

3-4/2005

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

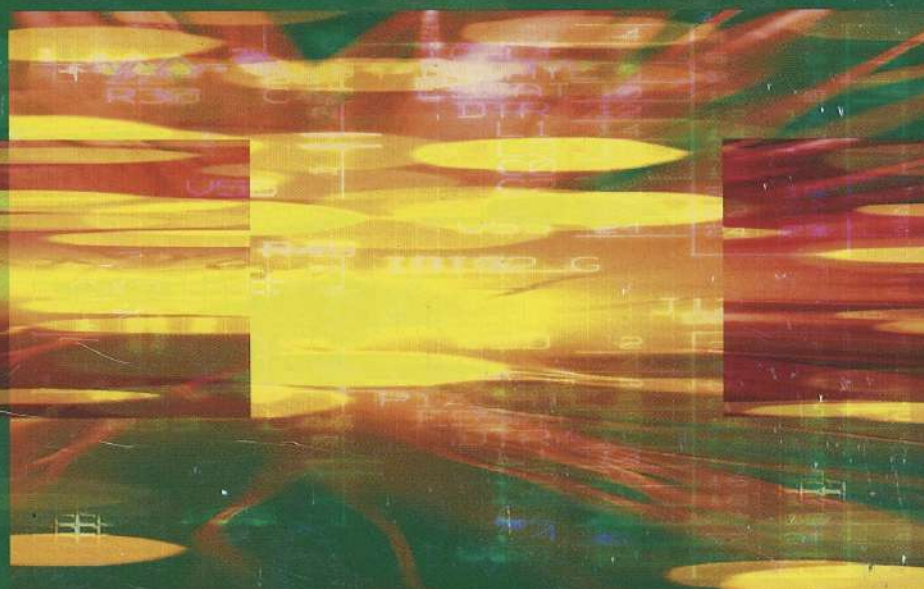
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.36-002-022:578.991

TTV-инфекция.

Современное состояние проблемы

Е.В. ВИННИЦКАЯ

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,
кафедра инфекционных болезней

ключевые слова:
вирусные гепатиты,
TTV-инфекция

Историческая справка. В 1997 году группа японских исследователей под руководством Т. Nishizawa объявила о выделении нового вируса. Вирус-новичок был получен посредством репрезентативного дифференциального анализа нуклеотидных последовательностей из сыворотки пациента с посттрансфузионным гепатитом ни А - ни G. По инициалам пациента Torque Тено (Т.Т.) и было предложено название — TT-virus (TTV). Однако в литературе чаще встречается иная интерпретация аббревиатуры TTV — transfusion-transmitted virus, что не соответствует сообщениям первооткрывателей [14, 16].

Актуальность. Данные литературы о связи TTV с развитием заболевания печени носят противоречивый характер, не всеми учеными поддерживается мнение о значимости роли вируса ТТ как этиологического фактора поражения печени. Обращает на себя внимания следующая закономерность, — чем моложе проводимое исследование, тем под большее сомнение его авторы ставят вопрос патогенности TTV.

Сообщения в первые 2 года после открытия вируса ТТ приводят такие данные: ТТ-виремия встречается в 15% случаев

криптогенного цирроза печени (Pinho J.R. et al., 1998); 27% — идиопатической фульминантной печеночной недостаточности (Simmonds et al., 1998); у 19% пациентов, ожидающих ортотопическую трансплантацию печени (Hohne et al., 1998); у 37,7% HBV- и HCV-негативных пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, однако отсутствие интеграции ДНК вируса и ДНК гепатоцита авторы считают доказательством неканцерогенности TTV (Yamamoto et al., 1998); у 2% пациентов с гепатитом ни А-G (Desai S.M. et al., 1999) [1, 4].

Сообщения 2000-2005 годов содержат более сдержанные заключения. Так, ряд публикаций отмечает отсутствие существенных отличий в клинических проявлениях, биохимических показателях, течении и исходах TTV-позитивных и TTV-негативных вирусных гепатитов уточненной (А, В, С, Е) и неуточненной (ни А-Е) этиологии [7, 9, 10]. К примеру, частота выявляемости ДНК TTV у пациентов с вирусным гепатитом ни В - ни С составила 27,5%, гепатитом В — 28,3%, гепатитом С — 38,2% и доноров контрольной группы — 31,3%, что демонстрирует отсутствие значимых отличий между уровнем определения ДНК TTV у больных хроническим вирусным гепатитом ни В - ни С, В, С и доноров контрольной группы [8].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, результаты которых

позволили бы более детально прояснить пока еще открытый вопрос этиопатогенеза вируса ТТ.

Распространенность. Данные о распространенности ТТВ весьма разноречивы. Отмечены значительные расхождения в определении ДНК ТТВ у доноров не только разных стран, но и внутри одной страны. Например, при проведении исследований итальянскими учеными было замечено, что ДНК ТТВ выявляется в сыворотке крови у 2 из 30 (6,6%) доноров контрольной группы [7]. По данным японских авторов, ДНК ТТВ определяется у 37 из 100 человек с нормальной функцией печени, что составляет 37% [9]. Исследование крови первичных доноров из разных регионов России обнаружило широкое распространение ТТВ среди населения, — ДНК ТТВ обнаруживалось у половины обследованных людей [4]. Наименьшая распространенность ТТВ выявляется в Германии (1%), Великобритании (1,9%), несколько чаще ТТВ встречается у доноров США (1-4%), в Бразилии инфицированы до 62% доноров, в Гамбии — 83% [1, 4].

Такое разногласие данных, вероятно, возникает вследствие того, что ученые разных стран используют разные праймеры для определения ДНК вируса, что позволяет усомниться в истинности ряда публикуемых данных о распространенности вируса ТТ. Так же на сегодняшний день отсутствуют стандартные панели для постановки ПЦР.

Этиология. Вначале ДНК-содержащий вирус ТТ был отнесен к семейству *Parvoviridae*, затем к семейству *Circoviridae* [4]. После этого группа японских исследователей на основе значительных нуклеотидных расхождений предположила, что ТТВ, вероятно, является первым представителем нового семейства *Circinoviridae* [15].

Установлено, что вирус сферической формы не имеет оболочки, размер его составляет около 30-50 нм. Геном ТТВ представляет собой однонитевую спиральную кольцевую ДНК, которая состоит из 3852 нуклеотидов и содержит две широкие открытые рамки считывания ORF1 и ORF2, способные кодировать полипептиды, состоящие из 770 и 202 аминокислот

соответственно. Также есть несколько малых ORF, состоящих из 22-105 аминокислот [1,4]. Полярность генома отрицательная (ДНК). Есть данные, что в центральной части ORF1, которая, возможно, кодирует капсидный белок, идентифицировано 3 гипervариабельных участка генома.

На современном этапе различают 16 генотипов ТТВ G1-G16. Учитывая отличия в нуклеотидных последовательностях (в пределах 11-15%), генотипы поделены на субтипы. Среди выделенных штаммов генотипов G1 и G2 определены следующие субтипы: G1a, G1b, G2a, G2b, G2c, G2d, G2f. Наиболее распространенными субтипами являются G1a и G1b. Существует мнение, что ТТВ циркулирует в виде квазивидов, что позволяет вирусу преодолевать иммунный контроль хозяина и вызывать развитие персистирующей инфекции [4].

Эпидемиология. Частое выявление ТТВ у пациентов с пост-трансфузионными гепатитами неизвестной этиологии первоначально определило вирус ТТ как гемотрансмиссивный [17]. При проведении дальнейших исследований была отмечена широкая распространенность ТТВ у детей и здоровых людей, ранее никогда не получавших гемотрансфузий [6], что поставило под сомнение исключительность парентерального механизма передачи. В пользу этого заключения свидетельствуют низкий процент встречаемости вируса ТТ в группах риска (инъекционных наркоманов, проституток и гомосексуалистов) по сравнению с общепопуляционной [13].

Установлено, что вирус экскретируется с желчью и выделяется из желудочно-кишечного тракта [20], таким образом реализуется фекально-оральный механизм передачи [19]. В подтверждение этого служит вспышка заболеваемости острым гепатитом неустановленной этиологии среди детей до 7 лет в Китае (Шанхай) и Таиланде [1]; а также вспышка острого гепатита с фекально-оральным механизмом передачи среди учеников техникума в Китае, причину эпидемиологической вспышки связывают с вирусом ТТ [4].

Как один из возможных путей передачи рассматривается вертикальный путь — от инфицированной матери к ребенку. В

доказательство этого может служить определение ДНК TTV у детей, рожденных матерями-носителями TTV, через 4 месяца после рождения [4].

Обнаружение ДНК TTV в половых секретах организма — вагинальном секрете, цервикальной слизи и спермальной жидкости, выявление случаев передачи вируса ТТ в семейных парах свидетельствует в пользу наличия полового пути передачи вируса [2].

Выявление ДНК TTV в слюне у серопозитивных пациентов дает основание предполагать значение слюны как фактора передачи TTV [2].

Таким образом, на данный момент TTV является единственным гепатотропным вирусом, для которого доказана возможность передаваться различными путями передачи — парентеральным, половым, перинатальным и фекально-оральным. При этом значение каждого из путей передачи для распространения вируса не определено.

Есть ряд сообщений о выделении вируса не только из биологических сред человека, но и при обследовании различных животных. Так, группа китайских ученых путем эксперимента пыталась создать биологическую модель гепатита TTV. Обезьяны инфицировались парентерально и перорально. Через некоторое время определялась виремия, в цитоплазме и ядрах гепатоцитов выявлялась ДНК вируса ТТ, при этом печень существенно не страдала [12].

Российские ученые при исследовании сельскохозяйственных животных Свердловской области и людей, контактирующих с этими животными, получили следующие результаты. ДНК TTV в сыворотке крови определялась у 15,2% коров, 18,3% свиней, 16,7% кур, а также в образцах молока, полученных от коров, позитивных по ДНК TTV в сыворотке крови. Однако, достоверных различий в частоте выявления TTV среди лиц, контактирующих с сельскохозяйственными животными (животноводы, работники мясокомбинатов) и в группе сравнения выявлено не было [2].

Патогенез. Изучение патогенеза пока находится на начальных этапах. Было проведено экспериментальное исследование

тканевой тропности TTV у обезьян Rhesus. Вирус определялся в препаратах ткани двумя методиками на протяжении периода вирусемии. При определении одной из методик у всех обезьян был выделен вирус из печени, тонкого и толстого кишечника, костного мозга, селезенки и сыворотки. У 2 из 5 обезьян также позитивный вирусный сигнал был зафиксирован в препарате желудка. При определении посредством второй методики вирус был выделен из печени, тонкого кишечника и костного мозга у всех 5 обезьян [21]. Возможность реплицироваться в гепатоцитах и костном мозге человека установлена и польскими учеными [11]. Есть ряд ученых, полагающих, что клетки гемопоэза играют более важную роль в патогенезе TTV-инфекции, чем клетки печени. Так, Рейзис А.Р. и Дрондина А.К. (2001) описывают 7 детей с гематологическими заболеваниями и TTV-инфекцией. У четырех детей после холестатического гепатита (в двух случаях связан с TTV, в 2-х с TTV + HGV) развилась у 3-х детей апластическая анемия, у одного ребенка — острый лимфобластный лейкоз. Авторы делают акцент на том, что тенденция к цитопении у детей с TTV-инфекцией отмечалась в 50% случаев, в то время как признаки угнетения гемопоэза у детей с HBV и HCV-гепатитами наблюдались в 9,2% случаев [3, 4].

Исследование биоптатов и аутоптатов костного мозга японца, умершего в 37-летнем возрасте с диагнозом: подострый гепатит/апластическая анемия, показало высокую концентрацию ДНК TTV и отсутствие вирусной мРНК. Авторы считают, что причиной апластической анемии стала TTV-инфекция [4].

Заслуживает внимания работа, посвященная определению вирусемии TTV в плазме и моноцитах периферической крови после иммунизации против гриппа (ранее встречавшийся антиген) или гепатита В (новый антиген). Значительных изменений титра TTV в течение 90 дней наблюдения не отмечали, однако при учете генотипа TTV оказалось, что у лиц, инфицированных генотипом 3, происходило повышение вирусемии. Эффект был сильнее после вакцинации против гепатита В. Таким образом,

стимуляція новим антигеном, по-видимому, більш ефективно впливає на реплікацію TTV по порівнянню со стимуляцією уже знайомим імунній системі антигеном. Крім того, отримані результати вказують на необхідність вивчення кожної геногрупи TTV в окремість при аналізі взаємодій TTV і організму-хазяїна і вивченні патогенезу інфекції [14].

Методи діагностики. Визначення ДНК TTV проводиться методом ПЦР з двома системами праймерів. Перша система — праймери к консервативному участку кодуєруєчої області ORF1 TTV, запропонована Okamoto et al. в 1998 році. Друга система — праймери к нетранслюєруємой області (НТО) TTV, запропонована Leary et al. в 1999 році. Друга система більш універсальна, вона дозволяє виявити практично всі відомі варіанти вірусу, в той час як праймери к ORF1 має сенс використовувати при аналізі поширеності генотипа 1 [2].

Є повідомлення про розробку тест-систем для визначення anti-TTV методом імунопреципітації. Автори повідомлення приводять дані про більшу точність методу визначення антител к TTV по порівнянню з визначенням TTV за допомогою ПЦР. Так, використовуючи дані методи, TTV визначався в інфікованих сироватках крові в 98,6% і 76,1% відповідно [18]. По даним інших джерел анти-TTV виявлені у 1 з 6 (17%) здорових донорів з ДНК TTV в крові і у 11 (29%) з 38 без TTV-вірусемії [1]. У 2 пацієнтів з посттрансфузійним ні А-ні G гепатитом анти-TTV з'явилися в крові після виникнення з неї вірусу [20].

Таким чином, на сьогоднішній день найбільш поширеним методом діагностики залишається ПЦР.

Лікування. Схеми лікування на даний момент знаходяться в стані розробки. Є повідомлення про чутливість TTV к α -інтерферонам. Проводилося спостереження за хворими хронічним HCV-гепатитом, коінфікованим TTV. Через 2 роки після закінчення терапії α -інтерфероном (516 млн одиниць за 26 тижнів) ДНК TTV не визначалася у 45% пацієнтів [5]. Також високий рівень ерадикації вірусемії TTV показаний в роботі Liwen I. et al. (2002), де після терапії рибавирином і α -інтерфероном ДНК TTV не визначалася в 50% випадків [11].

Висновки

1. Однозначного висновку щодо ролі вірусу ТТ в розвитку патологічних процесів на даний момент не існує. Більш того, дослідження, проводимі в останні роки, ставлять під велике сумніття питання про патогенність TTV.

2. TTV — єдиний гепатотропний вірус, для якого доведено можливість передаватися різними шляхами передачі — парентеральним, статевим, вертикальним і фекально-оральним.

3. Беря во увагу проведені паралелі між виявленням вірусу ТТ і розвитком гематологічних захворювань, дуже перспективним виглядає дослідження TTV-інфекції гепатологами разом з гематологами.

4. Для достовірного порівняння даних досліджень, проведених в різних країнах, необхідна розробка стандартної панелі для постановки ПЦР.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Жибурт Е.Б., Голубева А.В. Вірус ТТ// ЖМЗІ.— 2001.— №3.— С. 117-120.
2. Кюрегян К.К. Епідеміологічні аспекти поширення ТТ вірусу. Автореф. канд. дисс... — М., 2001. — 152 с.
3. Рейзис А.Р., Дрондіна А.К. і др. Поширеність і клінічна характеристика гепатитів, асоційованих з ТТВ-інфекцією, у дітей// Епідеміол. і інфекц. болізни.— 2001.— №5.— С. 18-21.
4. Харченко Н.В., Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. — К.: Фенікс, 2002. — 296 с.
5. Akahane Y., Sakamoto M., Miyazaki Y. et al. Effect of interferon on a nonenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic hepatitis of unknown etiology. J. Med. Virol., 1999 Jul; 58(3):196-200.
6. Desai S.M., Muerhoff A.S., Leary T.P. et al. Prevalence of TT virus infection in US blood donors

and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses. *Ibid.*:1242-1244.

7. Fabris P., Biasin MR., Infantolino D. et al. TTV infection in patients with acute hepatitis of defined etiology and in acute non-A-E hepatitis. *J. Hepatol.*, 2000 Apr; 32(4):661-665.

8. Ikeuchi T., Yokosuka O. et al. Roles of TT virus infection in various types of chronic hepatitis. *Intervirol.* 2001; 44:219-223.

9. Kanda T., Yokosuka O. et al. The role of TT virus infection in acute viral hepatitis. *J. Hepatol.*, 1999 Jun; 29(6):1905-1908.

10. Kunal Das et al. Role of Transfusion-Transmitted virus in acute viral hepatitis and fulminant hepatic failure of unknown etiology. *J. Gastroenterol. and Hepatol.*, 2004; 19(4):406-412.

11. Liwen I. Januszkiewicz-Lewandowska D., Nowak J. Role of TT virus in pathogenesis of liver diseases — the incidence of TTV in patients and healthy individuals. *Przegl. Epidemiol.*, 2002; 56:101-113.

12. Luo K., Liang W. et al. Experimental infection of non-enveloped DNZ virus (TTV) in Rhesus monkey. *J. Med. Virol.*, 2000; 61(1):159-164.

13. MacDonald D.M., Scott G.R., Clutterbuck D., Simmonds P. Infrequent detection of TT virus infection in intravenous drug users, prostitutes and homosexual men. *J. Infect. Dis.*, 1999; 179(3):686-689.

14. Maggi F., Tempestini E., Lanini L. et al. Blood levels of TT virus following immune stimulation

with influenza or hepatitis B vaccine. *J. Med. Virol.*, 2005 Feb; 75(2):358-65.

15. Mushahwar I.K., Erker J.C., et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96(6):3177-3182.

16. Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K. et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem. Biophys.*, 1997; 241:92-97.

17. Okamoto H., Nishizawa T., Kato N. et al. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatol. Res.*, 1998; 10:1-16.

18. Ott C., Duret L., Chemin I. et al. Use of a TT virus ORF1 recombinant protein to detect anti-TT virus antibodies in human sera. *J. Gen. Virol.*, 2000 Dec; vol.81, 2949-2958.

19. Saback F.L., Gomes S.A. et al. Age-specific prevalence and transmission of TT virus. *J. Med. Virol.* 1999 Nov; 59(3):318-322.

20. Ukita M., Okamoto H., Kato N. et al. Excretion into bile of a novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non-A-G hepatitis. *J. Infect. Dis.* 1999; 179(5):1245-1248.

21. Xiao H., Luo K., Yang S. et al. Tissue tropism of the TTV in experimentally infected rhesus monkeys. *Chin. Med. J.*, 2002; 115(7):1088-1090.

УДК: 616.36-002-022:578.991

Є.В. Вінницька

TTV-інфекція. Сучасний стан проблеми

В огляді літератури надано аналіз досліджень про патогенність вірусу ТТ для людини. Останні дані сумнівні щодо можливості вірусу ТТ викликати розвиток гепатиту. Оговорюються інші можливі механізми впливу вірусу на організм людини.

UDC: 616.36-002-022:578.991

E.V. Vinnitskaya

TTV-infection. A modern condition of a problem

In the review of the literature the analysis of researches about pathogenicity of virus TT for the person is given. Last data put under doubt an opportunity of virus TT to cause development of a hepatitis. Обговорюються other possible mechanisms of influence of a virus on an organism of the person.