**1. Общая характеристика гепатита С**

Гепатит С (ГС) – вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи. Характеризуется наклонностью к хронизации процесса, обусловленной способностью возбудителя перманентно изменять свою антигенную структуру.

Историческая справка. Вопрос о существовании посттрансфузионного вирусного гепатита, не связанного с гепатитом В, возник в 70-е годы. В то время стал проводиться тщательный контроль препаратов крови на маркеры ГВ, и это привело к его резкому сокращению. В то же время врачи стали регистрировать значительное число случаев посттрансфузионного гепатита другой, неизвестной этиологии. Детальный анализ ряда случаев посттрансфузионного гепатита, при которых не удавалось обнаружить маркеры HBV, позволил установить клинические и эпидемиологические особенности болезни, на основании которых, в свою очередь, стало возможным постулировать существование другой нозологической формы посттрансфузионного гепатита, названного гепатитом ни А ни В.

До последнего времени диагностика парентерального гепатита ни А ни В была основана на исключении маркеров известных гепатитов, особенностях клинической картины и эпидемиологии. Значительный прогресс в изучении гепатита ни А ни В был достигнут в 1989 г., когда появилась коммерческая тест-система для выявления анти-НСV-антител к вирусу гепатита С - так стали называть вирус парентерального гепатита ни А ни В. Эта тест-система стала широко использоваться во многих лабораториях мира для анализа крови доноров, больных хроническим гепатитом, а также пациентов с циррозом и первичным раком печени.

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что ГС распространен в мире достаточно широко. При обследовании здорового населения наиболее часто анти-HCV выявлялись в Японии (1%) и странах Южной Европы: в Бельгии, Франции, Италии, Испании (0,9-1%). В Центральной и Северной Европе (Швейцария, Германия, Дания, Скандинавия, Англия) анти-HCV обнаруживается реже -у 0,23-0,48% здоровых лиц, приблизительно с такой же частотой, как в Канаде (0,39%) и США (0,6%). К неблагополучным по степени распространенности ГС регионам следует отнести страны Африки.

Частота выявления анти-HCV коррелирует с распространением на изучаемых территориях других парентеральных гепатитов, в частности ГВ. Наиболее широко HCV-инфекция распространена в странах Средней Азии: в Туркмении анти-HCV выявлены у 5,3%, в Таджикистане – у 3,9%, в Киргизии – у 9,2% здорового населения. Кроме того, достаточно широко ГС встречается в восточных регионах России: анти-HCV выявлены в Туве у 3%, а в Якутии – у 2,5% обследованных доноров. В Москве антитела к HCV обнаружены у 1,3%, в Сумах – у 3,1% здоровых лиц.

**2. Этиология**

HCV представляет собой мелкий вирус с однонитчатой линейной РНК. Вопрос о таксономической принадлежности его к тому или иному вирусному семейству в настоящее время нельзя считать окончательно решенным. Морфология вирусной частицы не изучена, так как до настоящего времени не получен препарат вируса.

Данные о размере и морфологии вириона гепатита С весьма неоднозначны, тем не менее определены некоторые физико-химические характеристики вируса. Так, диаметр HCV составляет 30-60 нм (по данным фильтрования через миллипоры).

Сегодня можно говорить лишь о части свойств HCV, по которым обычно классифицируют вирусы.

Опубликованы сведения о последовательности нескольких штаммов HCV, выделенных от различных вирусоносителей и экспериментально зараженных животных, и появилась возможность сравнить первичные структуры различных штаммов. Оказалось, что геном HCV значительно различается от штамма к штамму. По европейской классификации выделяют 1а, 1в, 1с, 2а, 2в, 2с, За, Зв, 4а, 5а, 6а варианты генома HCV. Возможно, генотип вируса определяет тяжесть заболевания и чувствительность к интерферонотерапии. Отличительной особенностью HCV является способность к длительной персистенции в организме, что обусловливает высокий уровень хронизации.

**3. Эпидемиология**

Источником возбудителя является человек, больной острым или хроническим ГС. Восприимчивость к данной инфекции различных людей неодинакова и в большой степени определяется инфицирующей дозой. Пути передачи разнообразны. ГС был выделен из группы поспрансфузионного гепатита ни А ни В, поэтому при данном заболевании следует ожидать те же пути и механизмы передачи, что и при других парентеральных гепатитах: с кровью и продуктами крови, инъекционный, половой, внутрисемейный. Группу риска представляют больные, имеющие гемотрансфузии в анамнезе, больные гемофилией, длительно получающие препараты крови (факторы VIII и IX), пациенты гемодиализных центров, медицинские работники, а также наркоманы, использующие парентеральный путь введения наркотиков, и лица, имеющие сексуальные контакты со многими партнерами. Инфицированность HCV наркоманов достигает 75-83%. Трансфузии крови и ее компонентов являются причиной развития 80-90% случаев посттранс-фузионного ГС, в 1% случаев заражение происходит при гемодиализе и трансплантации органов. Благодаря низкому уровню виремии непарентеральные механизмы передачи возбудителя (половой, бытовой) составляют 10%, профессиональный - 2-6%. Вертикальный путь передачи играет незначительную роль. В 40-50% спорадических случаев выявить путь заражения не удается.

**4. Патогенез**

Патогенез ГС изучен недостаточно, что обусловлено в первую очередь отсутствием в настоящее время выделенного вируса, а также сравнительно недавней идентификацией этого гепатита.

Развитие гепатита происходит после проникновения HCV в гепатоцит и начала его репликации. До последнего времени единственной возможностью изучения особенностей размножения HCV являлось заражение экспериментальных животных. Для изучения ранних событий, происходящих при инфицировании HCV, двум шимпанзе внутривенно вводили 0,5 мл неразведенной плазмы от больного острым вирусным гепатитом ни А ни В. Эксперимент показал, что репликация HCV начинается в первые дни после инфицирования. Появление обнаруживаемых количеств вирусной РНК зафиксировано на 3-4-й день после инфицирования, точное время пика репликации вируса неизвестно. Повышение активности АлАТ и АсАТ также наблюдали сравнительно рано - на 1-3-й неделе после заражения, причем как у экспериментально зараженных животных, так и при естественном течении инфекции у людей. Пик повышения активности ферментов совпадал по времени с максимальным синтезом РНК HCV.

В патогенезе поражения органов при ГС имеют значение прямое цитопатическое действие вируса и вызванные им иммунологические реакции, репликация вируса вне печени (например, в лейкоцитах). Репликация вируса в иммунокомпетентных клетках нарушает их функции.

Многие исследователи считают, что HCV-инфекция способна индуцировать аутоиммунные процессы в организме. В частности, предполагают, что развитие таких аутоиммунных заболеваний, как синдром Сьегрена, криоглобулинемия, красный плоский лишай, кожная порфи-рия, связаны с HCV-инфекцией. Возможно, что и в развитии ГС, особенно его хронических форм, определенная роль принадлежит аутоиммунным механизмам.

Особенностью HCV является способность ускользать из-под иммунного надзора вследствие перманентного изменения антигенной структуры и наличия в организме больного одновременно множества антигенных вариантов его. Данная особенность с успехом заменяет HCV-выживаемость путем интеграции с геномом гепатоцита, свойственную HBV и невозможную для HCV.

**5. Патологическая картина**

Патогаомоничных для HCV признаков поражения печени не описано. При развитии хронической инфекции, проведя гистологическое исследование биоптата печени, можно наблюдать весьма широкий спектр морфологических изменений. Преимущественно регистрируется хронический активный гепатит (ХАГ). На начальных этапах формирующегося хронического гепатита дистрофические и фиброзирующие процессы минимальны. Характерны лимфоидно-клеточная пролиферация портальных трактов, поражение желчных канальцев, эпителий которых также инфильтрируется лимфоцитами. По мере длительности течения хронического гепатита начинают преобладать процессы фиброгенеза.

**6. Клиническая картина**

При ГС инкубационный период ГС составляет в среднем 6-8 нед, однако в ряде случаев он может быть от 2 до 26 нед. Заболевание, как правило, начинается постепенно. У 20% больных преджелтушный период отсутствует, и первым проявлением болезни является желтуха.

Клинические симптомы острого ГС (ОГС) принципиально не отличаются от таковых при других парентеральных гепатитах. Основными симптомами преджелтушного периода являются слабость и снижение аппетита (вплоть до анорексии). Они отмечаются чаще других. Кроме того, часто больные жалуются на дискомфорт в эпигастралыгой области и правом подреберье. Реже появляются такие симптомы, как кожный зуд, боль в суставах, головная боль, головокружение, расстройства стула, повышение температуры тела.

Желтушный период при ОГС протекает значительно легче, чем при других парентеральных гепатитах. После появления желтухи самочувствие больных, как правило, не улучшается. Ведущими симптомами являются слабость, снижение аппетита и тяжесть в животе. Тошнота и кожный зуд встречаются у трети больных, головокружение и головная боль - у каждого 5-го, рвота - у каждого 10-го больного. Практически у всех больных увеличена печень, у 20% больных – селезенка.

Для ОГС характерны такие же изменения биохимических показателей, как при других парентеральных гепатитах. Особенностью является волнообразный характер гиперферментемии, выявляемый почти у половины больных в первые 60 дней от начала желтухи. Как правило, это не сопровождается ухудшением самочувствия. В большинстве случаев уровень билирубина нормализуется к 30-му дню после появления желтухи. Другие биохимические показатели (осадочные пробы, уровень общего белка и белковых фракций, протромбина, холестерина, щелочной фосфатазы) обычно остаются в пределах нормы. Часто регистрируется увеличение содержания гамма-глутамилтранспептидазы.

В периферической крови не отмечается каких-либо отклонений от нормы.

ОГС протекает преимущественно в среднетяжелой форме, примерно у 33% больных - легко. Однако описаны случаи фульминантного гепатита С с летальным исходом.

Для ОГС характерен высокий удельный вес безжелтушных форм (83%), протекающих без клинических проявлений. Однако, несмотря на кажущуюся легкость течения, прогноз при ОГС серьезный, поскольку исходом заболевания часто является развитие хронического гепатита: у 80% больных при безжелтушной форме и у 42% больных при желтушной форме. По мнению некоторых исследователей, хронический гепатит (ХГС) формируется у 100%, перенесших ОГС. Очень часто ХГС протекает бессимптомно, хотя, при морфологическом исследовании биоптатов печени больных ХГС, более чем в 2/3 случаев диагностируется ХАГ. Японскими исследователями показано, что в большинстве случаев по данным пункционной биопсии печени ХАГ обнаруживают даже у пациентов, длительно наблюдающихся как "здоровые носители", у которых определяется РНК HCV при нормальном уровне АлАТ в сыворотке крови. По данным литературы, ХГС в 20% случаев приводит к развитию цирроза печени.

Особенностью формирования ХГС является наличие у абсолютного большинства пациентов феномена мнимого выздоровления, который мрактеризуется нормализацией клинико-биохимических показателей вслед за острым периодом и последующим появлением гиперферментемии в различные сроки от начала болезни. Длительность такого мнимого выздоровления может быть различной - от нескольких недель до нескольких месяцев. При обследовании в этот период пациенты могут быть признаны как выздоровевшими. В связи с этим понятной необходимость длительного и регулярного наблюдения данной категории больных.

До настоящего времени считалась доказанной роль HBV в возникновении первичного рака печени (ПРП). Данные об обнаружении генома HCV в опухолевых клетках является убедительным свидетельством Того, что и HCV играет определенную роль в возникновении ПРП. Вероятность развития ПРП особенно высока при одновременном инфицировании HBV и HCV, однако и один HCV может быть причиной этого заболевания.

Важное место в клинической картине ХГС занимают внепеченочные проявления, которые наблюдаются более чем у 40% больных, нередко выступают на первый план и определяют прогноз болезни. Чаще всего наблюдается криоглобулинемия смешанного типа. Криоглобулины обнаруживают у 42-96% больных, у 10-42% имеются клинические проявления (слабость, артралгии, пурпура, полиневропатия, синдром Рейно, гипертония, поражение почек). Частым проявлением криоглобулинемии является мембранопролиферативный гломерулонефрит.

Показана роль HCV в развитии В-клеточных лимфом, идиопатической тромбоцитопении, поражении эндокринных и слюнных желез, органа зрения, кожи, мышц, суставов, нервной системы.

Диагноз и дифференциальный диагноз. ГС диагностируют на основании анализа эпидемиологических показателей (наличие гемо-трансфузий, парентеральных манипуляций амбулаторно и в стационаре и течение последних 6 мес), клинических данных (постепенное начало, слабая выраженность клинических симптомов в преджелтушном и желтушном периодах, увеличение печени), а также лабораторных показателей. Кроме типичных биохимических показателей (гипербилирубинемия, гиперферментемия и нередко ее волнообразный характер), важны результаты серологических методов, выявление антител к HCV с помощью специальных тест-систем.

Тест-система первого поколения была создана на основе одного белка (с-100-3) из неструктурной зоны.

В 1990 г. фирмой "Ortho" для выявления антител к HCV были разработаны диагностическая иммуноферментная тест-система второго поколения и иммуноблот для подтверждения результатов. В отличие от тест-системы первого поколения в состав данной тест-системы наряду с неструктурным белком входит и структурный - core белок HCV. Учитывая возможность неспецифических взаимодействий при выявлении анти-HCV иммуноферментным методом, был разработан подтверждающий тест-иммуноблот "RIBA-2", представляющий собой нитроцеллюлозные полоски с нанесенными отдельно 4 белками HCV. С 1993 г. коммерческие фирмы выпускают иммуноферментные тест-системы и иммуноблот третьего поколения. Использование тест-систем второго и третьего поколений значительно увеличило выявление анти-HCV среди лиц, инфицированных HCV.

Динамика появления анти-HCV в крови инфицированных вариабельна. Средний интервал от начала болезни до появления анти-HCV у больных составляет около 15 нед (4-32 нед), а от переливания крови до появления анти-HCV проходит около 22 нед (10-30 нед). Анти-HCV у больных ХГС выявляются пожизненно. Персистенция анти-HCV у перенесших ГС составляет в среднем 4 года.

Обнаружение анти-HCV в сыворотке крови человека представляет безусловную диагностическую ценность. Однако не всегда удается, используя эти методики, идентифицировать все сыворотки, содержащие HCV. Это объясняется тем, что анти-HCV могут появляться в крови инфицированных сравнительно поздно. Наиболее информативно выявление в крови самого вируса. Реальным на сегодняшний день является определение последовательности РНК HCV. Этот метод - высокоспецифичный диагностический тест, позволяющий верифицировать HCV. Установление РНК HCV представляет определенные трудности, связанные с тем, что концентрация HCV в крови очень незначительна. Поэтому при проведении этого исследования используют высокочувствительную ГЩР, которая позволяет in vitro многократно увеличить количество анализируемого материала (в данном случае РНК HCV). В некоторых случаях последовательность РНК HCV удается обнаружить в сыворотках, не содержащих анти-HCV, в частности, в сыворотках больных хроническим гепатитом ни А ни В. При этом для ОГС было показано, что время определения РНК HCV и пик АлАТ совпадают, а анти-HCV начинают определяться лишь через 20-60 дней после максимального повышения активности АлАТ и АсАТ. Большинство исследователей считают, что высокий уровень РНК HCV в крови как отражение интенсивной репликации вируса коррелирует с прогрессивным течением

Необходимо подчеркнуть, что антитела, обнаруживаемые с помощью описанных тест-систем, подтверждают лишь факт инфицирования, но не позволяют судить об активности инфекционного процесса, сроках инфицирования, прогнозе заболевания. Более того, не ясно, насколько заразна кровь, содержащая анти-HCV, поскольку антитела к вирусу ГС обнаруживают как в сыворотке крови больных острым и хроническим гепатитом С, так и у тех пациентов, кто переболел и выздоровел. Однако известно, что у выздоровевших при наличии анти-HCV в сыворотке крови не выявляются вирусспецифические РНК. Определение РНК HCV, к сожалению, в настоящее время еще не стало рутинной методикой и в практической деятельности приходится ориентироваться лишь на данные о наличии или отсутствии анти-HCV. В связи с этим принято считать, что эпидемиологическую опасность представляют все лица, в сыворотке крови которых тестируется анти-HCV (поэтому из донорской службы исключают кровь всех анти-НСV-позитивных доноров).

Дифференциальный диагноз ГС проводят с другими парентеральными гепатитами, прежде всего с ГВ. При постановке диагноза ГС учитывают свойственное ГС относительно легкое течение болезни с быстрой нормализацией биохимических показателей. Волнообразный характер гиперферментемии позволяет исключать возможность гепатита D, При этом необходимо учитывать отсутствие выраженной лихорадочной реакции и болевого синдрома, а также в значительно меньшей степени выраженный синдром интоксикации. Большое значение имеют данные лабораторных исследований: нормальный уровень тимоловой пробы, обнаружение анти-HCV в сыворотке крови.

**7. Лечение**

В остром периоде ГС, если заболевание протекает в легкой или среднетяжелой форме, медикаментозная терапия, как правило, не проводится. Рекомендуются соблюдение режима, диеты (стол № 5), дезинтоксикационная терапия в виде дробного обильного питья или внутривенных инфузий. При гиперферментемии свыше 6 мес пациентов госпитализируют повторно. В зависимости от данных, полученных при пункционной биопсии печени, решают вопрос о целесообразности противовирусной терапии. Назначают препараты интерферонового ряда (в основном препараты рекомбинантного альфа-2-интерферона) в дозе 1000000-6000 000. ME 3 раза в неделю в течение 6-18 мес. Около 10% больных резистентны к терапии интерфероном, устойчивый эффект наблюдается только у 25% больных. В связи с этим в последние годы изучается терапевтическая эффективность комбинированной терапии альфа-2-интерфероном и рибавирином (виразол), которая, возможно, повысит процент стабильных положительных результатов. Кроме того, используют сочетание интерфероновых препаратов с иммуностимуляторами. Критериями эффективности терапии являются динамика уровня АлАТ, наличие РНК HCV, динамика морфологических изменений в печени. Успех терапии препаратами интерферонового ряда, по-видимому, зависит от варианта генотипа вируса, которьм инфицирован больной, и от давности заболевания. Ряд исследователей полагают, что начинать терапию интерфероном необходимо как можно раньше, в желтушном периоде ОВГ, и проводить ее не менее 12 мес.

Профилактика. Мероприятия по предупреждению ГС такие же, как и при других парентеральных гепатитах. Ожидается, что тестирование донорской крови на наличие антител к HCV позволит существенно снизить заболеваемость ГС. Разработка вакцины против ГС находится на начальном этапе.