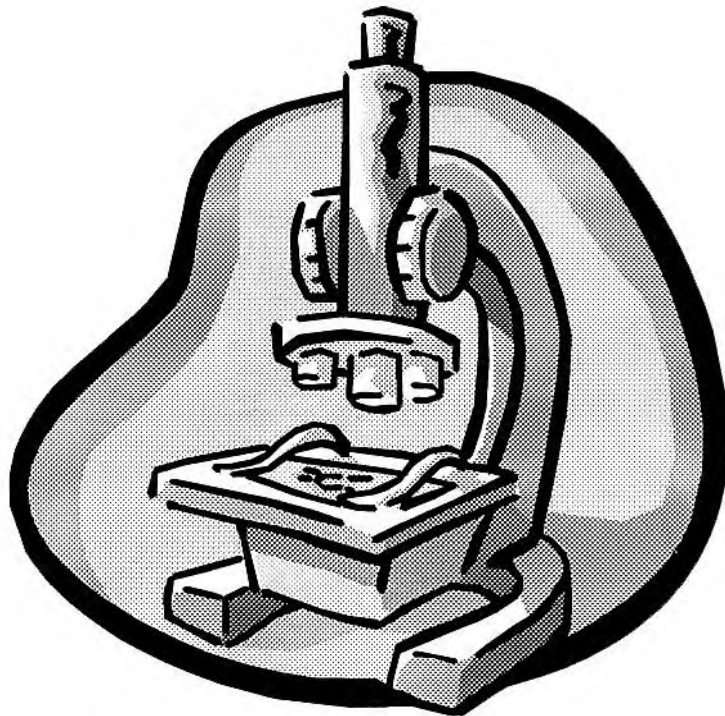


**Коваль Г.М., Когутич А.І., Карбованець О.І., Височанська
В.В., Воробець В.В.**

Г Е П А Т И Т И

Методичні розробки для студентів медичного факультету



Ужгород -2020

Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ Ужгородський національний університет
Медичний факультет
Кафедра мікробіології, імунології, вірусології з курсом інфекційних
хвороб
Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб з курсами валеології та
основ медичних знань

Коваль Г.М., Когутич А.І., Карбованець О.І.,
Височанська В.В., Воробець В.В.

Гепатити
Методичні розробки
для студентів 2-6 курсу
медичного і стоматологічного факультету

Ужгород - 2020

УДК 576. 851

Коваль Г.М., Когутич А.І., Карбованець О.І., Височанська В.В., Воробець В.В.

Методичні розробки для студентів 2-6 курсу медичного і стоматологічного факультету УжНУ

Дані методичні вказівки складено у відповідності до вимог типової міністерської програми викладання мікробіології, вірусології і імунології , інфекційних хвороб, епідеміології, акушерства та гінекології для студентів медичних спеціальностей вищих навчальних закладів 3-4 ступеню акредитації і призначені для покращення організації виконання самостійного вивчення даної теми.

Рецензент : д.м.н. , проф. Русин В.І.

д.м.н., проф. Чобей С.М

Друкується за рішенням Вченої ради медичного факультету УжНУ,
протокол № 1 від 08.09. 2020

Тема : Гепатити.

Мета : Ознайомити студентів із структурою, хімічним складом, джерелами інфікування та шляхами поширення гепатитних інфекцій, методами лабораторної діагностики, лікуванням та профілактичними міроприємствами.

План заняття :

1. Клініко-епідеміологічні особливості і етіологія вірусних гепатитів.
2. Вірус гепатиту А.
3. Вірус гепатиту В.
4. Вірусний гепатит Д.
5. Вірус гепатиту Е .
6. Вірус гепатиту F.
7. Вірус гепатиту G.
8. Ускладнення при вірусних гепатитах.
9. Діагностика вірусних гепатитів.

За останні роки у всіх країнах світу значно зріс інтерес до проблеми вірусних гепатитів (ВГ). Зросли досягнення науки у дослідженнях проблеми вірусного гепатиту. Цей факт пов'язаний з певними успіхами у профілактиці та лікуванні хронічних запальних хвороб печінки, що дозволило покращити прогноз для життя та працездатності населення.

Актуальність дослідження гепатиту визначається, перед усім, значною питомою вагою в загальній структурі захворюваності, важкістю прогнозу, діагностики та лікування.

Захворювання вірусними гепатитами здобуло високу розповсюдженість в усьому світі, займаючи по числу уражень друге місце після грипу. Якщо також враховувати, що реєструються далеко не всі випадки захворювань вірусним гепатитом (поза увагою лікаря залишаються безжовтяничні, стерті і легкі форми), частоту несприятливих наслідків і тривалість перебігу захворювання, то по своїй соціальній значимості ВГ, безумовно, перевершують грип та інші гострі респіраторні інфекції. Імовірно це можна пояснити забрудненням

навколишнього середовища, споживанням недостатньо якісних продуктів харчування та інших чинників, що призводять до зниження імунітету і послаблення організму людини. Наслідком цього є порушення нормальної діяльності печінки. Проте, як відомо, печінка, як орган є зовнішнім бар'єром знешкодження ряду сторонніх для організму отруйних сполук, які поступають з продуктами харчування або утворені в ШКТ.

Внутрішні бар'єри печінки регулюють поступлення з крові енергетичних ресурсів і своєчасний відток продуктів клітинного метаболізму, забезпечують постійність оптимального складу тканинної рідини. Ці бар'єри також перешкоджають поступленню з крові чужерідних і отруйних речовин, а також активно відбирають з крові необхідні для нормальної життєдіяльності речовини та виводять продукти їх обміну, визначаючи функціональний стан органів в цілому та його здатність протистояти впливу окремих шкідливих факторів.

Розповсюдженість вірусних гепатитів на Україні надзвичайно висока. В 2010 році вона склала більш ніж 170 тис. випадків на 100 тис. населення і захворюваність – 13826 випадків на 100 тис. населення. Особливо великий відсоток серед усіх ВГ приходить на гепатит В .

Клініко-епідеміологічні особливості і етіологія вірусних гепатитів.

Вірусні гепатити - група антропонозних вірусних захворювань з різним механізмом передачі і особливостями патогенезу, об'єднаних гепатотропністю збудників і зумовленою цією схожістю клінічних проявів (жовтяниця, інтоксикація, гепатоспленомегалія).

У цей час вже доведено існування семи вірусів, що відносяться до різних груп, які є збудниками однойменних вірусних гепатитів (ВГ) : вірус гепатиту А (HAV) - збудник вірусного гепатиту ВГ А , вірус гепатиту В (HBV) -збудник ВГ В, вірус гепатиту HCV - збудник ВГ С, вірус гепатиту D (дельта вірус - HDV) - збудник ВГ D), вірус гепатиту E (HEV) - збудник ВГ E, вірус гепатиту F (HFV) - збудник ВГ F, вірус гепатиту G (HGV) - збудник ВГ G.

Як свідчать статистичні дані - в світі (за неповним даними) біля 300 млн

чоловік інфіковані ВГ В (хронічний гепатит, носійство). Як підкреслювалося на IX Міжнародному конгресі по ВГ і захворюваннях печінки (Рим, 1996), частота виявлення маркерів ВГ, особливо HCV, у людей з хронічною паталогією печінки така велика (до 75-80%), що хронічними гепатитами, мабуть, потрібно займатися не гастроентерологам, а інфекціоністам і мікробіологам. Надзвичайно велика (від 17 до 90%) інфікованість хворих відділень гемодіалізу, трансплантації органів, гематологічних стаціонарів. У останні роки виявлена здатність деяких вірусів (особливо ВГ В) до мутацій, що затрудняє їх виявлення, а можливість вертикальної передачі (від матері, хворого ВГ В або носія) - раннє формування хронічного гепатиту у дитини.

Етіологічна розшифровка ВГ почалася в 1962 році, коли був виявлений перший маркер ВГ - HBsAg. Подальші дослідження показали, що враження печінки викликають різні, вельми відмінні по властивостях і характеру взаємовідносин з людським організмом віруси (табл. 1.)

Табл. 1.

Особливості вірусів-збудники вірусних гепатитів

Особливості	НА	НВ	НС	HDV	HE
Групова приналежність	Пикорна-вірус (ентеровірус 72)	Гепадна-вірус	Флавивірус	Рібозін (дефектний вірус)	Каліци - вірус
Серологічні варіанти	відносно однорідний, існують різні шт.	декілька субтипів(а, та ін.)	Декілька субтипів (не менш б)	2 форми - мала (з більшої патогенністю) і велика	неодноріден
Нуклеїнова кислота вірусу	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК
Стійкість при кип'ятінні	гине через 5 хв	30-40 хв	30-40 хв	3-5 хв	3-5 хв
Місце реплікації вірусу	в протоплазмі ураженої клітини	в ядрі	В протоплазмі	в ядрі	в протоплазмі
Розмір вірусної частки, нм	20	40	50-60	35-37	23-25
Зв'язок з онкологічними захворюваннями	-	+	-	+	-

Примітка. У таблицю не включені відомості про ВГ F та ВГ G, оскільки вони тільки

починають вивчатися, данні, що є, поки суперечливі.

Ще в 1973 році було прийняте рішення ВООЗ про роздільну реєстрацію вірусних гепатитів (тоді мова йшла про ВГ А і ВГ В). Потім ВГ неуточної етіології були об'єднані в групу "ні А, ні В гепатитів", пізніше їх розшифровано як ВГ С і ВГ Е.

На сьогодні, спеціальні методи дозволяють чітко ідентифікувати ВГ А, ВГ В, ВГ С, ВГ Д, ВГ Е. Надійних маркерів для розпізнавання гепатитів F и G поки немає, тому їх об'єднують в групу "ні А, ні В гепатитів".

Незважаючи на значні відмінності в епідеміології, клініці, ускладненнях ВГ різної етіології (табл. 2), існує ряд ознак, що дозволяють об'єднати всі ці захворювання в єдину групу.

1. Всі ВГ - антропонози.
2. Всі збудники - віруси, основним органом-мішенню для яких є печінка.
3. У основі розвитку хвороби лежить порушення функції печінки в результаті цитолізу гепатоцитів.
4. Для типових випадків характерна циклічність протікання хвороби: періоди - інкубаційний, переджовтушний, жовтушний (виділяють період наростання, розпалу і згасання жовтяниці), реконвалесценції і залишкових явищ.
5. Тривалість кожного періоду визначається етіологією, дозою збудника, засобом його проникнення в організм, генетичними особливостями і реактивністю людини, наявністю і характером супутніх захворювань, адекватністю лікувальних заходів і іншими чинниками.
6. Ведучі клінічні симптоми схожі, як і патогенез більшості з них.
7. Особливості зміни основних біохімічних показників, їх динаміка, діагностична і прогностична оцінка однотипні.
8. Закономірне, хоч і в різній мірі, залучення до патологічного процесу інших органів і систем.
9. Виникнення стійкого типоспецифічного імунітету після перенесених захворювань.

Табл. 2.

Основні спільні риси вірусних гепатитів

Особливості	ВГА	ВГВ	ВГС	ВГД	ВГЕ
Механізм передачі	Фекально-оральний	Парантеральний, статевий, вертикальний	Парантеральний	Парантеральний	Фекально-оральний
Фактор передачі	вода, їжа	Всі біологічні рідини людини	Переважно кров	Переважно кров	Вода
Групи ризику	Діти	медики, реципієнти крові, статеві партнери хв. та нос., наркомани	Хворі відділення гемодіалізу, Наркомани	Хворі ВГ В, носії ВГ В	18-20 літні, особи, з країн Азії та Африки
Розповсюдження	Повсюдне	повсюдне	Повсюдне	Усюди, але в основному Азія	Раніше – Азія, Африка; зараз – у Європі тільки завісні випадки
Період заразності	Останні дні інкубаційного і перші дні преджовтушного періоду	увесь час, поки є HBsAg та HBeAg особливо,	Увесь час, поки є вірусна РНК	увесь час, поки є HbsAg та особливо, HbeAg	останні дні інкубаційного і перші дні преджовтушного періоду
Характер Перебігу	Переважно циклічне	багато варіантів	Багато варіантів	Коінфекція суперінфекція	Переважно циклічне
Ступінь перебігу	Легкий, середньо-важкий	середньо-важкий, важкий	Легкий	Середньо-важкий, важкий	Легкий, у вагітних жінок важкий
Сезонність	літо-осінь	цілий рік	Цілий рік	Цілий рік	літо-осінь
Носійство	-	+	+	+	-
Хронізація	-	+ (10-	+(50-70%)	+ (10-30%)	-
Цироз печінки	-	+	+	+	-
Рак печінки	-	+	+	+	-

Хрон. захворювання	+	+	+	+	+
--------------------	---	---	---	---	---

Основні патогенетичні особливості ВГ зумовлені порушенням функції гепатоцитів - головної мішені вірусів. Механізм пошкодження гепатоцитів розрізнений при ВГ різної етіології.

При ВГ А відбувається безпосередній вплив вірусу, що проник в клітину, розмноження вірусу призводить до її загибелі.

У випадках ВГ В головна роль належить імунним реакціям - імунний цитоліз з участю Т-лімфоцитів-кіллерів, надалі - антитілозалежний імунний цитоліз, аутоімунні реакції.

При ВГ С багато які механізми схожі з такими при ВГ В, але ВГ С здатний, на відміну від ВГ В, і сам викликати цитопатогенну дію, подібно ВГ А. Крім того, велика роль аутоімунних реакцій, а антитілозалежний імунний цитоліз виражений слабше.

Вірус гепатиту D надає пряму цитопатогенну дію, імунне запалення слабо виражене, що і пояснює відсутність ефекту від застосування імуносупресивних препаратів.

При ВГ Е, як і при ВГ А, переважає безпосередня цитопатогенна дія вірусу на клітину, але холестази і заліzysta трансформація клітин зустрічаються частіше.

У нормі гепатоцит живе до 150 днів, виконуючи безліч різних хімічних реакцій. Він бере активну участь в білковому (розщеплення білків, синтез альбумінів, ферментів, окремих фракцій глобулінів і інш.), вуглеводному (проміжний обмін вуглеводів, забезпечення енергетичних витрат організму за рахунок мобілізації глюкози і інш.) і ліпідному (перетворення жирів в енергетичний матеріал, синтез ліпідів клітинних мембран і т.д.) обмінах. Печінка також бере участь в пігментному обміні, синтезі і засвоєнні багатьох вітамінів, синтезі і гідролізі ряду гормонів, знешкодженні ендо- і екзотоксинів, обміні мікроелементів і інш. Таким чином, печінка - це лабораторія організму, підтримуюча хімічний гомеостаз, і її дисфункція призводить до

розбалансування діяльності практично всіх систем.

Гепатити – це захворювання печінки, викликане різними етіологічними чинниками. Гепатити можуть бути неінфекційні. Неінфекційні можна поділити на лікарські (при використанні деяких антибіотиків) і токсичні (при вживанні алкоголю, отруйних шляпочних грибів).

Інфекційні гепатити можуть бути викликані різними групами мікроорганізмів - найпростішими (токсоплазми), бактеріями (лептоспіри, ієрсинії), вірусами (вірус Епштайн-Бара, цитомегаловірус). До збудників вірусних гепатитів відносяться також віруси гепатиту А, В, С, Д, Е, F. Ці 6 специфічних збудників складають основну питому вагу в інфекційній патології печінки. Оскільки у вірусів гепатиту А, В, С, Д, Е, F єдиною мішенню в організмі є гепатоцити, тому дані збудники відносяться до первинних збудників вірусних гепатитів. Вірусні гепатити не розрізняються кардинально по клінічних картинах.

Є 3 форми враження печінки: 1. Безсимптомна 2. Безжовтушна з симптомами ОРЗ або поразки ШКТ (діарея, нудота) 3. Жовтушна форма.

Донедавна гепатити А і В диференціювали точно, всі інші відносили до гепатитів ні А ні В, але зараз лабораторно можна диференціювати гепатити до рівня F.

Вірусні гепатити діляться в залежності від переважаючого механізму поширення на 2 групи: гепатити що розповсюджуються фекально-оральним шляхом (гепатити А і Е), гепатити В, С, Д, F передаються парантеральним шляхом або гемоконтактним (табл. 3).

Гепатити бувають:

- неспецифічні реактивні, тобто якщо є реакція печінкових клітин на запалення сусідніх органів - підшлункової залози, жовчного міхура, дванадцятипалої кишки). Дуже часто реактивний гепатит розвивається у хворих з хронічним панкреатитом, у хворих страждаючих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки.

Табл. 3. Групи вірусних гепатитів

	Наявність Нуклеїнової Кислоти	Шляхи передачі	Імовірн. Вертик. Іфікуван	Стійкість у зовнішньому середовищі	Хроніогенність вірусу	Можливість Формування Гепатоцилю- Лярного раку
Вірусний гепатит А	РНК	Фекально Оральний шлях	Немає	+++	1%	не володіє
Вірусний гепатит В	РНК	гемокон- тактний	+++ (за Лежить від фази Реплікації Вірусу на Протязі Вагітності Та Пологів	+++++	До 10%	+++
	РНК	Гемокон- тактний	+++	+	50-95%, у наркоманів 100%	+++
	РНК- ДНК	Гемоконта- ктний	Не дослідж.	+++++	80%	+++
	РНК	Фекально- оральний	Не дослідж.	+++	практично 0	немає
	ДНК	Гемоконта- ктний	Не дослідж.	не відомо	50-95%	не відомо
	Даних немає	Невідомо	Не дослідж.	не відомо	даних немає	

Неспецифічні вірусні гепатити - гепатити, які викликаються групою вірусів, які можуть вражати не тільки печінку, а і інші органи, тобто віруси, що мають тропізм до інших органів і тканин, наприклад вірус інфекційного моновулеозу (вірус Epstein -Barr). Цей вірус вибірково вражає клітини ретикулоендотеліальної системи (звідси виникнення ангіни, гіперспленізму, гепатиту і інш. захворювань). Аденовірус викликає фарінгокон'юнктивальну

лихоманку, гостру пневмонію, гепатит. Ентеровірусні гепатити часто виникають літом.

- Гепатити, що пов'язані з вживанням лікарських препаратів - токсикоалергічні і лікарські гепатити.
- Алкогольний гепатит.
- Гепатити як вияв етіологічно самостійного захворювання - лептоспіроз (лептоспіра володіє гепатотропними, гематотропними властивостями). Псевдотуберкульоз - ієрсинія володіє тропністю до клітин PEC.
- Специфічні вірусні гепатити.

Специфічні вірусні гепатити викликаються групою вірусів, які поділяються на дві групи - ДНК і РНК вмісні віруси.

Всі гепатити, що викликаються цими вірусами можна розділити на дві групи - вірусні гепатити, які передаються фекально-оральним шляхом (інфекційні гепатити, ті що передаються безпосередньо від людини до людини при спілкуванні, при виділенні вірусу в довкілля з фекаліями) і сироваткові гепатити з гемоконтактним механізмом передачі.

Вірус гепатиту А

Про захворювання ще писав Гіппократ, який пропонував не користуватися різними предметами від хворого, що страждає на гепатит. Суперечки про причину інфекційного гепатиту тривали ще з минулого століття, і були вирішені тоді, коли С. П. Боткіну вдалося спростувати теорію Вірхова про катаральну природу гепатиту. Вірхов вважав, що механічна закупорка жовчних протоків первинна, далі відбувається запалення протоків, збільшення літогенності жовчі. Жовч створює пробку в протоках, розвивається дистрофія як наслідок недостатнього кровопостачання. Але чомусь завжди на розтині виявлялося, що процес йшов від центральної вени, тобто з центру на периферію. Відтоді як Боткін довів інфекційну природу гепатиту це захворювання стали називати хворобою Боткіна. Назва проіснувала до 1974 року. Досконально вірус був виділений в 1945 році, тоді ж вивчені його

властивості. Цей вірус був віднесений до групи **пікорнавірусів**. У 1958 році остаточно вивчені деталі вірусу - **РНК вмісний** вірус, з фекально-оральним механізмом передачі, належить до групи ентеровірусів. Проф. Балаяном було виявлено, що чутливістю до вірусу гепатиту А володіють також мавпочки мармазетки, які послужили експериментальною моделлю для вивчення захворювання. Вірус досить стійкий у зовнішньому середовищі, абсолютно стійкий до низьких температур (роками), що використовується для зберігання сироваток утримуючих вірусів. Гине тільки при автоклавуванні і при 100 градусах протягом 10 хвилин.

Гепатит А, таким чином, є банальною кишковою інфекцією з фекально-оральним механізмом передачі. Джерелом є хворим людина, найбільшу небезпеку представляє хворий в кінці інкубаційного періоду і в перші дні жовтушного періоду (саме в цей період хворий знаходиться вдома), коли вірус гепатиту А виділяється з фекаліями у зовнішнє середовище у великій кількості. Чинником передачі інфекції є харчові продукти (були сметанні спалахи, описані устричні спалахи), вода (описані водні спалахи, про що свідчить також характер процесу - одномоментні спалахи захворюваності, і потім швидкий спад). Можливий контактнo-побутовий шлях (особливо в дитячих установах). Висунена теорія про можливість аерогенного інфікування. Можливий парентеральний шлях (гемотрансфузійний), хворіють як правило діти і особи молодого віку тому, що імунітет надзвичайно стійкий після перенесеного захворювання . Зараз введена обов'язкова вакцинація проти гепатиту А (в Англії, в США).

Для вірусного гепатиту А, як для кишкової інфекції характерним є сезонність, можливість розвитку епідемічних спалахів. Це циклічно протікаюче захворювання з певними періодами, які властиві інфекційному захворюванню.

Назва вірусу гепатиту А - НАV. Вірус гепатиту А (рис. 1) відносять до сімейства пікарновірусів, до 72 серотипу роду ентеровірусів. Вірус гепатиту А дрібний, діаметр 27-32 нм, **РНК-овий**. Вірус є простим, має кубічний тип симетрії (ікосаедр), РНК (+) ниткова, одноланцюжкова. У склад капсиду

входить 4 білки. Вірус гепатиту А має тільки 1 серотип, що полегшує діагностику і дає можливість створити вакцину. Вірус стійкий у зовнішньому середовищі, може зберігатися в продуктах харчування, у воді, в ґрунті -1 рік, стійкий до розчинників, до рН від 3 до 9, тому він без шкоди проходить через шлунок і 12-палу кишку. Вірус гине під дією стандартних стерилізуючих агентів і чинників (автоклавування, повітряна стерилізація) і крім того дезинфекція кип'ятінням на протязі 30 хв. вбиває вірус.

Патогенез.

Блюхер висунув імуногенетичну концепцію патогенезу. Перша фаза - фаза впровадження збудника -збудник попадає в організм. Попадає в тонку кишку, де проникає в ентероцити . Відбувається облісіння апікальної сторони ентероцитів, зменшення кількості ворсинок. Поселяючись в клітинах, вірус проникає в пейерові бляшки і солітарні фолікули і потім переселяється в мезентеральні лімфатичні вузли .

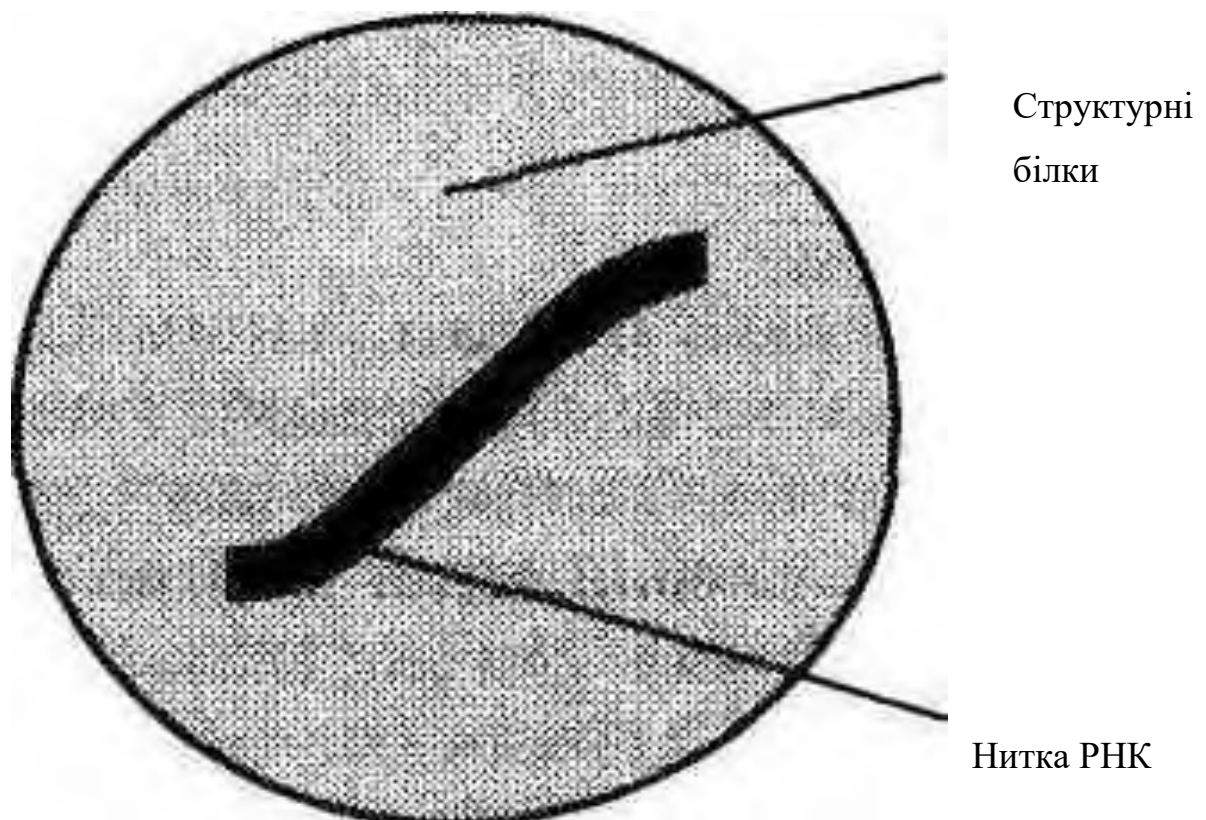


Рис. 1 Будова вірусу гепатиту А

Наступна фаза - регіонарного лімфаденіту. У мезентеральних

лімфатичних вузлах вірус розмножується, нагромаджується до патогенних кількостей і проривається через лімфатичний грудний протік в кровотік і настає фаза первинної генералізації інфекції. Вірус заноситься у всі органи і тканини, але оскільки вірус не несе на собі специфічного рецептора гепатоцитів, тому просто проникає в клітини, адсорбуючись, призводить до фази паренхиматозної дифузії. Все це відбувається в інкубаційному періоді захворювання. Розмножившись в клітинах, вірус проникає через синусоїди в кров і настає фаза повторної генералізації інфекції, коли вірус проникає в кров повторно. Печінка вже має пам'ять про вірус, відбувається первинна сенсibilізація, настає фаза стійкої генералізації інфекції, і настає саме захворювання - підвищується температура. Печінка адсорбує віруси, і виявляється синдром цитолізу і холестазу. При втраті функції, головною ознакою буде інтоксикація, тобто у хворих виражені інтоксикаційні вияви, які пов'язані з тим, що вивільняються жовчні кислоти, білірубін в кров, феноли, які порушують тканинне дихання і енергетичну продукцію, пошкодження ЦНС - поступово прогресують явища енцефалопатії. Низькомолекулярні жири, феноли, також спричиняють вплив на ЦНС. Вищим виявом енцефалопатії є печінкова кома.

Культивування.

Вірус гепатиту А культивується в культурах клітин первинно трипсинізованих клітин без ЦПД (цитопатичної дії), тому метод культивування вірусу в культурах клітин не використовується.

Діагностика.

Включає в себе серодіагностику - визначення імуноглобулінів класу М в ІФА, пошук вірусних антигенів у крові з допомогою ІФА, використовують ДНК-зонди, імуноелектронну мікроскопію (ІЕМ). При підозрі на гепатит А ставлять біохімічні тести, визначаючи активність ферментів АЛАТ, АсАТ, кількість білірубіну.

Профілактика.

Для неспецифічної профілактики, парентерально вводять імуноглобулін. Для специфічної профілактики - інактивована убіта вакцина з вірусу гепатиту А. Імунізації підлягають діти в організованих дитячих колективах, медперсонал, армійський контингент, асенізатори.

Вірус гепатиту В

Вірус гепатиту В є однією з найбільш поширених інфекцій людини. Біля 2 мільярдів жителів Землі інфіковано вірусом гепатиту В (HBV). Більше за 350 мільйонів з них є носіями хронічної інфекції.

В Україні, за даними офіційної статистики, яка реєструє лише маніфестні форми захворювання і є далеко не повною, захворюваність гепатитом В неухильно росте.

Етіологія

Вірус гепатиту В, або HBV, відноситься до сімейства **Hepadnaviridae** роду **Orthohepadnavirus**. HBV – ДНК-вмісний вірус, геном якого представлений подвійною циркулярною спіраллю. Одна з них неповна і може завершуватися відповідними нуклеотидами, представленими ДНК-полімеразою. Віріони (42 нм) мають сферичну форму і володіють ліпідною оболонкою, що містить поверхневий протеїн, що складається з поліпептидів. Білки оболонки розрізняються по антигенній специфічності: існує 3 антигенних фенотипи: HBsAg (поверхневий антиген, пов'язаний рецепторами із зовнішньою оболонкою вірусу), HBcAg (серцевинний сог-антиген, пов'язаний з серцевинною частиною), HBeAg, (пов'язаний з ядром, що кодується тим же геном, що і HBcAg, тобто його субодиниця). HBV зв'язується з гепатоцитами за допомогою рецепторів (рис. 2).

Геном HBV може існувати в епісомальній (вільній) і хромосомальній (інтегрованій) формах.

Життєвий цикл HBV має дві біологічні фази розвитку: ранню реплікативну і пізню інтегративну. У ранню фазу занесені в кров HBV

вірусу припиняється.

Контагіозність ВГ В надзвичайно висока: в 100 раз вище, ніж вірусу імунодефіциту людини. Зараження відбувається при контакті з інфікованою кров'ю і іншими біологічними рідинами: при гемотрансфузіях, використанні нестерильного медичного інструментарію, при сексуальних контактах (через сперму, слину), від матерів-носіїв вірусу до новонароджених дітей. Вірус в низьких концентраціях виявляється в сечі, секреті піхви, грудному молоці, слюзній рідині. Однак приблизно у 30% хворих шлях зараження встановити не вдається.

Шляхи передачі ВГ В: статеві контакти (гомо- або гетеросексуальні); перинатальний (від матері до дитини під час вагітності, родів); переливання крові і її продуктів; гемодіаліз; використання нестерильних медичних інструментів; пошкодження шкірних покривів; татуїровки, проколи вух, манікюр; тісні внутрисімейні контакти.

Патогенез.

При зараженні вірусом в цитоплазмі гепатоцитів відбувається синтез HBsAg, а в ядрах HBcAg і реплікація ДНК. Під час реплікації HBV HBsAg поступає в кров і може досягати високих концентрацій. Виявлення в крові HBsAg понад 6 місяців свідчить про наявність хронічної форми HBV-інфекції. Антитіла до HBsAg HBsAb виявляються в крові через 3-5 місяців від початку гострого захворювання і свідчать про перенесену інфекцію і імунітет, що утворився до неї. Вони зберігаються в крові біля 10 років. Антитіла до HBcAg-HBsAb з'являються на початку гострої фази захворювання і присутні у вигляді двох класів HBcAb IgM і HBcAb IgG. Виявлення HBcAb IgM більш ніж через 1 рік в крові, свідчить про хронізацію процесу і відображає реплікацію вірусу, що продовжується. Виявлення HBeAg в крові відповідає реплікації вірусу, його виявлення більш ніж через 8 тижнів від початку захворювання свідчить про хронізацію інфекції і активність процесу. Антитіла до HBeAg-HBeAb з'являються після зникнення в крові HBeAg і часто корелюють з появою внесистемних виявів хронічних ВГ В.

У патогенезі ВГ В основне значення надається відсутності адекватної відповіді на активну реплікацію вірусу, що може бути викликано зниженням продукції інтерферону. Це веде до неефективності цитотоксичних Т-клітин і прогресуючої деструкції гепатоцитів. У той же час під впливом «імуного тиску» на вірус виникають мутації його генома, зокрема, HBsAg, які «унікають» імуного нагляду і, таким чином, не елімінуються.

У 5-10% випадків у дорослих гострий ВГ В переходить в хронічну форму. Пошкодження печінкових клітин пов'язане з цитотоксичною дією Т-лімфоцитів, які розпізнають антигенні віруси, зокрема, сог-антигенний, на мембранах інфікованих кліток. Гуморальний імунітет захищає гепатоцити від вірусу, а клітинний імунітет звільняє організм від інфікованих гепатоцитів.

При нормальній імунній реакції Т-лімфоцити взаємодіють з антигенами вірусу (HBsAg або HBcAg), які занурені в мембрану і ядро гепатоцита і продукують чинники, що викликають деструкцію гепатоциту і вірусу, що міститься в ньому. Надмірна імунна реакція призводить до розвитку важкого гострого ВГ В, при відсутності реакції інфікований стає носієм вірусу.

При незавершеній імунній реакції Т-лімфоцити здатні руйнувати уражені вірусом гепатоцити, однак не можуть запобігати інфікуванню вірусом здорових клітин.

Збудник гепатиту В проникає парентерально в кров, з крові в гепатоцити. Взаємодія вірусу з гепатоцитом відбувається в декілька стадій:

1. Вірус інтегрує в гепатоцити, вбудовується в склад ДНК гепатоцитів.
2. Інтегрований вірус може реплікуватися, тому кожний носій в принципі може виділяти в біологічній рідині віруси.

Профілактика.

Неспецифічна - зводиться до правильної стерилізації медичних інструментів, застосування одноразових шприців. Донорська кров повинна бути досліджена на Hbs Ag і на антитіла до гепатиту В.

Специфічна представлена двома типами вакцин:

1. Плазменна субодинична вакцина. Це вакцина від носіїв Hbs Ag у яких

беруть плазму, концентрують, стерилізують. Використовується рідко.

2. Генно-інженерна вакцина (дріжджова), отримують шляхом пересадки гена, що відповідає за продукцію Hbs Ag в клітини дріжджів. За допомогою цієї вакцини імунізують дітей, що народилися від матерів хворих гепатитом В, медпрацівникам.

Діагностика полягає у виявленні Hbs, Hbc, Hbe Ag за допомогою імуноферментного аналізу і у виявленні антитіл (антиHbc і антиHbe імуноглобуліни).

Вірус гепатиту С

Історія захворювання. У середині 70-х років ХХ ст. Харві Джей. Олтер (Harvey J. Alter), голова відділу інфекційних захворювань Управління трансфузійної медицини Національного інституту охорони здоров'я, та його дослідницька група показали, що випадки захворювання на гепатит після переливання крові сталися не через вірус гепатиту А чи В. Незважаючи на це відкриття, усі спроби міжнародних досліджень виявити конкретний вірус не були успішними протягом наступного десятиріччя. У 1987 році Майкл Хотон (Michael Houghton), Цуй-Лім Чо (Qui-Lim Choo) та Джордж Ко (George Kuo) з Chiron Corporation, співпрацюючи з д-ром Д. В. Бредлі (D.W. Bradley) з Центрів контролю та профілактики захворювань використали новий підхід молекулярного клонування для визначення невідомого організму та розроблення діагностичного аналізу. У 1988 році Олтер (Alter) підтвердив вірус, перевіривши його наявність у ряді аналізів зразків гепатиту, що відносився не до А та В форм. У квітні 1989 у двох статтях журналу *Science* було опубліковане відкриття HCV. Це відкриття привело до значного покращення діагностики хвороби та поліпшення антивірусного лікування. У 2000 році докторам Олтеру та Хьютону (Alter and Houghton) була присуджена Нагорода Ласкера за клінічні медичні дослідження за «новаторську роботу, що призвела до відкриття вірусу, який викликає гепатит С, та за розроблення методів обстеження, які знизили в США ризик зараження через переливання крові від 30% у 1970 році до фактично нуля у 2000 році.»

Хірон подав заяву на отримання декількох патентів стосовно вірусу та його діагностики. Конкурентна заявка на патент від компанії CDC була відкликана у 1990 році після сплати Хіроном 1,9 млн долл. США компанії CDC та 337 500 млн долл. США — Бредлі. У 1994 році Бредлі подав позов проти Хірона з наміром анулювати дію патенту, включити себе до списку спів-винахідників та отримати компенсацію збитків і право на безвідсотковий прибуток. У 1998 році він відкликав позов, програвши перед цим апеляційний суд.

Гепатит С подібно гепатиту В, має повсюдне поширення. У світі нараховується біля 500 мільйонів носіїв вірусу гепатиту С. В США, в 1997 р., зареєстровано біля 5 мільйонів людей, інфікованих ВГ С. Однак поширеність цієї інфекції в різних географічних районах нерівномірна. Найбільш високий процент інфікування спостерігається в Єгипті і Екваторіальній Африці (20% і 30% відповідно). Сама низька інфікованість населення відмічається в країнах Північної і Західної Європи і Австралії (0,2-1,4%). Офіційна статистика захворюваності вірусного гепатиту С в Україні відсутня.

Етіологія

Збудник вірусного гепатиту С (ВГ С) був ідентифікований в 1989 році і спочатку отримав назву «ні А, ні В», оскільки у пацієнтів з клінічними виявами гепатиту не виявлялися маркери гепатиту А і В. В теперішній час даний вірус має міжнародну назву вірус гепатиту С HCV.

HCV - це **РНК** вмісний вірус, що відноситься до сімейства **Phlaviviridae**, рід **Pestivirus**. Він має сферичну форму з діаметром 55-65 нм. Вірусний генوم – поліпротеїн, довжиною приблизно в три тисячі амінокислот, які в процесі перетворення утворюють відомі структурні вірусні протеїни.

Виділені 10 генотипів ВГ С і більше 45 підтипів. Найчастіше виявляються генотипи: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a. За даними епідеміологічних досліджень, в країнах Європи, в тому числі і на Україні, домінує генотип 1b.

Природний резервуар вірусу невідомий. Потрібно особливо зазначити, що 90% людей з маркерами HCV можуть служити джерелом інфекції. HCV у інфікованих виявляється в асцитній рідині в 100%, слині в 50%, спермі у

25%, в сечі в 8%.

ВГ С передається парентеральним шляхом при переливанні донорської крові і її препаратів, через недостатньо оброблений медичний інструмент і обладнання (стоматологічне, операційне, для татуїровок, при гемодіалізі). Крім того, існує сексуальний, внутрисімейний і вертикальний (від матері до плоду) шлях зараження. Доведено, що постгемотрансфузійний вірусний гепатит в більшості випадків викликається HCV.

Фактори ризику інфікування ВГ С при переливанні крові становлять 55%, серед наркоманів 20%, при гемодіалізі 12%, при безладних статевих контактах 7%, для медичних працівників 6%.

Гострий посттрансфузійний гепатит, викликаний вірусом, призводить до розвитку хронічного гепатиту приблизно у 80% випадків, в 60% закінчується розвитком цирозу, а в 20% раком печінки.

У деяких хворих одночасно можуть визначатися маркери, що свідчать про їх інфікування двома вірусами. Більш того зустрічаються окремі пацієнти, у яких визначаються мікст-гепатити трьох типів вірусів. Найчастіше спостерігається поєднання інфекції вірусу гепатиту G, B типу C. Зустрічається подвійне інфікування ВГ G і ВГ C. Частіше за все інфікування HGV відбувається у пацієнтів з ВГ C, особливо з генотипом 3a.

Патогенез.

ВГ С викликає в тканині печінки характерний для вірусної інфекції запальний процес, що набуває згодом системного характеру.

При ВГ C гістологічні зміни в тканині печінки виражені менше, ніж при гепатиті B. Вони характеризуються, переважно, дистрофією і осередковою мікроезикалярною жировою дистрофією гепатоцитів. Відмінною особливістю є наявність ацидофільних некротичних поодиноких гепатоцитів в центральних ділянках печінки.

Діагностика.

Головним при діагностиці є визначення антитіл. Діагностичні аналізи на HCV включають: аналіз на антитіла HCV, ELISA, Вестерн-блот та кількісний

аналіз РНК HCV. Полімеразна ланцюгова реакція може виявити РНК HCV протягом 1-2 тижнів після інфікування, тоді як значно більше часу може піти на формування та прояв антитіл.

Хронічний гепатит С — це інфікування вірусом гепатиту С, що продовжується більше шести місяців, залежно від наявності його РНК. Через те, що хронічна інфекція зазвичай не проявляється симптомами протягом десятиріч, медики зазвичай виявляють її в ході аналізу функції печінки чи під час стандартної перевірки крові осіб групи високого ризику. Аналізи не розрізняють гостру та хронічну інфекції.

Аналізи крові.

Аналіз на гепатит С звичайно починають з аналізу крові для виявлення наявності антитіл до HCV, застосовуючи імуноферментний аналіз. Якщо результат буде позитивним, то проводиться повторний аналіз для підтвердження результатів імуноаналізу та визначення ступеню важкості. Аналіз на рекомбінантний імуноблот підтверджує імуноаналіз, а полімеразна ланцюжкова реакція РНК HCV визначає ступінь важкості. У разі, якщо РНК не виявлено, а імуноблот — позитивний, це означає, що особа вже мала інфекцію, але позбулась її завдяки лікуванню чи без усякого втручання; якщо ж імуноблот негативний — імуноаналіз не вірний. Для того, щоб отримати позитивний імуноаналіз, треба досліджувати інфекцію від шести до восьми тижнів.

Ферменти печінки дуже мінливі під час початкової стадії інфікування; у середньому їхня кількість починає зростати на сьомому тижні інфікування. За ферментами печінки досить важко визначити ступінь важкості хвороби.

Біопсія

Біопсія печінки може визначити ступінь пошкодження печінки, але процедура ця ризикована. Біопсія виявляє такі типові зміни, як лімфоцити у тканині печінки, лімфоїдні фолікули у порталній тріаді та зміни у жовчних протоках. Існує велика кількість аналізів крові, що визначають ступінь пошкодження та знижують потребу у біопсії.

Із всіх видів гепатитів, тільки гепатит А дає стійкий імунітет, так що є імовірність перехворіти декількома видами гепатитів (А+В, В+Д, а також А+В+Д, а потім С).

Профілактика.

Активні профілактичні міроприємства, які направлені на попередження інфекції ВГ С, на даний час не розроблені. Велика мутаційна здатність вірусу створює труднощі із створенням активної вакцини.

Лікування

Особам із підтвердженими аномаліями печінки, спричиненими інфекцією HCV, слід розпочати лікування. Сучасне лікування складається із поєднання пегільованого інтерферону та антивірусного препарату рибавіріну протягом 24-48 тижнів, залежно від типу HCV. Покращення спостерігається у 50-60% пацієнтів. Поєднання боцепревиру чи телапревиру із рибавірином та пегільованим інтерфероном (так звана трійна терапія) збільшує % видужання у хворих з генотипом 1 вірусу С. Побічні ефекти лікування є частими: половина хворих мають симптоми, схожі на грип, а у третини виникають емоційні проблеми. Лікування протягом перших шести місяців ефективніше, ніж тоді, коли гепатит С перейшов у хронічну форму. У разі, коли хворий набуває нової інфекції і вона не проходить протягом 8-12 тижнів, рекомендується приймати пегільований інтерферон протягом 24 тижнів. Хворим на таласемію (хвороба крові), рибавірін, вочевидь, допомагає, але збільшує потребу у переливаннях. Прихильники заявляють про користь у лікуванні гепатиту С наступних засобів альтернативної терапії: розторопша, женьшень та колоїдне срібло. Однак, жоден з цих засобів не показав покращення у лікуванні гепатиту С, так само, як і їхній вплив на вірус не доведено.

Вірусний гепатит D.

Етіологія.

Вірус гепатиту D (HDV) був відкритий М. Rizzetto і співавторами в 1977 році. HDV являє собою дефектний **РНК-вірус** розміром 35-37 нм, що локалізується в ядрах гепатоцитів і використовує як оболонку HBsAg вірусу гепатиту В, тобто HBV. Віріон HDV має сферичну форму, містить РНК і зовнішню мембрану, сформовану HBsAg зовнішньої оболонки HBV. Репродукція вірусу можлива тільки при наявності HBsAg. Таким чином, HDV є сателітом ВГ В і ці два віруси мають загальний маркер HbsAg.

РНК ВГ D кодує фосфопротеїн, що є антигеном. Виділено 3 генотипи збудника. Генотип 1 є переважаючим і найчастіше виявляється в Європейських країнах і Північній Америці. Серед «здорових» носіїв HDV виявляється досить часто. Біля 5% носіїв гепатиту В інфіковані ВГ D.

Зараження іде аналогічно інфікуванню ВГ В, однак, перинатальна передача вірусу відбувається значно рідше, в порівнянні з такою при HBV.

Патогенез.

Описані 3 форми співіснування ВГ D і ВГ В: коінфекція, суперінфекція і змішана хронічна інфекція.

Коінфекція - це гострі HBV і HDV-інфекції, які призводять до розвитку помірної форми хвороби, однак іноді коінфекція зумовлює розвиток фульмінантного гепатиту з летальним кінцем.

Суперінфекція - це **хронічне** носійство ВГ В і **гостра** D-інфекція. При суперінфікуванні HDV реплікація ВГ В припиняється. Активність, що продовжується і прогресування гепатиту пов'язана з цитопатогенним ефектом даного вірусу. У таких хворих гістологічно часто виявляються некрози з високою мірою активності запального процесу в тканині печінки. Змішана хронічна інфекція - це хронічний ВГ В і ВГ D.

Діагностика.

Можлива по антигенах та атитілах за допомогою ІФА.

Вірус гепатиту Е.

Етіологія.

ВГ Е ідентифікований в 1983 році. Розповсюджується фекально-оральним шляхом, при цьому шлях передачі його передусім водний. На відміну від ВГ А, гепатит Е надто рідко передається контактним-побутовим шляхом. Це пояснюється значно більш низькою інфікованістю вірусу гепатиту Е і більш високою інфікуючою дозою. Захворювання ВГ Е характеризується сезонністю, частіше відмічається в сезон дощів і паводків, в основному в південних регіонах. Захворювання ВГ Е як правило закінчується выздоровленням.

ВГ Е - має розміри 32 - 34 нм , містить плюс нитку **РНК** (мал. 3).

Останнім часом було клоновано декілька ізолятів з встановленням повної послідовності.

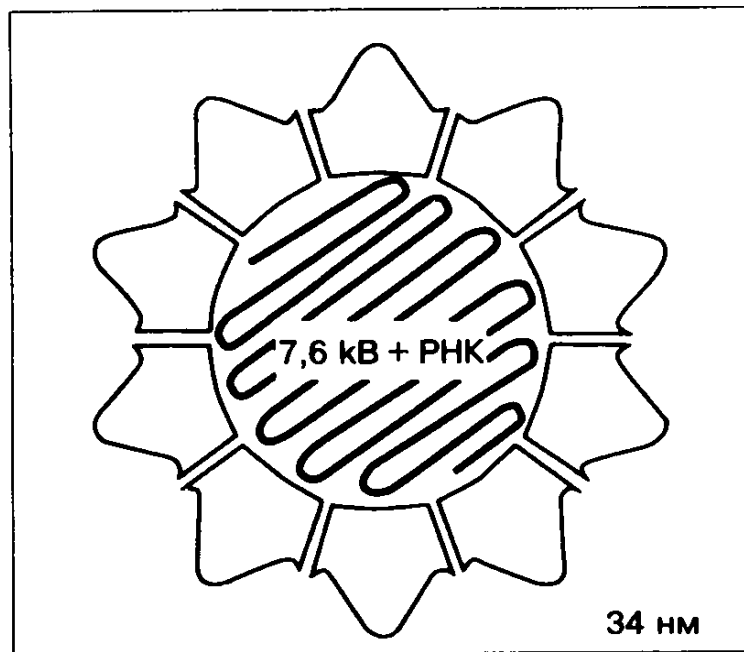


Рис. 3 Вірус гепатиту Е (схема)

Вірус викликає антропонозні вірусні гепатити. Зустрічається у всьому світі, зареєстровано декілька епідемій і спорадичних випадків. Незважаючи на те, що діагностика розроблена порівняно недавно відомо, що від 10 до 50% всіх

вірусних гепатитів викликається саме HEV.

Хворіють частіше у віці 30- 40 років, інфікуються частіше чоловіки, ніж жінки, летальність невисока. Можливі випадки реінфекції. Довічний імунітет відсутній.

Патогенез.

Інкубаційний період від 22 до 60 днів. Інфекція протікає гостро у всіх тих же клінічних формах, що і гепатит А, але при гепатиті Е частіше спостерігаються злякисні форми, дуже висока смертність у вагітних жінок хворих гепатитом Е.

Профілактика.

Даних про можливість імунопрофілактики немає. Однак схоже, що гамма-глобулін малоефективний навіть тоді, коли він отриманий від осіб, які проживають в країнах з повторними епідеміями ВГ Е, і у яких приблизно є специфічні антитіла.

Заходи профілактики - загальні гігієнічні рекомендації.

Діагностика

Застосовується імуноелектронна мікроскопія, можна визначити в сироватці антигени за допомогою імуноферментного аналізу. На практиці HEV визначають методом виключення.

Вірусний гепатит F

Вірус гепатиту F (HFV) виявлений порівняно недавно - в 1994 році. Встановлено, що вірусний гепатит F передається парентеральним і контактнопобутовим шляхом і спричиняє запалення тканини печінки. Найбільш частим є посттрансфузійний шлях передачі. Передбачається, що HFV може спричинити хронічне захворювання.

HFV має істотно менші розміри, в порівнянні, наприклад, з HCV гепатиту С і стійкий до впливу жиророзчинників. Розглядати гепатит F, як окрему нозологічну форму, дозволила його антигенна самостійність.

До цього часу накопичено незначні дані про частоту хронізації HFV-інфекції, її епідеміологію, особливості клінічної течії, а також методи лікування

і профілактики.

Патогенез .

Висока летальність, виживає кожен п'ятий пацієнт. Необхідна трансплантація печінки.

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ G

Вірус гепатиту G (HGV) виділений відносно недавно і є останнім з виділених «класичних гепатотропних» вірусів. HGV є позитивним **РНК**-ниткоподібним вірусом (9500 нуклеотидів), який тісно пов'язаний з HCV, має схожу структурну організацію, однак відрізняється від нього. Передбачається, що незабаром будуть виявлені генотипи, підтипи і мутації HGV.

Відмінною рисою гепатиту, викликаного HGV, є формування в печінці синцитіальних гігантоклітинних структур, характерних для тканин, уражених **параміксовірусами**.

При дослідженні біопроб печінки у хворих з гепатитом G виявляють вірусні частки діаметром 150-250 нм, схожі на віріони параміксовірусів і тісно пов'язані з клітинними мембранами.

Нагромаджено ще мало відомостей про епідеміологію і природу інфекції ВГ G. Однак дані, що є, свідчать про те, що HGV поширений у всьому світі. Він може викликати гострий швидкоплинний гепатит (як і ВГ С) і хронічні захворювання печінки, в тому числі хронічний гепатит, цироз печінки, рак печінки. HGV викликає хронічний гепатит, ні- В, ні-С і ні-Д.

Парентеральний механізм передачі HGV є, очевидно, основним. Найчастіше зараження HGV відбувається після переливання крові або пересадки органів.

HGV-РНК виявляється у 1-2% добровільних донорів крові. Найчастіше HGV-РНК виявляється у людей, парентерально контактуючих з кров'ю або її компонентами: приблизно у 30% наркоманів, що приймають наркотики внутрішньо, у 20% хворих при переливанні крові по різних причинах, у 20%

хворих гемофілією. У США і розвинених країнах Європи HGV-RНК виявляють у хворих ВГ В приблизно у 10% випадків, при ВГ С в 20% , хронічним аутоімунним і алкогольним гепатитом в 10%.

Клінічні вияви ВГ G такі ж, як і при інших посттранфузійних гепатитах. Викликана цим вірусом гепатопатія може закінчуватися видужанням і відновленням функції печінки або перейти в хронічну форму захворювання з періодичними загостреннями.

Єдиним методом виявлення ВГ G є ланцюгова полімеразна реакція. Сироваткових маркерів діагностики або перенесеної в минулому інфекції поки що не існує.

На даний час, поки ще не розроблені методи лікування і заходи профілактики ВГ G. Однак, враховуючи молекулярну, епідеміологічну і клінічну схожість між інфекціями ВГ В і ВГ G, можна передбачити позитивну дію альфа інтерферону. Розробляються вакцинні препарати для лікування і профілактики ВГ G.

У зв'язку з поліетіологічною природою ВГ людини обговорюється роль так званого агента GB, причетного до посттрансфузійного гепатиту. Агент GB охарактеризований як вірус, по деяких властивостях нагадуючий вірус гепатиту А, але абсолютно незалежний від нього і інших відомих збудників гепатиту в антигенному відношенні.

Вивчення агента GB продовжується.

Ускладнення вірусних гепатитів

Крім гострої печінкової енцефалопатії (ГПЕ) при фульмінантних формах ВГ може розвиватися і інше грізне ускладнення - гостра ниркоподібна недостатність (ГПН), в основі якої лежить мікротромбування ниркоподібних капілярів в фазі гіперкоагуляції дисемінованого внутрішньо-судинного згортання (ДВС).

Таким чином, при особливо важкій течії ВГ внаслідок різкого порушення функцій печінки може розвиватися комплекс патологічних реакцій і станів . Ці

ускладнення властиві головним чином ВГ В і ВГ D, а також ВГ Е у вагітних. Дуже рідко ускладнення виникають при ВГ А і ВГ С. Не виключено, що вони зустрічаються також при "ні А ні Е гепатитах".

ДВС в фазі гіпокоагуляції може бути причиною виникнення масивних кровотеч - шлункових, маточних і інш. Більш того ерозії, що виникли на фоні ВГ і навіть виразки слизової шлунка нерідко стають в подальшому анатомічним субстратом для виникнення кровотеч.

Особливе значення має гострий ВГ під час вагітності. На його фоні можуть відбуватися мимовільні викидні. У дитини, що народилася від матері, що перенесла ВГ В, незалежно від терміну вагітності велика імовірність формування хронічного гепатиту. При ВГ Е у вагітних часто виникають фульмінантні форми.

Порушення кровообігу в гепатобіліарній системі на фоні ВГ може бути однією з причин формування реактивного панкреатиту (що посилює диспептичний, больовий, інтоксикаційний синдроми) і є однією з причин розвитку хронічної патології підшлункової залози.

Хронічний гепатит (ХГ) після гострого ВГ В розвивається у 15-20% хворих. Цьому сприяють алкоголізм, порушення процесів травлення, некоректне лікування, генетичні чинники і інш. Прогностично несприятливим є тривала (більше за 1,5-3 міс) HBs-антигенемія і тривале (більше за 1,5-2 міс) персистування HBeAg.

Діагностика вірусних гепатитів.

Визначення сироваткових маркерів вірусів.

Діагностика ВГ є системним процесом, заснованим на використанні традиційних методів, що характеризують стан патологічного процесу в динаміці. Вона включає клінічний огляд хворого, засобів функціонального і морфологічного дослідження печінки, етіологічної (наприклад, вірусологічної) діагностики і визначення клініко-лабораторних, біохімічних, імуноферментних,

імунологічних і інших параметрів. Жоден зі складових компонентів діагностичного процесу не повинний бути упущений, оскільки інформація, що втрачається при цьому, непоправима і діагноз недосконалий.

Виявлення різноманітних антигенів дозволило розробити чутливі серологічні тести, які чітко розмежовують гепатити. На сучасному етапі, завдяки можливості визначенню маркерів, всебічне та глибоке вивчення клінічної картини, ускладнень та наслідків ВГ, є важливою та актуальною теоретичною та практичною задачею.

Для вивчення сироваток крові на інфікування вірусом гепатиту застосовують імуноферментні тест-системи. Ними визначають маркери інфікування ВГ.

HBsAg – поверхневий антиген гепатиту В з'являється у сироватці крові в кінцевій стадії перед жовтяничного періоду гострого вірусного гепатиту В (в середньому через 4 тижні після зараження) і зникає у більшості хворих на протязі 3-6 тижнів від початку гострої інфекції. HBsAg виявляється імуноферментним методом у 90% захворюваних.

HbsAg IgM – поверхневий антиген В класу IgM характерний для гострого періоду вірусного гепатиту В.

Анти-HBs антитіла до поверхневого антигену В з'являються у кінці гострого вірусного гепатиту або після 3-6 місяців. У людей, які перехворіли, ці антитіла зберігаються біля 10 років. Анти-HBs розглядають як ознаку імунітету. При наявності анти-HBs вакцинація проти ВГ В недоцільна.

HbcAg – ядерний антиген гепатиту В, в момент інфекції знаходиться в печінці. Цей антиген звичайними методами в сироватці крові не реєструється.

Анти-HBc – антитіла до ядерного антигену з'являються першими серед антитіл, які зв'язані із збудником гепатиту В. Високі титри характерні для гострого вірусного гепатиту .

Анти-HBc IgM – антитіла до ядерного антигену класу IgM – характерні для гострого вірусного гепатиту.

Hbe Ag – антиген Е гепатиту В, виявляється у сироватці хворих гострим

вірусним гепатитом і хронічним активним гепатитом вірусної етіології. HBe Ag свідчить про реплікацію (розмноження) вірусів і є обов'язковим тестом для оцінки інфікованості. При мутації пре-корової зони HBV у хворих з реплікацією віруса HBe Ag може бути відсутній, що в свою чергу може бути причиною фульмінантних форм гострого вірусного гепатиту і важких форм хронічного гепатиту.

Анти-HBe-антитіла до антигену E гепатиту B свідчить про виведення віруса гепатиту B з організму.

HBV-DNA – ДНК віруса B зосереджена у ядерному відділі віруса. Наявність HBV-DNA у сироватці крові свідчить про реплікацію віруса і є надійним показником інфекційного процесу. Кров пацієнта, в якій виявлена HBV-DNA високо інфікована.

DNA-р – ДНК-полімераза вказує на активний інфекційний вірусний процес-реплікацію віруса.

Анти-HCV-антитіла до вірусного гепатиту C – з'являються через 4-6 місяців після початку гострого вірусного гепатиту C. Анти-HCV використовують для ретроспективної діагностики гострого вірусного гепатиту (ГВГ), а також для етіологічної діагностики хронічних вірусних захворювань печінки.

HCV-RNA – РНК віруса гепатиту C визначається за допомогою ланцюгової полімеразної реакції. HCV-RNA свідчить про реплікацію HCV.

Анти-HDV-IgM – антитіла до вірусного гепатиту D класу свідчить про гостру стадію дельта-інфекції.

Гострий вірусний гепатит A діагностується на основі виявлення в сироватці крові анти-HAV IgM.

Гострий вірусний гепатит B діагностується при наявності у сироватці крові HBs Ag і високих титрів анти-HBc або наявності анти-HBc IgM. У хворих хронічними захворюваннями печінки виявлено три види “взаємовідношень” з вірусом гепатиту B:

- виявлення у сироватці крові анти-HBs і анти-HBc в дуже малих

титрах характерно для залишкових явищ перенесеної вірусної інфекції гепатиту В та імунітету, який розвивається. Це говорить про сліди перенесеної інфекції;

- наявність в сироватці крові HBs Ag і анти-HBc, а також анти-HBe – характерно для персистенції вірусу гепатиту В. Спостерігається у вірусоносіїв;
- виявлення у сироватці крові HBe Ag, анти-HBc IgM, HBV-DNA і HBs Ag характерно для реплікації (розмноження) вірусу гепатиту В і спостерігається при ГВГ.

Відсутність у сироватці крові маркерів вірусного гепатиту не заперечує можливості вірусної етіології захворювання. Тому в клінічній практиці необхідно прагнути до їхнього пошуку як можна в більшому числі середовищ організму хворого, не обмежуючи дослідженням сироватки або біоптату тканини печінки. Відзначимо, що в результатах визначення HBsAg значення мають не тільки досліджувані середовища, але і використовувані методи. Саме тому найбільш прийнятними є методи радіоімунного та імуноферментного аналізів (ІФА). Найбільш сучасними і чуттєвими є методи ІФА 2-го і 3-го покоління, методика рекомбінантного імуноблоту, ланцюгово-полімеразної реакції (ЛПР) і "розгалуженої" ДНК. Причому маркери вірусів гепатиту можуть бути досліджені як у сироватці крові, так і в інших середовищах (наприклад, слині, спермі) і тканинах (тканина печінки, клітини крові, кісткового мозку) організму.

Діагностика вірусного гепатиту припускає виявлення біологічної фази розвитку вірусу: фази реплікації й інтеграції.

Діагностика вірусного гепатиту В.

Вірус гепатиту В володіє трьома антигенними детермінантами з зовнішньою оболонкою вірусу зв'язаний поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg), з внутрішньою оболонкою вірусу - серцевинний, внутрішній антиген нуклеокапсида HBsAg та HBeAg, що є його субодиницею. У середині оболонок знаходяться геном варіонів вірусного гепатиту В: маленька

двоспіральная молекула ДНК із невеликим односпіральним регіоном і ферменти - ДНК-полімераза і протеїнкіназа. HBsAg не є присутнім у плазмі у

Табл. 4.

Специфічні серологічні критерії диференціальної діагностики вірусного гепатиту

Вірусний гепатит В	
Гострий вірусний гепатит В	HbsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, ДНК вірусу гепатиту В
Набутий імунітет (пост-інфекція)	Анти-HBs, анти-HBe в невисоких титрах, анти- HBc IgG
Хронічний вірусний гепатит В:	
а) фаза реплікації	HBe Ag, анти-HBc IgM, ДНК вірусу гепатиту В, HBsAg.
б) фаза інтеграції	HbsAg, анти-HBc IgG, анти-HBe в невисоких титрах.
Вірусний гепатит С	
Гострий вірусний гепатит С Виздоровлення	РНК вірусу гепатиту С, анти-HCV IgM. Анти-HCV IgG
Хронічний вірусний гепатит С:	
а) латентна фаза	Підвищення рівня АлАТ не більше як в 2-3 рази,
б) фаза ре активації	Анти-HCV IgG, РНК вірусу гепатиту С. Значне підвищення рівня АлАТ, анти-HCV IgM, РНК вірусу гепатиту С в значній кількості.

Гострий вірусний гепатит D	HDV Ag, РНК вірусу гепатиту D, анти-HDV IgM,
Видужання	HbsAg, анти-HBe та інші. Анти-HDV IgG.
Хронічний вірусний гепатит D	Анти-HDV IgG, при загостренні – анти-HDV IgM
	Та РНК вірусу гепатиту D.
Вірусний гепатит G	РНК вірусу гепатиту G.

вільному вигляді, але може розташовуватися в ядрах інфікованих гепатоцитів. HBsAg і HBeAg можуть виявлятися в сироватці крові. Кожний з перерахованих антигенів викликає гуморальну імунну відповідь (утворення відповідно антитіл анти-HBs, анти-HBc та анти-HBe). (Табл. 5)

Антигенними маркерами гепатиту В в сироватці крові служать HBs Ag, HBe Ag, анти-HBe, анти-HBc у тканині печінки – HBc Ag.

Для стадії реплікації HBV характерне виявлення у сироватці крові HB Ag та/або анти-HBc, IgM, HBV-ДНК, ДНК-полімераза, HBs Ag.

Для стадії інтеграції – HBs Ag, анти-HBc IgG, анти-HBe.

Про припинення реплікації вірусу свідчить сероконверсія HBe Ag в анти-HBe.

Вірусний Г В, як і хронічне носієвство HBs Ag, зв'язані з відносною толерантністю до вірусу гепатиту В. Відсутність клітинного імунітету до HBs Ag показано за допомогою реакції гальмування міграції лейкоцитів і стимуляції лімфоцитів. Тому, незважаючи на високі титри HBc Ab, у хворих ГВ у крові виявляються високі титри HBs Ag і часток Дейна при недостатці або відсутності HBs Ab, високі титри HBe Ag і активність ДНК-полімерази - показники активної реплікації вірусу.

Активація реплікації вірусу підтверджується результатами молекулярної гібридизації: при HBeAg-позитивному ВГ у печінці знаходять велику кількість вільної (не інтегрованої з геномом гепатоцита) вірусної ДНК. Активація

реплікації вірусу гепатиту В при ВГ пояснює нерідку локалізацію HBsAg на поверхні гепатоцитів. Імовірно, експресія NLA на мембранах гепатоцитів визначає ступінь чужерідності антигенів вірусу гепатиту В, оскільки вони розпізнаються Т-лімфоцитами в комплексі з мембранними HLA - "подвійне розпізнавання".

Зміни субпопуляцій Т-лімфоцитів при активній реплікації вірусу характеризуються зниженням співвідношення Т-хелпери/Т-супресори при незміненому змісті супресорів. Це співвідношення при ХПГ нижче, ніж у хворих HBs-позитивному ХАГ, що пояснює низьку виразність або повну відсутність аутоімунних процесів при ХПГ. Імунна відповідь на антигени вірусу при ХПГ обумовлений генетично і зв'язаний з антигеном гістосумісності BW15, що виявляють у хворих ХПГ і при безсимптомному носійстві HBsAg.

Для визначення фази реплікації вірусу використовуються діагностичні тести, що враховують наявність HBeAg і рівень сироваткових трансаміназ (при обов'язковій присутності HBV і ДНК полімерази). При цьому виділяють 3 варіанти ХВГ В в стадії реплікації вірусу:

1. HBeAg – позитивний.

2. HBeAg - негативний з підвищеним рівнем сироваткових трансаміназ.

3. HBeAg - негативний з нормальним рівнем сироваткових трансаміназ.

Про перехід реплікативної фази в інтегративну свідчить сероконверсія HBeAg у HBeAb, зникнення із сироватки крові HBV-ДНК, ДНК-полімерази та HBcAg із тканини печінки. Інтеграція геному HBV в геном гепатоцита й інші клітки макоорганізму супроводжується настанням клінічної і гістологічної ремісії ХВГ У, аж до формування хронічного безсимптомного носійства HBsAg.

Трансформація реплікативної фази розвитку вірусу в інтегративну відбувається поступово через перехідний період, у який зазначені фази існують одночасно. При цьому можуть виявлятися невідповідності профілів

сироваткових маркерів різних фаз розвитку вірусу та активності патологічного процесу в печінці: у НВеAg-позитивних хворих морфологічні зміни в тканині печінки відповідають ХПГ, а в НВеAg-негативних - ХАГ.

Про реактивацію HBV-інфекції свідчить наростання активності запального процесу (підвищення сироваткових трансаміназ, погіршення інших біохімічних показників функції печінки), і трансформація "здорового" носійства HBs Ag у ХПГ або ХАГ, ХПГ - у ХАГ, ХАГ- у ЦП.

Морфологічними маркерами HBV в тканині печінки може служити НВеAg, що визначається в ядрах гепатоцитів у вигляді еозинофільних включень ("піскові ядра") та цитоплазмі печінкових клітин, а також HBsAg, що виявляється в плазмі гепатоцитів ("матово-склоподібні гепатоцити").

Табл. 5.

Серологічні геноми та маркери ВГ В

Форма ВГ В	Маркери ВГВ	
ХВГВ	HBs Ag, HBV-ДНК, HBe Ag	анти-HBs IgG/IgM
ХВГВ HBs Ag-негативний	HBV-ДНК	анти-HBs IgG/IgM
ХВГ В мутантний HBV	HBV-ДНК, анти-Hbe	анти-HBs IgG/IgM HBs Ag, анти-HBs
Вакцинований HBs Ag носій	Анти-HBs	-

Фаза реплікації вірусу - коли вірусна ДНК-полімераза реплікує ДНК вірусу гепатиту. Усі вірусні субкомпоненти копіюються у великій кількості і відбувається відтворення вірусу.

Фаза інтеграції (властива вірусу гепатиту В - HBV), при якій генний апарат вірусу поєднується з генним апаратом гепатоцита: визначений фрагмент вірусу, що несе специфічний ген, інтегрує в ДНК гепатоцита з наступним утворенням специфічного антигену (переважно HBs Ag).

Виявлення в сироватці крові HBs Ag, анти-HBe й у малих титрах анти-HBc характерно для персистенції HBV.

Діагностика вірусного гепатиту С.

Діагноз гепатиту С ґрунтується на виявленні маркерів HCV, а також на комплексі анамнестичних, клініко-біохімічних і гістологічних даних. Істотне значення має виключення маркерів гепатиту В та інших етіологічних факторів. З огляду на те, що часто має місце безсимптомне або малосимптомне протікання ВГ С, то основним методом діагностики є виявлення маркерів гепатиту С.

Сироватковими маркерами вірусу гепатиту С можуть служити рибонуклеїнова кислота вірусу гепатиту С (HCV-РНК) і антитіла - анти-HCV (класу IgG/IgM) до білків - HCV Ab (табл. 6).

Для визначення антитіл можливо використати методи імуноферментної діагностики, наприклад, за допомогою тест-систем ELISA-2 і ELISA-3 нових поколінь. Для виявлення HCV-РНК - методику полімеразної ланцюгової реакції.

Анти-HCV починають виявлятися у фазі видужання гострого гепатиту С і перестають визначатися через 1-4 роки, якщо процес не здобуває хронічної фази. Персистенція вірусної інфекції через 4 роки після гострого ВГ С свідчить про хронічну інфекцію HCV. Відсутність анти-HCV в сироватці крові не виключає інфекцію HCV, оскільки в таких пацієнтів може визначатися HCV-РНК.

Як і при інших ВГ, визначають рівні сироваткових трансаміназ та інші біохімічні показники, що відображають функцію печінки, а також проводять весь комплекс інструментальних досліджень.

Гістологічне дослідження проводять з метою оцінки активності запального процесу і визначення ступеня фіброзу печінкової тканини. Це дозволяє, насамперед, припустити прогноз захворювання.

Методи виявлення антигенів HCV в сироватці крові і тканинах організму хворого не знайшли широкого використання.

Через 1-2 тижні після зараження в крові хворого з'являється РНК вірусу гепатиту С, яку можливо виявити за допомогою **методу ПЛР**, а ще через 1 міс.

- антитіла до серцевинного антигену вірусу - анти-HCV IgM та IgG. Інформативною є оцінка співвідношення $IgG/IgM \leq 1$. Критеріями видужання є поряд зі сприятливою клінічною картиною і стійкою нормалізацією рівня АлАТ протягом 6-12 міс. відсутність HCV-РНК і анти-HCV IgM. Вважають, що анти-HCV IgG з'являються в крові не тільки при гострому вірусному гепатиті С, але і при загостренні хронічного. Необхідно враховувати, що і при успішному результаті протягом тривалого часу, іноді роками, у крові можуть зберігатися анти-HCV IgG, як свідчення перенесеного вірусного гепатиту С (пост-інфекція).

Табл. 6

Серологічні геноми та маркери хронічного ВГ С

Форма ВГ С	Маркери	
ХВГ С з анти-HCV	анти-HCV, HCV-РНК	
ХВГ С без анти-HCV	HCV-РНК	
хибно позитивний анти HCV	анти HCV	
ХВГ С на фоні ХВГ В	HBs Ag, анти-HCV	анти-HBc IgG/IgM, HBeAg, анти-HbeAg, HBV-ДНК, HCV-РНК

У таблиці 7 представлені маркери вірусу гепатиту С.

Табл. 7.

Маркери вірусу гепатиту С

Маркери вірусу гепатиту С	
Маркери вірусу гепатиту С (HCV)	Фаза реплікації (HCV)
серологічні	РНК HCV анти-HCV Ab IgM
тканеві	РНК HCV

Діагностика вірусного гепатиту D.

Протягом першого тижня хвороби в крові визначають **дельта-антиген (HDV Ag)**, що зберігається протягом **наступних 1-2 тиж.** У цей час **виявляють також РНК** вірусу гепатиту D. Потім швидко настає сероконверсія, з'являються **анти-HDV IgM**, що виявляються приблизно протягом 4 тижнів. При цілком розгорнутій картині захворювання й у період реконвалесценції визначають **анти-HDV IgG**. На відміну від коінфекції при суперінфекції **анти-HDV IgG** регулярно виявляють вже в гострий період захворювання.

При хронічному вірусному гепатиті D на протязі багатьох років у високих титрах зберігаються **анти-HDV IgM**, а при загостреннях з'являються **анти-HDV IgG**, наявність яких корелює з активністю HDV-інфекції й ушкодженням печінки.

Оскільки вірусний гепатит D сполучиться з вірусним гепатитом B, можливе знаходження одночасно і різних маркерів вірусного гепатиту B (HBsAg, анти-HBe та ін.).

Серологічними маркерами HDV є виявлені в сироватці крові **анти-HDV** та **анти-HDV IgM/IgG**. (Табл.. 8.)

Про інфікування HDV потрібно судити по припиненню реплікації HBV та появи маркерів HDV. Про припинення реплікації HBV - по маркерах: HBsAg, анти-HBe, анти-HBc IgG при відсутності HBV-ДНК. Про приєднання гострого гепатиту D - по появі в крові **анти-HDV**. Про наявність ХВГ D – по виявленню **анти-HDV IgG/IgM**. При цьому останні при хронічному процесі довгостроково визначаються у високій концентрації.

Табл. 8.

Серологічні геноми та маркери ВГ D

Форма ВГ D	Маркери	
коінфекція HBV+HDV	HBsAg, HBV-ДНК, HBeAg	Анти-HBc IgG/IgM, Анти-HDV IgG/IgM
суперінфекція HDV на HBV	HBsAg, HBV-ДНК, анти-HDV	Анти-HBc IgG/IgM, HBeAg, Анти-HBe, анти-HDV IgG/IgM
ХВГ В + ХВГ D	HBsAg, HBV-ДНК, анти-HDV IgM	Анти-HBc IgG/IgM, HBeAg, Анти-HBe, анти-HDV IgG/IgM

У таблиці 9 представлені маркери вірусу гепатиту D. Про припинення реплікації HDV свідчить виявлення в сироватці крові HBs Ag, анти-HBc IgG.

Табл. 9

Маркери вірусу гепатиту D

Маркери вірусу гепатиту D

Маркери вірусу гепатиту D (HDV)	Фаза реплікації (HDV)
Серологічні	РНК HDV HBs Ag анти-HDV Ab IgM
Тканинні	РНК HDV HBs Ag

Діагностика вірусного гепатиту G.

У літературі є дані про діагностичне значення виявлення РНК вірусу гепатиту G за допомогою ПЛР.

Контрольні запитання для самоконтролю.

1. В чому полягає механізм інфікування вірусними гепатитами ?
2. Назвіть відомі нозологічні форми гепатиту ?

3. Дайте характеристику морфологічних ознак вірусу гепатиту А. До якої родини відносять вірус гепатиту А ?
4. Чим представлений геном ВГ А? Механізм та шляхи передачі інфекційного гепатиту.
5. Які методи лабораторної діагностики використовують при інфекційному гепатиті?
6. Перерахуйте методи специфічної та загальної профілактики гепатитів.
7. Особливості постінфекційного імунітету при різних видах гепатитів.
8. Характеристика морфології та будови вірусу гепатиту В.
9. Механізм та шляхи передачі сироваткового гепатиту. Лабораторна діагностика.
10. Маркери вірусного гепатиту А , В, С. Д.
11. Характеристика морфології та будови вірусу гепатиту Д.
12. Механізм та шляхи передачі гепатиту С. Лабораторна діагностика.
13. Механізм та шляхи передачі гепатиту G. Лабораторна діагностика.
14. Механізм та шляхи передачі гепатиту F. Лабораторна діагностика.
15. Механізм та шляхи передачі гепатиту E. Лабораторна діагностика.
16. Основні профілактичні міроприємства при попередженні вірусних гепатитів.

Тестові завдання

Виберіть одну правильну або одну неправильну відповідь.

1. Які методи використовують для виявлення збудника гепатиту С ?
 1. Виділення збудника в культурі тканини
 2. Виявлення циркулюючих антитіл в сироватці крові
 3. Виявлення Аг збудника у сироватці
 4. Біопроба на чутливих тваринах
2. Результати якого тесту підтверджують епідемічну небезпеку хронічних

носіїв вірусу гепатиту В ?

1. На наявність поверхневих Аг в сироватці
 2. На наявність серцевинного Аг в сироватці
 3. На наявність Е-Аг в сироватці
 4. На наявність Ат до поверхневих антигенів
 5. На наявність Ат до Е-Аг
3. Вкажіть тривалість інкубаційного періоду гепатиту А.
1. Менше 15 днів
 2. 15-40 днів
 3. 40-60 днів
 4. 60-160 днів
 5. Більше 160 днів
4. До якої із вказаних родин належить вірус гепатиту С ?
1. Пікорнавіруси
 2. Герпесвіруси
 3. Гепаднавіруси
 4. Тогавіруси
 5. Ретровіруси
5. Про яку форму гострого вірусного гепатиту може свідчити виділення з крові хворого у гострому періоді поверхневого антигену ?
1. Вірусний гепатит А
 2. Вірусний гепатит В
 3. Вірусний гепатит ні А, ні В
 4. Вірусний гепатит Дельта
 5. Усі форми гострого вірусного гепатиту
6. Зазначте типову сезонність гострого вірусного гепатиту А :

1. Зимово –весняний період
 2. Літньо- осінній період
 3. Осінньо-зимовий період
 4. Протягом усього року
 5. Не має сезонності
7. Зазначте особливості епідемічного процесу при гепатиті В :
1. Переважно хворіють люди старшого віку і діти першого року життя
 2. Відсутність сезонних підйомів захворюваності
 3. Часте залучення в епідемічний процес осіб, що мають контакт із кров'ю або її препаратами
 4. Тривалі побутові контакти із хворими на хронічний гепатит В
8. Зазначте клініко-епідеміологічні особливості ВГ С :
1. Вкрай важкий плин у вагітних
 2. Водний характер епідемічних спалахів
 3. Можливість розвитку гострої печінкової недостатності
 4. Геморагічний синдром, із шлунково-кишковими кровотечами

Рекомендована література

1. Коротяєв А.И. Медицинская микробиология, Санкт-Петербург, Спецлит, 2000г.
2. Покровский В.И. Медицинская микробиология, Москва, ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 1999г.
3. Борисов Л.Б. Микробиология с основами иммунологии, М., Знание, 2000г.
4. Бюргер М,О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. Москва, медицина, 1982.

Додаткова література

1. Вайнагі В.М., Сіксаї Л.Т., Коваль Г.М. – Методичі рекомендації для

- студентів-субординаторів та лікарів-гастроентерологів. “Сучасні методи діагностики та лікування хронічних гепатитів”, УжНУ – Ужгород 2001.
2. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты. – “Лікування та діагностика”. № 1. – 1997. С. 33-37.
 3. Калинин Н.Е. Реферат “Вирусные гепатиты». – Псков. 2000.
 4. Коршунов П.П. Клинико-лабораторные и морфологические критерии диагностики различных форм вирусного гепатита С у лиц молодого возраста.- Автореферат дисертации на соискание научной степени канд. мед. Наук.. – С.Петербург, 1998 г.
 5. Львов Д.К. Вирусные гепатиты. – Весник Российской Академии медицинских наук. - № 6. 1996. С. 25-31.
 6. Лекция по микробиологии «Гепатиты» . – Файл из коллекции Medinfo.2001.
 7. Майер К. – П. Гепатит и последствия гепатита.: Практич.рук.: пер.с нем./ под редакцией А.А.Шептулина.-М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА. 1999.

Коваль Г.М., Когутич А.І., Карбованець О.І., Височанська В.В., Воробець В.В.

Гепатити. Методичні розробки для студентів 2-6 курсу медичного факультету УжНУ .

Дані методичні вказівки складено у відповідності до вимог типової міністерської програми викладання мікробіології, вірусології і імунології для студентів медичних факультетів вищих навчальних закладів 3-4 ступеню акредитації і призначені для покращення організації виконання самостійного вивчення даної теми.

