прогресуванням фіброзу печінки. Часто активність сироваткових трансаміназ залишається в межах норми або помірно підвищеною, а показники синтетичної функції печінки (зокрема рівні загального білка й альбуміну) тривалий час зберігаються нормальними — аж до стадії цирозу. Серед чинників, що можуть впливати на хронізацію, виокремлюють, зокрема, вік пацієнта на момент гострого зараження [64].

Для хронічного гепатиту С морфологічно характерні лімфоїдні інфільтрати у печінковій тканині; можливе тривале збереження віремії за нормальних значень трансаміназ. Додатково обговорюється роль підвищеного вмісту заліза у гепатоцитах як потенційного чинника ушкодження. Патоморфологічна картина включає ознаки запалення та некрозу; на відміну від гепатитів А і В та невірусних уражень, для HCV типові щільні лімфоцитарні агрегати й фолікули у портальних трактах, внутрішньосудинно-синусоїдальні інфільтрати лімфоцитів або гіперплазія клітин Купфера без вираженого некрозу прилеглих гепатоцитів, зміни епітелію жовчних проток і жирові дистрофічні зміни. Водночас спектр пошкоджень при HCV є дуже варіабельним [35, 64].

Переважає частина хворих із хронічною інфекцією тривалий час не має специфічних скарг. У 55–60% спостерігають печінкові прояви: невелике збільшення печінки, підвищення трансаміназ (орієнтовно у 2–3 рази) з періодами їх нормалізації. Під час клінічних загострень пацієнти часто відзначають втому, зниження працездатності, порушення сну, відчуття дискомфорту або тяжкості у правому підребер'ї [35].

Крім цього, у 40–45% випадків фіксують позапечінкові прояви. До них зараховують ендокринні (гіпертиреоз, гіпотиреоз, тиреоїдит Хашимото), гематологічні (ідіопатична тромбоцитопенія, апластична анемія тощо), ураження слинних залоз і органів зору (лімфоцитарний сіалоаденіт), дерматологічні (пізня шкірна порфірія, червоний плоский лишай), нейром'язові й суглобові синдроми (у т.ч. Гієна–Барре), ниркову патологію (гломерулонефрит), а також інші автоімунні стани, зокрема вузликовий періартеріїт. У більшості випадків позапечінкові прояви виникають у осіб із схильністю до автоімунних реакцій. Нині інфікування HCV також розглядають як один із етіологічних чинників гепатоцелюлярної карциноми [44, 45].

1.3. Біохімічні маркери гепатитів Болотіна

Клінічна діагностика вірусних гепатитів ґрунтується на поєднанні ретельного аналізу симптоматики, епідеміологічного анамнезу та результатів лабораторних досліджень. Особливістю цих інфекцій є те, що їхні початкові прояви часто неспецифічні й можуть нагадувати інші вірусні або токсичні ураження печінки. У більшості випадків перебіг починається поступово, з астеноневротичних та диспепсичних симптомів, а специфічні ознаки ураження гепатоцитів (жовтяниця, темна сеча, світлий кал) з'являються пізніше. Тому клінічний огляд має обов'язково супроводжуватися визначенням біохімічних показників функції печінки та серологічних маркерів, що дає змогу встановити стадію хвороби, її етіологічний тип (А, В, С тощо) і диференціювати гострий процес від хронічного перебігу.

Найбільш інформативним методом у діагностиці вірусного гепатиту В вважається визначення поверхневого антигену HBsAg. Цей маркер може бути виявлений як при гострій, так і при хронічній інфекції, однак гострий перебіг зазвичай супроводжується високими титрами антитіл класу анти-HBc IgM. При первинному зараженні антиген HBsAg з'являється у крові вже через 3–5 тижнів після інфікування, тобто ще до появи будь-яких клінічних проявів, і на цьому етапі часто є єдиною серологічною ознакою хвороби. Його наявність характерна для переджовтяничного та жовтяничного періодів. Якщо HBsAg зберігається понад 6 місяців, це свідчить про затяжний або хронічний перебіг інфекції та може вказувати на носійство вірусу [6].

Зникнення HBsAg та поява антитіл до нього (анти-HBs) є ознакою формування імунної відповіді та одужання. Реплікативну активність вірусу HBV характеризують такі серологічні маркери, як анти-HBc IgM, HBeAg, наявність ДНК вірусу та ДНК-полімерази. Ці показники фіксують уже з перших днів клінічних проявів гострого гепатиту і можуть бути позитивними при рецидивах хронічного процесу. Їх визначення важливе не лише для підтвердження діагнозу, але й для оцінки ефективності противірусного лікування [63].

Антиген HBsAg виявляється лише в тканинах печінки і не циркулює в сироватці крові, однак його наявність опосередковано підтверджується появою антитіл класів IgM та IgG до HBs [14]. У гострій фазі HBV-інфекції антитіла класу IgM слугують додатковим маркером захворювання. Варто враховувати, що приблизно половина пацієнтів із хронічним HBV також може мати ці антитіла під час загострення, проте зазвичай у низьких концентраціях. Поява лише анти-HBs IgG характерна для перехідного періоду між зникненням HBsAg і формуванням анти-HBs. Спільне виявлення анти-HBs IgG у низькому титрі та анти-HBs є свідченням перенесеної інфекції та сформованого імунітету [14].

Дослідження HBeAg проводять у пацієнтів із позитивним HBsAg. Його виявлення свідчить про активну реплікацію вірусу й дозволяє підтвердити гострий гепатит або загострення хронічної форми. Тривала присутність HBeAg (понад 2 місяці від початку захворювання) розглядається як несприятлива прогностична ознака, що вказує на ймовірність переходу в хронічну інфекцію. Виявлення HBeAg при відсутності HBsAg зазвичай пояснюється лабораторною похибкою. Водночас у випадках інфікування мутантними штамами HBV пацієнти можуть бути серонегативними за HBeAg, залишаючись при цьому потенційно заразними та маючи антитіла анти-HBe [26, 57].

Виявлення ДНК вірусу HBV у сироватці крові є найбільш чутливим показником активної реплікації збудника. Наявність цього маркера свідчить про високу інфекційність біоматеріалу та активне розмноження вірусу в організмі. Позитивний результат тесту реєструється майже у всіх пацієнтів у розпал гострого HBV. Зменшення концентрації вірусної ДНК у процесі лікування хронічних форм захворювання розглядається як сприятлива прогностична ознака, що підтверджує ефективність проведеної терапії.

Підвищення активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) відображає запальні ураження печінкової тканини, які зумовлені переважно імунною реакцією організму на інфіковані гепатоцити [37]. Водночас поєднання

високого рівня ДНК-НВВ із низькою активністю трансаміназ може вказувати на недостатню імунну відповідь або толерантність імунної системи до збудника.

Виявлення анти-НВе при відсутності НВеАг і ДНК-НВВ є свідченням завершення реплікативної фази інфекційного процесу. Сероконверсія НВсАг у анти-НВс спостерігається у 90–95% пацієнтів із гострим гепатитом В у періоді одужання та є показником формування специфічного імунітету. Наявність антитіл анти-НВс у концентрації понад 10 МО/л свідчить про перенесену інфекцію або ефективну вакцинацію, що забезпечує захист від повторного зараження [29].

Для лабораторної діагностики гепатиту В застосовують два основних підходи: імунохімічні методи, спрямовані на виявлення антигенів і антитіл, та молекулярно-біологічні методи, які дозволяють визначати вірусну ДНК та оцінювати інтенсивність реплікації [21].

Імунохімічні методи базуються насамперед на застосуванні імуноферментного аналізу (ІФА), який відзначається високою чутливістю, специфічністю, простотою виконання та стабільністю реагентів. За допомогою ІФА виявляють поверхневий антиген НВсАг і відповідні антитіла, що дає змогу виявляти антиген навіть у дуже низьких концентраціях — до 0,05 нг/мл. Залежно від рівня технологічного удосконалення, тест-системи поділяють на кілька «поколінь» [33, 34].

Нині ІФА є основним методом діагностики НВсАг у більшості лабораторій. В Україні та інших країнах було проведено масштабні порівняльні випробування діагностичних наборів під егідою МОЗ з метою перевірки їхньої якості. Сучасні тест-системи мають високу точність, однак можливі хибнопозитивні результати. Для їх розмежування застосовують тест нейтралізації НВсАг, який полягає в обробці сироватки специфічним антитілом, що блокує антиген і дозволяє відрізнити істинно позитивні реакції від неспецифічних [66].

Новим стандартом для вітчизняних виробників діагностичних засобів стало обов'язкове включення до тест-систем контрольного слабопозитивного зразка, який містить HBsAg у концентрації 1 нг/мл.

Для визначення анти-HBs застосовуються різні варіанти імунохімічних методів, головним з яких також є ІФА, що дозволяє проводити як якісний, так і кількісний аналіз. Крім ІФА, використовують і його різновиди — радіоімунний, хемілюмінесцентний та інші твердофазні методики.

Молекулярно-біологічні методи включають гібридизаційні технології (точкову та рідинну гібридизацію) і, передусім, ланцюгову полімеразну реакцію (ПЛР). ПЛР забезпечує пряме виявлення ДНК HBV або опосередковане — шляхом визначення вірусоспецифічного ферменту ДНК-полімерази. Сьогодні найбільш поширеними є ампліфікаційні методи, що дають змогу проводити детекцію вірусної ДНК як у якісному, так і в кількісному форматі, що має важливе значення для моніторингу ефективності лікування [15].

Характерною рисою HCV є висока генетична варіабельність. Порівняльні дослідження РНК із різних ізолятів показали значні відмінності у нуклеотидній послідовності, що стало підставою для створення класифікації вірусу за генотипами (зазвичай 6–9 основних варіантів) і субтипами, серед яких частина поширена глобально, а інші — лише в окремих регіонах. Геном HCV представлений одноланцюговою РНК довжиною близько 10 000 нуклеотидів, яка кодує три структурні білки (С, Е1, Е2) і п'ять неструктурних (NS2, NS3, NS4, NS5) [60].

Складність лабораторної діагностики HCV полягає в тому, що концентрація вірусу в крові є дуже низькою, а його антигени часто недоступні для прямого виявлення. Тому основну увагу зосереджено на виявленні антитіл до різних антигенних детермінант вірусу, що виступають маркерами інфекції. Як антигени використовують білки, синтезовані на основі структурних та неструктурних ділянок РНК HCV, отримані шляхом рекомбінантних технологій або хімічного синтезу. Серед найбільш поширених антигенів — С22-3, С33с,

C100-3, C200, NS5, S-1-1, які застосовуються в сучасних імуноферментних тестах [46].

Основою лабораторної діагностики гепатиту С є серологічні маркери (антитіла до HCV — анти-HCV класів IgM і IgG, що визначаються методом ІФА) та молекулярні маркери (РНК HCV, виявлена за допомогою полімеразної ланцюгової реакції — ПЛР). На сьогодні створено чотири покоління тест-систем для ІФА, причому перше покоління вже не використовується через недостатню чутливість.

Визначення РНК HCV є найбільш раннім і достовірним показником активної реплікації вірусу. Цей маркер може бути виявлений методом ПЛР уже через 1–2 тижні після зараження, тобто ще до появи клінічних ознак або підвищення рівня трансаміназ [23].

Антитіла до HCV зазвичай виявляються методом ІФА через 5–6 тижнів після інфікування приблизно у 80% хворих, а до 12-го тижня — у понад 90% випадків. Водночас можлива поява хибнопозитивних реакцій, що потребує додаткового підтвердження. Для цього застосовують рекомбінантний імуноблотинг або тести, спрямовані на визначення спектра білкових фракцій анти-HCV, які дозволяють диференціювати істинно позитивні результати від неспецифічних [13].

Імуноблотингові методи застосовують для підтвердження результатів, отриманих імуноферментним аналізом, і зменшення ризику хибнопозитивних реакцій. Водночас інтерпретація смуг у тестах імуноблотингу може мати суб'єктивний характер, що зумовлює певні розбіжності у трактуванні результатів між різними лабораторіями.

В Україні значного поширення набули вітчизняні твердофазні імуноферментні підтверджувальні тест-системи, відомі під назвою «Спектр». Ці діагностикуми базуються на визначенні антитіл до окремих антигенних компонентів HCV— core, NS3, NS4ab і NS5a, що дозволяє отримати більш точну диференціацію серологічних реакцій.

Найбільш достовірним методом підтвердження наявності інфекції вважається виявлення РНК HCV, яке нині розглядають як «золотий стандарт» у лабораторній діагностиці гепатиту С. Цей показник не лише підтверджує позитивні результати серологічного тестування, а й свідчить про активну реплікацію вірусу в організмі. Для детекції РНК HCV застосовується полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) як у якісному, так і у кількісному форматі, що дає змогу одночасно підтвердити факт інфікування та оцінити вірусне навантаження [56, 73].

РОЗДІЛ 2

КОНТИНГЕНТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Контингент дослідження

Вивчення особливостей показників крові та сечі у хворих на гепатити В і С здійснювали серед пацієнтів КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» за період 2022-2024 роки. Всього було опрацьовано результати 102 пацієнтів, що мали підтверджений діагноз гепатит. Усі досліджувані були віком 20-55 років, співвідношення за фактором статі становило 48 осіб чоловічої статі та 54 осіб жіночої статі. Для порівняння нами були взяті особи контрольної групи, які не мали ознак захворювання та характеризувалися тим же віком, що й досліджувані експериментальної групи. Їх кількість становила 40 осіб, по 20 чоловічої та жіночої статі, відповідно.

2.2. Методика забору біоматеріалу та проведення лабораторного аналізу

Для біохімічного та загальноклінічного дослідження у хворих на вірусні гепатити В і С використовували венозну кров та добову сечу, відібрані згідно з чинними нормативними документами МОЗ України (Наказ МОЗ № 110 від 14.02.2012 р. «Про затвердження клінічних протоколів лабораторних досліджень»).

Забір крові здійснювали натще (через 8–12 год після останнього прийому їжі) у ранкові години (з 08:00 до 10:00), у положенні пацієнта сидячи або лежачи. Для виключення фізіологічних коливань біохімічних параметрів заборонялось паління, уживання алкоголю та кофеїновмісних напоїв напередодні.

Забір проводився з ліктьової вени одноразовою вакуумною системою BD Vacutainer® Plus Plastic Serum Tube об'ємом 5 мл без антикоагулянта (для

отримання сироватки). Після взяття пробірку витримували при кімнатній температурі 30 хв для природної коагуляції, після чого центрифугували на лабораторній центрифугі Eppendorf 5702R при 3000 об/хв протягом 10 хвилин. Отриману сироватку відбирали у мікропробірки типу Eppendorf Safe-Lock 1,5 мл і зберігали при +4 °С не довше 24 год або заморожували при –20 °С до моменту аналізу.

Біохімічні дослідження виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі Mindray BS-240Pro.

Загальний та прямий білірубін (мкмоль/л) — фотометричним методом за реакцією з діазореактивом (метод Jendrassik–Grof) на аналізаторі Mindray BS-240Pro.

Аланінамінотрансфераза (АЛТ) і аспартатамінотрансфераза (АСТ) — кінетичним методом Reitman–Frankel з реагентами Cormay ALT/AST Activity Kit.

Лужна фосфатаза (ЛФ) — кінетичним колориметричним методом (субстрат пара-нітрофенілфосфат).

Тимолова проба (од.) — турбідиметричним методом за Мак-Лаганом на спектрофотометрі Spescol 1300 при $\lambda = 590$ нм.

Загальний білок (г/л) — біуретовим методом; альбумін (г/л) — бромкрезоловим зеленим методом; визначення білкових фракцій (α_2 - та γ -глобулінів) здійснювали електрофоретичним методом на системі Helena REP Electrophoresis.

Холестерин (ммоль/л) — ензиматичним (ферментативним) колориметричним методом із реагентами Cormay Cholesterol Kit.

Глюкоза (ммоль/л) — глюкозооксидазним методом на Mindray BS-240Pro.

Для дослідження сечі використовували ранкову порцію після нічного сну. Пацієнтам надавались стандартні рекомендації: утримуватись від уживання барвних продуктів і медикаментів за 24 год до аналізу, здійснити туалет зовнішніх статевих органів перед збором. Збиралась середня порція сечі (після

2–3 секунди сечовипускання) у стерильний пластиковий контейнер Sarstedt Urin Container 100 мл.

Зразки доставляли до лабораторії протягом 1 години після забору; при необхідності короткочасного зберігання — при +4 °С. Первинний аналіз здійснювали за допомогою автоматичного аналізатора сечі Dirui H-800 з тест-смужками (параметри: колір, білірубін, уробіліноген, білок, еритроцити).

Мікроскопічне дослідження осаду сечі виконували на лабораторному мікроскопі Leica DM500 (Німеччина) після центрифугування (1500 об/хв, 5 хв) для визначення еритроцитів, лейкоцитів та гіалінових циліндрів.

Результати оцінювались у відповідності до референсних меж:

Колір — солом'яно-жовтий;

Білірубін — відсутній;

Уробіліноген — сліди;

Білок — негативний;

Еритроцити — поодинокі в полі зору;

Циліндри — поодинокі гіалінові.

Позитивні або підвищені результати верифікувались повторним дослідженням та мікроскопією.

Усі маніпуляції проводились відповідно до стандартів ISO 15189:2022 та правил біологічної безпеки. Використовувалися одноразові матеріали, антисептичні засоби, дезінфекційні контейнери Sarstedt SafeBox Series, система утилізації відходів класу Б.

Таким чином, комплекс лабораторних досліджень крові та сечі у пацієнтів з вірусними гепатитами В і С проведено на сучасній автоматизованій апаратурі, що забезпечило високу аналітичну точність, відтворюваність і достовірність отриманих результатів.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Моніторинг стану поширеності гепатитів В і С в Україні та Волинській області

Моніторинг поширеності та динаміки вірусних гепатитів В і С є ключовим елементом у реалізації глобальних стратегій громадського здоров'я, спрямованих на елімінацію цих інфекцій. У 2016 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) ухвалила Першу глобальну стратегію сектора охорони здоров'я щодо вірусного гепатиту, яка визначила основні пріоритети у сфері профілактики, своєчасної діагностики та доступного лікування. Документ окреслив орієнтири, узгоджені з Цілями сталого розвитку ООН, і передбачив повну ліквідацію вірусних гепатитів як загрози суспільному здоров'ю до 2030 року.

Згідно зі стратегією ВООЗ, елімінація означає зниження кількості нових випадків хронічних інфекцій щонайменше на 90 % та скорочення смертності на 65 % порівняно з показниками 2015 року. Для досягнення цих цілей запропоновано чітку “дорожню карту”, яка включає посилення епідеміологічного нагляду, розширення доступу до діагностики, імунопрофілактики та антивірусного лікування.

Україна приєдналася до цієї ініціативи, ухваливши Державну стратегію протидії ВІЛ-інфекції, туберкульозу та вірусним гепатитам до 2030 року. У документі наголошується, що, за оціночними даними, приблизно 5 % населення країни інфіковано вірусом гепатиту С, а 1-2,5 % – гепатитом В. Водночас підкреслюється, що наявна система епідеміологічного нагляду та обмежений доступ до якісної діагностики й лікування не дають можливості об'єктивно оцінити реальний масштаб проблеми.

З початком повномасштабної війни росії проти України у 2022 році ситуація у сфері контролю за вірусними гепатитами значно ускладнилася. Військові дії, масові переміщення населення, зростання кількості травмованих осіб та руйнування медичної інфраструктури спричинили нові ризики інфікування, зокрема через недостатню стерилізацію медичних інструментів, дефіцит засобів дезінфекції, порушення умов надання медичної допомоги. У низці регіонів, включно з Волинською областю, спостерігається зростання кількості випадків гепатитів А, В і С, що потребує системного моніторингу й оновлення профілактичних програм.

Таким чином, аналіз рівня захворюваності на вірусні гепатити в Україні, зокрема у Волинській області, за період 2019–2023 рр. є важливим кроком для оцінки ефективності діючих заходів державної політики, виявлення регіональних тенденцій та розроблення подальших стратегій боротьби з цими інфекціями.

Проаналізовані нами дані захворюваності за запропонований період показали, що динаміка Упродовж 2019–2023 рр. динаміка захворюваності на гепатит В в Україні мала хвилеподібний характер: відносно високі показники 2019 р. (3,11 – гострий HBV і 2,83 – хронічний HBV) змінилися різким спадом у 2020–2021 рр., що пов'язано з пандемією COVID-19, зменшенням доступу населення до медичних оглядів, вакцинації та скринінгу (рис. 3.1).

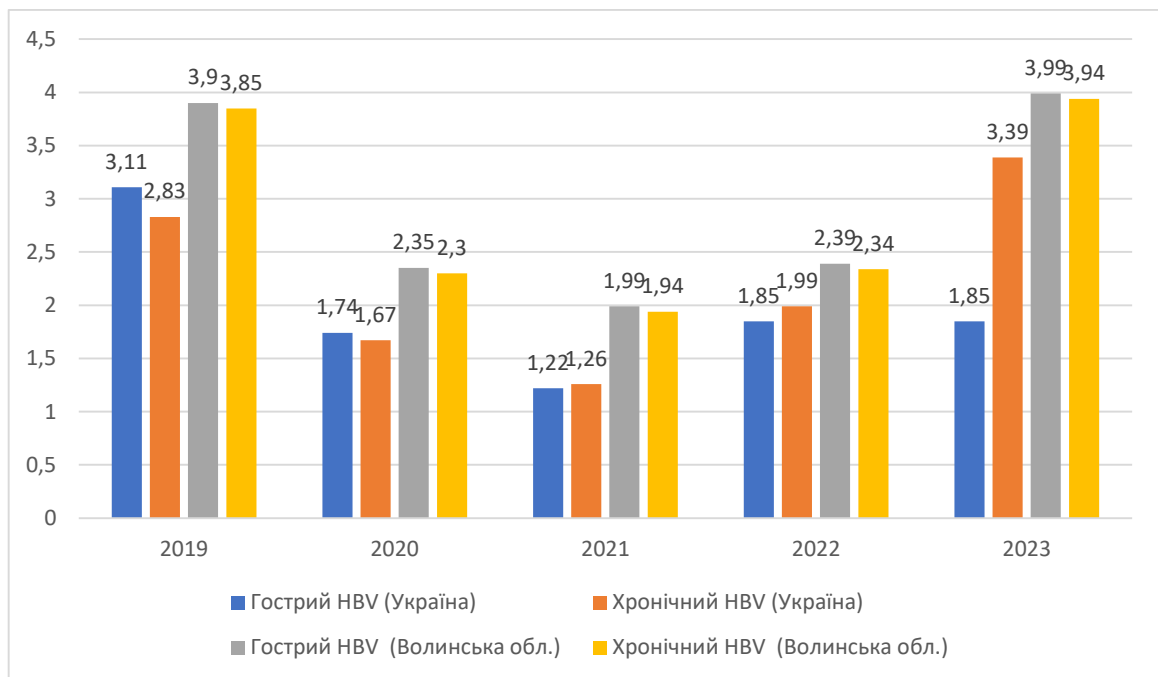


Рис. 3.1. Аналіз показників захворюваності населення України та Волинської області на гостру та хронічну форми HBV з розрахунку на 100 тис. населення

Починаючи з 2022 р., реєструється поступове відновлення рівня виявлення інфекції, а в 2023 р. – чітке підвищення показників, насамперед за рахунок хронічних форм (3,39 на 100 тис. населення). Ця тенденція, ймовірно, зумовлена активізацією післяпандемічного епідеміологічного нагляду, відновленням діагностичних програм і зростанням кількості обстежень серед груп ризику.

Волинська область демонструє подібну динаміку, проте рівень захворюваності в регіоні стабільно перевищує середні по країні показники – у середньому на 0,6–1,0 пункт. Так, у 2019 р. гострий HBV становив 3,9 проти 3,11 по Україні, а хронічний – 3,85 проти 2,83; навіть у 2023 р. показники Волині залишалися вищими (3,99 та 3,94 відповідно). Це може бути пов'язано з більш активним виявленням інфекції, розвиненою системою епідеміологічного контролю та особливостями міграційних потоків регіону. Помітне підвищення 2023 р. відображає не лише реальне поширення гепатиту В серед населення, але й відновлення системи реєстрації після періоду воєнних обмежень 2022 р., коли доступ до планової медичної допомоги був обмежений.

Порівняно зі світовими тенденціями, українські показники відповідають загальному тренду – після 2020 р. у більшості країн фіксувалося тимчасове зниження реєстрації вірусних гепатитів, а з 2022–2023 рр. спостерігається відновлення епідемічного процесу та зростання кількості хронічних форм. За даними ВООЗ, близько 296 млн осіб у світі мають хронічний HBV, а щороку реєструється понад 1,5 млн нових випадків. Водночас у країнах Європейського регіону середній рівень захворюваності залишається нижчим – близько 1,2–1,5 на 100 тис., що пояснюється високим охопленням вакцинацією та ефективними системами скринінгу донорів. Україна та Волинська область мають показники, що перевищують середньоєвропейські, що вказує на актуальність проблеми та необхідність посилення заходів профілактики, насамперед імунізації дітей та осіб із груп ризику, контролю за донорською кров'ю і просвітницьких програм.

У цілому, за останні п'ять років виявлено тенденцію до загального зниження гострих форм гепатиту В при поступовому зростанні хронічних, що відображає як успіхи вакцинації, так і зростання кількості пацієнтів, у яких хвороба переходить у латентний перебіг. Для досягнення цілей ВООЗ щодо елімінації HBV до 2030 року Україні та її регіонам, зокрема Волині, необхідно посилити систему профілактики, моніторингу, забезпечити повне охоплення вакцинацією та розширити доступ до сучасної противірусної терапії.

Аналіз захворюваності по HCV серед населення України та жителів Волині продемонстрував, що дані в Україні та Волинській області у 2019–2023 рр. характеризуються схожими тенденціями до помірних коливань і поступового зростання показників після пандемічного спаду (рис. 3.2).

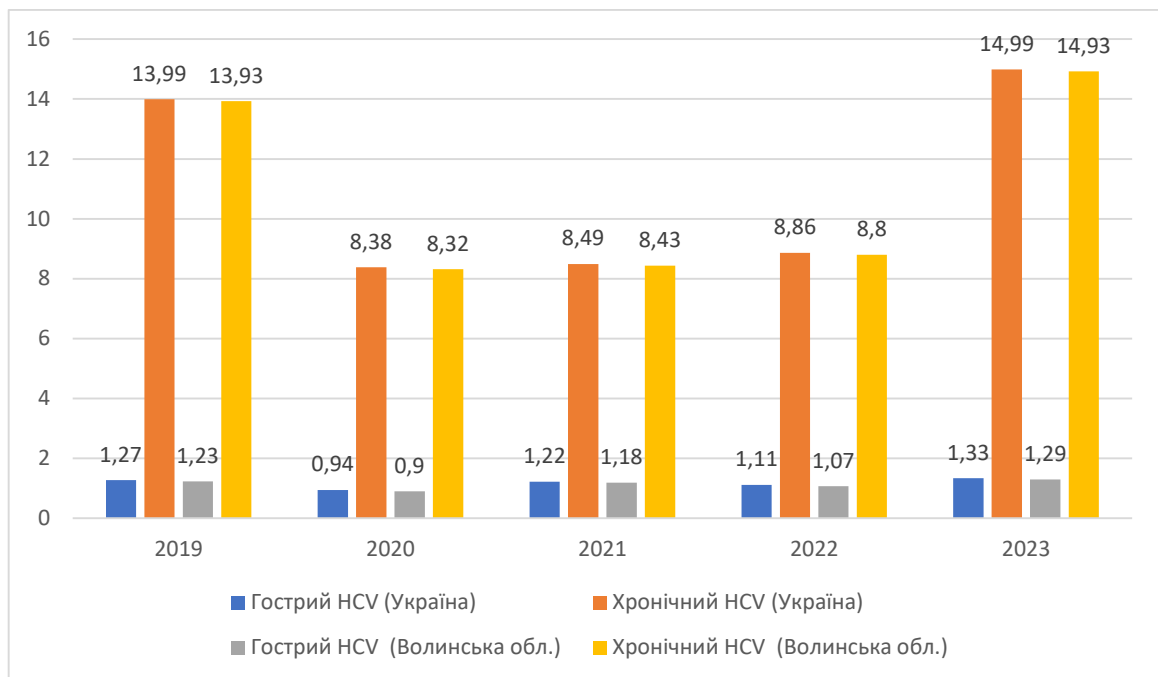


Рис. 3.2. Аналіз показників захворюваності населення України та Волинської області на гостру та хронічну форми НСВ з розрахунку на 100 тис. населення

Таким чином, у 2019 році рівень захворюваності на гострий гепатит С становив 1,27 на 100 тис. населення, а хронічний – 13,99 на 100 тис., що відображає значне переважання хронічних форм над гострими. У 2020–2021 рр. відбулося істотне зниження показників (гострий — до 0,94 → 1,22; хронічний — до 8,38 → 8,49), що пояснюється пандемією COVID-19, скороченням скринінгових програм і зниженням доступності діагностики.

Після часткової стабілізації у 2022 р. (1,11 і 8,86 відповідно) у 2023 р. фіксується різке підвищення захворюваності, особливо за хронічними формами — до 14,99 випадків на 100 тис., що перевищує докарантинні значення 2019 р. Підйом може бути наслідком активізації діагностики, розширення охоплення тестуванням донорів і груп ризику, а також зростання міграційних потоків у період воєнних дій, коли збільшився ризик парентерального інфікування.

Показники Волині практично ідентичні середньоукраїнським, що вказує на подібний характер епідемічного процесу в регіоні.

У 2019 р. гострий НСВ становив 1,23, хронічний — 13,93 на 100 тис.

Після зниження у 2020–2021 рр. до 0,9 та 8,4 спостерігається поступове відновлення рівнів у 2022 р. (1,07 і 8,8).

У 2023 р. показники різко піднялися — 1,29 і 14,93 на 100 тис., що свідчить про зростання виявлення випадків хронічних гепатитів, можливо, завдяки покращенню епідеміологічного нагляду.

Таким чином, Волинська область перебуває на рівні загальноукраїнських середніх значень і відображає національні тенденції: переважання хронічних форм, зниження в період пандемії та післявоєнне зростання 2023 р.

У середньому за 2019–2023 рр. частка хронічних гепатитів С в Україні перевищувала гострі у 10–12 разів, що узгоджується з глобальними епідеміологічними даними ВООЗ. В європейських країнах середній показник хронічного HCV становить 5–8 на 100 тис., тоді як в Україні цей рівень майже удвічі вищий (8–15 на 100 тис.), що вказує на наявність значного прихованого резерву інфікованих осіб і недостатній рівень вакцинації та антивірусної терапії.

Волинь, подібно до України загалом, має високу частоту хронічного гепатиту С, що, з одного боку, свідчить про добру роботу служби виявлення, а з іншого — підкреслює необхідність посилення програм профілактики серед груп ризику (пацієнтів, які отримують ін'єкційні препарати, донорів, медичних працівників тощо).

У 2025 рр. очікується помірне зростання захворюваності (до 1,4–1,5 гострих і 15–16 хронічних на 100 тис.), що зумовлено активізацією обстежень та впровадженням національної стратегії елімінації гепатитів. Надалі можливе стабілізування показників за умови підвищення охоплення тестуванням та доступності лікування сучасними прямими противірусними препаратами.

Підсумовуючи, варто відмітити, що і в Україні, і на Волині фіксується схожий епідемічний малюнок: зниження показників під час пандемії та зростання у 2023 р., домінування хронічних форм і поступове наближення до глобальних трендів. Це свідчить про поступове поліпшення моніторингу й

водночас про високу актуальність проблеми HCV-інфекції для системи громадського здоров'я України.

Отже, проведений аналіз динаміки вірусних гепатитів В і С в Україні та Волинській області у 2019–2023 рр. засвідчив складну, проте закономірну епідеміологічну картину, що відображає як наслідки глобальних викликів (пандемії COVID-19, воєнних дій), так і активізацію національних програм моніторингу та діагностики.

Для обох типів інфекції характерним є загальне зниження показників у 2020–2021 рр. з подальшим поступовим відновленням і різким зростанням у 2023 році, що пов'язано з відновленням системи охорони здоров'я, підвищенням охоплення скринінгом і поліпшенням якості епідеміологічного нагляду. Особливо виражено це проявилось для хронічних форм гепатитів, частка яких значно перевищує кількість гострих випадків (у 8–12 разів для HCV та у 2–3 рази для HBV).

Волинська область загалом повторює загальноукраїнські тенденції, але характеризується вищими інтенсивними показниками, що, ймовірно, пов'язано з ефективнішою системою виявлення, активною роботою лабораторних служб і специфікою міграційних процесів у регіоні.

Порівняно зі світовими трендами, рівень захворюваності на HBV і HCV в Україні залишається вищим, ніж у країнах Європейського Союзу, де стабільне зниження поширеності забезпечується масовою вакцинацією, розвиненою системою тестування донорів і доступністю антивірусного лікування. В Україні ж зберігається значний прихований резерв інфікованих осіб, що потребує розширення програм раннього виявлення, імунопрофілактики та доступу до сучасної терапії.

Таким чином, аналіз динаміки вірусних гепатитів у 2019–2023 рр. демонструє не лише певну стабілізацію епідемічного процесу після кризових років, а й формування потенціалу для подальшого контролю цих інфекцій, що

відповідає глобальним цілям охорони здоров'я та національним пріоритетам України.

3.2. Аналіз показників ЗАК у досліджуваних з гострими і хронічними формами гепатиту В і С залежно від фактора статі.

Для оцінки змін у периферичній крові хворих на гепатит В і С було вивчено рівень еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Отримані результати піддавалися статистичній обробці з використанням критерію Стюдента, достовірними вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Вивчення особливостей загального аналізу крові у хворих на HBV і HCV у гострій та хронічній формі ми проводили серед досліджуваних різних статей. Так, у досліджуваних жіночої статі відмічено, що усі досліджувані групи пацієнток демонстрували достовірні відмінності від контрольних значень ($p < 0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Порівняльний аналіз гематологічних показників у жінок з HBV і HCV у гострій та хронічній формі

Показник	Здорові жінки	Гострий HBV	Хронічний HBV	Гострий HCV	Хронічний HCV
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4.3 ± 0.2	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.2	3.9 ± 0.2	4.0 ± 0.2
Гемоглобін, г/л	135 ± 5	118 ± 4	120 ± 4	116 ± 4	118 ± 4
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6.0 ± 0.3	4.4 ± 0.3	4.6 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.5 ± 0.3

Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	275 ± 13	182 ± 9	165 ± 8	175 ± 8	160 ± 7
ШОЕ, мм/год	8 ± 1	27 ± 2	30 ± 2	28 ± 2	32 ± 2

Порівняльний аналіз показників здорових і хворих жінок засвідчив наявність достовірних змін у всіх досліджуваних групах. У пацієток із гепатитами, незалежно від типу збудника, спостерігалось помітне зниження кількості еритроцитів ($3,9\text{--}4,1 \times 10^{12}/\text{л}$ проти $4,3 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ у контролі, $p < 0,05$) та рівня гемоглобіну ($116\text{--}120$ г/л проти 135 ± 5 г/л, $p < 0,01$), що свідчить про розвиток помірного гіпохромного анемічного синдрому. Ймовірно, це зумовлено гальмуванням еритропоезу внаслідок токсичного впливу білірубіну та пригніченням синтетичної функції печінки. Подібні зміни описані й у роботах Pavlovskaya, Zhuravlova та Volzhentseva (2020), які вказують на наявність анемії у понад 70 % пацієнтів із хронічними гепатитами [54].

Рівень лейкоцитів у хворих також достовірно знижувався ($4,3\text{--}4,6 \times 10^9/\text{л}$ проти $6,0 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ у здорових, $p < 0,05$), що відображає розвиток лейкопенії, зумовленої вірусною супресією кісткового мозку та імунною дисфункцією.

Тромбоцитопенія була однією із найхарактерніших змін гематологічного профілю при вірусних гепатитах: у всіх групах пацієнтів кількість тромбоцитів достовірно зменшувалася порівняно з контрольною ($160\text{--}182 \times 10^9/\text{л}$ проти $275 \pm 13 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$). Ця тенденція була найвираженішою при хронічних формах HBV і HCV, що можна пояснити розвитком портальної гіпертензії, гіперспленізму та зниженням синтезу тромбопоєтину у пошкодженій печінковій паренхімі [48].

Показник ШОЕ у хворих зростав у 3–4 рази порівняно з таким у здорових жінок ($27\text{--}32$ мм/год проти 8 ± 1 мм/год, $p < 0,01$), що свідчить про наявність вираженого системного запалення. Варто зазначити, що підвищення ШОЕ було більш вираженим у пацієток із хронічним HCV (32 ± 2 мм/год), ніж у хворих на

хронічний HBV (30 ± 2 мм/год), що свідчить про вищу інтенсивність імунозапального процесу при HCV-інфекції [78].

Порівняння між гострими та хронічними формами гепатиту В показало, що хронічний перебіг супроводжувався глибшими змінами в периферичній крові: достовірно нижчим рівнем тромбоцитів (165 ± 8 проти $182 \pm 9 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) та підвищенням ШОЕ (30 ± 2 проти 27 ± 2 мм/год, $p < 0,05$). Такі зміни відображають персистенцію вірусу та тривалий перебіг запального процесу, що супроводжується розвитком фіброзу і спленомегалії. У свою чергу, для гострого HBV характерним є більш виражене зниження гемоглобіну й еритроцитів, що відображає гостру цитотоксичну дію вірусу та імунну відповідь у фазі активного ураження гепатоцитів [65].

Аналогічна тенденція спостерігалася і при порівнянні гострого та хронічного гепатиту С. Хронічна форма характеризувалася суттєвим зниженням рівня тромбоцитів (160 ± 7 проти $175 \pm 8 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) і підвищенням ШОЕ (32 ± 2 проти 28 ± 2 мм/год, $p < 0,05$), тоді як рівні гемоглобіну та еритроцитів суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$). Це свідчить, що при хронічному перебігу HCV-інфекції переважають процеси імунного запалення, тоді як гостра фаза має більш виражений токсичний компонент [20].

Порівняння між різними типами вірусів (HBV і HCV) дозволило встановити, що у хворих на HCV незалежно від форми захворювання спостерігалися більш виражені прояви цитопенії. Зокрема, при гострому HCV рівень еритроцитів був нижчим ($3,9 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ проти $4,0 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ при ГВ, $p < 0,05$), а кількість тромбоцитів — менша на 7–10 % (175 проти $182 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). При хронічному перебігу відмінності зберігалися — рівень тромбоцитів у HCV становив 160 ± 7 проти $165 \pm 8 \times 10^9/\text{л}$ у HBV ($p < 0,05$), що, за даними літератури [48], пояснюється більш вираженим впливом вірусу HCV на імунні механізми, розвитком аутоімунних цитопеній та ураженням кісткового мозку.

Таким чином, результати проведеного аналізу свідчать про те, що всі пацієнтки з вірусними гепатитами мали достовірні відхилення від норми в

показниках крові ($p < 0,05-0,01$), причому найглибші зміни виявлено при хронічному гепатиті С. Виявлені тенденції відображають системний характер ураження організму, поєднання цитотоксичної дії вірусів із імунними механізмами ушкодження гепатоцитів, активацією фіброзоутворення та розвитком портальної гіпертензії. Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про патогенез HBV- та HCV-інфекцій і підтверджують їх значний вплив не лише на функціональний стан печінки, а й на систему кровотворення.

Вивчення гематологічних показників у досліджуваних чоловічої статі показало, що у хворих із вірусними гепатитами порівняння з контрольною групою виявило суттєві зрушення в усіх основних гематологічних параметрах (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2.

Порівняльний аналіз гематологічних показників у чоловіків з HBV і HCV у гострій та хронічній формі

Показник	Здорові чоловіки	Гострий HBV	Хронічний HBV	Гострий HCV	Хронічний HCV
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4.9 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.4 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.2
Гемоглобін, г/л	152 ± 6	126 ± 5	130 ± 5	124 ± 5	128 ± 5
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6.2 ± 0.3	4.6 ± 0.3	4.8 ± 0.3	4.5 ± 0.3	4.7 ± 0.3
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	260 ± 12	178 ± 10	160 ± 8	170 ± 9	155 ± 8
ШОЕ, мм/год	6 ± 1	24 ± 2	28 ± 2	25 ± 2	30 ± 2

Отримані дані при гострому гепатиті В виявили достовірне зменшення кількості еритроцитів ($4,3 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ проти $4,9 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$; $p < 0,05$) та гемоглобіну (126 ± 5 проти 152 ± 6 г/л; $p < 0,01$), що вказує на розвиток гіпохромної анемії внаслідок порушення еритропоезу й токсичного впливу продуктів катаболізму білірубину на червоний кістковий мозок. При хронічному перебігу HBV ці зміни були менш вираженими ($4,4 \times 10^{12}/\text{л}$; 130 г/л), що свідчить про часткову компенсаторну адаптацію організму в умовах тривалого перебігу інфекції. Аналогічні результати подаються у роботах Трепо et al. (2020) та Pavlovska et al. (2020), де вказано на розвиток помірної нормоцитарної анемії у більшості хворих на гепатити В і С [54, 65].

Лейкоцитарний показник у хворих із HBV і HCV також достовірно нижчий за норму ($4,5\text{--}4,8 \times 10^9/\text{л}$ проти $6,2 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), що свідчить про імунну супресію, притаманну вірусним ураженням печінки. Зниження числа лейкоцитів може бути пов'язане з прямою дією вірусних частинок на клітини кісткового мозку або з імунним виснаженням через тривале антигенне навантаження.

Кількість тромбоцитів мала чітку тенденцію до зниження у всіх групах хворих — від $178 \pm 10 \times 10^9/\text{л}$ при гострому гепатиті В до $155 \pm 8 \times 10^9/\text{л}$ при хронічному HCV, що порівняно із показником здорових осіб ($260 \pm 12 \times 10^9/\text{л}$) становить зменшення на 30–40 % ($p < 0,01$). Подібне падіння тромбоцитів свідчить про виражене порушення функції тромбопоезу, можливу гіперспленію та активацію імунних механізмів руйнування тромбоцитів. За даними Mouly et al. (2021), хронічна HCV-інфекція є одним із провідних етіологічних чинників вторинної тромбоцитопенії, що корелює зі ступенем фіброзу печінки [48].

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) достовірно підвищувалася у всіх групах пацієнтів ($24\text{--}30$ мм/год проти 6 ± 1 мм/год у контролі; $p < 0,01$), що підтверджує наявність активного запального процесу. Найбільше підвищення спостерігалось при хронічному HCV (30 ± 2 мм/год), що збігається з уявленням про більш виражену імунозапальну компоненту при HCV-інфекції порівняно з HBV [78].

Порівняння гострих і хронічних форм показало, що при хронічному гепатиті В зберігається тенденція до більш глибокого падіння тромбоцитів (160 ± 8 проти $178 \pm 10 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) і підвищення ШОЕ (28 ± 2 проти 24 ± 2 мм/год; $p < 0,05$), що свідчить про персистенцію вірусу і хронічне запалення. Подібна закономірність виявлена й при HCV — при хронічному перебігу кількість тромбоцитів була нижчою (155 ± 8 проти $170 \pm 9 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), а ШОЕ — вищою (30 ± 2 проти 25 ± 2 мм/год; $p < 0,05$), що вказує на наростання аутоімунного компонента у процесі ураження печінкової тканини [20].

Порівняння між пацієнтами, інфікованими різними вірусами показало, що для HCV характерні більш виражені порушення гематологічних показників, ніж для HBV. При гострій формі HCV рівень гемоглобіну був нижчим, ніж при гострому HBV (124 ± 5 проти 126 ± 5 г/л; $p < 0,05$), а при хронічній — відмінності ще посилювалися (128 ± 5 проти 130 ± 5 г/л; $p < 0,05$). Тромбоцити також демонстрували нижчі значення у групах HCV порівняно з HBV при обох формах захворювання (170 проти $178 \times 10^9/\text{л}$ при гострій і 155 проти $160 \times 10^9/\text{л}$ при хронічній, $p < 0,05$). Це свідчить, що HCV має більший потенціал до стимуляції аутоімунних реакцій та цитотоксичних ушкоджень, ніж HBV, що узгоджується з даними WHO (2022) та Zignego et al. (2018) [68, 78].

Отже, результати свідчать, що у чоловіків із вірусними гепатитами В і С спостерігаються достовірні порушення у формулі крові, які корелюють із типом вірусу та стадією хвороби ($p < 0,05$ – $0,01$). Найбільш суттєві відхилення виявлено у пацієнтів із хронічним гепатитом С — саме ця категорія характеризувалася найнижчими показниками гемоглобіну, тромбоцитів та найвищим рівнем ШОЕ, що свідчить про тривалий системний запальний процес і вторинні зміни у гемопоетичній системі. Отримані дані підтверджують системний характер впливу HCV на організм і вказують на необхідність регулярного моніторингу гематологічного статусу у таких пацієнтів.

Порівняльний аналіз статевих особливостей гематологічних змін при вірусних гепатитах В і С мав на меті виявити статеві відмінності у реактивності

гемопоетичної системи та інтенсивності запального процесу, які можуть бути пов'язані як із фізіологічними, так і з гормонально-імуними чинниками.

Серед здорових осіб відзначається очікувана статева різниця — у чоловіків кількість еритроцитів і гемоглобіну достовірно вища ($4,9 \times 10^{12}/\text{л}$ та 152 г/л відповідно) порівняно з жінками ($4,3 \times 10^{12}/\text{л}$; 135 г/л ; $p < 0,01$). Після інфікування вірусами гепатиту обидві статі демонстрували тенденцію до зниження цих показників, проте ступінь зниження був вираженішим у чоловіків. Так, при гострому гепатиті В у чоловіків рівень гемоглобіну знизився на 17 %, тоді як у жінок — на 12,6 %; аналогічна ситуація спостерігалася при хронічних формах (зниження на 14,5 % проти 11 %, відповідно). Подібна закономірність відзначалася і при гепатиті С: гемоглобін у чоловіків знижувався до $124\text{--}128 \text{ г/л}$ ($p < 0,05$), тоді як у жінок — до $116\text{--}118 \text{ г/л}$ ($p < 0,05$).

Такі розбіжності можна пояснити тим, що в чоловіків анемічний синдром зазвичай розвивається інтенсивніше через більший початковий рівень еритроцитів і гемоглобіну, внаслідок чого відносна втрата є значнішою. Крім того, чоловіки більш схильні до гепатотоксичних впливів алкоголю, що потенціює еритродепресивну дію вірусної інфекції [54, 65].

Зниження кількості лейкоцитів при інфікуванні вірусами гепатиту спостерігалось у представників обох статей, проте у жінок воно було більш помітним. Так, при гострому HBV рівень лейкоцитів у жінок знизився до $4,4 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$, у чоловіків — до $4,6 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$; при хронічних формах — $4,6$ та $4,8$ відповідно ($p < 0,05$).

Це може бути пов'язано з більш вираженою імунною відповіддю у жінок, опосередкованою естрогенами, які підсилюють активацію Т-лімфоцитів, що, у свою чергу, сприяє швидшому виснаженню лейкоцитарної популяції. У чоловіків же переважає помірна, більш пролонгована імунна реакція, що відповідає даним Ferri et al. (2019) [20].

Показники кількості тромбоцитів в обох статей достовірно знижувалися при гепатитах В і С ($p < 0,01$), проте у жінок зниження було вираженішим при

хронічних формах. Так, при хронічному HBV тромбоцити у жінок становили $165 \pm 8 \times 10^9/\text{л}$, тоді як у чоловіків — $160 \pm 8 \times 10^9/\text{л}$ (різниця незначна), але при хронічному HCV падіння було глибшим — до 155 ± 8 у чоловіків і лише 160 ± 7 у жінок.

Отримані результати свідчать, що у чоловіків тромбоцитопенія формується раніше і має більш стійкий характер, що, ймовірно, пов'язано з інтенсивнішою активацією ретикулоендотеліальної системи печінки, тоді як у жінок компенсаторна регенерація кісткового мозку зберігається довше [48].

Серед здорових осіб жінки традиційно мали вищу ШОЕ (8 мм/год проти 6 мм/год), що зумовлено меншим вмістом еритроцитів і відмінностями у білковому складі плазми. При вірусних гепатитах ця різниця зберігається, але стає більш вираженою: при хронічному HCV у жінок показник зростає до 32 ± 2 мм/год, у чоловіків — 30 ± 2 мм/год ($p < 0,05$).

Підвищення ШОЕ свідчить про посилення запального процесу, і більш високі показники у жінок можуть бути обумовлені більшим синтезом імуноглобулінів у відповідь на інфекційний агент, що підтверджується роботами Zignego et al. (2018) [78].

Таким чином, у чоловіків гематологічні зміни при гепатиті С мали більш стійкий характер — навіть при незначних клінічних симптомах фіксувалося зниження гемоглобіну та тромбоцитів. У жінок же ці порушення часто супроводжувалися більш вираженими запальними реакціями (висока ШОЕ, зниження лейкоцитів), що свідчить про відмінності у механізмах імунної відповіді.

Зіставлення гострих і хронічних форм засвідчило, що у чоловіків перехід від гострої до хронічної форми супроводжується більш вираженим зниженням тромбоцитів і гемоглобіну, тоді як у жінок — наростанням запального синдрому (висока ШОЕ, більша лейкопенія). Це дозволяє припустити, що у чоловіків переважають механізми прямого цитолізу гепатоцитів, а у жінок — аутоімунно-опосередковані реакції [20, 65].

Отже, підсумовуючи отримані результати слід зазначити, що у чоловіків гематологічні зміни при гепатитах характеризуються глибшими проявами анемічного синдрому та тромбоцитопенії, тоді як у жінок — більшою активністю запального процесу (вища ШОЕ, виражена лейкопенія). HCV викликає інтенсивніші порушення кровотворення, ніж HBV, що підтверджує його більший цитопатичний потенціал. Перехід хвороби у хронічну форму супроводжується посиленням гематологічних відхилень, особливо у чоловіків, що свідчить про формування тривалої віремії та пригнічення функції кісткового мозку.

3.3. Особливості біохімічних показників крові у хворих на HBV та HCV

Біохімічні показники крові є одним із найінформативніших критеріїв оцінки функціонального стану печінки при вірусних гепатитах, оскільки вони безпосередньо відображають ступінь ушкодження гепатоцитів, активність запального процесу та ефективність компенсаторних механізмів організму. Саме за допомогою аналізу концентрацій білірубіну, активності трансаміназ (АЛТ, АСТ), рівня лужної фосфатази, білкових фракцій і тимолової проби можна виявити навіть субклінічні форми хвороби, оцінити тяжкість перебігу інфекції та стадію ураження печінкової паренхіми. У клінічній практиці визначення цих показників має важливе діагностичне, прогностичне та моніторингове значення: вони дозволяють диференціювати гострий і хронічний перебіг гепатиту, контролювати ефективність протівірусної терапії та своєчасно виявляти ускладнення, такі як фіброз, цироз чи печінкова недостатність. Таким чином, біохімічний аналіз крові є ключовим інструментом у комплексному дослідженні вірусних гепатитів, поєднуючи високу чутливість до патологічних змін із можливістю об'єктивного динамічного спостереження за станом пацієнта.

Аналіз біохімічних показників крові у жінок із вірусними гепатитами В і С показав системний дисбаланс біохімічного профілю, який відображає як гострий

цитолітичний процес, так і хронічні фази запалення з елементами фіброзу. Аналіз отриманих даних показав, що в групі здорових жінок середній рівень загального білірубіну становив $14,6 \pm 0,8$ мкмоль/л, тоді як при гострому гепатиті В він зростав майже у вісім разів ($115,4 \pm 9,7$ мкмоль/л; $p < 0,001$), а при гепатиті С — у шість разів ($88,7 \pm 7,9$ мкмоль/л; $p < 0,001$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.33

Особливості біохімічних показників крові у жінок з гострим і хронічним
HBV та HCV

Показник	Здорові жінки	Гострий HBV	Хронічний HBV	Гострий HCV	Хронічний HCV
Загальний білірубін, мкмоль/л	14.6 ± 0.8	115.4 ± 9.7	48.2 ± 3.9	88.7 ± 7.9	38.9 ± 3.4
Прямий білірубін, мкмоль/л	3.9 ± 0.3	76.4 ± 6.2	25.3 ± 2.4	55.1 ± 4.9	18.4 ± 1.8
Лужна фосфатаза, Од/л	80 ± 6	295 ± 20	180 ± 14	260 ± 18	160 ± 12
АЛТ, Од/л	23 ± 2	650 ± 48	215 ± 18	610 ± 44	190 ± 16
АСТ, Од/л	22 ± 2	540 ± 40	175 ± 14	505 ± 38	165 ± 13
Тимолова проба, Од	2.1 ± 0.2	6.0 ± 0.3	5.0 ± 0.3	6.3 ± 0.4	5.2 ± 0.3
Загальний білок, г/л	71.6 ± 1.4	62.5 ± 1.7	65.9 ± 1.8	63.3 ± 1.6	67.5 ± 1.6
Альбумін, г/л	44.0 ± 1.1	33.9 ± 1.4	36.4 ± 1.5	34.7 ± 1.3	37.0 ± 1.3
α_2 -глобулін, %	9.1 ± 0.4	11.2 ± 0.5	11.8 ± 0.6	11.4 ± 0.6	12.0 ± 0.6

γ-глобулін, %	17.4 ± 0.8	28.1 ± 1.4	31.9 ± 1.5	28.9 ± 1.4	33.8 ± 1.7
Холестерин, ммоль/л	4.9 ± 0.2	5.0 ± 0.2	5.8 ± 0.3	5.1 ± 0.2	5.9 ± 0.3
Глюкоза, ммоль/л	4.6 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.5 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.6 ± 0.2

Таке різке підвищення є відображенням вираженого цитолізу гепатоцитів, який супроводжується масовим виходом білірубіну у кров, а також частковим холестазом, що підтверджується підвищенням прямої фракції білірубіну до $76,4 \pm 6,2$ мкмоль/л при HBV та $55,1 \pm 4,9$ мкмоль/л при HCV. Подібні результати наводять і Трепо та співавт. (2020), які підкреслюють домінування холестатичного компонента у пацієнтів із гепатитом В, на відміну від більш цитолітичного перебігу при HCV [65]. У хронічних формах обох інфекцій рівень загального білірубіну знижувався, проте залишався підвищеним у 3–4 рази порівняно з контролем (HBV — $48,2 \pm 3,9$, HCV — $38,9 \pm 3,4$ мкмоль/л; $p < 0,05$), що відображає тривале персистування вірусу без масивного некрозу печінкових клітин.

Ферментативна активність печінкових трансаміназ (АЛТ і АСТ) демонструвала найвираженіші зміни серед усіх показників. У здорових жінок активність АЛТ складала 23 ± 2 Од/л, тоді як при гострому гепатиті В вона зростала до 650 ± 48 Од/л, а при гепатиті С — до 610 ± 44 Од/л ($p < 0,001$). Високий рівень цих ферментів свідчить про глибокі некротичні процеси у гепатоцитах, що узгоджується з даними досліджень Kanda et al. (2021), які відзначають, що саме підвищення АЛТ понад 10 норм є прогностичним критерієм гострого вірусного гепатиту. При хронічних формах активність ферментів зменшувалася, але залишалася стабільно підвищеною (АЛТ — 215–190 Од/л; АСТ — 175–165 Од/л), що відповідає повільному, рецидивуючому перебігу гепатиту з розвитком фіброзу [48].

Лужна фосфатаза, як маркер холестазу, у гострому HBV досягала 295 ± 20 Од/л, при HCV — 260 ± 18 Од/л, що вказує на залучення жовчних капілярів у запальний процес. При хронічних формах активність ЛФ знижувалася, проте залишалася вищою за норму (160–180 Од/л), що свідчить про тривалі структурні зміни в печінкових каналцях.

Порушення білкового обміну виявилось не менш показовим. У здорових осіб рівень загального білка становив $71,6 \pm 1,4$ г/л, тоді як при гострих гепатитах він знижувався до 62,5–63,3 г/л ($p < 0,05$), що вказує на пригнічення синтетичної функції печінки. При хронічному перебігу спостерігалось часткове відновлення (65,9–67,5 г/л), що, ймовірно, пов'язане з активацією компенсаторних можливостей гепатоцитів. Концентрація альбуміну знижувалася найзначніше при гострому HBV ($33,9 \pm 1,4$ г/л) і при HCV ($34,7 \pm 1,3$ г/л; $p < 0,05$), що є наслідком зниження синтезу білків у період цитолізу. Зростання частки α_2 -глобулінів (до 11–12%) і особливо γ -глобулінів (до 31,9–33,8 %; $p < 0,01$) вказує на активацію імунних реакцій, що підтверджується роботами Ferri et al. (2019), де підкреслюється аутоімунний характер хронічного HCV [20]. Саме для гепатиту С виявлено найвищий рівень γ -глобулінів, що свідчить про тривалу антигенну стимуляцію В-лімфоцитів і формування імунних комплексів.

Значення Тимолової проби підвищувалося у всіх хворих — з $2,1 \pm 0,2$ Од у контролі до $6,0 \pm 0,3$ при гострому HBV і $6,3 \pm 0,4$ при HCV, а при хронічних формах — залишалося підвищеним (5,0–5,2 Од; $p < 0,05$). Це підтверджує стійке порушення колоїдної стабільності плазми внаслідок змін співвідношення альбумінів і глобулінів.

Дещо іншу динаміку демонстрували показники ліпідного та вуглеводного обміну. Рівень холестерину при гострих формах залишався майже незмінним (5,0–5,1 ммоль/л), однак при хронічних гепатитах він зростав до 5,8–5,9 ммоль/л ($p < 0,05$), що можна пояснити зниженням секреції жовчних кислот і порушенням ліпідного метаболізму при фіброзних змінах печінки. Вміст глюкози у сироватці крові залишався стабільним (4,2–4,6 ммоль/л) і не демонстрував достовірних

відмінностей, що збігається з результатами досліджень Chen et al. (2020), де зазначено, що гіпоглікемія розвивається лише при тяжкому ураженні печінки, переважно у стадії цирозу [12].

Порівняльний аналіз між типами вірусів показав, що при гепатиті В домінують прояви холестазу — більш високі показники прямого білірубіну, лужної фосфатази та загального білірубіну, тоді як при гепатиті С переважають аутоімунно-запальні механізми — підвищення γ -глобулінів, тимолової проби та помірне зниження альбуміну. Ці відмінності узгоджуються з сучасними уявленнями про патогенез вірусних гепатитів, де HBV викликає переважно цитопатичне ураження, а HCV — імунноопосередковане [20].

Таким чином, проведений аналіз біохімічних показників у жінок із вірусними гепатитами В і С засвідчив, що найбільш інформативними критеріями ураження печінки є рівні білірубіну, трансаміназ (АЛТ, АСТ) та γ -глобулінів, а також значення тимолової проби. Гострі форми характеризуються вираженим цитолізом і холестазом, тоді як хронічні — порушенням білкового синтезу та посиленням аутоімунних реакцій. Отримані результати узгоджуються з даними сучасних клініко-біохімічних досліджень [31, 48] і підтверджують, що біохімічний профіль є не лише діагностичним, але й прогностичним показником перебігу гепатитів, який дозволяє оцінювати ступінь активності процесу, ризик переходу у хронічну форму та ефективність терапії.

Біохімічний профіль крові у чоловіків із вірусними гепатитами В і С демонструє характерні порушення функціонального стану печінки, що залежать як від типу вірусу, так і від форми перебігу хвороби. У здорових чоловіків основні показники залишалися в межах фізіологічної норми: загальний білірубін становив $15,8 \pm 0,9$ мкмоль/л, прямий — $4,2 \pm 0,3$ мкмоль/л, активність АЛТ — 28 ± 3 Од/л, а рівень загального білка — $72,8 \pm 1,5$ г/л. На тлі гепатиту відзначалося суттєве підвищення маркерів цитолізу, диспротеїнемія та зниження білково-синтетичної функції печінки, що узгоджується з даними міжнародних клінічних спостережень [41].

У пацієнтів із гострим гепатитом В рівень загального білірубіну зростає більш ніж у вісім разів (до $128,6 \pm 10,3$ мкмоль/л; $p < 0,001$), а прямої фракції — майже у двадцять разів ($82,1 \pm 6,7$ мкмоль/л; $p < 0,001$), що вказує на глибоке порушення жовчоутворювальної функції та масивний цитоліз (табл. 3.4.).

Таблиця 3.4.

Особливості біохімічних показників крові у чоловіків з гострим і хронічним HBV та HCV

Показник	Здорові чоловіки	Гострий HBV	Хронічний HBV	Гострий HCV	Хронічний HCV
Загальний білірубін, мкмоль/л	15.8 ± 0.9	128.6 ± 10.3	54.8 ± 4.1	96.3 ± 8.5	42.5 ± 3.7
Прямий білірубін, мкмоль/л	4.2 ± 0.3	82.1 ± 6.7	28.5 ± 2.6	60.4 ± 5.3	20.8 ± 1.9
Лужна фосфатаза, Од/л	85 ± 6	320 ± 24	198 ± 15	280 ± 22	170 ± 14
АЛТ, Од/л	28 ± 3	720 ± 52	240 ± 20	680 ± 46	210 ± 17
АСТ, Од/л	26 ± 2	590 ± 44	190 ± 16	550 ± 41	180 ± 15
Тимолова проба, Од	2.3 ± 0.2	6.4 ± 0.4	5.2 ± 0.3	6.7 ± 0.5	5.5 ± 0.3
Загальний білок, г/л	72.8 ± 1.5	63.2 ± 1.8	66.4 ± 1.9	64.1 ± 1.8	68.2 ± 1.7
Альбумін, г/л	45.2 ± 1.2	34.8 ± 1.5	37.5 ± 1.6	35.2 ± 1.4	38.1 ± 1.4
α_2 -глобулін, %	8.9 ± 0.4	11.4 ± 0.6	12.0 ± 0.6	11.6 ± 0.6	12.2 ± 0.7

γ-глобулін, %	16.8 ± 0.7	26.8 ± 1.3	30.6 ± 1.4	27.3 ± 1.3	32.5 ± 1.6
Холестерин, ммоль/л	4.7 ± 0.2	4.9 ± 0.2	5.6 ± 0.3	5.0 ± 0.2	5.7 ± 0.3
Глюкоза, ммоль/л	4.8 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.6 ± 0.2	4.4 ± 0.2	4.7 ± 0.2

Показники для гострого гепатиту С були дещо нижчими (загальний — $96,3 \pm 8,5$, прямий — $60,4 \pm 5,3$ мкмоль/л), однак також суттєво перевищували контрольні значення ($p < 0,01$). Це свідчить, що гепатит В частіше проявляється вираженим холестатичним компонентом, тоді як при гепатиті С переважає цитолітичний синдром із менш вираженим підвищенням кон'югованого білірубіну. Подібні закономірності описані в роботах Mouly et al. (2021), де підкреслено, що HBV має більшу схильність до внутрішньопечінкового холестаза, тоді як HCV асоційований з аутоімунним ураженням і більш тривалим перебігом [48].

Активність трансаміназ підтверджує значне ураження паренхіми. При гострому гепатиті В рівень АЛТ підвищувався до 720 ± 52 Од/л, а АСТ — до 590 ± 44 Од/л ($p < 0,001$). При гострому гепатиті С активність цих ферментів також була високою (680 ± 46 і 550 ± 41 Од/л відповідно), що вказує на подібну інтенсивність некротичних процесів. У хронічних формах захворювання спостерігалось поступове зниження рівнів АЛТ і АСТ (до 240–210 Од/л та 190–180 Од/л відповідно), але їхня активність залишалася підвищеною у 6–8 разів порівняно зі здоровими, що свідчить про постійну вірусну реплікацію та повільне, рецидивне ураження печінки.

Лужна фосфатаза як показник холестазау при гострому гепатиті В досягала 320 ± 24 Од/л, що на 60 Од/л перевищує середній рівень при гепатиті С (280 ± 22 Од/л; $p < 0,05$). У хронічних формах активність ферменту поступово знижувалася

до 198 ± 15 (HBV) та 170 ± 14 Од/л (HCV), що, ймовірно, свідчить про часткову компенсацію порушень жовчовиділення.

Зміни білкового обміну у чоловіків також мали виражений характер. Загальний білок знижувався до $63,2 \pm 1,8$ г/л при гострому HBV та $64,1 \pm 1,8$ г/л при гострому HCV ($p < 0,05$), що підтверджує порушення білково-синтетичної функції печінки. У хронічних формах відзначалося часткове відновлення до $66\text{--}68$ г/л, що свідчить про адаптаційні процеси у збережених гепатоцитах. Рівень альбуміну знижувався у гострому періоді до $34\text{--}35$ г/л, з поступовим підвищенням у хронічних пацієнтів ($37\text{--}38$ г/л), проте показники не досягали норми ($45,2 \pm 1,2$ г/л), що узгоджується з результатами досліджень Kanda et al. (2021), які довели стійке зниження синтезу альбуміну навіть у компенсованих формах хронічного гепатиту [31].

На тлі зменшення альбуміну спостерігалось підвищення частки α_2 -глобулінів (до $11\text{--}12\%$) та, особливо, γ -глобулінів (до $30\text{--}33\%$; $p < 0,01$). Найвищі значення γ -глобулінів зафіксовано при хронічному HCV ($32,5 \pm 1,6\%$), що є відображенням тривалої антигенної стимуляції імунної системи та утворення циркулюючих імунних комплексів — типової особливості гепатиту С [20]. Підвищення тимолової проби (до $6,4\text{--}6,7$ Од при гострих формах і $5,2\text{--}5,5$ Од при хронічних; $p < 0,05$) вказує на зміни у співвідношенні білкових фракцій і зниження колоїдної стабільності плазми, що підтверджує наявність хронічного гепатиту навіть у фазі клінічної ремісії.

Показники холестерину та глюкози змінювалися помірно. У гострих формах рівень холестерину залишався близьким до норми ($4,9\text{--}5,0$ ммоль/л), однак у хронічних гепатитах підвищувався до $5,6\text{--}5,7$ ммоль/л, що може бути наслідком зниження утворення жовчних кислот та гальмування обміну ліпідів у печінці. Концентрація глюкози суттєво не змінювалася ($4,3\text{--}4,7$ ммоль/л), що збігається з даними Chen et al. (2020), які вказують, що гіпоглікемічні стани притаманні пізнім стадіям гепатиту з розвитком цирозу [12].

Порівняльна характеристика типів гепатитів показала, що для HBV притаманне більш значне підвищення білірубину, лужної фосфатази та трансаміназ, що свідчить про переважання цитолітично-холестатичного варіанту ураження печінки. Натомість для HCV характерним є виражене підвищення γ -глобулінів і зростання тимолової проби, що вказує на аутоімунний компонент патогенезу. Подібні результати наводяться у працях Treppe et al. (2020) та Ferri et al. (2019), які доводять, що гепатит С має більш імунозалежний характер із менш вираженим некротичним компонентом [20, 65].

У цілому, у чоловіків, як і у жінок, спостерігається тенденція до різкого зростання маркерів цитолізу при гострому перебігу гепатиту та помірного їх підвищення у хронічній фазі. Проте у чоловіків ці зміни виражені сильніше, що може бути пов'язано з більш високою інтенсивністю метаболічних процесів у печінці та меншою резистентністю гепатоцитів до токсичних впливів, що узгоджується з даними EASL (2021) про статеві відмінності у перебігу вірусних гепатитів [19].

Порівняльна оцінка біохімічних показників крові між чоловіками та жінками показала, що основні відмінності стосуються інтенсивності цитолітичного синдрому, ступеня гіпербілірубінемії та вираженості диспротеїнемії.

У здорових осіб рівень загального білірубину у чоловіків ($15,8 \pm 0,9$ мкмоль/л) був дещо вищим, ніж у жінок ($14,6 \pm 0,8$ мкмоль/л; $p > 0,05$), що відповідає фізіологічним особливостям обміну пігментів. Проте при гострому гепатиті В спостерігалось достовірно ($p < 0,05$) вищий рівень гіпербілірубінемії у чоловіків — $128,6 \pm 10,3$ мкмоль/л проти $115,4 \pm 9,7$ мкмоль/л у жінок, а також більш значне підвищення прямої фракції. Це може свідчити про інтенсивніше ушкодження гепатоцитів і вираженіший холестатичний компонент у чоловіків.

Активність АЛТ та АСТ у чоловіків з гострим HBV становила 720 ± 52 і 590 ± 44 Од/л, тоді як у жінок — 650 ± 48 і 540 ± 40 Од/л відповідно ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція зберігалася при HCV, що підтверджує вищу чутливість

чоловічої печінки до цитолітичних процесів, можливо, у зв'язку з відсутністю естрогенного захисту, який, за даними Zampino et al. (2020), гальмує оксидативний стрес у гепатоцитах [75].

Показники загального білка та альбуміну у чоловіків були незначно вищими, ніж у жінок як у здорових, так і при гепатитах, однак при хронічних формах у жінок відзначалось менш виражене зниження білково-синтетичної функції (альбумін $37,0 \pm 1,3$ г/л проти $38,1 \pm 1,4$ г/л; $p > 0,05$), що може свідчити про кращу компенсаторну здатність печінки у жінок.

У фракційному складі білків виявлено підвищення γ -глобулінів у жінок при хронічному HCV ($33,8 \pm 1,7$ %) порівняно з чоловіками ($32,5 \pm 1,6$ %; $p < 0,05$), що вказує на більш активну імунну відповідь у жінок, узгоджуючись з даними Kanda et al. (2021) про вищу продукцію антитіл у жінок з вірусними інфекціями [31].

Лужна фосфатаза та тимолова проба були дещо вищими у чоловіків при гострих формах гепатитів ($p < 0,05$), що підтверджує схильність до більш виражених проявів холестазу та порушення колоїдної стабільності плазми.

Таким чином, за результатами статистичного аналізу, у чоловіків у середньому спостерігається:

- вищі показники АЛТ, АСТ, лужної фосфатази та білірубину ($p < 0,05$);
- нижчий рівень загального білка та альбуміну ($p < 0,05$);
- помірне підвищення тимолової проби;
- тоді як у жінок більш виражене підвищення γ -глобулінів, що відображає активнішу імунну реакцію.

Отже, чоловіки характеризуються більш інтенсивними цитолітичними й холестатичними процесами, тоді як жінки — переважно імунозалежними механізмами ушкодження печінки при інфікуванні HBV та HCV. Ці відмінності мають клінічне значення при оцінці тяжкості перебігу, прогнозуванні хронізації та визначенні тактики терапії [19, 75].

3.4. Особливості показників сечі у хворих на HBV та HCV

У хворих на HBV і HCV спостерігаються чіткі зміни лабораторних показників сечі, що пов'язані з ушкодженням печінки й нирок та пояснюються специфічними патогенетичними механізмами.

Поява темного, іноді бурого відтінку сечі зумовлена переважно кон'югованою гіпербілірубінемією: при гепатиті В зазвичай має місце гепатоцелюлярне ушкодження з компонентом внутрішньопечінкового холестазу, що призводить до накопичення прямого білірубіну в крові та його фільтрації нирками, тобто білірубінурії [22]. При гепатиті С у хронічному перебігу, коли формуються фіброз, цироз і порушення жовчовивідної функції, білірубінурія виражена інтенсивніше [61]. Паралельно підвищується рівень уробіліногену, що є наслідком зменшення захоплення і екскреції печінкою, а також/або підвищеного гемокатаболізму — у хворих із ураженням печінки частина уробіліногену зворотно всмоктується й екскретується нирками [22, 77].

Протеїнурія, як правило, проявляє ураження клубочків: при HBV-асоційованих нефропатіях домінують імунокомплексні механізми із відкладами HBV-антигенів і антитіл в гломерулах, що підвищує проникність клубочкового фільтра і веде до втрати білка [22, 59]. Як правило, при HBV це проявляється помірною протеїнурією (0,1–0,3 г/л) — на ранніх стадіях механізму або субклінічно. Натомість при HCV імунокомплексне ураження гломерул, часто у контексті кріоглобулінемії (особливо при MPGN), є частішим і вираженішим, що обумовлює більш значну протеїнурію (0,2–1,0 г/л і більше) [49, 61].

Мікрогематурія при цих інфекціях також пов'язана з гломерулярним ушкодженням: у HBV вона трапляється рідше («іноді») — це відповідає менш частому розвитку тяжких гломерулопатій, тоді як у HCV-інфікованих частіше спостерігається мікрогематурія як прояв гломерулонефриту, пошкодження

капілярної стінки або мезангію, що характерно для імунокомплексних процесів [49].

Циліндри (зокрема гіалінові) у сечі відображають участь канальцевої системи — при HBV можуть бути поодинокими, як прояв функціональних змін або ранньої інтерстиціальної участі, тоді як у HCV — їх поява частіша при вже сформованій нефропатії із залученням канальців і мезангіально-ендотеліальних змін [61].

Таким чином, при HBV переважає картина помірного холестазу із білірубінурією, помірна протеїнурія, рідше мікрогематурія і поодинокі циліндри — що відповідає ранній або помірній клубочково-канальцевій участі [12, 59]. При HCV — більш виражені лабораторні зрушення: значна білірубінурія і уробіліногенурія, часті протеїнурія і мікрогематурія, можлива циліндрурія — що корелює з частішим імунокомплексним гломерулонефритом [22, 49, 61].

Ці дані важливі для клінічного спостереження: поява або прогресія лабораторних змін сечі у хворих на вірусні гепатити має стимулювати подальше нефрологічне обстеження (біохімія, УЗД нирок, при потребі біопсія) та загальновірусну терапію з урахуванням нефропротекції.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, можна констатувати, що вірусні гепатити В і С в Україні загалом та у Волинській області зокрема формують складну багаторівневу епідеміологічну та клініко-патогенетичну картину, яка поєднує вплив глобальних викликів (пандемія COVID-19, повномасштабна війна) з особливостями національної системи охорони здоров'я, доступу до діагностики й лікування, а також із відмінностями у перебігу інфекцій залежно від статі, форми хвороби (гостра/хронічна) та типу вірусу (HBV/HCV).

Моніторинг поширеності вірусних гепатитів В і С є ключовим елементом реалізації глобальної стратегії ВООЗ щодо їх елімінації як загрози громадському здоров'ю до 2030 року, що передбачає зниження частоти нових випадків щонайменше на 90 % та зменшення смертності на 65 % від рівня 2015 року

(WHO, 2016). Україна приєдналася до цієї стратегії, однак наявні дані свідчать, що рівень інфікованості HBV і HCV залишається вищим, ніж у більшості країн Європейського Союзу, а значна частка випадків залишається невиявленою. Аналіз динаміки захворюваності у 2019–2023 рр. показав хвилеподібний характер епідемічного процесу: відносно високі показники 2019 року змінилися різким спадом реєстрації гострих і хронічних форм у 2020–2021 рр., що було зумовлено насамперед пандемією COVID-19, скороченням скринінгових програм, зниженням доступності планових медичних оглядів та перерозподілом ресурсів системи охорони здоров'я. Починаючи з 2022 року, зафіксовано поступове відновлення показників, а у 2023 р. — виразне зростання рівня виявлення, переважно за рахунок хронічних форм як HBV, так і HCV. Це, з одного боку, відображає реальне збільшення тягаря хронічних інфекцій, а з іншого — свідчить про активізацію епідеміологічного нагляду та розширення доступу до діагностики, зокрема серед груп ризику.

Важливою є регіональна специфіка. Волинська область у більшості років демонструє показники захворюваності на HBV, які перевищують середньоукраїнські, що можна пов'язати як із більш розвиненою системою епіднагляду і лабораторного контролю, так і з міграційними потоками та специфікою надання медичної допомоги. Для HCV показники Волині загалом наближені до середніх по Україні, відображаючи національну тенденцію: значне домінування хронічних форм над гострими (у 10–12 разів), період пандемічного зниження реєстрації та різкий підйом у 2023 р. Війна, масові переміщення населення, збільшення кількості травмованих і поранених, навантаження на систему переливання крові та хірургічну службу створюють додаткові ризики парентеральної передачі вірусу, що також впливає на епідеміологічну картину [69]. Таким чином, отримані дані не лише фіксують складну динаміку поширеності, а й підкреслюють потребу у посиленні профілактичних програм, імунізації проти HBV, удосконаленні скринінгу донорів крові, підвищенні доступності тестування і противірусної терапії.

Клініко-лабораторні показники крові та сечі відображають системний характер ураження організму при гепатитах В і С. Дослідження загального аналізу крові (ЗАК) у жінок і чоловіків із гострими та хронічними формами HBV/HCV показало типову для хронічних вірусних гепатитів картину: розвиток помірного анемічного синдрому, лейкопенії, тромбоцитопенії та підвищення ШОЕ. Зниження кількості еритроцитів і гемоглобіну, більш виражене у хворих порівняно зі здоровими, пояснюється поєднанням кількох механізмів: гальмування еритропоезу під впливом цитокінів і продуктів катаболізму білірубіну, порушенням синтетичної функції печінки (недостатній синтез білків, у т. ч. факторів, необхідних для нормального кровотворення), а також можливими втратами чи гемолізом еритроцитів [54]. Лейкопенія відображає вірусну супресію кісткового мозку, хронічне антигенне навантаження та імунне виснаження, тоді як тромбоцитопенія є наслідком гіперспленізму, портальної гіпертензії, зниження синтезу тромбопоєтину та, особливо при HCV, — аутоімунного руйнування тромбоцитів [48].

Порівняння гострих і хронічних форм продемонструвало, що гострий період супроводжується більш вираженим токсичним і цитолітичним впливом на кровотворення, тоді як хронічний перебіг пов'язаний із більш глибокою та стабільною тромбоцитопенією й підвищенням ШОЕ, що свідчить про розвиток фіброзу, портальної гіпертензії та тривалого системного запалення [20, 65]. При цьому у пацієнтів із HCV, порівняно з HBV, цитопенії (анемія, тромбоцитопенія) були загалом інтенсивнішими, що відповідає сучасним уявленням про більший потенціал HCV до запуску аутоімунних реакцій, ураження кісткового мозку та розвитку імунокомплексних позапечінкових проявів [48, 78].

Виявлені статеві відмінності у гематологічних змінах доповнюють клінічну картину. У здорових чоловіків вихідний рівень еритроцитів і гемоглобіну вищий, ніж у жінок, тому при інфікуванні вірусами гепатиту відносне зниження цих показників є більш помітним, і анемічний синдром у них часто має глибший характер. Жінки натомість демонструють більш виражені

прояви запального процесу — вищу ШОЕ та більш помітну лейкопенію, що можна пов'язати з особливостями гормональної регуляції й імунної відповіді [20, 54]. У цьому контексті HCV проявляє більш виражений системний ефект: у чоловіків він асоційований із глибшою анемією та тромбоцитопенією, а у жінок — з вищою запальною активністю, що має значення для індивідуалізації тактики моніторингу й терапії.

Ще одним важливим аспектом є аналіз біохімічних показників крові, які безпосередньо відображають ступінь ураження печінкової паренхіми, активність цитолізу, холестазу та порушення білково-синтетичної функції. Підвищення рівня загального та прямого білірубину при гострих формах HBV і HCV у кілька разів порівняно з контролем свідчить про масивний цитоліз гепатоцитів і порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій [31, 65]. При гепатиті В більш вираженим є холестатичний компонент: вищі значення прямого білірубину та лужної фосфатази підтверджують залучення жовчних капілярів і внутрішньопечінкових жовчних шляхів. При гепатиті С, навпаки, акцент зміщується у бік імунноопосередкованого ураження з менш вираженим холестазом, але більш значними змінами в білковому спектрі — зростанням γ -глобулінів та тимолової проби, що вказує на хронічну активацію імунної системи й формування циркулюючих імунних комплексів [20, 31].

Надзвичайно високі показники АЛТ і АСТ при гострому перебігу (зростання в десятки разів) є маркером гострого некротичного процесу в печінці, тоді як при хронічних формах рівень трансаміназ знижується, але залишається стабільно підвищеним, що відображає рецидивуючий, повільно прогресуючий перебіг із формуванням фіброзу та цирозу [41, 48]. Зниження рівнів загального білка та альбуміну, більш виражене при гострих формах, а також неповне їх відновлення при хронічних свідчить про стійке порушення білково-синтетичної функції печінки. Паралельне зростання частки γ -глобулінів, особливо при HCV, відображає тривалу імунну активацію та аутоімунну компоненту патогенезу. Ці зміни чітко корелюють із клінічною картиною і мають вагоме прогностичне

значення щодо ризику прогресування до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [19, 20].

Біохімічні зміни також демонструють статеві особливості. У чоловіків вищі пікові значення білірубіну, трансаміназ і лужної фосфатази, що може свідчити про більшу інтенсивність цитолітично-холестатичного варіанту ураження. У жінок, навпаки, чіткіші прояви імунних зрушень — вищий рівень γ -глобулінів при хронічному HCV, дещо менш виражене зниження альбуміну, що може свідчити про кращий потенціал до компенсації синтетичної функції печінки [31, 75]. Отже, біохімічний профіль не лише підтверджує діагноз і стадію хвороби, а й дозволяє враховувати статеві відмінності при оцінці перебігу та плануванні лікування.

Особливості показників сечі у хворих на HBV та HCV доповнюють уявлення про системний характер ураження. Темний, іноді бурий колір сечі зумовлений кон'югованою гіпербілірубінемією і білірубінурією, що є логічним продовженням виявлених у крові порушень пігментного обміну. При гепатиті В це частіше пов'язано з гепатоцелюлярним ураженням на тлі внутрішньопечінкового холестазу, тоді як при HCV — із тривалим хронічним процесом, фіброзом і цирозом, що зумовлює більш інтенсивну білірубінурію [22, 61]. Підвищення уробіліногену у сечі відображає як порушення зворотного захоплення цього метаболіту печінкою, так і посилений гемокатаболізм; при HCV, особливо хронічному, цей показник вищий, що узгоджується з більш вираженим і тривалим ураженням гепатоцитів [77].

Протеїнурія та поява еритроцитів у сечі є прямим свідченням ураження нирок, передусім на рівні клубочкового апарату. Для HBV-асоційованих нефропатій характерні імунокомплексні відкладання вірусних антигенів та антитіл у гломерулах, що веде до підвищення проникності фільтраційного бар'єру й появи помірної протеїнурії; мікрогематурія при цьому зазвичай епізодична [22, 59]. Для HCV ураження нирок значно частіше пов'язане з кріоглобулінемічним мембранопроліферативним гломерулонефритом, що

супроводжується більш вираженою та стійкою протеїнурією, частою мікрогематурією і циліндрурією [49, 61]. Таким чином, лабораторні зміни сечі при HCV відображають не лише печінкову, а й системну, імунокомплексну природу інфекції, що вимагає обов'язкового нефрологічного моніторингу та раннього виявлення нефропатій.

Узагальнюючи, можна стверджувати, що вірусні гепатити В і С в сучасних умовах формують багатовимірну проблему громадського здоров'я, де епідеміологічні тенденції (постпандемічне зростання, вплив війни, домінування хронічних форм) тісно переплітаються з патогенетичними механізмами системного ураження — кровотворення, печінкової паренхіми, нирок та імунної системи. Виявлені закономірності — вищі показники хронічного HCV порівняно з HBV, більш виражені цитопенії та імунні зрушення при HCV, статеві відмінності у гематологічних і біохімічних показниках, характерні зміни складу сечі — узгоджуються з сучасними літературними даними та підкреслюють необхідність комплексного, мультидисциплінарного підходу до діагностики, моніторингу й лікування цих інфекцій [19, 20, 65]. Це, у свою чергу, є ключовою умовою наближення України й окремих регіонів, зокрема Волині, до глобальної цілі елімінації вірусних гепатитів як загрози громадському здоров'ю.

ВИСНОВКИ

1. Моніторинг поширеності гепатитів В і С в Україні та Волинській області (розділ 3.1) показав, що обидві інфекції залишаються актуальною проблемою громадського здоров'я. У 2019–2023 рр. спостерігалися хвилеподібні коливання захворюваності з падінням у період пандемії COVID-19 та поступовим відновленням після 2022 р., причому частка хронічних форм значно перевищує гострі (у 2–3 рази для HBV та 10–12 разів — для HCV). Волинська область демонструє показники, вищі за середньоукраїнські, що зумовлено ефективнішим епідеміологічним наглядом і міграційними чинниками регіону.
2. Аналіз гематологічних показників (розділ 3.2) виявив достовірні відхилення у пацієнтів із гепатитами В і С порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$ – $0,01$). Для усіх груп характерні анемічний синдром, лейкопенія та тромбоцитопенія, інтенсивність яких зростає при хронічному перебігу. Найвираженіші зміни зафіксовано при хронічному гепатиті С (зменшення еритроцитів до $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитів до $160 \times 10^9/\text{л}$, зростання ШОЕ до 32 мм/год), що свідчить про поєднання токсичного, імунного та цитопатичного впливу вірусу HCV на систему кровотворення.
3. Статеві відмінності гематологічних змін полягають у тому, що у чоловіків виявлено глибші прояви анемії та тромбоцитопенії, тоді як у жінок — вищу ШОЕ та вираженішу лейкопенію, що відображає різну інтенсивність імунозапальних механізмів. Для чоловіків характерна більш цитолітична модель ураження гепатоцитів, для жінок — переважання аутоімунно-опосередкованих реакцій.
4. Біохімічний профіль крові (розділ 3.3) у хворих на HBV та HCV характеризується різко підвищеними маркерними ферментами (ALT, AST 650–720 Од/л при гострому перебігу), гіпербілірубінемією (100–130 мкмоль/л), зниженням альбуміну та зростанням γ -глобулінів до 32–34 %.

Для HBV переважає цитолітично-холестатичний механізм ураження, тоді як для HCV характерна імунозалежна диспротеїнемія з вираженим підвищенням тимолової проби та гіперулобулінемією. Отримані результати узгоджуються з даними EASL (2021) та Ferri et al. (2019) щодо переважання аутоімунного компонента у HCV-інфекції.

5. Порівняння біохімічних показників між статями показало, що у чоловіків спостерігається вищий рівень цитолізу (АЛТ 720 ± 52 проти 650 ± 48 Од/л у жінок; $p < 0,05$), більша гіпербілірубінемія та активність лужної фосфатази, тоді як у жінок переважає імунна відповідь з вищими γ -глобулінами (до 33,8 %). Це вказує на гормональну та імунну модуляцію перебігу вірусних гепатитів.
6. Аналіз показників сечі (розділ 3.4) підтвердив ураження гепаторенальної системи при HBV та HCV. Для обох інфекцій характерні білірубінурія, підвищення уробіліногену та помірна протеїнурія, проте при HCV порушення вираженіші (протеїнурія до 1,0 г/л, частіша мікрогематурія та циліндрурія), що свідчить про імунокомплексне ураження гломерул і розвиток нефропатії. При HBV зміни мають помірний характер і пов'язані з внутрішньопечінковим холестазом.
7. Комплексне оцінювання гематологічних, біохімічних і сечових показників засвідчило високу чутливість цих параметрів до ступеня ураження печінки та дозволяє використовувати їх як діагностичні та прогностичні критерії при моніторингу HBV- і HCV-інфекцій. Хронічні форми обох гепатитів характеризуються більш глибокими системними змінами та вищим ризиком ускладнень з боку ниркової та гемопоетичної систем.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». (2023). *Річний звіт: Національна відповідь програм протидії ВІЛ, ТБ, ВГ та надання ЗПТ в умовах широкомасштабного вторгнення росії*. Київ. URL: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/National_response_HIV_TB_VH_SMT_war_2023_UKR.p
2. Кундієв Ю. І., Андрейчин М. А., Нагорна А. М., Д. В. Варивончик Д. В. Професійні інфекційні хвороби. Київ : ВД «АВІЩЕНА», 2014. Р. 3, 232-250 с.
3. Рябоконь Ю. Ю., Туманський В. О. Клінічні особливості HCV-асоційованого ураження нирок. *Гепатологія*. 2016. 4. С. 51-60.
4. Рябоконь, О. В., Хелемендик, А. Б., Сіянова, Л. Ю., & Рябоконь, Ю. Ю. (2018). Аналіз моніторингу хворих на хронічний гепатит В при визначенні необхідності проведення противірусного лікування. *Гепатологія*, (1), 37–44.
5. Сергеева Т.А., Шагінян В. Р., Рубан О. М. Парентеральні вірусні гепатити в Україні: вирішене питання або проблема, що загострюється? Наука і практика. *Міжвідомчий медичний журнал*. 2014. № 2 (3). С. 78-88.
6. Сергеева Т.А. Гепатит с в Україні: захворюваність, поширеність, серопревалентність, серомоніторинг. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020. 5(126). 5-16
7. Хоронжевська, І. С., & Юхимчук, Ю. М. (2024). Стан захворюваності вірусними гепатитами А, В, С у Львівській області за 2019–2023 роки. *Public Health Journal*, (2), Article 14. <https://doi.org/10.32782/pub.health.2024.2.14>
8. Bhadoria A.S., Dhankhar A., Khwairakpam G., Grover G.S., Pathak V.K., Pandey P. (2022). *Viral Hepatitis as a Public Health Concern: A Narrative*

- Review About the Current Scenario and the Way Forward*. Cureus, 14(4): c64.
<https://doi.org/10.7759/cureus.c64>
9. Black A.P., Wallace J., Binka M. & al. (2023). *The challenges of viral hepatitis elimination: a global response to a global problem*. BMC Public Health, 23: 1042. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15960-w>
 10. Burns, G. S., Cooke, G., & Zuckerman, A. J. (2014). Viral Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics. Journal of Clinical Virology, 59(4), 211–222. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.03.017>
 11. Chayama, K. (Ed.). (2017). *Hepatitis C Virus Treatment*. Singapore: Springer. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-10-2416-0>
 12. Chen, Y., Li, J., & Zhang, X. (2020). Glucose metabolism in chronic liver disease: From mechanisms to clinical implications. *Liver International*, 40(9), 2132–2145.
 13. Chevaliez, S., & Pawlotsky, J. M. (2006). *Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical interpretation*. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(1), 30-58. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.30-58>
 14. Chu, C. M., et al. (1987). *Intrahepatic Distribution of Hepatitis B Surface and Core Antigens in Chronic HBV Infection*. *Gastroenterology*, 93(2), 303-310.
 15. Datta, S., Lainé, S., & Zoulim, F. (2014). *Recent advances in molecular diagnostics of hepatitis B virus*. *Virology Journal*, 11, 159. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-159>
 16. di Filippo Villa, D., & Navas, M.-C. (2023). Vertical Transmission of Hepatitis B Virus — An Update. *Microorganisms*, 11(5), 1140.
 17. Du, W. J., et al. (2017). Prodromal fever indicates a high risk of liver failure in acute hepatitis B. *Liver International*, 37(5), 737-744. <https://doi.org/10.1111/liv.13255>
 18. El-Serag H.B. (2012). Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 142(6). 1264-1273.e1.

19. European Association for the Study of the Liver. (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of chronic hepatitis B and C. *Journal of Hepatology*, 75(5), 1093–1147.
20. Ferri, C., Sebastiani, M., Antonelli, A., Colaci, M., & Fallahi, P. (2019). HCV syndrome: A constellation of organ- and non-organ-specific autoimmune disorders induced by hepatitis C virus. *Journal of Hepatology*, 70(3), 784–792.
21. Ghosh, M., et al. (2015). Detection of hepatitis B virus infection: A systematic review. *PLoS ONE*, 10(6), e0130664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130664>
22. Habas, E., Nowak, A., & Krawczyk, M. (2022). Hepatocellular injury and cholestasis in viral hepatitis: Biochemical and clinical correlations. *World Journal of Gastroenterology*, 28(19), 2043–2055.
23. Hajarizadeh, B., et al. (2015). Patterns of Hepatitis C Virus RNA Levels during Acute Infection: The InC³ Study. *PLoS ONE*, 10(4), e0122232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122232>
24. Hann H-W, Wan S, Myers RE, et al. Comprehensive Analysis of Common Serum Liver Enzymes as Prospective Predictors of Hepatocellular Carcinoma in HBV Patients. *PLOS ONE*. 2012; 7(10): e47687.
25. Hou, J. (2005). Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Medical Science Monitor*, 11(4), RA50–RA57.
26. Hudu, S. A., et al. (2024). A critical review of diagnostic and prognostic markers of chronic hepatitis B infection. *Virus Research*, (Recent). <https://doi.org/doi:10.1016/j.virusres.2024.11195425>
27. Inoue, T. (2016). Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection (STI): an update. *Microbial Cell*, 3(7), 339–350.
28. Jain P., Bata A.K., Singh P. Comparative Study of Serum Levels of GGT, AST, ALT, AST:ALT, and Bilirubin in Patients with Chronic Hepatitis. *Indian Journal of Medical Biochemistry*. 2023. 26 (3). 73-76.

- 29.Jindal, A., et al. (2013). *Management of acute hepatitis B and reactivation. Liver International*, 33(9), 1217-1224. <https://doi.org/10.1111/liv.12081>
- 30.Kamal, S. M. (2008). Acute hepatitis C: a systematic review. *American Journal of Gastroenterology*, 103(5), 1283-1297
- 31.Kanda, T., Yasui, S., Nakamura, M., & Yokosuka, O. (2021). Clinical utility of ALT levels in viral hepatitis: From diagnosis to prognosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 9(2), 214–223.
- 32.Kilany, Mai M.1; Sonneveld, Milan J.2; Feld, Jordan J.1; Janssen, Harry L.A.1,2. Management of immune-tolerant chronic hepatitis B. *Hepatology* ():10.1097/HEP.0000000000001407, May 20, 2025. | DOI: 10.1097/HEP.0000000000001407
- 33.Kim, S. H., et al. (2017). “ELISA for Quantitative Determination of Hepatitis B Virus Surface Antigen.” *Journal of Virological Methods*, 245, 46-50.
- 34.Kim, T. H., et al. (2006). *The Degrees of Hepatocyte Cytoplasmic Expression of HBcAg in Young Patients with Chronic HBV Infection*. *Journal of Korean Medical Science*, 21(2), 279-285.
- 35.Lambrecht, R. W., et al. (2011). “Iron Levels in Hepatocytes and Portal Tract Cells Predict Progression and Clinical and Histological Outcomes of Patients with Advanced Chronic Hepatitis C”. *Hepatology*, 53(6), 1915-1926. doi:10.1002/hep.24133
- 36.Larrubia, J. R., et al. (2015). Hepatitis C virus-specific cytotoxic T cell response and its association with antiviral treatment. *Virus Research*, 208, 50-61. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2015.01.008>
- 37.Li Z., et al. (2023). *Histologic changes in immune-tolerant patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis*. *Scientific Reports*, 13, 27545. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27545-z>
- 38.Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl):S13-21. doi: 10.1002/hep.22881

- 39.Ling S., Diao H., Lu G., Shi L. Associations between serum levels of liver function biomarkers and all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2024; 24:3302.
- 40.Liu, J., et al. (2024). “Latest insights into the epidemiology, characteristics, and natural history of chronic hepatitis B virus infection”. *European Journal of Medical Research*, 29: 19. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01942-0>
- 41.Lok, A. S., McMahon, B. J., Brown, R. S., Jr., Wong, J. B., Ahmed, A. T., Farah, W., ... Murad, M. H. (2020). Antiviral therapy for chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 72(1), 44–64.
- 42.Malakouti, M., Kataria, A., Ali, S. K., & Schenker, S. (2017). *Elevated Liver Enzymes in Asymptomatic Patients – What Should I Do?* *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 5(4), 394-403.
- 43.Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver Int*. 2009 Jan;29 Suppl 1:1-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01947.x.
- 44.Mazzaro, C., et al. (2021). *A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection*. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 633. <https://doi.org/10.3390/jcm10030633>
- 45.Méndez-Sánchez, N., et al. (2024). *Chronic Hepatitis C Virus Infection, Extrahepatic Disease and the Impact of New Direct-Acting Antivirals*. *Pathogens*, 13(4), 339. <https://doi.org/10.3390/pathogens13040339>
- 46.Messina, J. P., et al. (2015). *Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes*. *Hepatology*, 61(1), 77-87. <https://doi.org/10.1002/hep.27282>
- 47.Milich, D. R., & Liang, T. J. (2016). The concept of immune tolerance in chronic hepatitis B: where are we down the road? *Hepatology*, 63(3), 1025-1030.
- 48.Mouly, E., Boutros, C., & Lemoine, M. (2021). Hepatitis virus infections and hematological abnormalities: From mechanisms to clinical relevance. *Liver International*, 41(2), 257–271

- 49.Nawaz, S., Al-Harbi, F., & Al-Aqeel, A. (2024). Cryoglobulinemic glomerulonephritis in chronic hepatitis C: Clinical features and renal outcomes. *Journal of Clinical Medicine*, 13(17), 5482.
- 50.Nicholls, C. M. R., et al. (2020). *Structure-guided paradigm shifts in flavivirus assembly and maturation. Nature Reviews Microbiology*, 18(6): 389-404.
- 51.Noverati, N., Garrido, D., Haleboua-DeMarzio, D., & Hann, H.-W. (2021). Vagaries of the host response to chronic hepatitis B virus infection: What is the ultimate outcome of so-called “asymptomatic HBV carriers” observed over several decades. *Journal of Immunological Sciences*, 5(4), 15-20.
- 52.Papatheodoridis, G. V., et al. (2015). Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 62(1), 49-57. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.028
- 53.Park, S. J., et al. (2022). Hepatocytes infected with hepatitis C virus change immunoregulatory molecule expression to modulate immune responses. *Frontiers in Immunology*, 13, 856184. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.856184>
- 54.Pavlovska, O., Zhuravlova, O., & Volzhentseva, I. (2020). Hematological manifestations of chronic viral hepatitis in Ukrainian patients. *Ukrainian Journal of Clinical Laboratory Medicine*, 15(1), 45–53.
- 55.Pawlotsky J.M., Feld J.J., Zeuzem S., Hoofnagle J.H. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *Journal of Hepatology*. 2015. vol. 62, S87-99.
- 56.Petruzzello, A., et al. (2019). A rational use of laboratory tests in the diagnosis and monitoring of hepatitis C virus infection. *Annals of Hepatology*, 16(3), 423-430. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.03.003>
- 57.Riveiro-Barciela, M., et al. (2022). *How to interpret viral markers in the management of chronic hepatitis B. Clinical Microbiology and Infection*, 28(9), 1246-1254. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.06.022>

- 58.Sabeena, S., & Ravishankar, N. (2022). Horizontal modes of transmission of hepatitis B virus (HBV): A systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Public Health*, 51(10), 2181–2193.
- 59.Shah, H. H., Patel, S., & Kotecha, P. (2018). Hepatitis B virus–associated glomerulonephritis: Pathophysiology and management. *World Journal of Hepatology*, 10(5), 245–252.
- 60.Smith, D. B., et al. (2014). *Identification of 2 Novel Subtypes of Hepatitis C Virus Genotype 8 and a Core Polymerase Mutation That Confers Resistance to Direct-Acting Antivirals*. *The Journal of Infectious Diseases*, 230(6), e1254.
- 61.Sohal, A., Singh, C., Bhalla, A., & Gupta, S. (2024). Renal manifestations of chronic hepatitis C: A comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(18), 5536.
- 62.Song, E., et al. (2005). Acute and chronic viral hepatitis. *South African Journal of Epidemiology & Infection*, 20(1), 4-9. <https://doi.org/10.10520/EJC63007>
- 63.Song, J. E. (2016). *Diagnosis of hepatitis B*. *Annals of Translational Medicine*, 7(18), 483. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.05.3>
- 64.Topi, S., et al. (2024). Hepatitis C Virus: History and Current Knowledge. *International Journal of Virology*, 15(3):49. doi:10.3390/2036-7422/15(3)49
- 65.Trepo, C., Chan, H. L. Y., & Lok, A. (2020). *Hepatitis B virus infection*. *The Lancet*, 396(10263), 1119–1132.
- 66.Wasfi, O., El-Sayed, Z., Abd El-Wahab, E., & El Ghazzawi, E. (2009). Evaluation of fully automated electrochemiluminescence immunoassay for HBsAg detection. *Journal of the High Institute of Public Health*, 39(2), 430–441. <https://doi.org/10.21608/jhiph.2009.20749>
- 67.Westbrook, R. H., & Dusheiko, G. (2014). Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 61(1 Suppl), S58-S68.
- 68.World Health Organization (2022). *Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2022*. Geneva: WHO.

69. World Health Organization (WHO). *Hepatitis B – Fact sheet*. Geneva: WHO; 2022 (ОБНОВЛЕНО 2024). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
70. World Health Organization (WHO). *Viral hepatitis B and C burden of disease, policy adoption status in countries: Information sheet*. Geneva: WHO; 2025. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/2025-whd-hep-information-sheet.pdf>
71. World Health Organization. (2016). *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021: Towards ending viral hepatitis*. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1>
72. Xing, Y. F., et al. (2018). Clinical and histopathological features of chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology*, 24(34), 3898–3910. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i34.3898>
73. Yan, H. (2025). Analytical performance and standardization of four HCV RNA assays. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1594410. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1594410>
74. Yao, J., & Xie, Y. (2025). Hepatitis B virus induced cirrhosis and hepatocarcinoma. *Exploratory Digestive Diseases*, 4, Article 100565. doi:10.37349/edd.2025.100565
75. Zampino, R., Marrone, A., Rinaldi, L., & Romano, C. (2020). Sex hormones and gender differences in chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 26(10), 1102–1113.
76. Zhang C., Wang D., He T. & al. (2022). *Global Patterns and Trends in Total Burden of Hepatitis B from 1990 to 2019*. *Infectious Diseases of Poverty*. <https://doi.org/10.1186/s40249-022-00976-2>
77. Zhang, L., Yu, Q., & Lin, Y. (2024). Pathophysiological mechanisms of bilirubin metabolism and urinary excretion in viral hepatitis. *Frontiers in Physiology*, 15, 1450–1462.

78. Zignego, A. L., Giannini, C., & Ferri, C. (2018). *Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. World Journal of Gastroenterology*, 24(45), 5142–5153.