УДК: 616.988.8

TT – ВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ

Т.В. Покровська, О. С. Фітькало, В. В. Гнатюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: вірус TTV, епідеміологія, клініка.

TT – ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Т.В. Покровская, О. С. Фитькало, В.В. Гнатюк

Проанализированы данные литературы по TT-вирусной инфекции, представлена этиология, эпидемиологические особенности, а также клинико-диагностические критерии заболевания.

Ключевые слова: вирус TT, эпидемиология, клиника.

TT – VIRUS INFECTION

T.V. Pokrovska, O. Fitcalo, V.V. Gnatyuk

In the literature overview are presented data about new hepatitis virus, which is indicated as TTV, its etiology, pathogenesis, clinical peculiarities.

Key words: virus TT, epidemiology, clinical peculiarities.

Актуальність. Вірусні гепатити поширені на всіх континентах і займають друге місце серед інфекційних захворювань після грипу [1]. Значне збільшення кількості хворих на хронічні вірусні гепатити, поширення хвороб серед осіб працездатного віку і загрозливі наслідки для здоров'я та життя надають цій проблемі надзвичайної важливості.

Завдяки розвитку молекулярно-генетичних методів в кінці XX століття відбулося відкриття нових вірусних агентів, причетних до гострих і хронічних уражень печінки. Так, в кінці 80-х років був ідентифікований вірус гепатиту С. У 1995 році був відкритий гепатотропний вірус G. Через 2 роки T. Nishizawa та H. Okamoto (1997) описали 5 випадків посттрансфузійного гепатиту, який був діагностований у пацієнтів через 8-11 тижнів після переливання крові [1, 2]. Спочатку, віднайдений вірус називали за ініціалами пацієнта, у якого вперше був зареєстрований позитивний результат.

Однак, за вірусом закріпилася назва TTV (transfusion transmitted virus, – вірус, який передається при трансфузії крові), що було важливим, оскільки етіологічно нерозшифрованими були 10-20% гострих гепатитів, 5-10% хронічних гепатитів і до 50% фульмінантних гепатитів [3– 5].

Нині виділяють сім основних типів збудників вірусного гепатиту, що з урахуванням епідеміологічних особливостей можна умовно зарахувати до двох категорій. Це вірусні гепатити з парентеральним механізмом передачі (гепатити B, C, D, G, TT) та гепатити з ентеральним механізмом передачі (гепатити A, E) [6 – 8]. На думку експертів ВООЗ найбільшу небезпеку становлять гепатити з парентеральним механізмом передачі, які найчастіше спричиняють хронічні процеси у печінці, призводять до погіршення якості життя пацієнтів, інвалідності та нерідко до летальних наслідків [9 – 12].

Мета роботи. Аналіз існуючих літературних джерел для ознайомлення лікарів первинної ланки охорони здоров'я з новим TT-вірусом, його біологічними властивостями, механізмом передачі та клініко-діагностичними критеріями захворювання.

Етіологія. Геном вірусу гепатиту TT (TTV) – безоболонкова одноланцюгова кільцева DNA завдовжки близько 3853 нуклеотидів, розміром від 30 до 50 нм, має сферичну форму. У протилежність більшості DNA-вмісних вірусів ізоляти TT-вірусу "демонструють" високий рівень гетерогенності: доведена наявність 29 його генотипів, класифікованих у 4 великі групи. Із 29 генотипів TTV патогенністю володіють тільки окремі генотипи, наприклад – генотипи 1 і 2 [12 –17]. На думку більшості вчених, TTV можна визнати першим членом нового сімейства вірусів, яке могло б бути зареєстровано як Circinoviridae (від лат. Circinatio-«описує коло»), незважаючи на те, що розміри вірусу і протяжність геному більше у TTV, ніж у цирковірусів, густина та її характеристика близькі, на що вказує схожість співвідношення білка і DNA [17, 18]. При електронній мікроскопії TTV виявляються у вигляді частинок агрегованих із IgG.

Вірус стійкий до зовнішніх чинників. Сухожарова обробка при 65°С протягом 96 годин малоефективна для руйнування TT-вірусу, але сильніше прогрівання згортаючих факторів крові приводить до інактивації цього вірусу [4, 14].

Епідеміологія. Джерелом інфекції є хворі у гострій стадії захворювання, пацієнти з реактивацією хронічної інфекції та вірусоносії.

Зараження TT-вірусом відбувається в основному **парентерально** шляхом проникнення TTV при трансфузіях крові та її компонентів [16–21]. Це підтверджується тим, що DNA TTV виявляється в комерційних препаратах крові, у концентратах, які містять згортаючі фактори крові, в імуноглобулінах для парентерального застосування [18–21]. Підтвердженням парентерального механізму проникнення TTV слугують результати, отримані в Національному інституті здоров'я (США), які свідчать, що

TTV-інфекція частіше (64%) реєструється у пацієнтів, яким у минулому робили переливання крові, порівняно з тими, хто не отримував гемотрансфузій (37%) [16].

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції встановлено, що у TTV є багато **шляхів елімінації** із організму. Вірус виявлено не тільки в крові, але і в різних біологічних субстратах: у слині, назофарингеальному слизі, менструальній крові, вмісті піхви, спермі, у грудному молоці, фекаліях [13,14]. Актуальними, в плані передачі інфекції, є **статеві контакти**. Це підтверджується виявленням хворих у сімейних осередках, де нерідко спостерігається захворювання в подружніх парах [19].

Після відкриття TT-вірусу дослідники почали стверджувати про можливість вертикального механізму передачі. Так, F. Davidson та ін. [9, 20] знаходили вірус у крові новонароджених дітей, матері яких мали TT-віремію.

Особи, які внутрішньовенно отримують наркотичні речовини, відіграють неоднозначну роль в епідеміологічному процесі при вірусних гепатитах, і стають основним резервуаром інфекції (частота виявлення TTV до 28%) [16].

У Німеччині, США, Іспанії та Росії відсоток TTV-позитивних донорів становить 7, 13, 14 та 31% відповідно. Частота виявлення DNA TTV у донорів Великобританії – 1,9%, в Японії від 13 до 41% (залежно від регіону) [13, 19].

Важливою рисою епідемічного процесу TT-гепатиту є підвищена захворюваність у групах ризику. До однієї з них належать хворі, які через термінальну стадію хронічної ниркової недостатності лікуються програмним гемодіалізом [13]. Це лікування супроводжується високим ризиком зараження вірусними гепатитами із парентеральним механізмом передачі. Частота виявлення DNA TTV серед пацієнтів відділення програмного гемодіалізу вища, ніж серед первинних донорів (44,9 і 24,2% відповідно) [13, 15, 16]. Вірусний гепатит часто набуває в них хронічного перебігу. До того ж серед них поширені мікст-гепатити.

Значно частіше спостерігається коінфекція TT-вірусу з іншими вірусними гепатитами, ніж TT-вірусна моноінфекція. При цьому інфікування TT-вірусом виявлялося у 15-28% хворих на гепатит А, у 22-24% хворих на гепатит В і у 40-60% хворих на гепатит С [11]. У літературі описується велика кількість досліджень по виявленню TTV у пацієнтів із захворюванням печінки, особливо невідомої етіології. TTV-віремія виявлена при фульмінантній формі гепатиту (у 27% хворих), хронічному активному гепатиті, криптогенному цирозі печінки (у 15% осіб). T. Yamamoto et al. виявили TTV у 20 пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою неінфікованих вірусами В і С, проте відсутність інтеграції ДНК вірусу і ДНК гепатоциту автори вважають доказом неканцерогенності TTV [ ].

Розвиток фульмінантного гепатиту в частини пацієнтів не пов'язаний із вірусами А, В, С, D або Е. Ці дані вказують на можливе існування інших вірусних агентів, які спричиняють

гепатити. Деякі випадки функціональної гіпербілірубінемії також можна пов'язати із персистенцією TTV. У зв'язку із цим розшифрування етіології криптогенних гепатитів є важливим завданням охорони здоров'я, при цьому набуває особливого значення пошук нових вірусів, здатних викликати хворобу печінки.

Висока інфікованість DNA TTV виявлялася серед повій (до 26%), осіб, що ведуть безладне статеве життя, гомосексуалістів [13,18,21]. Головними факторами передачі є сперма і менструальна кров, які містять TTV.

Встановлено, що DNA TTV екскретується у жовч, шлунково-кишковий тракт і потрапляє до зовнішнього середовища з фекаліями [13]. Оскільки у TTV відсутня ліпопротеїнова оболонка, яка могла би руйнуватися жовчними кислотами, віріони TTV потрапляють у зовнішнє середовища, не втрачаючи своїх інфекційних властивостей, що вказує на можливість фекально-орального механізму передачі вірусу.

Інфікування вірусом TT супроводжується ураженням епітелію дрібних жовчовивідних шляхів, що сприяє розвитку холангіту. Ряд вчених вважають доцільним визначення DNA TTV у сироватці крові не тільки в осіб, які складають групу ризику зараження вірусами гепатитів, але і у хворих із гіпербілірубінемією (у тому числі із синдромом Жильбера) та ізольованою гіперфосфатемією [16].

Дослідження розповсюдження TTV серед населення, проведене в різних країнах, показує нерівномірне його виявлення. За даними японських авторів, TTV виявляли у 93,3% здорових осіб [11]. За даними Городецького М.М., при обстеженні методом ПЛР 33 практично здорових осіб у 22 з них (66,7%) виявлено DNA TTV [6]. Виявлення TTV у здорових людей і в дітей, які ніколи не отримували трансфузій крові, підтверджує, що джерелом інфекції можуть бути і здорові носії вірусу [20].

Клінічні прояви TT-вірусного гепатиту. Інкубаційний період коливається від 6 до 12 тижнів. Гострі форми TTV-гепатиту частіше бувають безжовтяничними, з наявністю збільшених розмірів печінки і підвищення активності печінково-клітинних ферментів (АлАТ, АсАТ тощо) [1, 11]. Характерною рисою TT-вірусної інфекції визнано її існування переважно в хронічній формі з достатньо високою концентрацією TT-віремії [11]. Головними клінічними проявами як моно- TT-вірусної інфекції, так і мікст-хронічного гепатиту є гепатолієнальний та асеновегетативний синдроми, які супроводжуються слабкою або помірною гіперферментемією.

За даними пункційної біопсії печінки у хворих на TT-вірусну моноінфекцію були виявлені ознаки хронічного вогнищевого портального або глобулярного гепатиту мінімальної і низької активності, фокальним некрозом, фіброзом, а також змінами епітелію жовчних протоків і жировою дистрофією різного ступеню вираженості [3], що дозволяє трактувати такі зміни як мінімальний портальний холангіт [1].

До біохімічних особливостей моноінфекції TTV відносять високу активність АлАТ, ЛДГ, ЛФ, підвищений рівень білірубіну.

Діагностика. За даними Логінова А.С. (1999), діагностика TTV заснована на визначенні DNA TTV (методом ПЛР із праймерами до ORF1 і праймерами до НТО) і антитіл до вірусу в сироватці крові. Нижній ліміт детекції TTV в якісній ПЛР – визначається 10^2–10^3 геномів в 1 мл плазми крові [6]. Поява анти-TTV співпадає із зникненням DNA TTV, що дозволяє розглядати їх як маркер перенесеної інфекції.

Отже, результати огляду літератури дозволили отримати уявлення про широту поширення і шляхи передачі TTV, значення його як агента здатного викликати ураження печінки.

Встановлено, що TTV широко поширений на території багатьох країн і не залежить від інтенсивності циркуляції HBV, HCV і HAV.

TTV здатний передаватися різними механізмами і шляхами, як парентеральним так і статевим, фекально-оральним. ТТ-вірус може виявлятися в популяції здорових людей, що пояснює поширеність вірусоносійства.

Література

1. Жибурт Е.Б. Новый гемотрансмиссивный вирус /Е.Б. Жибурт, А.В. Голубева // Гематология и трасфузиология. – 2000. – № 5. – С.33-34.
2. Molecular and biophysical characterization of TT-virus: evidence for a new virus family infecting humans / I. K. Mushahwar et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – V.96. – P. 3177-3182.
3. Okamoto H. TT virus: virological and gen omic characteristics and disease associations / H. Okamoto, M. Mayumi // J. Gastroenterol. – 2001. – V.36. – P.519-529.
4. TT virus as a human pathogen: significance and problems / C. Springfeld et al. // Virus Genes. – 2000. – V.20, N 1. – P. 35-45.
5. TT virus infection in nonhuman primates and characterization of the viral genome: identification of simian TT virus isolates /K. Abe et al.// J. Virol. – 2000. – V.74. – P. 1549-1553.
6. Городецький М.М. Розповсюдження TTV-інфекції. Клінічні випадки гепатитів, асоційованих з цим вірусом / М.М. Городецький, О.О. Мельник, І.Г. Костенко // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: матеріали науково-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України., Донецьк. – 2007. – С. 26- 29.
7. Detection of TT virus DNA in specimens other than blood / R. S. Ross et al.// J. Clin. Virol. – 1999. – V.13. – P. 181-184.
8. Early acquisition of TT virus (TTV) in an area endemic for TTV infection / F. Davidson et al.// J.Infect. Dis. – 1999. – V.179. – P. 1070-1076.
9. An outbreak of enterically transmitted non A, non E viral hepatitis /K. X. Luo et al.// J. Viral. Hepatol. –1999. – V.6. – P. 59-64.
10. High prevalevce of TT virus infection in Japanese patients with liver diseases and in blood donors / T. Kato et al.// J. Hepatol. – 1999. – V.31. – P 221-227.

11. Molecular properties, Biology, and Clinical implications of TT virus, a recently identified widespread infection agent of human / M. Bendinelli et al.// J. Clin. Microbiol. rev. – 2001. – V.14, N 1. – P.98-113.
12. Кюреган К.К. Эпидемиологические аспекты распространения ТТ-вируса: автореф. дис. на соискание учен. степени. канд. биол. наук.: спец. 14.00.30 «Эпидемиология». - М., 2001. -20с.
13. Laura Kakkola. Human Torque teno virus: epidemiology, cell biology and immunology.- University of Helsinki Finland, 2008.- P.105-106.
14. Hino S. Torque teno virus (TTV): current status/ S. Hino, H.Miyata // HRev Med Virol. - 2007. - Vol. 17 .- P.45-57.
15. Grabarczyk P. GBV-C/HGV and TTV infection markers in Polish blood donors and haemophilia patients/ P.Grabarczyk // Przegl Epidemiol.- 2006.- Vol. 60. - P.581-588.
16. Maggi F. Torque teno virus viremia load size in patients with selected congenital defects of innate immunity/ F. Maggi et al.// Clin Vaccine Immunol.- 2011. - Vol. 69. - P.1125-1129.
17. Simmonds P. TT virus infection: a novel virus-host relationship/ P. Simmonds // J. Med Microbiol.- 2002.- Vol.51.-P.455-458.
18. Vasilyev E.V. Torque Teno Virus (TTV) distribution in healthy Russian population / E.V. Vasilyev// Virol J.- 2009 .- Vol.7.-P.134-139.
19. Łos-Rycharska E. Risk factors of TT virus infection in children up to 3 years / E. Łos-Rycharska, G. Swincow, A. Szaflarska-Popławska, I. Adam ska.// Pol Merkur Lekarski.- 2008.- Vol.25.- P. 465-470.
20. Irshad M. Transfusion transmitted virus: A review on its molecular characteristics and role in medicine/ M. Irshad, Y.K. Joshi, Y. Sharma // Dhar I. World J Gastroenterol. - 2006. - Vol. 28.- P. 5122-513.