

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Біологічний факультет**

**Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом  
цивільного захисту та медицини**

**Кваліфікаційна робота  
магістра**

на тему: «БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ  
ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ  
С ТА В»

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.0912 – б – з

спеціальності 091 Біологія

освітньої програми Біологія

Н.О. Горицька

Керівник к.б.н., доц. Є.Ю.Гороховський

Рецензент зав.каф. Куш О.Г.

Запоріжжя – 2023

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет біологічний

Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та  
медицини

Рівень вищої освіти магістр

Спеціальність 091 Біологія

Освітня програма Біологія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедрою О. Г. Куш

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 р.

**ЗАВДАННЯ**

**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ**

Горицькій Наталі Олегівні

1. Тема роботи «Біохімічні показники функціонального стану гепатобіліарної системи хворих на вірусні гепатити С та В»

керівник роботи Гороховский Є.Ю доц., к.б.н

затверджена наказом вищого навчального закладу від «01» травня 2023 р.

№ 645 - с

2. Строк подання студентом роботи \_\_\_\_\_

3. Вихідні дані до роботи можливість оцінки стану гепатобіліарної системи при вірусних гепатитах

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) вивчити сучасний стан питання в літературі, проаналізувати особливості показників хворих при гепатиті С та В

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень)

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	к.б.н., доцент Гороховський Є.Ю.		

7. Дата видачі завдання \_\_\_\_\_

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ п/п	Назва етапів дипломної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1	Огляд наукової літератури. Написання 1 розділу	січень-червень 2023	виконано
2	Засвоєння техніки безпеки під час виконання експериментальної частини. Написання 4 розділу	квітень-травень 2023	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень, оформлення результатів досліджень. Статистична обробка даних. Написання 2 і 3 розділів	березень-серпень 2023	виконано
4	Оформлення кваліфікаційної роботи магістра	вересень-жовтень 2023	виконано
5	Передзахист. Рецензування кваліфікаційної роботи	грудень 2023	
6	Захист кваліфікаційної роботи	грудень 2023	

Студент	_____	Н.О. Горицька
Керівник роботи	_____	Є.Ю. Гороховський
<b>Нормоконтроль пройдено</b>		
Нормоконтролер	_____	Є. Ю. Гороховський

## РЕФЕРАТ

Робота викладена в 70 сторінок, друкованого тексту, містить 2 таблицю та 5 статистичні графіки. Перелік посилань включає 46 джерел, 22 з яких іншомовні.

Об'єктом дослідження була сироватка крові хворих на вірусні гепатити С та В, для дослідження стану гепатобіліарної системи пацієнтів.

Метою роботи було дослідження біохімічних показників крові у хворих з вірусними гепатитами, порівняння стану при різних видах гепатиту, та їх вплив на стан гепатобіліарної системи.

Методи дослідження – визначення біохімічних показників, таких як печінкові проби – АЛТ, АСТ, білірубін, ГГТ, ЛДГ, тимолова проба, загальний білок, альбумін та інші за допомогою фотоколориметричного аналізу

В результаті дослідження у хворих на вірусні гепатити С та В спостерігається значне ураження печінки, уповільнені обмінні процеси, які проявляються у збільшенні показників крові, таких як, білірубін, АЛТ, АСТ, АЛР. Лікування таких хворих призводить до підтримки більш менш, нормального стану організму, а відсутність лікування лише до погіршення.

Новизна роботи полягає в тому, що дослідження дозволили виявити взаємозв'язки між біохімічними показниками та гепатитами, та зробити порівняльний аналіз, це може привести до нових висновків про спільні та відмінні риси між ними. В результаті з'ясовано стан гепатобіліарної системи при двох різних видах гепатиту. Дослідження вірусних гепатитів, зокрема гепатитів В та С, є важливою областю, оскільки ці захворювання можуть призвести до серйозних ускладнень і впливати на мільйони людей по всьому світу.

Значущість роботи – результати дослідження поширюють уявлення про вплив вірусних гепатитів на гепатобіліарну систему, та про ті зміни в

біохімічних показниках, котрі відбуваються. Гепатити, особливо гепатити В та С, є серйозною проблемою громадського здоров'я. Вивчення цих захворювань допомагає розуміти їхнє поширення, вплив та розробляти стратегії контролю та профілактики. Дослідження гепатитів сприяє розробці нових та покращених методів діагностики, які дозволяють виявляти інфекції на ранніх стадіях, що важливо для ефективного лікування та профілактики ускладнень. Таким чином, вивчення гепатитів є критично важливим для підтримки глобальних зусиль у здоров'ї громадськості та зниженні впливу цих захворювань на суспільство.

ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ, ГЕПАТИТ С, ГЕПАТИТ В, ГЕПАТОБІЛІАРНА СИСТЕМИ, БІЛІРУБІН, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, ТИМОЛОВА ПРОБА, ALP.

## ABSTRACT

The work is laid out in 70 pages of printed text, contains 2 table and 5 statistical graphs. The list of references includes 46 sources.

The object of the study was the blood serum of patients with viral hepatitis C and B, to study the state of the patients' hepatobiliary system.

The aim of the work was the study of biochemical indicators of blood in patients with viral hepatitis, a comparison of the state in different types of hepatitis, and their influence on the state of the hepatobiliary system. Research methods - determination of biochemical indicators, such as liver tests - ALT, AST, bilirubin, GGT, LDH, thymol test, total protein, albumin, etc.

As a result of the study, patients with viral hepatitis C and B have significant liver damage, slowed down metabolic processes, which are manifested in increased blood parameters, such as bilirubin, ALT, AST, ALP. Treatment of such patients leads to maintenance of a more or less normal state of the body, and lack of treatment leads only to deterioration.

The novelty of the work lies in the fact that the research made it possible to identify relationships between biochemical indicators and hepatitis, and to make a comparative analysis, this can lead to new conclusions about common and distinctive features between them. As a result, the state of the hepatobiliary system in two different types of hepatitis was clarified. Research into viral hepatitis, particularly hepatitis B and C, is an important area because these diseases can lead to serious complications and affect millions of people worldwide.

Significance of the work - the results of the study spread the idea of the impact of viral hepatitis on the hepatobiliary system and the changes in biochemical indicators that occur. Hepatitis, especially hepatitis B and C, is a serious public health problem. Studying these diseases helps to understand their distribution, impact and develop control and prevention strategies. Research on hepatitis contributes to the development of new and improved diagnostic methods

that allow detection of infections in the early stages, which is important for effective treatment and prevention of complications. Thus, the study of hepatitis is critical to supporting global public health efforts and reducing the impact of these diseases on society.

VIRAL HEPATITIS, HEPATITIS C, HEPATITIS B, HEPATOBILIARY SYSTEM, BILIRUBIN, AST, ALT, LDH, HGT, THYMOL TEST, ALP.



## ЗМІСТ

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І

СКОРОЧЕНЬ.....	11
ВСТУП.....	12
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	14
1.1 Гепатобіліарна система: анатомія та функції.....	14
1.2 Біохімічні показники функціонального стану гепатобіліарної системи.....	22
1.2.1 Сироваткові ферменти (АЛТ, АСТ, ГГТ).....	24
1.2.2 Білірубін.....	27
1.2.3 Альбумін та загальний білок крові.....	28
1.2.4 Інші другорядні біохімічні показники.....	31
1.3 Патогенез та клінічна картина гепатитів С та В .....	33
1.4 Методи діагностики гепатитів.....	41
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
2.1 Вибір об'єкта дослідження.....	43
2.2 Збір клінічних даних та забір біологічного матеріалу.....	43
2.3 Біохімічний аналіз крові у хворих на гепатит С та В .....	45
2.3.1 Методика визначення АЛТ та АСТ.....	45
2.3.2 Методика визначення білірубіну.....	46
2.3.3 Методика визначення ГГТ.....	47
2.3.4 Методика визначення загального білку.....	48
2.3.5 Методика визначення альбуміну.....	49
2.3.6 Методика визначення тимолової проби.....	50
2.3.7 Методика визначення ЛДГ .....	50
2.3.8 Методика визначення фосфатази лужної.....	51
2.4 Статистична обробка даних.....	52

3 ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	53
3.1 Концентрація загального білку та альбуміну у сироватці крові осіб хворих на вірусні гепатити В та С.....	53
3.2 Показники тимолової проби осіб хворих на вірусні гепатити В та С.....	54
3.3 Активність лактатдегідрогенази у хворих на вірусні гепатити С та В.....	56
3.4 Оцінка здатності печінки хворих на вірусні гепатити В та С до метаболізування білірубіну.....	57
3.5.Показники активності аспартатмінотрансферази та аланін амінотрансферази крові обстежених осіб із вірусними гепатитами В та С.....	58
3.6 Активність $\gamma$ - глутамилтрансферази та лактатдегідрогенази крові у хворих на вірусні гепатити В та С.....	59
4 ОХОРОНА ПРАЦІ.....	61
5 ВИСНОВКИ І РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	64
6 ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	66

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АЛТ - аланінамінотрансфераза

АСТ - аспартатамінотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза

ЛДГ - лактатдегідрогеназа

ВГС – вірусний гепатит С

ВГВ – вірусний гепатит В

ALP - фосфаза лужна

## ВСТУП

Вірусні гепатити є широко поширеними та залишаються серйозною медичною та соціальною проблемою. Ці захворювання становлять значний вплив на громадське здоров'я в усьому світі. Гепатити В та С можуть призвести до серйозних ускладнень, таких як цироз та пухлини печінки. Актуальність вивчення цих вірусів допомагає розробляти стратегії для попередження та лікування цих ускладнень. Незважаючи на існуючі методи лікування, не у всіх регіонах світу існує достатній доступ до ефективної медичної допомоги. Вивчення гепатитів може сприяти розробці більш доступних методів лікування. Вивчення вірусних гепатитів допомагає розуміти механізми передачі та фактори ризику, що є важливим для розробки ефективних стратегій профілактики та контролю. Гепатит В можна успішно запобігти вакцинацією. А гепатит С взагалі можнавилікувати в наш час. Таким чином, актуальність вивчення гепатитів є критичною для подальшого розвитку ефективних стратегій профілактики, діагностики та лікування цих серйозних інфекцій.

Сучасний стан цієї хвороби, відомо, що 130—170 мільйонів людей, а це складає ~3 % від населення світу, живуть із хронічним гепатитом С. Щорічно інфікується 3—4 мільйони осіб, а більше 350 000 людей помирає від хвороб, пов'язаних із гепатитом С. У ХХ ст. ці показники значно виростили як через ВВН, так і через застосування внутрішньовенного лікування та нестерильного медичного обладнання. У США налічується близько 2 % хворих на гепатит С, і щорічно додається від 35 тис. до 185 тис. нових випадків хвороби. На Заході показники впали з 1990 року завдяки більш ретельній перевірці крові перед переливанням. У США від HCV щорічно помирає від 8 тис. до 10 тис. осіб. Прогноз говорить про те, що показник смертності виросте, бо інфіковані через переливання, яке було зроблене до

перевірки крові на HCV, захворюють і помруть. Показники інфекції вищі у деяких країнах Африки та Азії. У перелік країн із високими показниками входять: Єгипет (22 %), Пакистан (4,8 %) та Китай (3,2 %). Такий високий рівень захворюваності у Єгипті пов'язаний із вже припиненим масовим лікування шистосоматозу, для якого використовувалися недостатньо стерилізовані скляні шприци.

Об'єктом дослідження цієї роботи є сироватка крові хворих на вірусні гепатити С та В, вплив гепатитів на біохімічні показники стану гепатобіліарної системи.

Мета цієї роботи:

- вдосконалити існуючі методи діагностики вірусних гепатитів;
- вивчити вплив гепатитів на функціональний стан гепатобіліарної системи;
- проаналізувати взаємозв'язок між вірусними гепатитами;

Мета дослідження полягає в розширенні знань про ці захворювання, розробці нових підходів до діагностики та лікування, а також у визначенні ефективних стратегій профілактики з метою покращення здоров'я пацієнтів та громадського здоров'я в цілому.

Дослідження проведені на базі медичної лабораторії, за допомогою аналізатора Beckman Coulter

## 1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Гепатобіліарна система: анатомія та функції.

Гепатобіліарна система – це система органів та структур, пов'язаних з функціонуванням печінки та жовчовивідних шляхів. Ця система дуже важлива для організму людини, вона виконує такі важливі функції, які пов'язані з обробкою жовчі, її зберіганням, виділенням для нормального травлення, для виведення токсинів.

Гепатобіліарна система важлива для обробки та травлення жиру, а також для виведення токсинів з організму. Проблеми в системі можуть призвести до різних захворювань, включаючи жовчокам'яну хворобу, гепатит, цироз печінки і інші не менш серйозні хвороби. Дуже важливо дотримуватися здорового способу життя та звертатися до лікаря при будь-яких проблемах із гепатобіліарною системою.

Основні компоненти гепатобіліарної системи є:

Печінка – найбільша залоза в організмі, бере участь в процесах обміну речовин, травлення, кровообігу та кровотворення. Вага цього органу може досягати 1,5 кг.

Печінка розвивається з епітеліального випинання середньої кишки. В кінці першого місяця внутрішньоутробного життя печінковий дивертикул починає диференціюватися на краниальную частину, з якої утворюється потім вся паренхіма печінки, центральну і каудальную частині, що дають початок жовчному міхурі і жовчних протоках. Первинна закладка печінки внаслідок інтенсивного розмноження клітин швидко зростає і впроваджується в мезенхиму вентральної брижі. Епітеліальні клітини розташовуються рядами, формуючи печінкові балки. Між клітинами зберігаються щілини - жовчні ходи, а між балками з мезенхіми утворюються кровоносні трубки і перші формені елементи крові. Печінка шеститижневого зародка вже має залозисте будова. Збільшуючись в обсязі, вона займає у

плода всю поддиафрагмальную область і поширюється каудально до нижнього поверху черевної порожнини.[1]

Печінка розташована в черевній порожнині під діафрагмою у правому підребер'ї, надчеревній області і доходить до лівого підребер'я. Вона стикається з стравоходом, шлунком, правою ниркою і наднирковою залозою, з поперечної ободової і дванадцятипалої кишкою.[1] Печінка складається з двох часток: правої великої долі і лівої малої. На нижній поверхні печінки знаходяться дві поздовжні і поперечна борозна - це ворота печінки. Ці борозни ділять праву частку на власне праву, хвостату та квадратну частки. У правій борозни розташовані жовчний міхур і нижня порожниста вена. У ворота печінки входять ворітна вена, печінкова артерія, нерви і виходять печінковий жовчний проток і лімфатичні судини. Печінка, за винятком задньої поверхні, покрита очеревиною і має сполучнотканинну капсулу (глиссонова капсула).[2]

Печінкова часточка, що складається з печінкових клітин становить основну структурну одиницю печінки. Печінкові клітини розташовуються у вигляді тяжів, які називаються печінковими балками. В них проходять жовчні капіляри, стінками яких є печінкові клітини, а між ними - кровоносні капіляри, стінки яких утворені зірчастими (купферовскими) клітинами. В центрі дольки проходить центральна вена.[1][2] Печінкові часточки утворюють паренхіму печінки. Між ними сполучної тканини проходять междолькові артерії, відень і жовчний проток. Печінка отримує подвійне кровопостачання: з печінкової артерії і ворітної вени. Відтік крові відбувається з печінки через центральні вени, які, зливаючись, впадають в печінкові вени, які відкриваються в нижню порожнисту вену.[2] На периферії часточки з жовчних капілярів утворюються междолькові жовчні протоки, які, зливаючись, утворюють у воротах печінки печінковий проток, що виводить жовч з печінки.[3] Печінкова протока з'єднується з протокою

міхура і утворює загальний жовчний проток, що впадає в дванадцятипалу кишку через великий її сосок (фатеров сосок).[2]

Структура тканини печінки має особливу будову, тому належить до паренхіматозних органів.

Печінкові часточки мають форму шестигранних призм із плоскою основою та опуклою вершиною, з шириною до 1,5 мм і дещо більшою висотою.[3] У печінці людини часточки відокремлені одна від одної лише у кутах, де проходять кровоносні судини та жовчна протока (так звані порталні тракти), оточені невеликою кількістю сполучної тканини.[4] Отже, у печінці людини, де в нормі сполучної тканини дуже мало, часточки до певної міри є уявною структурою, на відміну від печінки деяких тварин, наприклад, свійської свині, де часточки відокремлені виразними прошарками сполучної тканини і їх можна добре розрізнити.[3] Кровоносна система печінки тісно пов'язана з її будовою, тому розглядається разом з описанням печінкової часточки.[4] Особливістю кровопостачання печінки є те, що вона отримує кров з двох великих судин, які входять у її ворота.[4] Це ворітна вена та печінкова артерія. Ворітна вена збирає кров від усіх непарних органів черевної порожнини і приносить у печінку речовини, що всмокталися в кишках, і є необхідними для її життєдіяльності. Печінкова артерія несе від аорти кров, багату на кисень. Ці дві судини розташовані поруч і в паренхімі печінки розгалужуються на більш дрібні судини: часткові, сегментарні, міжчасточкові, навколочасточкові, міжчасточкові вени та артерії.[4] Міжчасточкова вена та артерія супроводжується жовчними протоками і разом вони утворюють так звану печінкову тріаду. Міжчасточкові вени та артерії йдуть уздовж бічних граней часточок, а навколочасточкові оперізують часточки на різних рівнях і дають початок гемокапілярам.[3][5] Венозні й артеріальні гемокапіляри на периферії часточки зливаються, утворюючи синусоїдні капіляри, по яких тече змішана кров у напрямку від периферії до центру часточок. Синусоїдні капіляри йдуть радіально між



тяжами печінкових клітин - печінковими балками - і зливаються в центральну вену.[5] Кров виходить з часточок і впадає у збірні або підчасточкові вени, які розміщуються між печінковими часточками, але, на відміну від міжчасточкових вен, не супроводжуються артеріями та жовчними протоками.[5] Підчасточкові вени, зливаючись між собою, формують гілки печінкових вен, які у кількості трьохчотирьох виходять з печінки і впадають у нижню порожнисту вену. Отже, часточкові гемокапіляри в печінці розташовані між гілками двох венозних систем - системи ворітної вени (наволочасточкові вени) та системи печінкових вен (центральні вени). Такі гемокапіляри називають чудесною венозною капілярною сіткою. Паренхіма печінки містить велику кількість капілярів, внаслідок чого кров у часточках тече дуже повільно.[4] Це сприяє проходженню обмінних процесів між кров'ю і клітинами печінки. Крім того, у судинах печінки може депонуватися велика маса крові. Печінкові клітини - гепатоцити - становлять 60 % усіх клітинних елементів печінки і беруть участь у реалізації майже всіх її функцій.

Гепатоцити мають багатогранну форму, часто містять два ядра.[27] Два ряди гепатоцитів, між якими розташовані жовчні капіляри, утворюють печінкові балки. Кожний гепатоцит у печінковій балці має дві робочі поверхні: біліарну, що обернена до просвіту жовчного капіляра, якою клітини секретують жовч, і васкулярну, що обернена до гемокапіляра, якою клітини виділяють глюкозу, білки, сечовину та інші речовини.[5] Кров у класичній часточці тече від периферії до центру, а жовч - у зворотному напрямку, тобто від центру до периферії. Жовчні капіляри не мають власної стінки. їх стінка утворена плазмолемою біліарної поверхні двох сусідніх гепатоцитів.[6] Просвіт жовчного капіляра відокремлений від міжклітинного простору, і жовч у нормальних умовах не потрапляє у цей простір і далі у кров. При захворюваннях, пов'язаних із пошкодженням і загибеллю частини печінкових клітин, жовч надходить у кровоносні капіляри, розноситься

кров'ю по всьому організму і забарвлює його тканини у жовтий колір - виникає жовтяниця.

Фізіологічне значення печінки як залози, бере участь у міжклеточному обміні, визначається тим, що всасувані з кишечника в кров речовини проходять через неї і піддаються в ній хімічним змінам.[7] В печінці з ряду речовин (фруктоза, галактоза, лактоза, гліцерин, амінокислоти) утворюється глюкоза, з якої синтезується глікоген і депонується печінковими клітинами. В печінці утворюються з ліпідів ацетонові тіла (головним чином при нестачі глікогену і діабеті), більша частина холестерину, жовчних кислот, а також накопичується каротин.[8] Тут же відбувається дезамінування та переамінування амінокислот, синтезуються білки крові (альбуміни, глобуліни, багато факторів згортання крові), сечовина, сечова кислота, холін. В печінці руйнується значна частина гемоглобіну; утворюється білірубін виводиться з жовчю в кишківник, залізо депонується (феритин). Печінка бере участь у підтриманні динамічної рівноваги багатьох речовин плазми (цукру, холестерину, білків крові, аксерофтол, заліза, води). Через неї протікає близько 1,5 л крові в 1 хв. і в ній звільняється  $\frac{1}{7}$  частина всієї енергії організму.[9] Температура крові під час травлення збільшується на 1-2°. Для вивчення функцій печінки вдаються до видалення її, вимкнення портального кровотоку, накладення ангиостомических трубочок на судини, перфузії ізольованої печінки. Після видалення через 3-8 год. настає гіпоглікемія, що призводить до смерті.

Для вивчення участі печінкових клітин і судин у перетворенні речовин, що надійшли в кров, застосовуються різні варіанти перев'язки судин, в тому числі пряма і зворотна фістули за Екку-Павлову, перев'язка печінкової артерії і всіх аферентних судин називається деваскуляризація.[10]

При цьому життєздатність печінки зберігається, так як зберігається її кровопостачання: кров надходить через печінкову артерію, а відтікає через артерію-венозні та артерію-синусоїдні анастомози.

У печінці відбувається видалення надлишку води з крові, який йде на утворення лімфи і жовчі. В ній утворюється від 1/2 до 1/3 всієї лімфи з великим вмістом білка (6%), а також в середньому 600-700 мл жовчі за добу, яка виливається у травний тракт. [9] Кров, протікаючи через синусоїди, втрачає велику кількість води, особливо в процесі травлення.[10] У період, коли посилюється приплив крові в ворітну вену, тиск в ній підвищується і стає значно вище, ніж в печінковій вені.

Функції печінки:

- знешкодження різних чужорідних речовин (ксенобіотиків), зокрема, алергенів, отрут і токсинів, шляхом перетворення їх в нешкідливі сполуки
- знешкодження та видалення з організму надлишків гормонів, медіаторів, вітамінів, а також токсичних проміжних і кінцевих продуктів обміну речовин
- участь в процесах травлення, а саме забезпечення енергетичних потреб організму глюкозою, і конвертація різних джерел енергії в глюкозу (так званий глюконеогенез);
- поповнення і зберігання швидко мобілізуються енергетичних резервів у вигляді депо глікогену і регуляція вуглеводного обміну;
- поповнення і зберігання депо деяких вітамінів
- участь в процесах кровотворення
- синтез жовчних кислот і білірубіну, продукція і секреція жовчі
- також служить депо для досить значного об'єму крові, який може бути викинутий в загальне судинне русло при крововтраті або шоці за рахунок звуження судин, які живлять печінку;
- синтез гормонів і ферментів, які беруть активну участь в перетворенні їжі в 12-палої кишки та інших відділах тонкого кишечника;
- у плода печінка виконує кровотворну функцію.

Дезінтоксикаційна функція печінки плода незначна, оскільки її виконує плацента.

Жовчовивідні шляхи - система каналів, призначених для відведення жовчі у дванадцятипалу кишку з жовчного міхура та печінки.

Іннервація жовчних шляхів здійснюється за допомогою гілок нервового сплетення, розташованого в ділянці печінки. [8] Кров надходить з печінкової артерії, відтік крові здійснюється у ворітну вену. Лімфа відтікає до лімфатичних вузлів, що розташовані в ділянці ворітної вени.

Жовчовивідні шляхи (іноді їх називають жовчовивідною системою або жовчовивідним деревом) являють собою трубоподібну систему, що транспортує жовч із печінки в тонкий кишечник.

Основні компоненти жовчовивідних шляхів включають:

- Жовчовивідна система печінки: Печінка виробляє жовч і виводить її через жовчовивідні канали.
- Жовчовивідний міхур: Жовч з печінки зберігається в жовчовивідному міхурі, де вона концентрується до моменту введення в кишечник.
- Жовчовивідний шлунок (дванадцятипалецький кишечник): Жовч потрапляє в дванадцятипалецький кишечник під час прийому їжі, де вона допомагає розщеплювати жири та поліпшує травлення.
- Загальний жовчовивідний канал: Загальний жовчовивідний канал об'єднує жовчовивідний міхур та жовчовивідні шляхи, і веде жовч у кишечник.
- Жовчовивідний канал: Жовчовивідний канал ділиться на декілька гілок і веде до кишечника, де жовч допомагає виводити токсини та жирні речовини.

Жовчовивідні шляхи важливі для правильного травлення та виведення шкідливих речовин з організму. Будь-які проблеми в гепатобіліарній системі можуть призвести до різних серйозних захворювань.

Жовчеводи - це трубки або канали, які транспортують жовч від жовчовивідного міхура (де вона зберігається) до кишечника, де жовч бере участь у процесі травлення і розщепленні жирів. Жовчеводи є важливою складовою жовчовивідної та гепатобіліарної системи.

Жовчеводи складаються з декількох рівнів:

- Загальний жовчоводний канал: Цей канал починається в жовчовивідному міхуру і об'єднує жовч з жовчовивідних шляхів. Він веде жовч в кишечник, де вона важлива для розщеплення жирів під час травлення.
- Жовчеводи печінки: Це мережа каналів, які виходять із печінки і збирають жовч, яка була синтезована в печінці. Вони об'єднуються, щоб утворити загальний жовчоводний канал.
- Правий та лівий жовчеводи: Після того, як жовч покинула печінку і потрапила в загальний жовчоводний канал, вона поділяється на правий і лівий жовчеводи. Ці канали транспортують жовч до правого і лівого підшлункового кишечника.

Жовч допомагає в розщепленні жирів у кишечнику та поліпшує травлення. Будь-які порушення у функціонуванні жовчеводів можуть викликати проблеми зі стравленням жирів та іншими функціями гепатобіліарної системи.

Жовчекам'янина - це метаморфозовані відкладення, які формуються у жовчовивідних шляхах або жовчовивідному міхурі та можуть призвести до жовчекам'яної хвороби. Це одна з найпоширеніших проблем гепатобіліарної системи.

Жовчекам'янина складається з твердих відкладень, які можуть бути різного розміру та форми. Ці камені утворюються в результаті кристалізації

складних речовин, які зазвичай розчинені у жовчі.[10] Камені можуть бути одиночними або численними, і вони можуть залишатися невідомими, поки не спричинять симптоми або ускладнення.

Симптоми жовчекам'яної хвороби можуть включати біль, втрату апетиту, блювоту, біль під лопаткою, жовтяницю, запаморочення та інші. Важливо вчасно діагностувати та лікувати жовчекам'яну хворобу, оскільки ускладнення, такі як запалення жовчовивідних шляхів або закупорка жовчоводів, можуть призвести до серйозних проблем зі здоров'ям і вимагають медичного втручання.[11]

## 1.2 Біохімічні показники функціонального стану гепатобіліарної системи

Для того щоб, контролювати роботу гепатобіліарної системи, дуже важливо проводити профілактичну діагностику. Для цього роблять печінкові проби - комплекс біохімічних показників для оцінки стану гепатобіліарної системи. Якщо у роботі печінки є відхилення, то завдяки цим дослідженням їх неодмінно буде виявлено. За цими показниками лікар може визначити наявність і характер перебігу хвороби, призначити лікування, а при необхідності - додаткові інструментальні обстеження. [11]

Головна проблема в тому, що приблизно у 50% випадків, печінка не показує взагалі ніяких ознак ураження. Це великий орган, який швидко регенерує за нормальних умов, і коли з'являються перші симптоми, то вони настільки неспецифічні, що людина просто не в змозі їх оцінити:

- необґрунтована втома (індикатор рівня інтоксикації)
- порушення сну, тривога, апатія, депресія (прояви інтоксикації)
- проблеми зі шкірою - висипання/свербіж (відкриття інших каналів детоксу)

- порушення менструального циклу (погана детоксикація зайвих естрогенів), поліпи ендометрію, міоми, мастопатії
- хронічні болі в м'язах та суглобах
- погана переносимість фізичних навантажень
- сильна спрага, погіршення зору, пожовтіння білків очей
- непереносимість жирної їжі, метеоризм і тд.

Саме тому треба моніторити стан печінкових проб, хочаб 1 раз на рік.

Печінкові проби включають різноманітні біохімічні показники, які надають інформацію про стан гепатобіліарної системи. До них відносяться такі показники, саме:

- Аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза (АСТ): ці ферменти, відомі як трансамінази, виконують важливу роль у білковому обміні клітин печінки.
- Гамма-глутаматтрансфераза (ГГТ) та лужна фосфатаза (АЛП): ці ферменти допомагають оцінити функцію жовчовивідних шляхів та жовчовидільної системи.
- Білірубін загальний, білірубін прямий та непрямий: білірубін є продуктом розпаду гемоглобіну і пігментом жовчі. Вимірювання загального білірубину та його фракцій дозволяє оцінити стан печінки, жовчовивідних шляхів та рівень гемолізу еритроцитів.
- Загальний білок та альбумін: цей показник відображає загальний вміст альбуміну та глобулінів у крові. Він може служити показником стану різних внутрішніх органів, наявності запалення та порушень харчування.
- Тимолова проба: це біохімічний тест, який оцінює здатність печінки синтезувати білки. Вимірювання рівня тимолової проби дозволяє отримати інформацію про функціональний стан печінки.[12]

### 1.2.1 Сироваткові ферменти (АЛТ, АСТ, ГГТ)

АЛТ (аланінамінотрансфераза) - це фермент, що виробляється клітинами нашого організму, і дозволяє визначити, чи є пошкодження внутрішніх органів. Він є специфічним ферментом, який приймає участь у перетравленні білка.[13] Аланінамінотрансфераза синтезується внутрішньоклітинно, і в нормі лише невелика кількість цього ферменту потрапляє в кров. При пошкодженні клітин печінки (при гепатитах, цирозі, отруєнні), цей фермент потрапляє в кров в великій кількості.

Визначити цей показник можна двома методами : колориметричним та кінетичним ( в автоматичних та напіваавтоматичних аналізаторах)

Рівень аланінамінотрансферази в крові вимірюється в одиницях на літр (Од/л), а референтними є значення до 40 одиниць на літр. Ознакою серйозної патології є збільшення рівня АЛТ в рази від зазначених показників.

Підвищення рівня сигналізує про: гепатити, цироз печінки, непрохідність жовчних шляхів, ішемію, серцеву недостатність, пухлини печінки, панкреатит, прееклампсію.

Зниження рівня можливе при недостатності вітаміну В6.

Є кілька ступенів підвищення аланінамінотрансферази в крові: легка (приблизно в 1,5 - 5 разів), середня (6-10 разів) і висока (більше ніж в 10 разів).

Незначне перевищення рівня АЛТ в крові допустиме, так як може викликатися багатьма причинами:

- прийомом препаратів
- високим рівнем фізичної активності;
- надмірною вагою;
- прийомом алкоголю;
- проведенням внутрішньом'язових ін'єкцій і т.д.



Також АЛТ може незначно підвищуватися у вагітних - це варіант норми. Головне, щоб рівень був стабільним протягом вагітності. Якщо рівень ферменту зростає на пізніх термінах вагітності - це може бути ознакою гестозу.

Аспаратамінотрансфераза (АСТ) — це фермент, який знаходиться у всіх клітинах організму, проте головним чином в серці і печінці та в меншій мірі в нирках і м'язах. У здорових пацієнтів активність аспаратамінотрансферази в крові невелика і норма аспаратамінотрансферази має низькі значення.[25] При пошкодженні печінки або м'язів аспаратамінотрансфераза вивільняється, зміст аспаратамінотрансферази в крові підвищується. Найбільш часто аналіз на аспаратамінотрансферазу призначають, щоб перевірити, чи немає пошкоджень печінки через гепатит, прийом токсичних препаратів, цироз. АСТ і АЛТ вважаються двома найбільш важливими показниками пошкоджень печінки, хоча АЛТ більш специфічний, ніж АСТ. У деяких випадках АСТ безпосередньо зіставляється з АЛТ і обчислюється їх співвідношення (АСТ до АЛТ). Воно може використовуватися для з'ясування причин пошкодження печінки.

Референтні значення АСТ в крові: до 40.0 од/л;

У нормі активність АСТ в крові низька. Надмірно висока активність АСТ (більш ніж в 10 разів більше норми) зазвичай викликана вірусними інфекціями. Також вона може значно збільшуватися в результаті прийому ліків або інших речовин, які є токсичними для печінки. При хронічному гепатиті активність АСТ зазвичай перевищує норму не більше ніж в 4 рази.

Гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) — це фермент, який міститься в клітинних мембранах багатьох тканин, зокрема у печінці, нирках і підшлунковій залозі. Він також міститься в інших тканинах, таких як кишечник, селезінка, серце, мозок, але в меншій кількості. Найвища концентрація ферменту в нирках, проте печінка вважається джерелом

нормальної активності ферментів, саме тому, будь-які коливання ГГТ в першу чергу будуть вказувати на проблеми з печінкою.

Лабораторне дослідження гамма-глутамілтрансферази у сироватці крові широко використовується як індекс дисфункції печінки та маркер споживання алкоголю. Зазвичай ГГТ є першим печінковим ферментом, який підвищується при обструкції печінкових чи жовчних проток. Тому це найчутливіший аналіз печінкових ферментів для виявлення проблем з жовчними протоками. Латентне підвищення зазвичай спостерігається у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом. Якщо людина постійно вживає алкоголь, рівень ГГТ у її крові може бути підвищений у 2-3 рази від нормального рівня.

Підвищення рівня може бути наслідком захворювань печінки, таких як гепатит особливо вірусний гепатит і алкогольний гепатит; цироз, холестаза, ішемія печінки (стан, при якому кров не надходить в достатній кількості до печінки), рак печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки. Також може бути наслідком інших захворювань: застійна серцева недостатність, метаболічний синдром, цукровий діабет, панкреатит. Зловживання алкоголем, алкогольна хвороба печінки або вживання токсичних речовин також підвищують рівень ферменту. ГГТ дуже чутливий і може підвищуватися через ліки або внаслідок паління. Рівень ГГТ зростає з віком у жінок (у чоловіків ні) і завжди дещо вищий у чоловіків, ніж у жінок.

Низькі рівні ГГТ спостерігаються при деяких генетичних захворюваннях, коли порушується відтік жовчі з печінки, також зустрічається при гіпотиреозі.

Референтні значення ГГТ: Для жінок – до 32 од, для чоловіків – до 50 од.

На відміну від інших печінкових ферментів, синтез глутамілтрансферази «запускається» алкоголем, тому в осіб, які зловживають спиртними напоями, активність може бути підвищена навіть за відсутності

захворювань печінки. Крім того, вироблення ферменту стимулюється низкою лікарських засобів (фенобарбітал, парацетамол, аспірин, гормональні препарати), тому на фоні їх прийому відзначається підвищення ГГТ без пошкодження печінки.

### 1.2.2 Білірубін

Білірубін - це головний з так званих жовчних пігментів. Він є нормальним метаболітом усіх живих організмів, які мають гемоглобін. У нормі трансформується в гепатоцитах печінки в глюкуронід білірубіна (пряма фракція білірубіну) та виділяється з жовчю в кишку, де кишкова мікрофлора трансформує його у стеркобіліноген (при окисленні киснем повітря надає калу коричневого забарвлення) та виводиться з калом.[33] Частина стеркобіліногену кишківника знову потрапляє в системний кровообіг та у вигляді уробіліногену виводиться із сечею, який під час виведення окислюється киснем і надає сечі солом'яно-жовтого забарвлення.

При підвищенні вмісту білірубіну в крові вище норми (гіпербілірубінемія) виникає жовтяниця. [13]

Існують два типи білірубіну: непрямий (некон'югований) і прямий (кон'югований).

Непрямий білірубін є токсичним і нерозчинним у воді. Він пов'язаний з білками в крові і транспортується до печінки, де конвертується в прямий білірубін.

Прямий білірубін є розчинним у воді і може виділятися з організму через жовч. Він виробляється печінкою шляхом кон'югації непрямого білірубіну з глюкуроновою кислотою.

Аналіз на білірубін проводять зазвичай для діагностики гепатобіліарної системи.

Підвищений рівень білірубину в крові може вказувати на такі захворювання печінки, як гепатит, цироз або алкогольне захворювання печінки. Тест допомагає оцінити тяжкість стану і контролювати ефективність лікування.[34]

Важливо відзначити, що аналіз крові на білірубін зазвичай виконується разом з іншими тестами функції печінки, щоб забезпечити комплексну оцінку стану печінки.[14]

Референтним значенням загального білірубину в крові є 1,7 - 20,4 ммоль/л. Більшу частину цієї кількості становить непрямий білірубін - від 0,01 до 15,4 ммоль/л, прямий білірубін - всього 0,4 – 3,4 ммоль/л.[29]

### 1.2.3. Альбумін та загальний білок крові

Альбумін - це один з головних білків, які містяться в крові людини. Цей білок виробляється в печінці і відіграє декілька важливих ролей в організмі, включаючи:

- Забезпечення колоїдно-осмотичного тиску: Альбумін є однією з основних складових плазми крові і допомагає підтримувати колоїдно-осмотичний тиск крові. Це важливо для забезпечення правильного розподілу рідини між кров'яними судинами та тканинами.
- Транспортування різних речовин: Альбумін служить для транспортування різних речовин у крові, включаючи лікарські препарати, гормони, жирні кислоти та інші біологічно активні сполуки.
- Підтримка стабільності рівня кислотно-лужного балансу: Альбумін допомагає підтримувати стабільність рівня кислотно-лужного балансу в крові.

- Запобігання втраті білків з кров'ю: Альбумін допомагає запобігти втраті інших білків з кров'ю через судинну стінку.

Вимірювання рівня альбуміну в крові може бути важливим для оцінки функції печінки та стану гідратації організму.

Знижений рівень альбуміну може бути ознакою печінкових захворювань, неправильного харчування або інших медичних станів.

Високий рівень альбуміну може вказувати на дегідратацію організму.

Референтні значення альбуміну: Для дорослих референтними значеннями є 35-53 г/л.

#### Загальний білок

Загальний вміст білка в сироватці крові відображає стан білкового обміну.

Білки переважають в складі щільного залишку сироватки крові (рідкої частини, яка не містить клітинних елементів). Вони служать основним будівельним матеріалом для всіх клітин і тканин тіла. З білків побудовані ферменти, багато гормонів, антитіла та фактори згортання крові. Крім цього, вони виконують функцію переносників гормонів, вітамінів, мінералів, жироподібних субстанцій та інших компонентів обміну речовин в крові, а також забезпечують їх транспортування всередину клітин. Від кількості білків в сироватці залежить осмотичний тиск крові, завдяки якому підтримується баланс між вмістом води в тканинах тіла і всередині судинного русла.[13]

Білки сироватки крові діляться на два класи: альбуміни і глобуліни. Альбуміни синтезуються в печінці з їжі. Їх кількість в плазмі впливає на рівень осмотичного тиску, яке утримує рідину усередині кровоносних судин. Глобуліни виконують імунну функцію (антитіла), забезпечують нормальне згортання крові (фібриноген), а також представлені ферментами, гормонами і білками-переносниками різноманітних біохімічних з'єднань.

#### Підвищений рівень загального білку:

- втрата рідини (важкі опіки, генералізований перитоніт, нестримне блювання, профузна діарея, холера, нецукровий діабет, хронічний нефрит, посилене потовиділення, респіраторний ацидоз)
- запалення або інфекції, в тому числі, такі як вірусний гепатит В або С, ВІЛ, тропічні хвороби
- патології кісткового мозку, такі як множинна мієлома або хвороба Вальденстрема, саркоїдоз та інші гранулематозні захворювання
- колагенози і ревматоїдний поліартрит
- прийом препаратів: клофібрат, бромсульфалеїн, місклерон, андрогени, кортикотропін, кортикостероїди, адреналін, гормони щитоподібної залози, інсулін

#### Знижений рівень:

- недостатнє надходження білка з їжею внаслідок голодування, звуження стравоходу (опіки, пухлини), порушення цілісності та функції шлунково-кишкового тракту
- порушення білоксинтезуючої функції печінки (алкогольна хвороба печінки, паренхіматозний гепатит, цироз, тривалі інтоксикації, злаякісні новоутворення, тиреотоксикоз)
- підвищений розпад білка в організмі (опіки і опікова хвороба, злаякісні новоутворення, гіпертермія, гормональні порушення, кишкова непрохідність)
- втрата білка організмом (кровотечі, гломерулонефрит, ентеропатія)
- серцева недостатність
- хвороба Крона і виразковий коліт
- хвороби, що пов'язані із виробленням патологічних білків (анальбумінемія, агаммаглобулінемія, хвороба Вільсона)
- вагітність і лактація

– прийом препаратів: піразінамід, аллопуринол, естрогени

Референтними значеннями рівня загального білка крові для дорослих є 66-83 г/л незалежно від статі.

#### 1.2.4 Інші другорядні біохімічні показники

Лужна фосфатаза (ALP) – фермент, який має максимальну активність у лужному середовищі та присутній в різних тканинах людського організму. Найбільш значний його вміст у печінці та жовчовивідних шляхах. Фосфатаза є каталізатором реакцій розщеплення органічних сполук фосфорної кислоти з відділенням фосфату, які відбуваються в клітинах тканин цих органів. [14] Лужна фосфатаза також міститься в клітинах кісткової тканини, кишечника, плаценти. Вона бере участь у транспорті фосфору, рості кісток.

Аналіз на лужну фосфатазу проводиться для оцінки активності цього ферменту в крові. У нормі він проявляє активність всередині клітин. При станах, які супроводжуються руйнуванням клітин печінки, жовчовивідних шляхів, кісткової тканини, фермент, що міститься в цих клітинах, потрапляє в кров'яне русло, й аналіз на лужну фосфатазу виявляє підвищення його активності. Таким чином, аналіз на лужну фосфатазу є важливим інструментом діагностики захворювань печінки, жовчовивідних шляхів, кісток.

Референтні значення – до 140 од/л.

Підвищення активності ALP можливе при багатьох захворюваннях, але найчастіше воно спостерігається при ураженні скелетних м'язів і холестазі, викликаному обструкцією внутрішньо- або позапечінкових жовчних протоків.[12] При багатьох гострих захворюваннях печінки активність ALP підвищується до того, як підвищиться рівень білірубину. Помірне підвищення активності ALP характерне для гострого запального процесу в печінці при цирозі, інфекційному мононуклеозі та вірусному гепатиті, воно

спостерігається також при остеомалаяції та рахіті, зумовленому недостатністю вітаміну В. Дуже високі показники активності ALP спостерігаються при обструкції жовчних шляхів пухлиною, запальним інфільтратом або фіброзним процесом, при хворобі Педжета, обширних метастазах у кістках і гіперпаратиреозі.[13] Різко зростає її активність при отруєнні алкоголем на тлі хронічного алкоголізму.

Зниження рівня ALP притаманне для: анемії, цинги, гіпотиреозу.

Тимолова проба - один з найнадійніших тестів, які оцінюють стан і працездатність печінки. При деяких захворюваннях відбувається зміна балансу між білками крові - зменшується кількість альбуміну, що веде до більш швидкого осадження інших фракцій (бета- і гамма-глобуліни) при взаємодії з тимолом в вероналовому буферному розчині.[14]

Проба не завжди дозволяє поставити чіткий діагноз, але дуже чутлива і вказує на ураження печінки навіть в тих випадках, коли деякі інші показники залишаються в межах норми. Часто тимолова проба призначається в комплексі біохімічних аналізів, перш за все з білірубінном, лужною фосфатазою, АЛТ і АСТ.

Показання до тимолової проби:

- гепатити в хронічній і гострій формі;
- патології, які супроводжуються диспротеїнемією;
- Діагностика та контроль терапії захворювань, які супроводжуються механічною жовтяницею;
- гострі запальні захворювання;
- системні колагенози.

Референтні значення: до 4 од.

Підвищення насамперед відбувається при таких захворюваннях, як:

- гепатитах ( в особливості гепатит А)
- цирозі печінки



- системний червоний вовчак
- ревматоїдний артрит
- хвороба Бехтерева та інш.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ, LDH) - фермент, що виробляється клітинами людського організму і бере участь в гліколізі (розщеплення глюкози для отримання енергії).[14] ЛДГ міститься в більшості тканин організму, але найбільш активний він в нирках, печінці, еритроцитах і м'язовій тканині. ЛДГ постійно присутній в крові людини через безперервний процес руйнування еритроцитів, що пройшли свій життєвий цикл. А його рівень починає зростати при пошкодженні органів і тканин.

Норма – до 247 од/л.

Причини підвищення рівня:

- інфаркт міокарда;
- захворювання печінки (цироз, гепатити);
- анемія (гемолітична, мегалобластна);
- захворювання нирок (інфаркт нирки, ниркова недостатність);
- травмування м'язів;
- м'язова дистрофія;
- інфаркт кишківника, легенів;
- панкреатит;
- інфекційні захворювання (менінгіт, енцефаліт, інфекційний мононуклеоз);
- онкологічні патології (лімфома, лейкемія, множинна міелома)

### 1.3 Патогенез та клінічна картина при гепатитах С та В

#### Гепатит В

Інфекція гепатиту В є проблемою охорони здоров'я в усьому світі, особливо в країнах, що розвиваються. Вірус гепатиту В (HBV) зазвичай

передається через рідини організму, такі як кров, сперма та вагінальні виділення. Патогенез і клінічні прояви гепатиту В зумовлені взаємодією вірусу та імунної системи хазяїна, що призводить до ураження печінки та, потенційно, до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. [15] Пацієнти можуть мати як гостре симптоматичне захворювання, так і безсимптомне захворювання. Жовтяничний гепатит пов'язаний з продромальним періодом, під час якого може виникнути синдром, подібний до сироваткової хвороби. [16]

Гепатит В — інфекційне захворювання, яке спричинює вірус HBV, та уражає печінку, приводячи до її запалення. Вірус гепатиту В змінює функції печінки відтворюючись в її клітинах — гепатоцитах. [15][24] Рецептор поки що невідомий, хоча є докази, що рецептор у подібного качиноного вірусу гепатиту В є карбоксипептидаза D. Вірусна ДНК та білки також були виявлені й поза печінкою, тому припускається, що клітинні рецептори для вірусу гепатиту В можуть також існувати на позапечінкових клітинах.

Під час зараження вірусом гепатиту В, хвороби та очищення від вірусу, імунна відповідь організму хазяїна спричиняє шкоду клітинам печінки. Хоча природна імунна відповідь не грає значної ролі в цих процесах, конкретно специфічні до вірусу цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL), вносять найбільше шкоди, яка пов'язується із зараженням вірусом гепатиту В. [26] Цитотоксичні Т-лімфоцити усувають інфекцію, вбиваючи заражені клітини та виробляючи антивірусні цитокіни, які потім використовуються для того, щоб позбавити вірус життєздатних гепатоцитів. [16][31] Хоча пошкодження печінки розпочинається та опосередковується Т-лімфоцитами, неспецифічні щодо антигену лейкоцити можуть погіршити спричинену CTL імунопатологію, й активовані на місці зараження тромбоцити можуть сприяти акумуляції CTL в печінці. Вірус гепатиту В характеризується строгим тропізмом до клітин печінки.

Гепатит В буває гострим (самообмеженим) чи хронічним (довготривалим). Хворі з самообмеженою інфекцією позбавляються її за тижні чи місяці.[16]

Діти мають менше шансів позбутись вірусу. Більш ніж 95 % людей, які були заражені вірусом в дорослому віці, пройдуть повне відновлення та розвинуть захисний імунітет від вірусу. Щоправда, ймовірність того, що заражені позбавляться від гепатиту, падає до 30 % для молодших дітей та лише до 5 % для новонароджених, що отримали інфекцію від матері при народженні. З ймовірністю 40 % ці заражені помруть від цирозу чи гепатоцелюлярної карциноми. Серед тих, хто був заражений у віці між роком та сімома, 70 % позбудуться інфекції. У дитячому віці можливе виникнення синдрому Джанотті—Крості, який пов'язують із зараженням вірусом гепатиту В.[17]

Гепатит D (HDV) може виникнути лише як супутник гепатиту В, тому що вірус гепатиту D потребує поверхневого антигену вірусу гепатиту В, щоб сформувати капсид. Співзараження гепатитом D збільшує ризик цирозу та раку печінки. *Вузликотий періартеріїт* більш частий в людей, заражених гепатитом В.[16]

Симптоматика більш конституційна і включає в себе наступне:

- анорексія
- нудота
- вомітин
- субфебрильна температура
- міальгія
- стомлюваність
- порушення гостроти смаку та нюху (відраза до їжі та сигарет)
- біль у правому верхньому квадранті та епігастральній ділянці (переривчастий, від легкого до помірного)

Пацієнти з фульмінантним і субфульмінантним гепатитом можуть мати наступне:

- Печінкова енцефалопатія
- Сонливість
- Порушення режиму сну
- Психічна плутанина
- Кома
- Асцит
- Шлунково-кишкова кровотеча
- Коагулопатія

Пацієнти з хронічною інфекцією гепатиту В можуть бути стійкими до імунітету або мати неактивну хронічну інфекцію без будь-яких ознак активного захворювання, а також вони безсимптомні.[17] Пацієнти з хронічним активним гепатитом, особливо під час реплікативного стану, можуть мати симптоми, подібні до симптомів гострого гепатиту.

ДНК вірусу гепатиту В залишається в тілі та в деяких випадках захворювання рецидивує.[17]Найчастіше реактивація трапляється після приймання алкоголю чи ліків, або в людей з порушеним імунітетом. Інфекція проходить крізь цикли реплікації. Приблизно 50 % явних носіїв переживають гостру реактивацію. Чоловіки з базовим рівнем ALT 200 од/л втричі ймовірніше розвинуть реактивацію, ніж люди з нижчим рівнем. [31]

Хоча реактивація може виникнути спонтанно, люди що отримують хіміотерапію піддаються вищому ризику.

Імунодепресанти сприяють підвищеній реплікації HBV, стримуючи функціонування цитотоксичних Т-лімфоцитів в печінці. Ризик реактивації залежить від серологічного профілю: люди з виявленими HBsAg в крові ризикують найбільше, але й ті, хто має в крові лише антитіла до ядерного антигену, також ризикують.[18][31] Наявність антитіл до поверхневого

антигену, які вважаються маркером імунітету, не відвертають реактивацію. Лікування профілактичними антивірусними препаратами може попередити серйозні захворювання, пов'язані з реактивацією вірусу гепатиту В.

Клінічна картина:

Гострий гепатит В

Гепатит починається поступово. Переджовтяничний період може затягуватися до 1 місяця і більше. У цьому періоді відмічають різні клінічні синдроми періоду: артралгічний, астеновегетативний, диспепсичний, висипний. Дуже часто вони комбінуються, в більшості випадків на перший план виступає той чи інший клінічний синдром.[19] Майже у всіх хворих печінка помірно збільшена, чутлива до пальпації, інколи болюча, може збільшуватись і селезінка.[18] Язик вкритий білим або брудно-сірим нальотом. Виникає помірний метеоризм. Диспепсичний і астеновегетативний синдроми виражені й трапляються частіше.

Табл. 1 Синдроми розвитку гострого ВГВ

Диспепсичний синдром	Артралгічний синдром	Астеновегетативний синдром	Висипний синдром
Зниження апетиту (аж до анорексії), нудота, блювання, закрепи, важкість та тупий біль в епігастрії в правому підребер'ї. Іноді виникають зміни смаку, гіркота та печія у роті. Печінка збільшується, стає чутливою до пальпації, іноді болюча на дотик. Збільшується	Зустрічається в 25-30% хворих. Проявляється артралгіями. Також бувають незначні міальгії, ломота в кістках. Можлива біль у суглобах	Проявляється асенізацією. Загальна слабкість та швидка втомленість. Зниження як фізичної так і розумової працездатності. Сонливість. Підвищена пітливість. Головний біль та запаморочення. По причині таких симптомів,	Рідкісний і частіше комбінується з артралгічним. З'являється свербіння шкіри. Поліморфний висип. У деяких хворих з'являються кровянки

селезінка Язик вкритий білим або брудно – сірим нальотом. Може виникати метеоризм помірний.		частіше всього діагноз встановлюють лише після появи жовтяниці.	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------	--

У невеликої частини хворих у дожовтяничному періоді підвищується температура тіла, утримується на протязі 2–3 днів. Підвищення температури пов'язане з вираженим цитолізом гепатоцитів та є несприятливим прогностичним фактором. Інколи (до 5 % хворих, зазвичай молодого віку без обтяжуючих супутніх хвороб) гепатит В починається гостро, без явного дожовтяничного періоду, з появи жовтяниці — «латентний продром».[19]

Наприкінці дожовтяничного періоду сеча темніє, набуває консистенції темного пива або міцного чаю. Поява субіктеричності слизових оболонок, насамперед ротової порожнини та склер, свідчить про закінчення дожовтяничного періоду гострого гепатиту В і початок жовтяничного. Через кілька днів поступово жовтіє шкіра — спочатку вона світло-жовта, та жовтяниця посилюється, за 2–5 днів може сягати максимуму. Фаза найвищого розвитку жовтяниці при неускладненому гепатиті В триває 2–3 тижні, після чого починає зменшуватися. Гострий гепатит В може клінічно перебігати з синдромом холестазу, розвиткові якого сприяють різноманітні стани і хвороби, які супроводжуються підвищенням концентрації холестерину в крові (похилий вік, вагітність, зловживання алкоголем, цукровий діабет, туберкульоз тощо). Для холестазу при гепатиті В характерне повільне наростання жовтяниці протягом 2–3 тижнів, тривала жовтяниця, інколи до року і більше, стійка ахолія.

Характерним проявом холестазу є нестерпне свербіння шкіри.[16] Частою є субфебрильна температура, прискорене ШОЕ. Печінка зазвичай збільшена незначно, до пальпації не чутлива. У хворих буває тахікардія і

гіпотонія, через сильний свербіж може розвинутихь безсоння, дратівливість, і все ж загальний стан порушений мало, навіть диспепсичні прояви виражені помірно. Основні показники білкового, вуглеводного, жирового обміну — у фізіологічних межах або з незначними відхиленнями.[19] Рівень гіпербілірубінемії не перевищує 100 мкмоль/л, активність АлаТ сироватки крові помірно підвищена — не більше ніж у 40 разів від норми для кінетичних методик визначення в напівавтоматичних та автоматичних кінетичних аналізаторів), менше підвищена активність АсАТ. Гострий гепатит В із жовтяницею зазвичай завершуються одужанням, лише 5 % випадків переходять у хронічний перебіг.[36]

#### Хронічний гепатит В

Визначальною у розвитку хронічного гепатиту В є активність інфекційного процесу. За типом репродукції вірусу гепатиту В стали виділяти дві форми хронічного гепатиту В: реплікативну та інтегративну. Ознакою реплікативної форми є наявність у сироватці крові ДНК вірусу гепатиту В. [32]Ознакою інтегративної форми є експресія HBsAg, але повноцінні віруси не утворюються, вільної ДНК вірусу у крові немає. Хронічний гепатит В перебігає безсимптомно, латентно та з тяжкими ураженнями печінки. Основним чинником, який впливає на тяжкість процесу, є інтенсивність реплікації вірусу. [20]

Клінічно виражений хронічний гепатит В упродовж тривалого часу проявляється незначною інтоксикацією, помірними астено-вегетативними або диспепсичними проявами. Хворі переважно скаржаться на зниження працездатності, легку втомлюваність, іноді незначні диспепсичні розлади, які можуть періодично посилюватись, особливо після їжі. При огляді може виявлятися незначна жовтяничність шкіри і слизових оболонок, зрідка на шкірі виникають поодинокі судинні зірочки (телеангіоектазії). Печінка помірно збільшена, у частини хворих при пальпації чутлива або болюча. Іноколи збільшується селезінка. [19]Під час загострень стан хворих

погіршується, може збільшуватися жовтяниця, найчастіше загострення проявляються підвищенням активності АсАТ.

Для прогресуючого хронічного гепатиту В характерною є гіперактивність ALT та AST. Закономірним є помірне підвищення активності ALP, значне зниження колоїдної стійкості сироваткових білків. Виразність клінічних проявів загалом чітко прямо корелює з відхиленням під норми основних біохімічних показників.[20] У хворих з реплікативною формою інфекційного процесу майже завжди наявні клінічні прояви позапечінкових уражень. Найбільше клінічне значення мають судинні ураження: різні форми васкулітів, артеріїтів, капіляритів.[39] Хронічний гепатит В часто супроводжують цитопенічні синдроми (анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії), простежується зв'язок із значною частиною гломерулонефритів, з синдромом та хворобою Шегрена, азоспермією, панкреатитом, кріоглобулінемією, хронічною полінейропатією, синдромом Джанотті — Крості тощо. Найнебезпечнішими наслідками-ускладненнями хронічного гепатиту В є цироз печінки і гепатоцелюлярна карцинома. Цироз внаслідок хронічного гепатиту В має клінічні прояви та морфологічні зміни як при цирозах іншого походження.[20]

### Гепатит С

При гепатиті С її відмічають лише у 15 % випадків зараження. Симптоми дуже часто помірні та нечіткі, включаючи знижений апетит, втому, нудоту, біль у м'язах та суглобах, а також втрату ваги. В окремих випадках гострої інфекції розвивається жовтяниця. Гостра інфекція минає без лікування у 10-50 % хворих, а у молодих жінок набагато частіше, ніж у решти населення. [20]

У 80 % інфікованих розвивається хронічне запалення. У більшості симптоми мінімальні або ж і зовсім відсутні протягом перших десятиліть хвороби, хоча хронічний гепатит С може асоціюватися з утомою. Гепатит С — перший чинник цирозу та раку печінки серед інфікованих людей



протягом багатьох років. 10-30 % інфікованих через 30 років набувають цирозу. На цироз часто хворіють інфіковані вірусом гепатиту В чи ВІЛом, алкоголіки, особи чоловічої статі. Ризик набуття раку печінки у хворих на цироз збільшується у 20 разів, щорічний показник — 1—3 %. Ризик для алкоголіків зростає у 100 разів. Гепатит С спричиняє цироз у 27 % випадків та у 25 % — рак печінки. [19][20]

Цироз печінки призводить до високого кров'яного тиску у судинах печінки (портальна гіпертензія), накопичення рідини у черевній порожнині, швидкої появи синців та кровотечі, варикозного розширення судин, що особливо небезпечно при формуванні такого процесу в шлунку та стравоході, жовтяниці (пожовтіння шкіри), а також до ушкодження головного мозку у вигляді печінкової енцефалопатії. Через порушення метаболічної функції печінки, можливий розвиток гепаторенального синдрому.[20][36]

Гепатит С також асоціюють із синдромом Шегрена, зі зменшеною кількістю тромбоцитів, хронічним захворюванням шкіри, цукровим діабетом II типу та неходжкінськими лімфомами.

#### 1.4 Методи діагностики гепатитів

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я близько 325 млн людей у всьому світі інфіковані вірусним гепатитом В або С, що в 9 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих. Часто людина не здогадується про те що хвора. Сьогодні гепатит — не вирок. Вчасно виявлена хвороба добре піддається лікуванню, а у випадку з гепатитом С можна говорити про повне одужання пацієнта.[36]

Лабораторна діагностика гепатиту В передбачає дослідження на виявлення поверхневого антигену HbsAg, наявність якого вказує на гостру чи хронічну стадію хвороби, або на носійство. Також для встановлення діагнозу та вибору схеми лікування інформативні аналізи на визначення

в крові антитіл до HBeAg і HBcorAg, тест на виявлення ДНК вірусу за методом полімеразної ланцюгової реакції.[34]

При підозрі на вірусний гепатит С рекомендують пройти аналіз на антитіла до вірусу. У разі позитивного результату здають лабораторний тест на виявлення РНК вірусу або аналіз на антигени cor, NS3, NS4, NS5. Це обумовлено тим, що у людей, які перенесли хворобу, антитіла в крові залишаються довічно, а захворювання в 25% випадків може пройти самостійно, без медикаментозного лікування. Також для діагностики гепатиту С використовують ПЛР метод.[34]

## 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Вибір об'єкта дослідження

Об'єктом дослідження в моїй роботі виступали люди, хворі на гепатити С та В, вікова категорія від 28 до 75 років. 70 % досліджуваних людей це були чоловіки, та 30% - жінок. У досліджуваних реєстрували вік, симптоматику, де і коли він був інфікований. Дослідження проводилось на базі медичного центру на протязі березня – серпня місяців

В ході дослідження було з'ясовано гостра чи хронічна форма гепатиту В у людей, також чи є наявність супутнього гепатиту D у цих хворих. А також з'ясовано симптоми та протікання захворювання.

Для з'ясування виду та перебігу хвороби у людей з гепатитом С та В було виконано перелік таких видів дослідження як печінкові проби. Було проведено аналіз на виявлення гепатиту С та В методом ПЛР.

Одержані експериментальні дані піддали статичній обробці, для того щоб побачити спільне та відміне між ВГС та ВГВ, та які саме зміни відбуваються в гепатобіліарній системі людини.

### 2.2 Збір клінічних даних та забір біологічного матеріалу

Збір клінічних даних у хворих на гепатит С та В - це важливий етап дослідження, який може включати в себе різні аспекти. Важливо дотримуватися етичних норм, забезпечуючи конфіденційність пацієнтів та отримуючи інформовану згоду. При огляді пацієнта, треба уточнити важливі моменти:

1. Вік, стать, медична історія, ризикові фактори, біохімічні аналізи, результати обстеження печінки

2. Визначаємо основні моменти медичної історії, такі як дата діагнозу, попередні терапії, результати лабораторних аналізів, супутні захворювання тощо.

3. В аналізі біохімічних досліджень включаємо всі компоненти дослідження стану печінки (рівень АЛТ, АСТ, ALP, білірубину, альбуміну та інш.)

4. Врахувати результати УЗД дослідження, КТ та МРТ обстеження печінки для оцінки її стану та визначення її можливих уражень

5. Збираємо інформацію про ризикові фактори для гепатиту, такі як інтравенозне вживання наркотиків, незахищений секс, трансфузія крові, татування та переробка спільними стерильними інструментами.

6. Обовязково визначаємо наявність та лікування супутних захворювань, котрі можуть впливати на лікування

7. Враховуємо клінічні симптоми та прояви гепатиту, такі як жовтяниця та інш.

8. Забезпечуємо конфіденційність особистої інформації пацієнтам хворим на гепатит С та В.

Збір клінічних даних може вимагати співпраці з медичними закладами та іншими джерелами інформації, а також враховувати різні аспекти клінічного обстеження та лікування хворих на гепатит.

Забір біологічного матеріалу у хворих

Забір біологічного матеріалу у хворих на гепатит є важливим етапом для проведення лабораторних аналізів та діагностики. Зазвичай для дослідження гепатиту використовують кров.

1. Хворий підготовлюється до здачі аналізів ( за 12 годин не їсть , не палить, обмежує будь – які медикаменти, наркотичні препарати та інш.)

2. Медсестра дотримуєчись правил техніки безпеки, робить забір венозної крові у хворого

3. Оброблює місце проколу, та вводить голку в вену.

4. Роблять забір крові в спеціальні пробірки та відправляють в лабораторію для досліджень.

5. Оброблює місце проколу та відпускає пацієнта

6. Після забору крові, медсестра обов'язково оброблює робоче місце дез засобами, згідно правил ТБ.

7. Отримані результати допомагають встановити діагноз та визначити стан гепатобіліарної системи.

### 2.3 Біохімічний аналіз крові у хворих на гепатит С та В, методики визначення показників

Біохімічний аналіз крові включає в себе такі показники стану організму, як сироваткові ферменти – АСТ, АЛТ, ГГТ; білірубін (загальний, прямий); альбумін та загальний білок, тимолова проба, ALP та ЛДГ.

Всі біохімічні аналізи можна провести або кінетичним методом - частіше всього це методика роботи автоматичних аналізаторів, або колориметричним методом - в основі цього метода лежить робота з ФЕКом.

#### 2.3.1 Методика визначення аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ)

АЛТ та АСТ в сироватці крові визначали за методом Райтмана – Френкеля. Визначення поляє в тому, що аланінамінотрансфераза у присутності  $\alpha$ -кетоглутарата каталізує реакцію переамінування L –аланіну з утворенням пірувату.  $L\text{-аланін} + \alpha\text{-кетоглутарат} \xrightarrow{\text{АЛТ}} \text{глутамат} + \text{піруват}$   
 Піруват з 2,4-динітрофенілгідрозином в лужному середовищі утворює динітрофенілгідрозон. Інтенсивність кольору пропорційна концентрації в зразку.

Для роботи за цим методом, отриману венозну кров пацієнтів, обов'язково перемаркували та центрифугували при 1500-3000 об/хв. 10-15

хв. При виконанні цього визначення використовували фотоколориметричний метод, за допомогою фотоколориметра КФК – 3, налаштовували його довжину хвилі 505 нм, та використовували кювету оптичної щільності 1 см.

Для дослідження брали дві пробірки дослідну та холосту, додавали 0,4 мл субстрату: DL-Аланін - 200 ммоль/л;  $\alpha$ - кетоглутарат - 2 ммоль/л. та інкубували 3 хв при температурі 37°. В холосту додавали 0,4 мл 2,4-динітрофенілгідразин - 1 ммоль/л, а також 0,08мл досліджуваної сироватки. Змішували та інкубували 60 хв при 37°. Після цього додавали в дослідну пробу 4,0 мл реагенту, що додавали й в холосту на другому етапі, залишають на 20 хв при кімнатній температурі. Далі додали розведений в 20 разів натрій гідроксид по 4 мл, залишають на 10 хвилин та проводять вимірювання на ФЕКу. Розрахунки активності АЛТ робляться по калібрувальній кривій.

Референтні значенні АЛТ та АСТ в сироватці – до 40 од/л

### 2.3.2Методика визначення білірубіну

Визначення концентрації загального та прямого білірубіну в сироватці крові робили за методом Йендрашіку. Метод поляє в тому, що діазотована сульфанілова кислота в присутності кофеїну утворює з прямим і непрямим білірубіном азобілірубін рожево-фіолетового кольору. Інтенсивність кольору пропорційна концентрації загального білірубіну у зразку. У відсутності кофеїнового реактива в реакцію вступає тільки прямий білірубін. Концентрацію непрямого білірубіну визначали за різницею між загальним та прямим білірубіном.

Для дослідження брали три пробірки (№1 – загальний білірубін, №2 прямий білірубін, холостий зразок), в кожену з них додавали по 0,5 мл досліджуваної сироватки, котру заздалегідь відцентрифугували з цільної венозної крові. В 1 пробірку, котра для загального білірубіну додали 1,75 мл

кофеїну. В пробірку 2 для визначення прямого білірубину додали 1,75 мл NaCl, в холосту пробу додали 2 мл цього ж реагенту. Діазосуміш, котру приготували безпосередньо перед початком роботи, змішавши сульфанілову та соляну кислоту з нітрит натрію в співвідношенні 100:3, додали 0,25мл. Інкубували чітко 5 хвилин при кімнатній температурі та визначали концентрацію прямого білірубину. Загальний білірубін інкубували 20 хвилин, та проводили вимірювання.

Для вимірювання використовували КФК – 3, налаштував довжину хвилі 540 нм, використав кювету оптичної щільності 1 см.

Визначали концентрацію білірубину за допомогою калібрувальної кривої або фактору перерахунку. В нашій роботі ми робили за фактором перерахунку. Розраховували його за формулою (1.1), а конц. загального білірубину за формулою (1.2)

$$F = \frac{C_{\text{кал}}}{E_{\text{кал}}} \quad (1.1)$$

$$C_{\text{досл}} = E_{\text{досл}} * F \quad (1.2)$$

Де: F – фактор перерахунку;  $C_{\text{кал}}$  – конц. Білірубін калібратор кмоль/л;  $E_{\text{кал}}$  – оптична щільність білірубін калібратор, оптичних одиниць;  $C_{\text{досл}}$  – концентрація досліджуваного зразка кмоль/л;  $E_{\text{досл}}$  – оптична щільність досл.зразка, оптичних одиниць

Референтні значення: загальний білірубін – до 20,4 мкмоль/л, прямий – до 3,4 мкмоль/л

### 2.3.3 Методика визначення гамма – глутамінтрансфераза (ГГТ)

ГГТ в сироватці крові визначали карбоксилазним методом. Визначення полягає в тому що, ГГТ каталізує передачу гама-глутаміл групи з гама-глутаміл-р-нітроанлідом на акцепторний глюколіцин. Каталітична

активність ГГТ у зразку пропорційна рівню зміни 2-нітро-5-амінобензойної кислоти.

Підготували сироватку крові, від центрифугував її, та підготували реагент змішавши 4 об'єми буферу (трис рН 8.6 - 100 ммоль/л; гліцилгліцин - 100 ммоль/л) та 1 об'єм субстрату(L-γ-глутаміл-3-карбоксі-4-нітроанлід - 3 ммоль/л.). Під час визначення, брали 1 мл підготовленого реагенту та 100мкл досліджуваної сироватки. Перемішали та залишили на 1 хв. Виміряли первинну оптичну щільність (E) дослідного зразка, включивши секундомір і виміряли E з інтервалом в 1 хвилину протягом 3-х хвилин. Підрухували різницю між E і середнє значення зміни E за хвилину ( $\Delta E/\text{хв}$ ).

Розрахунки робили за формулою (1.3)

$$A = \Delta E / \text{min (хв)} \times 1510 \quad (1.3)$$

Де: A – активність ГГТ в дослідному зразку;  $\Delta E$  – зміна оптичної щільності дослідного зразка за хвилину, одиниць оптичної щільності; 1510 – теоретичний чинник перерахунку для вираження активності ГГТ

Референтні значення: для чоловіків – 11-50 од/л, для жінок 7-32 од/л

#### 2.3.4 Методика визначення загального білку

Загальний білок у сироватці крові визначали біуретовим методом. Визначення полягає в тому, що білки із солями міді в лужному середовищі утворюють комплекс з інтенсивним фіолетово-синім забарвленням. Йодид використовується як антиоксидант. Для цього робили фотоколориметричний аналіз за допомогою КФК – 3, налаштував його довжину хвилі на 540 нм, та використавши кювету оптичної щільності 1 см.

Для дослідження брали три пробірки – холостий, станандартний та дослідний зразок. В усі додавали по 1 мл реагенту в котрому суміш (натрій калію тартрат; натрій йодид; калію йодид; сульфат міді (II)) В стандартний зразок додали розчин альбуміну 25 мкл, а в дослідний зразок 25 мкл



досліджуваної сироватки. Все перемішали та інкубували 10хв при кімнатній температурі. Виміряли оптичну щільність (E) дослідного зразка і стандарту проти холостого зразка.

Розрахунки робили за формулою (1.4)

$$C_{\text{дос}} = \frac{E_{\text{досл}}}{E_{\text{ст}}} * C_{\text{ст}} \quad (1.4)$$

Де:  $C_{\text{дос}}$  - концентрація загального білка в дослідному зразку, g/l (г/л);  $E_{\text{дос}}$  - оптична щільність дослідного зразка, одиниць оптичної щільності;  $E_{\text{ст}}$  - оптична щільність стандарту, одиниць оптичної щільності;  $C_{\text{ст}}$  - вміст загального білка в стандарті, 70 g/l (г/л)

Референті значення – 66-83 од/л

### 2.3.5 Методика визначення альбуміну

Альбуміну в сироватці крові визначали фотоколориметричним методом. Альбумін в присутності бромкрезолового зеленого в слабо кислому середовищі утворює комплекс зі зміною кольору індикатора від жовто-зеленого до зелено-синього.

Спочатку підготували сироватку крові, від центрифугували її, далі взяли три пробірки на одну досліджувану сироватку (холостий, дослідний та стандартний зразок). Додали по 1 мл реагенту бромкрезоловий зелений, після цього додали в стандартний зразок 5 мкл водного розчину альбуміну, а дослідний додали 5 мкл досліджуваної сироватки. Перемішали та інкубували на протязі 10 хв за кімнатної температури.

Вимірювання робили на ФЕКу налаштував довжину хвилі на 630 нм, та використав кювету оптичної щільності 1 см

Розрахунок робили за формулою (1.5)

$$C_{\text{досл}} = \frac{E_{\text{досл}}}{E_{\text{ст}}} * C_{\text{ст}} \quad (1.5)$$

Де:  $C_{\text{дос}}$  - концентрація альбуміну в дослідному зразку, g/l (г/л);  $E_{\text{дос}}$  - оптична щільність дослідного зразка, одиниць оптичної щільності;  $E_{\text{ст}}$  - оптична щільність стандарту, одиниць оптичної щільності;  $C_{\text{ст}}$  - концентрація альбуміну в стандарті, 50 g/l (г/л)

Референтні значення: 35-53 од/л

### 2.3.6 Методика визначення тимолової проби

Визначення тимолової проби виконується фотоколориметричним методом. Сироваткові бета-глобуліни, гама-глобуліни та ліпопротеїни осаджуються при рН 7.55 тимоловим реактивом. Залежно від кількості та взаємного співвідношення окремих білкових фракцій при реакції виникає помутніння.

Попередньо підготували сироватку крові та тимоловий реагент. Брали дві пробірки холостий та дослідний зразок. Додали в них по 3 мл тимолового розчину та додали в холостий зразок 0,05 мл фіз.розчину, а в дослідний додали 0,05 мл досліджуваного матеріалу. Перемішали та інкубували 30 хв

Визначення проводили на КФК – 3 налаштував довжину хвилі 630 нм та використав кювету 1 см. Розрахунки результатів визначали по калібрувальній кривій, в деяких лабораторіях використовують вже готові таблиці з яких легко побачити результат.

Референтні значення: від 0 до 4 од/л

### 2.3.7 Методика визначення ЛДГ

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) каталізує відновлення пірувата з НАДФ. Рівень зниження концентрації НАДФ пропорційний каталітичній активності ЛДГ, що міститься у зразку. Попередньо підготували сироватку крові, та підготували реагент змішавши 4 об'єми буферу до якого входе піруват та

імідазол, з 1 об'ємом НАДФ. Взяли 3 мл готового реагенту, додали до нього 100 мкл сироватки крові, перемішали та інкубували 1 хв.

Виміряли первинну оптичну щільність (E) дослідного зразка. Включили секундомір і виміряли E з інтервалом в 1 хвилину протягом 3-х хвилин. Підраховували різницю між E і середнє значення зміни E за хвилину ( $\Delta E/\text{хв}$ ). Розрахунок робили за формулою (1.6)

$$A = \Delta E/\text{хв} \cdot x (-4925) \quad (1.6)$$

Де: A – активність ЛДГ в дослідному зразку;  $\Delta E$  – зміна оптичної щільності дослідного зразка за хвилину, одиниць оптичної щільності; (-4925) - теоретичні чинники перерахунку для вираження активності ЛДГ в Од/л.

Референтні значення: до 247 од/л

### 2.3.8 Методика визначення фосфатази лужної

Лужна фосфатаза (ЛФ) каталізує гідроліз п-нітрофенілфосфату при рН 10.4, звільнення п-нітрофенола та фосфату. Швидкість утворення п-нітрофенола, пропорційна каталітичній активності лужної фосфатази що міститься у пробі і вимірюється на ФЕКу.

Підготували сироватку крові та реагент змішавши в ньому 4 об'єми буферу ( в якому діеталоамін з магній хлоридом) та 1 об'єм субстрату п – нітрофенілфосфат. Брали 1,2 мл цього реагенту та додавали до нього 20 мкл досліджуваної сироватки, перемішали та дали постояти 1 хв.

Вимірювання робили на КФК – 3 , налаштував довжину хвилі 403 нм та взяли кювету 1 см. Розрахунки робили за формулою (1.7)

$$A = \Delta E/\text{хв} \cdot x 3300 \quad (1.7)$$

Де: A - активність ЛФ в дослідному зразку, Од/л.  $\Delta E$  - зміна оптичної щільності дослідного зразка за хвилину, одиниць оптичної щільності. 3300 – теоретичний чинник перерахунку для вираження активності ЛФ в Од/л.

Референтні значення: до 140 од/л

## 2.4 Статистична обробка даних

Одержані результати були опрацьовані статистично, використовуючи t-критерій Стьюдента.

Критерій Стьюдента застосовується для перевірки гіпотез про рівність генеральних середніх, якщо статистичні дані можуть бути розподілені за нормальним законом. t-критерій Стьюдента призначений для вирішення одного з завдань, що найбільш часто зустрічається при обробці даних – виявлення достовірності відмінностей між двома або більше рядами значень.[42] t-критерій Стьюдента обчислюється за формулою (1.8):

$$t = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{n_1^2 + n_2^2}} \quad (1.8)$$

де: t – величина обчисленого емпіричного критерію, який необхідно порівнювати з критичним;  $x_1$  і  $x_2$  – значення порівнювальних середніх арифметичних;  $n_1$  і  $n_2$  – відповідні величини статистичних помилок середніх арифметичних.

Розраховане значення t-критерія порівнюється з критичним значенням  $t_{кр}$ , де  $t_{кр}$  – критичне значення розподілу Стьюдента, яке надається в статистичних таблицях .[43]

Число ступенів свободи визначається за формулою (1.9)

$$v = m_1 + m_2 - 2 \quad (1.9)$$

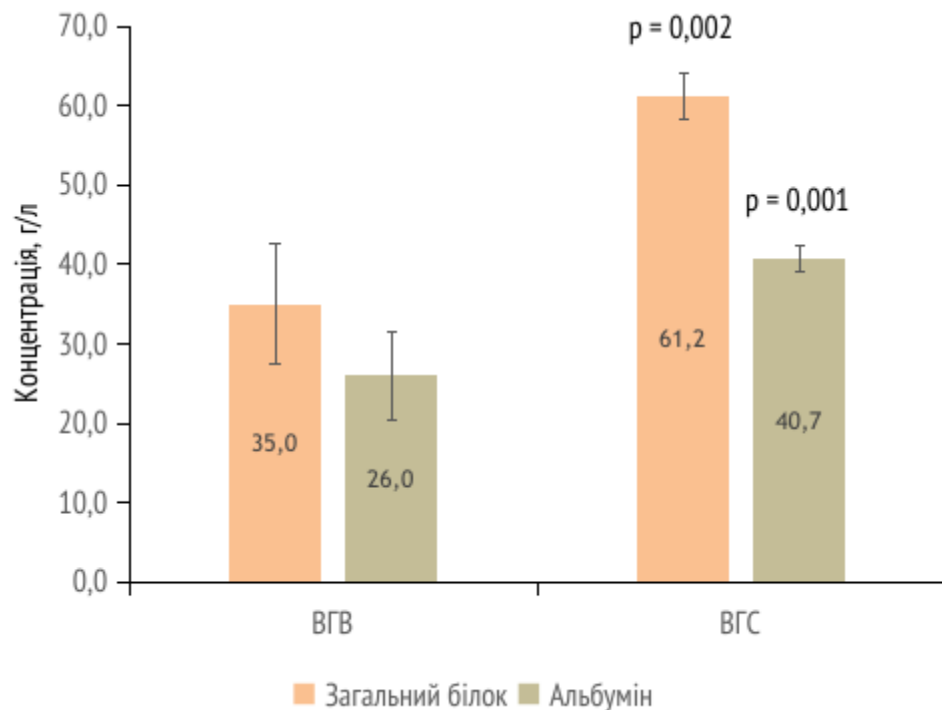
де:  $m_1$  і  $m_2$  – обсяги порівнюваних вибірок

Рішення про достовірність відмінностей приймається в тому випадку, якщо обчислена величина  $t_{st}$  перевищує табличне значення для даного числа ступенів свободи ( $d(v)$ ).[43] У тексті публікації або наукового звіту вказують найбільш високий рівень значущості з трьох:  $p < 0,05$ ;  $<0,01$ ;  $<0,001$ .

## ЗЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 3.1 Концентрація загального білку та альбуміну у сироватці крові осіб хворих на вірусні гепатити В та С

Перше завдання дослідження полягало у визначенні концентрації загального білку та альбуміну у сироватці крові осіб хворих на вірусні гепатити В та С. Було визначено (рис. 3.1), концентрація загального білку у сироватці крові хворих на вірусний гепатит В становила  $35,0 \pm 7,61$  г/л, а альбуміну –  $26,0 \pm 5,58$  г/л. У хворих на вірусний гепатит С були отримані



наступні дані: загальний білок –  $61,2 \pm$  г/л, альбумін –  $40,8 \pm 1,72$  г/л.

Рисунок 3.1 – Концентрація загального білку та альбуміну у сироватці крові хворих на вірусні гепатити В та С

Загальний білок в плазмі крові є важливим маркером стану організму. Він складається з двох основних компонентів - альбуміну та глобулінів. Білки плазми крові синтезуються переважно клітинами печінки. Зниження рівня загального білку в сироватці крові (гіпопротеїнемія) може бути спричинено недостатнім надходженням білку в організм, його прискореним виведенням, а також порушенням утворення білка, особливо при хворобах печінки [21].

Як було визначено у нашому дослідженні, концентрація загального білку в сироватці крові хворих на ВГВ була меншою, ніж у хворих на ВГС на 42,9% ( $p=0,002$ ).

Альбумін є важливим компонентом білків крові, який становить приблизно 55% від всього білку плазми та виробляється печінкою. Він відіграє важливу роль у транспортуванні різних біологічно активних речовин, наприклад гормонів, холестерину, білірубину, і доставляє їх до необхідного органа або тканини [21]. Зниження вмісту альбуміну в крові (гіпоальбумінемія) часто спостерігається при хронічних ураженнях печінки,

включаючи важкий тривалий вірусний гепатит. Це має прогностичне значення і служить несприятливою ознакою [25].

У хворих на ВГВ, які були обстежені нами концентрація альбуміну в сироватці крові також була меншою порівняно із хворими на ВГС на 36,1% ( $p=0,001$ ).

Отже, відповідно до отриманих результатів обстежені особи, хворі на ВГВ, мали гірші показники білкового метаболізму, порівняно із хворими на ВГС, що може свідчити про більш тяжкий перебіг саме цієї форми вірусного гепатита та вищій ступінь ураження тканини печінки у хворих на ВГВ.

### 3.2 Показники тимолової проби осіб хворих на вірусні гепатити В та С

Наступне завдання полягало у порівняльній оцінці показників тимолової проби у хворих на ВГВ та ВГС, оскільки вона має важливе діагностичне значення при гепатитах, зокрема вірусних, оскільки за її результатами можна оцінити функціональний стан печінки [12].

Нами були отримані наступні результати оцінки тимолової групи у обстежених осіб (рис. 3.2): у хворих на ВГВ цей показник у середньому становив  $17,0 \pm 3,37$  Од. S-Н, а у хворих на ВГС був меншим у 2.4 рази ( $p<0,001$ ), та відповідно становив  $7,0 \pm 1,22$  Од. S-Н. В обох вибірках середнє значення тимолової проби перевищувало норму, яка становить 4,0 Од. S-Н.

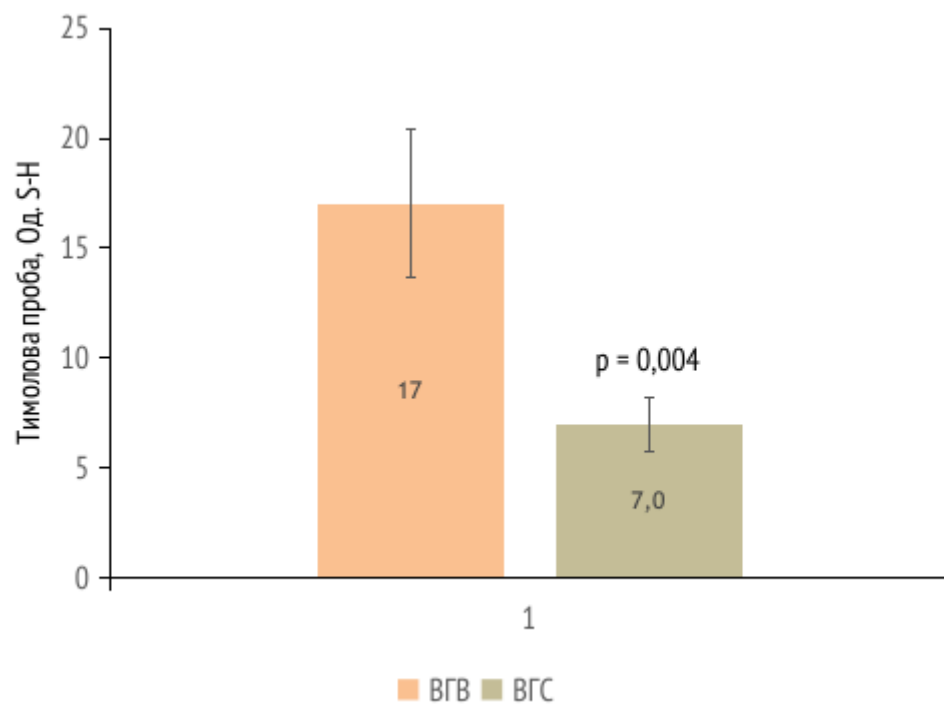


Рисунок 3.2 – Показники тимолової проби осіб хворих на вірусні гепатити В та С

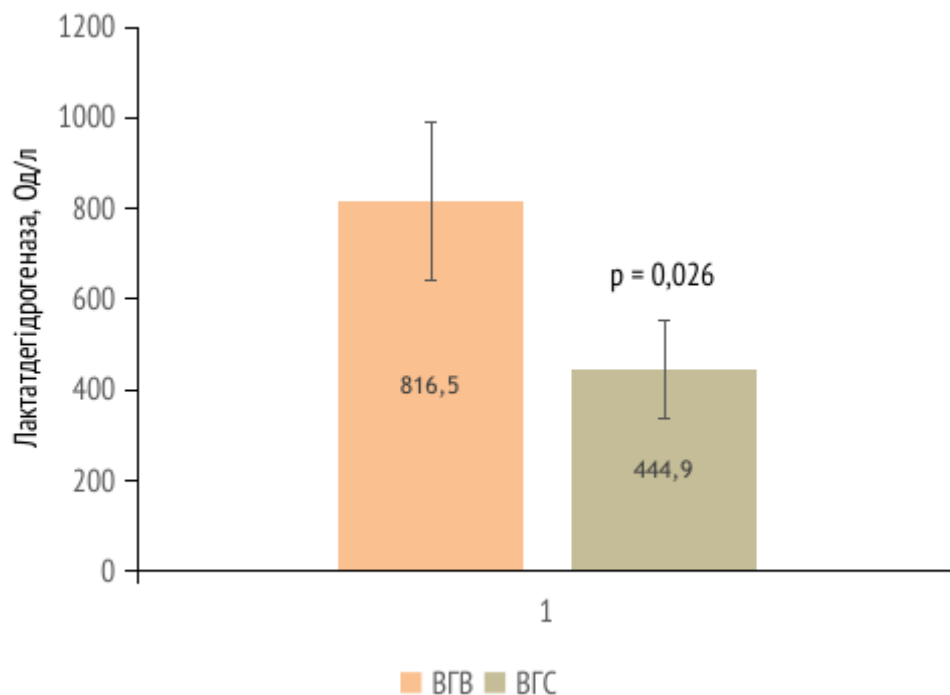
Тимолова проба є видом коагуляційної проби, яка використовується для дослідження функціонального стану печінки та оцінки її білково-синтетичної функції. Ця проба стає позитивною при зменшенні альбумінів і збільшенні  $\beta$ -і  $\gamma$ -глобулінів та пов'язаних з  $\beta$ -глобулінами ліпопротеїдів [14]. Власне ці результати підтвердили наше попереднє припущення про те, що



функціональний стан печінки у обстежених осіб із ВГВ є гіршим, ніж у осіб, хворих на ВГС.

### 3.3 Активність лактатдегідрогенази у хворих на вірусні гепатити В та С

Наступним завданням роботи було порівняння активності ЛДГ у хворих на вірусні гепатити В та С. Відомо, що при хворобах, що супроводжуються альтерацією та некрозом клітин, активність даного ензиму у крові зростає, тому вона є одним із біохімічних показників деструкції тканин організму. Було визначено (рис. 3.3), що в обох групах хворих активність ЛДГ була вище референтних значень (до 247 од/л); у осіб хворих на вірусний гепатит В активність ЛДГ становила  $816,5 \pm 173,04$  од/л, а у



хворих на вірусний гепатит С –  $444,9 \pm 110,01$ , що відповідно, у 1,83 рази нижче ( $p = 0,026$ ).

### Рис. 3.3 – Показники ЛДГ у хворих на ВГС та ВГВ

Отже, спираючись на отримані результати можна визначити, що ознаки деструкції тканини печінки більш виражені у хворих ВГВ, що може бути пояснено тим, що саме цей тип вірусного гепатиту часто характеризується агресивним злоякісним перебігом, та призводить до цирозу печінки та гепатокарциноми [15].

### 3.4 Оцінка здатності печінки хворих на вірусні гепатити В та С до метаболізування білірубіну

Наступне завдання роботи полягало у визначенні метаболічної активності тканини печінки хворих на вірусні гепатити В та С до щодо білірубіну. Нами було встановлено (рис. 3.4) що концентрація білірубіну у хворих обох груп перевищувала референтні значення (до 20,4 мкмоль/л для білірубіну загального та до 3,4 мкмоль/л – для прямого). Але концентрація білірубіну, як прямого так і непрямого у хворих на ВГВ була значно вищою, ніж у хворих на ВГС. Так у осіб, хворих на ВГВ концентрація загального білірубіну становила  $297,7 \pm 69,24$  мкмоль/л, а прямого –  $54,7 \pm 15,22$

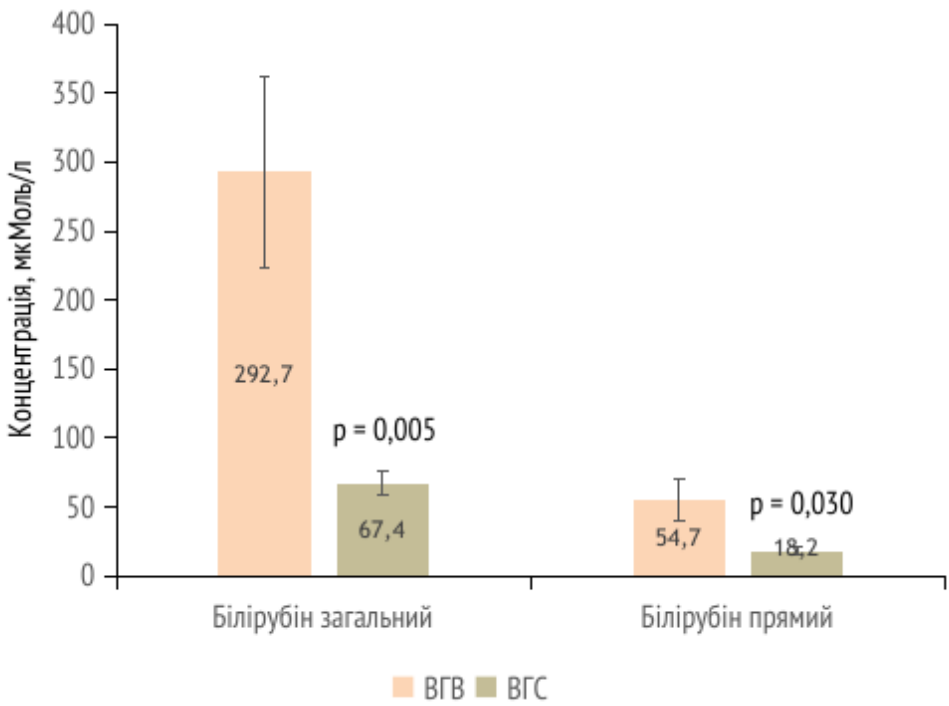
мкМоль/л. При цьому у хворих на ВГС дані показники були менше у 5,4 (p=0,005) та 3,7 (p=0,030) рази.

Отже, отримані результати знов свідчать про більш тяжке порушення метаболічної активності печінки у хворих на ВГВ, порівняно із хворими на ВГС.

3.5 Показники активності аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази крові обстежених осіб із вірусними гепатитами

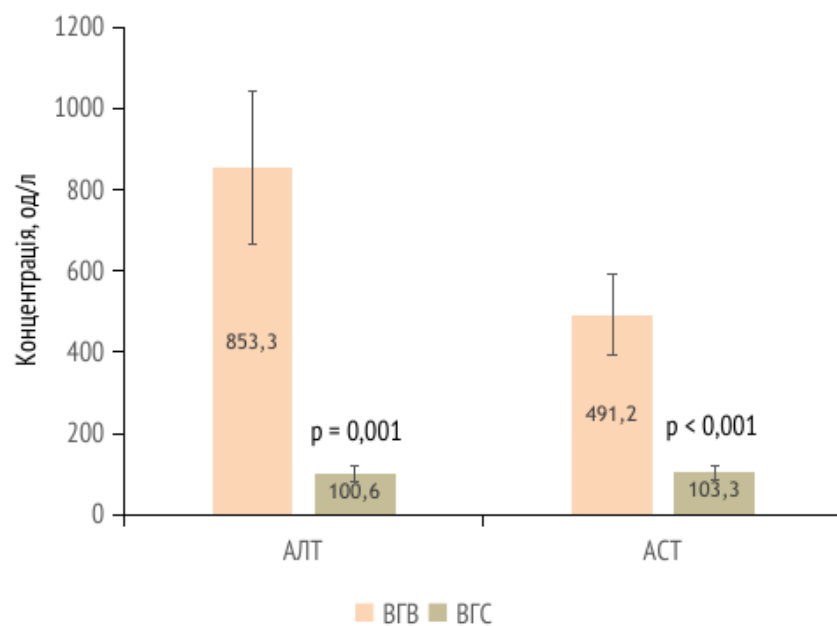
В та

С



Аспаратамінотрансфераза (АСТ) та аланінамінотрансфераза (АЛТ) - це ензими, які у великій кількості локалізуються в гепатоцитах. При їх ушкодженні АСТ та АЛТ потрапляють в кров, що можна виявити біохімічними методами, та, відповідно, оцінити наявність та тяжкість ураженні печінки. У пацієнтів з гострими вірусними гепатитами специфічний пороговий рівень амінотрансфераз для виявлення гострих уражень тканини печінки знаходиться у межах від 5 до 10 разів більше за норму, яка для АЛТ та АСТ становить до 40 од/л [14].

Обстежені хворі на ВГВ мали набагато вищу активність АЛТ (у 8,5 рази,  $p=0,001$ ) та АСТ (у 4,8 рази,  $p<0,001$ ), ніж у хворих на ВГС.



Отже, отримані дані на нашу думку свідчать про перебіг вірусного гепатиту В у обстежених осіб у гострій формі, та у хронічній – у хворих на вірусний гепатит С.

### 3.6 Активність $\gamma$ -глутамилтрансферази та лактатдегідрогенази крові у хворих на вірусні гепатити В та С

Останнє завдання нашої роботи полягало у визначенні  $\gamma$ -глутамилтрансферази та лактатдегідрогенази крові у хворих на ВГВ та ВГС та порівняльний аналіз цих показників. Нами було встановлено (табл. 3.1), що активність ЛДГ, яка є маркером тканинної деструкції [14], у хворих на вірусний гепатит В у середньому була вище у 1,7 рази вище ( $p=0,005$ ), ніж у хворих на вірусний гепатит С.

Таблиця 3.1 – Активність  $\gamma$ -глутамилтрансферази та лактатдегідрогенази крові у осіб хворих на ВГВ та ВГС

Група	Лактатдегідрогеназа крові, од/л	$\gamma$ -глутамилтрансфераза крові, од/л	P
Вірусний гепатит В	472,8 $\pm$ 88,15	742,3 $\pm$ 200,8	0,005
Вірусний гепатит С	286,9 $\pm$ 43,59	232,9 $\pm$ 84,18	0,021

Активність  $\gamma$ -глутамилтрансферази крові у цієї ж групи обстежених осіб була вищою, ніж у хворих на вірусний гепатит С у 3,2 рази,  $p=0,021$ . Цей ензим локалізується переважно у мембрані клітин, яким притаманна висока секреторна або адсорбційна здатність, в тому числі печінкових каналіцях,

клітинах епітелію жовчних шляхів. При різних захворюваннях печінки, як інфекційної так і неінфекційної природи може спостерігатись підвищення активності цього ферменту. І хоча цінність визначення активності ГГТ для диференційної діагностики хвороб печінки та жовчовивідних шляхів доволі невисока, але надає можливість оцінити загальну ступінь ушкодження гепатобіліарної системи [6,10].

Отже, в ході нашого дослідження ми провели порівняння біохімічних показників двох груп осіб хворих на вірусні гепатити – В та С. Отримані результати на нашу думку свідчать про більш суттєве порушення функціонального стану гепатобіліарної системи осіб, хворих на вірусний гепатит В, із більш гострим перебігом хвороби, порівняно із хворими на гепатит С особами.

## 4 ОХОРОНА ПРАЦІ

### Техніка безпеки в лабораторії

Робота будь-якої клініко-діагностичної лабораторії включає в себе роботу з небезпечними реагентами, біологічними рідинами та високочутливими апаратами, що багаторазово підвищує ризик виникнення надзвичайних ситуацій. У зв'язку з цим в КДЛ обов'язково повинна неухильно дотримуватися техніка безпеки під час роботи з лабораторним обладнанням та реактивами.

### Загальні вимоги, що стосуються техніки безпеки в КДЛ

У хімічних і клініко-діагностичних центрах до роботи допускаються тільки особи з профільною освітою не молодше 18 років. Перед укладенням трудового договору співробітник повинен пройти детальний інструктаж з фіксуванням даних під розпис в журналі.

Кожен співробітник лабораторії повинен знати, що шкідливими і небезпечними чинниками на його робочому місці є:

- Інфікований біоматеріал;
- Підвищена електрична напруга, що супроводжує роботу приладів;
- Токсичні речовини, що утворюються під час поводження з реактивами і іншими хімічними засобами;
- Скляні прилади та інструменти, при використанні яких є підвищений ризик пошкодження цілісності шкірного покриву.

Техніка безпеки в КДЛ повинна дотримуватися протягом усього робочого процесу. У приміщеннях лабораторії заборонено приймати їжу, палити, використовувати пошкоджені апарати, виконувати роботи, не передбачені завданнями установи.[44]

### Загальні вимоги до співробітників КДЛ

Нещасні випадки в лабораторії рідко трапляються, якщо співробітники суворо дотримуються положень трудового договору і правила ТБ. Серед основних правил, яких повинні дотримуватися лікарі та лаборанти, можна виділити кілька:

1. Робота з реактивами і біологічними рідинами повинна завжди проводитися в індивідуальних засобах захисту. До них відносять рукавички, халати, гумові фартухи, захисні окуляри;
2. Аналізи, які передбачають використання кислот і токсичних реагентів повинні проводитися в зоні, обладнаній витяжною шафою;
3. Забороняється використовувати речовини без етикеток і з закінченим терміном зберігання;
4. Концентровані кислоти і луги, легкозаймісті речовини не можна зливати в раковину;
5. Працюючі прилади не можна залишати без нагляду;
6. На робочому столі забороняється зберігати горючі речовини і токсичні реактиви;

Інструкція з охорони праці для лікаря КДЛ складається індивідуально і залежить від специфіки установи. В процесі роботи лабораторії завідувач повинен уважно стежити за справністю апаратури. Експлуатація більшості приладів заборонена без періодичного сервісного обслуговування.[44]

#### Техніка безпеки при роботі в клініко-діагностичних лабораторіях

При експлуатації приладів і апаратів необхідно суворо дотримуватися правил (інструкцій). Металічні корпуси всіх електроприладів і електрообладнання (автоклави, центрифуги, муфельні пічки, сушильні шафи і т. д.) повинні бути обов'язково заземлені. Регулярно повинна перевірятися справність електроприладів і електрообладнання. Робота на несправних електроприладах і електрообладнанні забороняється.

При експлуатації центрифуг необхідно дотримуватися наступних вимог:



- при завантаженні центрифуги стаканами чи пробірками дотримуватись правил суворого попарного врівноважування;
- перед включенням центрифуги в електричну сітку необхідно перевірити чи добре прикручена кришка до корпусу;
- включати центрифугу в електричну сітку потрібно плавно за допомогою реостата, після відключення потрібно дати можливість ротору зупинитися, гальмувати ротор рукою забороняється;

Працівники лабораторій перед початком роботи повинні одягнути спецодяг, який повинен зберігатися в спеціальних шафках.

У лабораторії відповідальним за зберігання і витрачання отруйних засобів та документів на них є завідувач (при його відсутності - особа, на яку покладено керівництво лабораторією). Доступ до кімнати, де зберігаються запаси отруйних речовин, дозволяється особам, безпосередньо працюють з ними, що оформляється наказом по установі.[45]

Персонал повинен бути навчений правилам безпечної роботи з отруйними, сильнодіючими, вогнебезпечними речовинами.

Роботу з отруйними речовинами слід проводити в гумових рукавичках, захисних окулярах.

Розчини для нейтралізації концентрованих кислот і лугів повинні знаходитися на стелажі (полиці) протягом усього робочого часу. Горючі і вибухонебезпечні речовини повинні міститися в товстостінних ємностях (банках). Ємності з горючими і вибухонебезпечними рідинами повинні зберігатися в залізних ящиках, викладених азбестом.[46]

## ВІСНОВКИ

1. В структурі захворювань на гепатити, найбільш розповсюджений гепатит С, тому що шляхи зараження ним, найчастіше зустрічаються в повсякденному житті, а саме:

– Використання нестерильного медичного обладнання, зокрема шприців та голки, при виконанні медичних процедур або татування, може призвести до передачі вірусу.

– До введення в регулярні скринінгові тести крові на вірус гепатиту С, інфікована кров могла передаватися через трансфузії або пересадки органів.

– Іноді вірус може передаватися від інфікованої матері до новонародженого під час пологів або через грудне вигодовування.

– В країнах з низьким рівнем гігієни можуть існувати ризики передачі вірусу через неперевірені медичні процедури.

– Ризик передачі вірусу через сексуальний контакт невеликий порівняно із гепатитом В та іншими статевими інфекціями, він існує.

– Теоретично можливий ризик передачі вірусу при обміні особистими предметами, такими як зубні щітки або голки для бриття, якщо на них є кров.

2. Проаналізувавши біохімічні показники, я можу з впевненістю сказати, що при ВГВ картина крові та стан гепатобіліарної системи набагато гірше ніж у хворих на гепатит С

3. ВГВ більш агресивний вірус котрий одразу уражає печінку, та може довести до цирозу печінки та інш. серйозних захворювань.

4. Гепатит С в наш час навіть виліковний, якщо притримуватись рекомендацій лікаря, та пройти повністю курс лікування, з гепатитом В

трішки гірше все, але, його можна попередити, провакцінувавшись, бажано в ранньому віці.

5. Лікування вірусного гепатиту В позиттєве. Людина щодня приймає противірусні лікарські засоби. Вчасний і регулярний прийом медикаментів пригнічує та стримує розвиток вірусу й запобігає розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми.

6. Гепатит С лікується зазвичай протягом 12 тижнів (інколи курс лікування може тривати до 24 тижнів). Сучасні препарати є безпечними та ефективними, майже не спричиняють побічних реакцій та мають ефективність близько 90%.

7. До 80% випадків злоякісних новоутворень печінки в світі фіксується саме у пацієнтів хворих на вірусні гепатити, а особливо ВГВ. Окремою проблемою є легкість передачі гепатитів, що може призводити до спалахів і епідемічного розповсюдження цих захворювань.

## БПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Бойко С.О. Хірургія: підручник. Вінниця: Нова книга, 2019. 704 с.
2. Головацький А.С. Анатомія людини : нац. підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації : у 3 томах. Вінниця : Нова книга, 2017. Т. 1. 368 с
3. Джон Е. Холл Медична фізіологія по Гайтону та Холлу перекл з англ. 2 вид , 2018 с 995- 999
4. Луцик О. Д. Гістологія. Цитологія. Ембріологія : підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. МОЗ України. Вінниця : Нова Книга, 2018. 592 с
5. Федонюк Я.І. Анатомія людини у запитаннях та відповідях - Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. - Т.2 - 506 с
6. Голубовська О.А , М. А. Андрейчин, А. В. Шкурба, Інфекційні хвороби (підручник). Київ : ВСВ “Медицина”, 2022. 464 с.
7. Федонюк Я.І., Дубінін С.І. Медична біологія, анатомія, фізіологія та патологія людини – Нова книга: Вінниця, с 136-155
8. Дельцова О.І., Геращенко С.Б., Кулинич Г.Б. Стовбурові клітини і регенерація печінки. Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. 2012. №1 (43). С. 175-179
9. Паюшіна О.В., Домарацька Є.І., Старостін В.І. Клітинний склад і регуляторні функції строми зародкової печінки. Цитологія. 2012. Т. 54, № 5. С. 369-380.
10. Пількевич Н.Б., Раздайбедін В.М., Боярчук О.Д. Анатомія, фізіологія та біохімія печінки: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів. Луганськ : Альма-матер, 2007. 55 с.

11. Дельцова О. І., Геращенко С. Б., Кулинич Г. Б. Стівбурові клітини і регенерація печінки. *Науковий вісник Ужгородського університету*. Ужгород: Видавництво УжНУ “Говерла”, 2012. № 1(43). С. 175–179.
12. Бойко Т. І. Клінічні лабораторні дослідження: підручник (для мед. ВНЗ I-III рів. акред. Затверджено МОЗ). Київ ; Медицина, 2015. 352 с.
13. Луцик Б.Д. Клінічна лабораторна діагностика: Навч. посіб. для мед. ВНЗ IV рів. акред. Київ : Медицина, 2011. 288 с.
14. Вальчук С.І., Шевченко Т.М., Лацинська С.А. Клінічна лабораторна діагностика: посібник. Дніпро : РВВ ДНУ, 2015. 70 с.
15. Герасун Б. А Вірусний гепатит В. НВ-вірусна інфекція. Львів : ЛНМУ, 2009. 260 с.
16. Голубовська О.А., М. А. Андрейчин, А. В. Шкурба, Інфекційні хвороби (підручник). Київ : ВСВ “Медицина”, 2022. 464 с
17. Вірусні гепатити / Голубовська А. М. та ін. Київ : ВСВ “Медицина”, 2022. 684 с.
18. Герасун Б.А.,Грицко,Р.Ю.,Ворожбит О.Б., Герасун О.Б.Вірусні гепатити у схемах, таблицях та малюнках.Посібник з проблеми вірусних гепатитів для лікарів-інтернів та слухачів ФПДО. Львів:Ліга-Прес, 2008. 102с
19. Сергеева Т. А., Іванчук І. О. Гепатит С в Україні: епідеміологічна характеристика та оцінка тягаря (за результатами аналізу даних з різних джерел. Київ, 2018. 111 с.
20. Вірусні гепатити з парентеральним шляхом передачі: збудники, маркери інфекції, поширення та лабораторна діагностика : навчальний посібник / І. В. Дзюблик та ін. Суми : Сум. держ. ун-т, 2018. 236 с.
21. Гонський Я.І. Максимчук Т.П. Біохімія людини; Тернопіль:Укрмедкнига 2001 с 40-118 с

22. Wilkins T., Malcolm J. K., Raina D., Schade R. R. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2010. Vol. 81, № 11. P. 1351-1357.
23. El-Zayadi A. R. Hepatic steatosis: a benign disease or a silent killer. *World journal of gastroenterology*. 2008. Vol. 14, № 26. P. 4120-4126.
24. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis / Freiman J.M. et al. *Annals of Internal Medicine*. 2016. Vol.165, №5. P. 345–355.
25. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications / Nahon P. et al. *Gastroenterology*. 2017. Vol.152, №1. P. 142-156.
26. American Association for Clinical Chemistry. (2020). Bilirubin. URL : <https://www.labtestsonline.org/tests/bilirubin>
27. Atea Pharmaceuticals Reports Positive Proof of Concept Clinical Data With AT-527 for the Treatment of Chronic Hepatitis C. URL : <https://ateapharma.com/2018/04/12/atea-pharmaceuticals-reports-positive-proof-of-concept-clinical-data-with-at-527-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c/>
28. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World Journal of Hepatology* / Kalas M. A. et al. 2021. Vol.13, №11. P. 1688-1698.
29. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *American Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol.112, №1. P. 18-35.
30. Lala V., Zubair M., Minter D.A. Liver Function Tests. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/>
31. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2021). Bilirubin. [www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/bilirubin](http://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/bilirubin)
32. Public Health Wales; Health Protection and Specialist Virology Unit Cardiff. Dried Blood Spot Test Validated for HIV, Hep B, and Hep C, . URL : <https://phw.nhs.wales/topics/substance-misuse-drugs->

alcohol/evidence/drugs/drugs-evidence-documents/dried-blood-spot-testing-for-hepatitis-c-hepatitis-b-and-hiv/

33. Mast E.E. Mother-to-infant hepatitis C virus transmission and breastfeeding. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2004. № 554. P. 211-216.
34. Sharma P. Value of Liver Function Tests in Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2022. Vol. 12, №3. P. 948-964.
35. The Cholangiocarcinoma Foundation - <https://www.epainassist.com/abdominal-pain/liver/viral-hepatitis>
36. FDA approves Vosevi for Hepatitis C. URL : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-vosevi-hepatitis-c>
37. [https://medical-enc.com.ua/liver.htm#google\\_vignette](https://medical-enc.com.ua/liver.htm#google_vignette)
38. Pysopoulos N.T., Selim R. Hepatitis B. URL : <https://emedicine.medscape.com/article/177632>
39. Hirschfeld D. The Remaining Frontiers in Fighting Hepatitis C. URL : <https://www.medscape.com/s/viewarticle/998334>
40. Younossi Z.M. Hepatitis C Infection: A Systemic Disease. *Clinical Liver Disease*. 2017. Vol. 21, №3. P. 449-453.
41. WHO. Fact sheets. Hepatitis B. Key facts. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
42. WHO. Fact sheets. Hepatitis C. Key facts. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
43. Перегуда О.В., Капустян О.А., Курилко О.Б. Статистична обробка даних: навч. посіб. Київ, 2022. 103 с.
44. Руденко В. М. Математична статистика: навч. посіб. Київ: Центр учбової літератури, 2012. 304

45. Лунячек В.Є. Охорона праці і пожежна безпека в закладах освіти / В.Є. Лунячек, Ю.С. Давиденко. – К. : Наукова думка, 2000. – 123 с.

46. Гандзюк М. П. Основи охорони праці / М. П. Гандзюк, Е. П. Желібо. – К. : Каравела, 2003. – 405 с.