

**РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ВАЖЛИВИХ КЛІНІЧНИХ АСПЕКТІВ TTV-ІНФЕКЦІЇ: СПЕКТР ПРОЯВІВ, АСОЦІАЦІЯ З МІНОРНИМИ ІМУНОДЕФІЦИТАМИ, ЕФЕКТИВНІСТЬ АРТЕСУНАТУ**

МАЛЬЦЕВ Д.В.

Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця

Вірус ТТ, або Torque teno virus – ДНК-вмісний простий вірус із родини Anelloviridae, який відомий широкому загалу як збудник хронічного гепатиту у людей. Результати нещодавнього дослідження Rosa A.S. зі спів. показали, що TTV є незалежним чинником високого ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С [28]. Альтернативне розшифрування акроніму TTV як transfusion-transmitted virus, яке подекуди зустрічається в науковій літературі [2], не є коректним, оскільки показана можливість передачі вірусу від людини до людини через заражену воду [33] та оральним шляхом, що підтверджується наявністю великої кількості віріонів TTV в слині принаймні 90% дорослих людей [22].

Завдяки результатам останніх клінічних досліджень вдалося охарактеризувати цей патоген як опортуністичний агент, який здатен активуватися в умовах імуносупресії і, володіючи властивістю мультитропності, призводить до ураження різних органів і систем організму людини, а не обмежуватися лише гепатотропною дією. Якщо говорити про опортуністичні властивості цього вірусу, то Herrmann A. зі спів. у спеціально спланованому клінічному дослідженні переконливо продемонстрували на прикладі реципієнтів аlogenної нирки, що отримують імуносупресивну терапію для попередження реакції відторгнення трансплантату, що TTV, так само як і BKV, є маркером стану імунної системи організму-хазяїна, активуючись в умовах імуносупресії і переходячи в стан персистенції при синдромі імунної ре конституції [13]. Akbari H. зі спів. у перехресно-секційному клінічному дослідженні за участю 120 реципієнтів аlogenної нирки встановили, що реактивація TTV з формуванням феномену вірусемії, подібно до реактивації цитомегаловірусу, асоційована з високим ризиком формування посттрансплантаційних ускладнень і несприятливим прогнозом [2]. Відповідно до цього, Dharnidharka V.R. зі спів. показали, що TTV викликає посттрансплантаційний лімфопроліферативний синдром, який є прогностично несприятливішим за аналогічне ускладнення, індуковане вірусом Епштейна-Барр [8]. Наразі

описані випадки реактивації TTV при різних формах вторинного імунodefіциту: трансплантації червоного кісткового мозку, застосуванні імуносупресивних біологічних агентів при лікуванні аутоімунних артритів, септичному шоці, хронічній нирковій недостатності з проходженням процедур гемодіалізу, таласемії, ВІЛ-інфекції [19, 25]. З-поміж первинних імунodefіцитів відомо тісна асоціація реактивованої TTV-інфекції з природженим дефіцитом маннозозв'язуючого лектину (рис. 1) [18]. Існує потреба у вивченні зв'язку випадків реактивації TTV з іншими первинними імунodefіцитами, включаючи мінорні форми хвороби. Ідентифікація таких асоціацій могла б пояснити відомі непоодинокі випадки реактивації TTV у осіб без очевидних ознак вторинної імуносупресії.

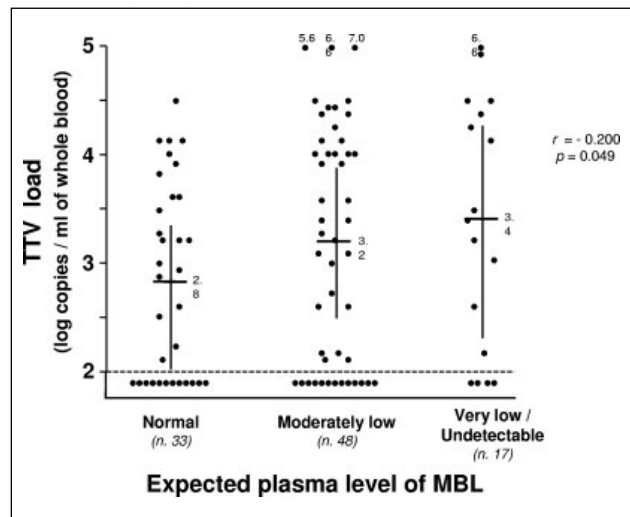


Рис. 1. Зростання кількості зразків ДНК TTV в крові при зниженні сироваткової концентрації маннозозв'язуючого лектину (за Maggi F. зі спів.) [18]

Властивість мультитропності дозволяє TTV уражати різні органи і системи організму людини, не обмежуючись впливом виключно на печінку. Зокрема, встановлена лімфотропність цього вірусу. Chong Y. зі спів. у нещодавньому спеціально спланованому дослідженні продемонстрували стійку асоціацію TTV-інфекції з гістіоцитарним некротичним лімфаденітом, або хворобою

Kikuchi-Fujimoto [5]. Про індукцію посттрансплантаційного лімфопроліферативного синдрому йшлося вище [8].

TTV здатен викликати розвиток ознак системного запалення. McElvania TeKippe E. зі спів. встановили, що TTV є вагомою причиною персистоючої лихоманки у дітей (рис. 2) [20]. Giassoni R. зі спів. у 3-річному обсерваційному дослідженні за участю 379 пацієнтів продемонстрували, що кількість ДНК TTV у полі-

морфноядерних клітинах крові прямо корелює з ризиком смерті у осіб похилого віку внаслідок індукції ознак прогностично несприятливого системного запалення, зокрема – підвищених сироваткових концентрації С-реактивного білку, інтерлейкіну 6 та тригліцеридів. Реактивацію вірусу із персистоючого стану в таких випадках пояснили вік-залежною імунною дисрегуляцією – так званим феноменом immunosenescence [12].

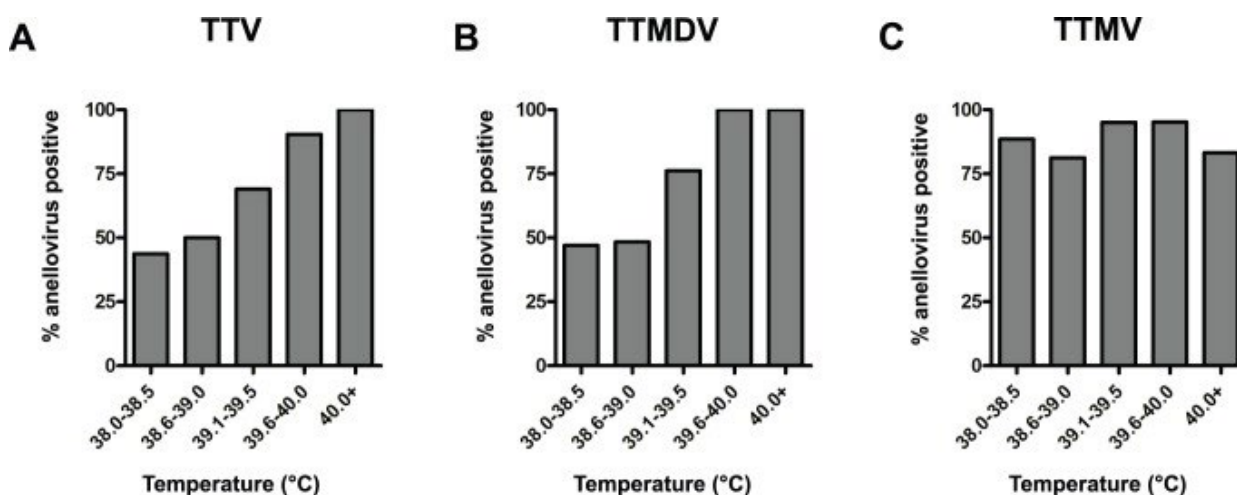


Рис. 2. Асоціація вірусемії, сформованої TTV, з персистоючою лихоманкою у дітей (за McElvania TeKippe E. зі спів.) [20]

TTV здатен індукувати ураження дихальної системи. Як показали Lewandowska D.W. зі спів., TTV поряд з вірусом герпесу 7 типу є причиною уражень респіраторного тракту у реципієнтів аlogenних легень [17]. Feyzioğlu B. зі спів. виявили асоціацію TTV з хронічною обструктивною хворобою у людей, а також показали вплив вірусу на загострення та прогресування патологіч-

ного процесу [9]. Wootton S.C. зі спів. виявили, що TTV асоційований з екзацерацією хвороби і гіршою витривалістю пацієнтів при ідіопатичному фіброзі легень (рис. 3) [34]. Як показали Pifferi M. зі спів., реактивація TTV із персистоючого стану призводить до погіршення перебігу бронхіальної астми і зниження рівня спірографічних показників функції легень при цій хворобі [24].

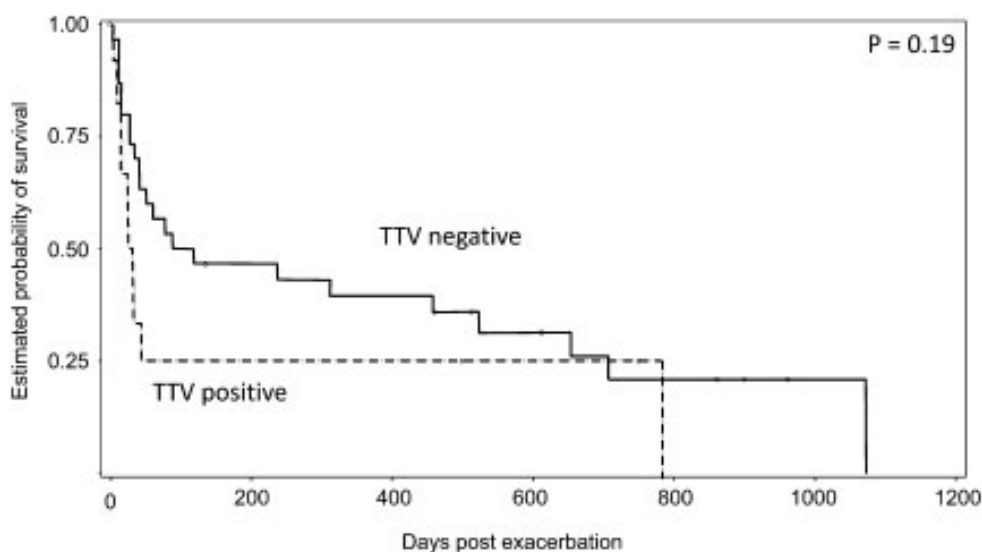


Рис. 3. Криві Каплана-Мейера, що демонструють зниження витривалості пацієнтів з ідіопатичним фіброзом легень при реактивації TTV (за Wootton S.C. зі спів.) [24]

Tang M.B. зі спів. продемонстрували, що принаймні 18% усіх випадків гострого вірусного гастроентериту викликається коінфекцією, сформованою аденовірусом, норовірусом та TTV, причому коінфекція призводить до тяжчого перебігу хвороби і частішої потреби в госпіталізації, ніж моноінфекція [31].

Відомі неврологічні ураження при реактивації TTV. Ikuta Y. зі спів. описали серозний лімфocитарний менінгіт у 2-місячної дитини, викликаний TTV. Причиною реактивації вірусу вважали вікову незрілість імунної системи у маленької дитини [14]. Rou C. зі спів. повідомили про ряд випадків уражень ЦНС TTV-етіології у реципієнтів алогенних органів і тканин. Діагноз підтверджували на підставі ідентифікації ДНК TTV у лікворі методом ПЛР [25]. Дані останнього систематичного огляду показують, що TTV є тригером розсіяного склерозу, що залучений у патогенез хвороби, асоційований з ризиком загострення і прогресування автоімунного ураження ЦНС [29]. Lee A.Y. зі спів. повідомили про ряд випадків ендодфальміту, викликаного TTV [16].

У разі реактивації TTV може індукувати зрив механізмів підтримання імунної толерантності до антигенів власного організму, виступаючи в ролі тригера розвитку автоімунних хвороб. Про асоціацію з розсіяним склерозом йшлося вище [29]. Результати клінічного дослідження Costa M.R. зі спів. дозволяють вважати TTV тригером розвитку системного червоного вовчака у людей [6]. Відомі випадки TTV-асоційованої апластичної анемії [26]. Як показали Gergely P. Jr. зі спів., реактивація TTV призводить до тяжчого клінічного перебігу ідіопатичних запальних міопатій у людей [10].

Наразі активно вивчають онкогенні властивості TTV. Вище йшлося про участь TTV в патогенезі гепатоцелюлярної карциноми [28]. Tomaszewicz K. зі спів. повідомили про два випадки хронічної реактивованої TTV-інфекції, що завершилися формуванням раку підшлункової залози [32]. TTV розглядають як коінфекційний агент щодо вірусу Епштейна-Барр при розвитку таких вірус-індукованих пухлин, як назофарингеальна карцинома та лімфома Ходжкіна. Zheng M.Y. зі спів. у спеціально спланованому клінічному дослідженні показали, що випадки коінфекції, сформованої папіломавірусами та TTV, характеризуються агресивнішими ураженнями шийки матки і вищим ризиком канцерогенезу [35].

Отже, помилково розглядати TTV виключно як збудник гепатиту. За своїми біологічними властивостями цей патоген ближчий до герпесвірусів та інших опортуністичних агентів, ніж до облігатних гепатотропних вірусів. Цей збудник широко розповсюджений у популяції, здійснює безсимптомну персистенцію в імуноскомпро-

метованому організмі здебільшого в лімфоцитах і клітинах червоного кісткового мозку, зазнає реактивації з формуванням феномену вірусемії в умовах первинної або вторинної імуносупресії, може викликати ураження різних органів і систем під час реактивації, включаючи лімфатичні вузли, орган ока, респіраторний тракт і нервову систему, і впливає на витривалість пацієнтів. Крім того, TTV може індукувати розвиток системного запалення, автоімунних ускладнень і сприяти загостренню алергічних синдромів, зокрема – бронхіальної астми. Всіма цими властивостями володіють також герпесвіруси та деякі інші опортуністичні агенти. Таким чином, наразі вже відомий широкий спектр клінічних проявів TTV-інфекції в організмі людини, який, однак, все ще потребує значного уточнення і розширення, чому мають бути присвячені подальші клінічні дослідження в цій царині.

Як зазначають Giassoni R. зі спів., в імуноскомпрометованих пацієнтів TTV часто реактивується одночасно з герпесвірусами, наприклад, з цитомегаловірусом, демонструючи подібну манеру поведінки в організмі хазяїна [12]. TTV може виступати коінфекційним агентом щодо вірусу Епштейна-Барр і папіломавірусів, в тому числі – при індукції онкологічних уражень. Більше того, Borkosky S.S. зі спів. продемонстрували, що вірус Епштейна-Барр безпосередньо стимулює реактивацію TTV із персистуючого стану, що пояснює часті випадки мікст- і коінфекцій, сформованими цими патогенами, в клінічній практиці [4].

Наразі існує обмаль науково обґрунтованих підходів до лікування TTV-інфекції у людей. Результати кількох контрольованих клінічних досліджень вказують на помірну ефективність препаратів рекомбінантних альфа-інтерферонів при реактивації TTV (на рівні 40-50% випадків) [7, 23]. Принаймні частково такий ефект можна пояснити тим, що мікроРНК, які продукує TTV, здатні пригнічувати роботу інтерферон-залежних сигнальних шляхів в організмі інфікованої людини [15]. Не розроблено специфічних хіміопрепаратів для пригнічення репродуктивної активності цього вірусу. Одним із перспективних терапевтичних агентів, що наразі вже застосовується в клінічній практиці за іншими показами, при TTV-інфекції може бути артезунат. Розроблений для лікування малярії, цей препарат на основі екстракта артемізину продемонстрував безпрецедентно широкий спектр терапевтичної активності, виявившись ефективним при інфекціях, викликаних вірусом простого герпесу 1 типу [30], цитомегаловірусом [11], вірусом Епштейна-Барр [3] і вірусом герпесу 6 типу [21]. Наразі існує нагальна необхідність апробації цього препарату при реактивації TTV як потенційно перспективного.

**Мета дослідження:** вивчення спектру клінічного фенотипу, імунного статусу та ефективності артезунату при хронічній реактивованій TTV-інфекції у людей.

**Матеріали і методи.** В даному ретроспективному аналізі клінічних випадків вивчено результати історій хвороб 67 пацієнтів віком від 19 до 52 років (36 чоловіків, 31 жінка) з реактивованою TTV-інфекцією. Факт реактивації визначали за результатами ПЛР клітин крові з видоспецифічними праймерами TTV (реактиви Біоком, відділ нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені А.П. Ромаданова). 24 особи мали високе вірусне навантаження на момент

початку терапії (більше 100 тис вірусних часток в пробі), 29 пацієнтів – середнє вірусне навантаження (від 10 тис до 100 тис вірусних часток у пробі) і 14 – низьке (до 10 тис вірусних часток у пробі) (рис. 4). Виключали за допомогою результатів параклінічних лабораторних методів (ПЛР, серологічні тести, блот-аналіз) інші інфекції, викликані вірусами простого герпесу 1, 2 типів та варіцелла зостер, цитомегаловірусом, вірусами Епштейна-Барр та герпесу 6, 7, 8 типів, борреліями, токсоплазмою, парвовірусом В19, вірусами гепатиту А, В, С, D, G. Всім пацієнтам здійснювали детекцію ВІЛ.

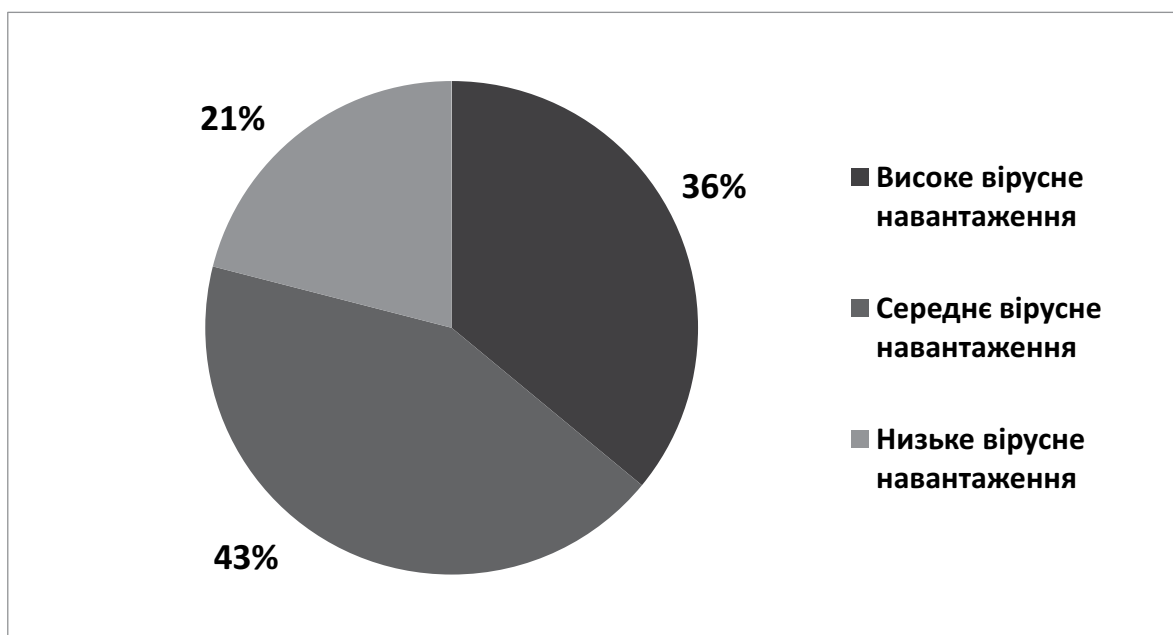


Рис. 4. Розподіл пацієнтів досліджуваної групи за вірусним навантаженням на момент початку терапії артезунатом (n=67)

Вивчали прояви наявної реактивованої TTV-інфекції за допомогою методів фізикального огляду, лабораторних та інструментальних параклінічних досліджень, оскільки проблема клінічного спектру цієї інфекції наразі є не до кінця вирішеною.

Паралельно оцінювали імунний статус пацієнтів. Імунологічне дослідження включало вивчення показників загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів із застосуванням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XI, США) і методу непрямої імунофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з двома або трьома мітками (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD19+, CD3-CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (реактиви Beckman Coulter, США). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням показника фагоцитозу, фагоцитарного індексу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові. Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів (M, G, A) визна-

чали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчіні. Концентрацію IgE, IgD та субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) в сироватці крові вимірювали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ВекторБЕСТ, РФ). НСТ-тест неодноразово виконувався як в Інституті мікробіології та вірусології імені Д. К. Заболотного, так і відділі нейроімунології Інституту нейрохірургії АМН України. Сироваткову концентрацію маннозозв'язуючого лектину та активність мієлопероксидази визначали імуноферментним методом. Також проводили клінічні біохімічні дослідження з вивчення сироваткових концентрацій фракцій білірубину, печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, сечової кислоти, сечовини, креатиніну загальноприйнятими біохімічними методами.

67 пацієнтів з реактивованою TTV-інфекцією, про яких йшлося вище, пройшли 1-3 місячну терапію противірусним препаратом артезунатом. Протягом 1 місяця терапії артезунат призначали в дозі по 50 мг двічі на добу 1 раз на 12 годин перо-

рально після їжі, а протягом 2-3 місяця при недостатній ефективності попереднього курсу – в дозі по 50 мг тричі на добу 1 раз на 8 годин перорально після їжі. Препарат відміняли або при негативізації результатів ПЛР клітин крові з видоспецифічними праймерами TTV, або при закінченні трьохмісячного терміну терапії. Ці пацієнти склали досліджувану групу. 38 додаткових пацієнтів з реактивованою TTV-інфекцією з подібним віковим, гендерним розподілом і клінічною картиною з різних причин відмовилися від запропонованої терапії артесунатом. Ці пацієнти склали групу контролю, в якій вивчали природний перебіг інфекції. Ці особи не приймали протівірусних ліків, однак їм проводився щомісячний ПЛР контроль клітин крові, як і особам досліджуваної групи.

Статистичний аналіз інформації проводили за допомогою структурного і порівняльного аналізів. Застосовували методи варіаційної статистики з розрахунком параметричного показника Т-критерія Ст'юдента з показником довірчої ймовірності р та непараметричного критерію числа знаків Z за Урбахом Ю.В. Статистично значущою вважали різницю досліджуваних показників при  $p < 0,05$  і  $Z < Z_{0,05}$ . Для проведення математичних розрахунків використовували електронні таблиці Microsoft Excel.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Всі клінічні прояви, які були пов'язані з реактивацією TTV, розділи на печінкові та позапечінкові з огляду на класичні уявлення щодо гепатотропності збудника (рис. 5). Печінкові прояви відзначалися лише у 23 із 67 пацієнтів досліджуваної групи, що склало лише 34% випадків. В третині випадків печінкові прояви поєднувалися з позапечінковими, формуючи мікст-картину. Отже, симптоми ураження печінки не є провідними в клінічному фенотипі реактивованої TTV, і більшість пацієнтів має інші клінічні прояви за

ознак інтактності печінки. Печінкові симптоми розділили на прямі та опосередковані, які нерідко поєднувалися у одного пацієнта. Серед прямих печінкових проявів переважали ознаки цитолітичного синдрому (підвищені сироваткові концентрації АлТ, АсТ та паренхіматозна жовтяниця), які зустрічалися у 13 із 23 пацієнтів (57%), однак були невиразними. Сироваткова концентрація печінкових ферментів не перевищувала 120 МО/л, а рівень білірубину був не більшим за 32 мкмоль/л. Холестатичний синдром з підвищенням сироваткової концентрації лужної фосфатази та переважанням концентрації прямого білірубину над непрямим в сироватці крові відзначався в 7 випадках (30%). Диспептичний синдром мав місце лише у 4 пацієнтів (17%), тому переважна більшість осіб з печінковими проявами не пред'являли скарг щодо роботи дигестивної системи. Непрямі прояви відзначалися у 14 пацієнтів (61% випадків). Серед них ми виділили два синдроми – так звану печінкову алергію, точніше – псевдоалергію з нормальною сироватковою концентрацією IgE, пов'язану з дефіцитом гістамінази (діамінооксидази), що синтезується гепатоцитами (9 із 14 пацієнтів, 64% випадків), з розвитком персистуючої екземи кистей і/або стоп, часом – з поширенням кропив'янки або папуло-макулярного висипу на шкіру тулуба і кінцівок та симетричні імунотоксичні артрити крупних суглобів, здебільшого колінних і плечових, рідше – ліктьових і гомілковоступневих, з гіпергаммаглобулінемією та підвищеною сироватковою концентрацією циркулюючих імунних комплексів середнього і малого розмірів (5 із 14 пацієнтів, 36% випадків). Подібні непрямі прояви добре відомі у вірусних гепатитів В і С. Цікаво, що непрямі печінкові ознаки ніколи не розвивалися у одного пацієнта в комбінації один з одним.

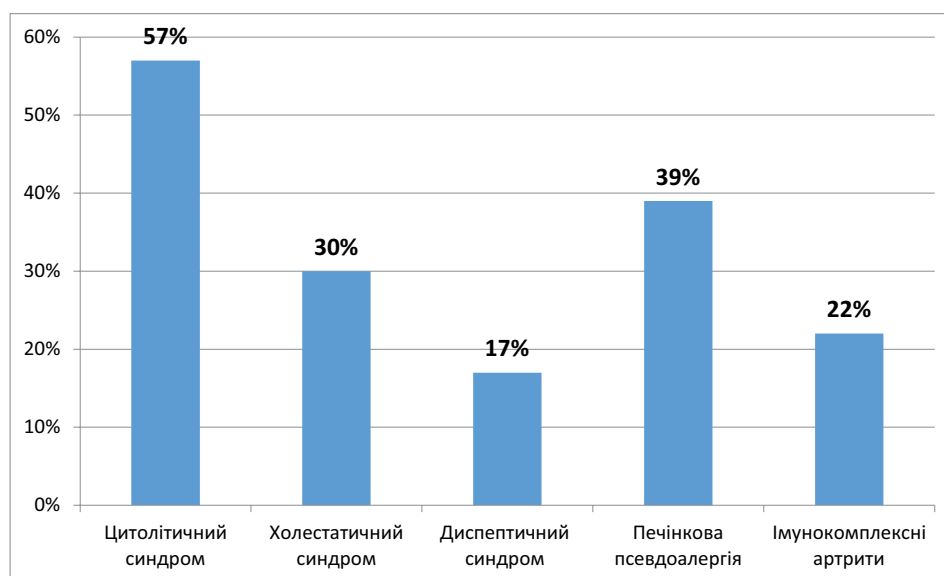


Рис. 5. Структура печінкових проявів у пацієнтів досліджуваної групи (n=23)

У більшості пацієнтів досліджуваної групи відзначалися позапечінкові прояви із акцентом на ЦНС та лімфатичні органи, здебільшого – без ознак залучення печінки (66% випадків), серед яких переважали симптоми, які нагадують синдром хронічної втоми (chronic fatigue syndrome) за міжнародними критеріями (29 пацієнтів із 44, 65% випадків) (рис. 6). Однак при глибшому вивченні майже у половини таких осіб (14 пацієнтів із 44, 32%) на МРТ головного мозку в конвенційних режимах виявляли ознаки скроневого медіанного склерозу (temporal mesial sclerosis), що опосередковував нейропсихіатричні прояви, зокрема – порушення короткочасної пам'яті, депресивний і тривожний синдроми, резистентну інсомнію, вегетативну дисфункцію, включаючи – панічні атаки (10 пацієнтів із 14, 71% випадків), рідше – психотичні прояви, що потребували додаткового призначення антипсихотиків (4 із 14 пацієнтів, 29% випадків). Епілептичний синдром за типом скроневої медіанної епілепсії мав місце

лише в 1 пацієнта, що є суттєвою відмінністю від скроневого медіанного склерозу, асоційованого з реактивованою HHV-6/HHV-7-інфекціями, коли епілептичні симптоми зазвичай розвиваються набагато частіше. У 7 із 44 пацієнтів (16% випадків) відзначався мононуклеозоподібний синдром з персистою гіпертермією, генералізованою помірно лімфаденопатією, невеликою спленомегалією та виразним стійким лімфомоноцитозом у загальному аналізі крові. 8 пацієнтів (18% випадків) перенесли важкі нейроінфекційні ураження. У одного пацієнта був виявлений стовбуровий енцефаліт із залученням варолієвого мосту, ще у одного – псевдотуморозний лейкоенцефаліт тім'яно-потиличної ділянки півкулі великого мозку, у 6 інших осіб мали місце ознаки множинних субкортикальних лакунарних інфарктів в білій речовині півкуль великого мозку, що відповідали ознакам дифузної церебральної васкулопатії і нагадували відомі аналогічні нейротропні прояви при вірусних гепатитах В і С.

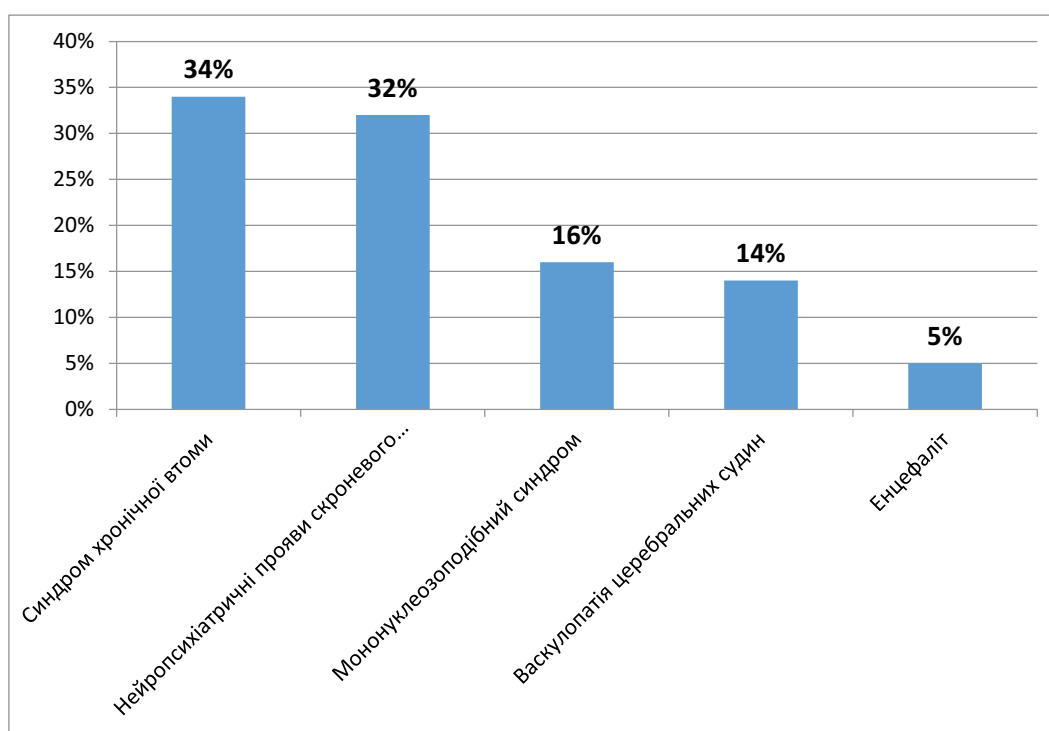


Рис. 6. Структура позапечінкових проявів реактивованої TTV-інфекції серед пацієнтів досліджуваної групи (n=44)

При оцінці імунного статусу у одного пацієнта, що переніс стовбуровий TTV-енцефаліт, ідентифікували ВІЛ-інфекцію. У всіх інших осіб не було виявлено причин вторинної імуносупресії. Натомість визначали первинні мінорні імунodefіцити, які підтверджували генетично у доступних випадках (рис. 7, 8).

Серед мінорних імунних дисфункцій при реактивації TTV переважали розлади клітинного імунітету. У 47 із 67 пацієнтів (70% випадків) досліджуваної групи відзначався дефіцит природ-

них кілерів, природних колерних Т-лімфоцитів і/або CD8+ цитотоксичних Т-клітин, здебільшого – асоційованих з генетичним дефіцитом ферментів фолатного циклу (поліморфізми генів MTHFR, MTRR, MTR) [1]. Тільки у двох осіб мала місце ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія. На другому місці за частотою при реактивації TTV відзначалися розлади гуморального імунітету. У 27 із 67 пацієнтів (40% випадків) досліджуваної групи діагностована дисімуноглобулінемія, пов'язана з комбінованим дефіцитом IgD та IgE

або ізольованим дефіцитом IgD, асоційована з поліморфізмами гену AICDA [27]. У 3-х пацієнтів досліджуваної групи мав місце первинний дефіцит IgA, а ще у одного – вибіркоковий дефіцит підкласу IgG3. Розлади системи комплементу були на третьому місці за частотою виявлення у пацієнтів досліджуваної групи. У 10 із них (15%) діагностовано ізольований дефіцит маннозозв'язуючого лектину, пов'язаний з поліморфізмами промотору та структурних генів MBL2. І, нарешті, рідше за все при реактивації TTV виявляли дисфункцію фагоцитозу. У 8 осіб (12% випадків) досліджуваної групи відзначено первинний дефіцит мієлопероксидази фагоцитів, зумовлений поліморфізмом 463 G/A гену MPO. Майже в половині випадків зареєстровані комбіновані порушення імунітету із одночасним залученням кількох ланок. Не було ідентифіковано жодної особи з реактивованою TTV-інфекцією з нормальним імунним статусом.

Ці дані дозволяють вважати пацієнтів з ознаками реактивації TTV імуноскомпрометованими особами, навіть за відсутності очевидних причин вторинної імуносупресії. Також отримані результати свідчать про опортуністичні властивості TTV. Не відзначено певного зв'язку між вірусною активністю, клінічною формою інфекції та даними імунного статусу, тобто вірусна реактивація з однаковою клінічною картиною розвивалася у пацієнтів з різними імунодефіцитами, а різні клінічні прояви хвороби могли бути у осіб з однаковими ураженнями імунної системи. Видається очевидним, що пацієнти з реактивованою TTV-інфекцією поряд з протівірусними ліками прямої дії потребують застосування адресних імунотерапевтичних втручань для компенсації стану імунітету, причому у різних пацієнтів навіть з однаковою картиною реактивації TTV може знадобитися прийом різних імунотерапевтичних ліків з огляду на принципові розбіжності в імунному статусі.

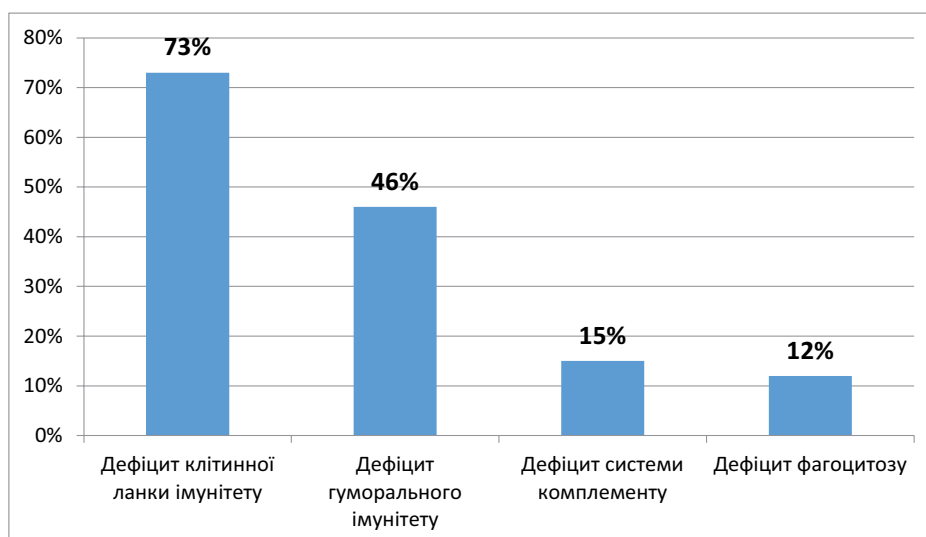


Рис. 7. Структура первинних мінорних імунодефіцитів за ураженими ланками імунітету в досліджуваній групі (n=67)

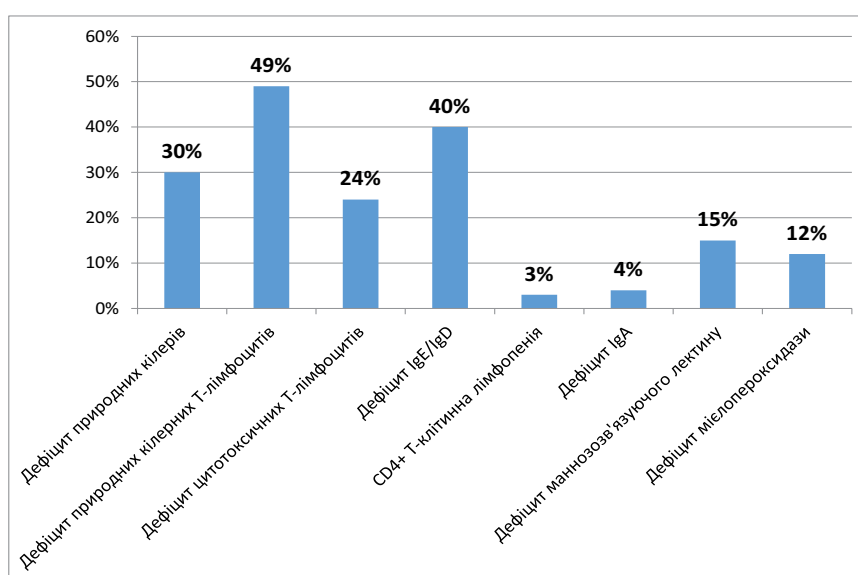


Рис. 8. Структура досліджуваної групи за формами первинних мінорних імунодефіцитів (n=67)



Якщо говорити про ефективність артезунату в лікуванні хронічної реактивованої TTV-інфекції, то усунути вірусну репродукцію в клітинах крові пацієнтів досліджуваної групи протягом всього курсу апробовуваної терапії вдалося в 62% випадків, що було вірогідно вище, ніж в групі контролю (5%) ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Відзначалося різке зменшення вірусного навантаження в клітинах крові, сформоване TTV, протягом курсу терапії серед пацієнтів досліджуваної групи у порівнянні з групою контролю ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ) (рис. 9). В інших 38% випадків зареєстрована часткова (21%) або повна (17%) резистентність вірусу до проведеного лікування.

Після першого місяця лікування негативні результати ПЛР клітин крові з видоспецифічними праймерами TTV отримані тільки в 21% випадків, тобто у кожного п'ятого пацієнта, без тісного зв'язку з вихідним вірусним навантаженням. Це так звані швидкі відповідачі. Напевно, штами TTV у цих осіб були високочутливі до артезунату. Після другого місяця терапії кількість відповідачів з повним припиненням вірусної репродукції у крові збільшилася до 51%, тобто більше, ніж вдвічі, порівняно з першим місяцем лікування. Можливо, важливим було збільшення дози препарату в півтора рази при переході на другий місяць курсу терапії і/або подовжена тривалість терапевтичних втручань. Третій місяць проти-

вірусної терапії артезунатом збільшив кількість відповідачів до 62% випадків, тобто тільки на 11% порівняно з даними за попередній етап курсу лікування. Ще у 21% відзначалося суттєве зниження, однак не усунення ДНК вірусу із клітин крові (часткова резистентність). В 17% випадків мало місце збереження або навіть деяке підвищення кількості нуклеїнової кислоти TTV в клітинах крові, незважаючи на проведений трьохмісячний курс противірусної терапії. Це були випадки повної резистентності до артезунату з боку певних штамів ТТ-вірусу.

В цілому артезунат показав себе як безпечний і ефективний засіб для лікування реактивованої TTV-інфекції у людей зі здатністю усувати ДНК вірусу із клітин крові в дещо більшій кількості випадків, ніж це відзначається при інтерферонотерапії згідно з накопиченими дотепер повідомленнями. Можливо, комбінована терапія артезунатом та альфа-інтерфероном дозволить підвищити ефективність противірусних лікувальних втручань при реактивації TTV. Також збільшити ефективність антивірусної терапії артезунатом може додаткова імунотерапія для компенсації причинового мінорного імунодефіциту. Важливим може бути виявлений факт, що у 8 із 11 пацієнтів з повною резистентністю TTV до артезунату відзначався дефіцит маннозозв'язуючого лектину.

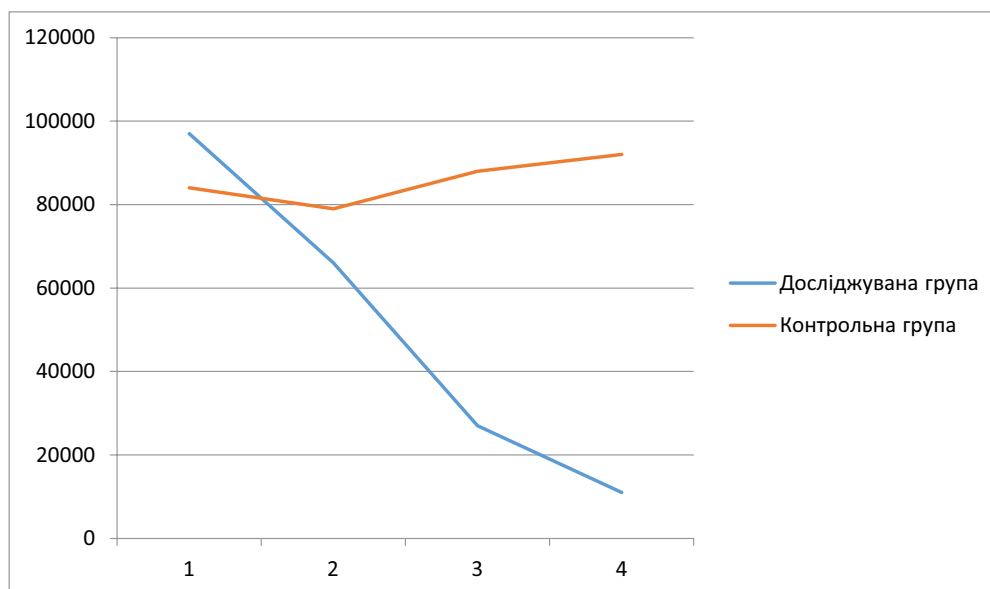


Рис. 9. Динаміка кількості ДНК TTV в клітинах крові за даними ПЛР в досліджуваній (n=67) і контрольній (n=38) групах протягом курсу терапії артезунатом

**Висновки.** Реактивована TTV-інфекція частіше призводить до позапечінкових проявів з загальноінфекційними симптомами, ураженням нервової системи та лімфатичних органів, ніж до власне печінкових проявів з формуванням прямих та непрямих ознак залучення паренхіми печінки. TTV-інфекція має виразні опортуністичні

властивості, реактивуючись майже виключно в імуноскомпрометованому організмі. У пацієнтів з реактивованою TTV-інфекцією без очевидних причин вторинної імуносупресії слід проводити пошук первинних мінорних імунодефіцитів, які є типовими причинами реактивації патогену із стану персистенції. Артезунат в дозі 100-150 мг на



добу трьохмісячним курсом є ефективним і безпечним в лікуванні реактивованої TTV-інфекції, оскільки забезпечує усунення ДНК вірусу із клітин крові за даними ПЛР більше, ніж в половині випадків, що вірогідно більше, ніж при природному перебігу інфекції. Ефективність артезунату при TTV-інфекції дещо вища, ніж така у альфа-інтерферонів, при кращому профілі переносимості, зручнішому застосуванні та подібній вартості препаратів. Оскільки ми не знайшли відповідних повідомлень в доступній науковій літературі, вважаємо, що встановили факт ефективності артезунату при TTV-інфекції в даній науковій праці вперше в світі. Необхідно продовжувати клінічні дослідження з вивчення ефективності й безпечності артезунату при симптомній TTV-інфекції у людей. Доцільною видається апробація комбінованої противірусної терапії артезунат + альфа-інтерферон, а також комбінацій артезунату з адресною імунотерапією для лікування причинових хвороб імунної системи.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мальцев Д.В. Иммунодефицит, обусловленный генетически детерминированным нарушением фолатного цикла, у детей с расстройствами аутистического спектра // Журнал «Імунологія та алергологія, наука і практика» 2019. – № 1. – С. 4-22.
2. Akbari H., Piroozmand A., Dadgostar E. et al. Prevalence of Transfusion-transmitted Virus (TTV) Infection and its Association with Renal Post-transplantation Complications in Iran // *Int. J. Organ. Transplant. Med.* – 2018. – Vol. 9(3). – P. 126–131.
3. Auerochs S., Korn K., Marschall M. A reporter system for Epstein-Barr virus (EBV) lytic replication: anti-EBV activity of the broad anti-herpesviral drug artesunate // *J. Virol. Methods.* – 2011. – Vol. 173(2). – P. 334–339.
4. Borkosky S.S., Whitley C., Kopp-Schneider A. et al. Epstein-Barr virus stimulates torque teno virus replication: a possible relationship to multiple sclerosis // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(2). – e32160.
5. Chong Y., Lee J.Y., Thakur N. et al. Strong association of Torque teno virus/Torque teno-like minivirus to Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis (histiocytic necrotizing lymphadenitis) on quantitative analysis // *Clin Rheumatol.* 2019 Nov 28. [Epub ahead of print].
6. Costa M.R., Costa I.P., Devalle S. et al. Prevalence and genetic diversity of torque teno virus in patients with systemic lupus erythematosus in a reference service in Mato Grosso do Sul // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2012. – Vol. 52(1). P. 49–54.
7. Dai C.Y., Yu M.L., Chuang W.L. et al. The response of hepatitis C virus and TT virus to high dose and long duration interferon-alpha therapy in naïve chronic hepatitis C patients // *Antiviral. Res.* – 2002. – Vol. 53(1). – P. 9–18.
8. Dharnidharka V.R., Ruzinova M.B., Chen C.C. et al. Metagenomic analysis of DNA viruses from posttransplant lymphoproliferative disorders // *Cancer Med.* – 2019. – Vol. 8(3). – P. 1013–1023.
9. Feyzioğlu B., Teke T., Ozdemir M. et al. The presence of Torque teno virus in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 7(10). – P. 3461–3466.
10. Gergely P. Jr., Blazsek A., Dankó K. et al. Detection of TT virus in patients with idiopathic inflammatory myopathies // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1050. – P. 304–313.
11. Germi R., Mariette C., Alain S. et al. Success and failure of artesunate treatment in five transplant recipients with disease caused by drug-resistant cytomegalovirus // *Antiviral. Res.* – 2014. – Vol. 101. – P. 57–61.
12. Giacconi R., Maggi F., Macera L. et al. Torquetenovirus (TTV) load is associated with mortality in Italian elderly subjects // *Exp. Gerontol.* – 2018. – Vol. 112. – P. 103–111.
13. Herrmann A., Sandmann L., Adams O. et al. Role of BK polyomavirus (BKV) and Torque teno virus (TTV) in liver transplant recipients with renal impairment // *J. Med. Microbiol.* – 2018. – Vol. 67(10). – P. 1496–1508.
14. Ikuta Y., Oba K., Nai E. et al. Aseptic meningitis caused by torque teno virus in an infant: a case report // *J. Med. Case Rep.* – 2019. – Vol. 13(1). – P. 302.
15. Kincaid R.P., Burke J.M., Cox J.C. et al. A human torque teno virus encodes a microRNA that inhibits interferon signaling // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9(12). – P. e1003818.
16. Lee A.Y., Akileswaran L., Tibbetts M.D. et al. Identification of torque teno virus in culture-negative endophthalmitis by representational deep DNA sequencing // *Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 122(3). – P. 524–530.
17. Lewandowska D.W., Schreiber P.W., Schuurmans M.M. et al. Metagenomic sequencing complements routine diagnostics in identifying viral pathogens in lung transplant recipients with unknown etiology of respiratory infection // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(5). – e0177340.
18. Maggi F., Pifferi M., Michelucci A. et al. Torque teno virus viremia load size in patients with selected congenital defects of innate immunity // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2011. – Vol 18(4). – P. 692–694.

19. *Mallet F., Perret M., Tran T. et al.* Early herpes and TTV DNAemia in septic shock patients: a pilot study // *Intensive Care Med Exp.* – 2019. – Vol. 7(1). – P. 28.
20. *McElvania TeKippe E., Wylie K.M., Deych E., Sodergren E. et al.* Increased prevalence of anellovirus in pediatric patients with fever // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(11). – e50937.
21. *Milbradt J., Auerochs S., Korn K., Marschall M.* Sensitivity of human herpesvirus 6 and other human herpesviruses to the broad-spectrum anti-infective drug artesunate // *J. Clin. Virol.* – 2009. – Vol. 46(1). – P. 24–28.
22. *Naganuma M., Tominaga N., Miyamura T. et al.* TT virus prevalence, viral loads and genotypic variability in saliva from healthy Japanese children // *Acta Paediatr.* – 2008. – Vol. 97(12). – P. 1686–1690.
23. *Nishizawa Y., Tanaka E., Orii K. et al.* Clinical impact of genotype 1 TT virus infection in patients with chronic hepatitis C and response of TT virus to alpha-interferon // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15(11). – P. 1292–1297.
24. *Pifferi M., Maggi F., Andreoli E. et al.* Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192(7). – P. 1141–1148.
25. *Pou C., Barrientos-Somarrivas M., Marin-Juan S. et al.* Virome definition in cerebrospinal fluid of patients with neurological complications after hematopoietic stem cell transplantation // *J. Clin. Virol.* – 2018. – Vol. 108. – P. 112–120.
26. *Rauff B., Idrees M., Shah S.A. et al.* Hepatitis associated aplastic anemia: a review // *Virol. J.* – 2011. – Vol. 8. – P. 87.
27. *Roa S., Isidoro-Garcia M., Davila I. et al.* Molecular analysis of activation-induced cytidine deaminase gene in immunoglobulin-E deficient patients // *Clin. Dev. Immunol.* – 2008. – Vol. 2008. – P. 1467–1415.
28. *Rosa A.S., Araujo O.C., Savassi-Ribas F. et al.* Prevalence of occult hepatitis B virus infection and Torque teno virus infection and their association with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients // *Virus Res.* – 2017. – Vol. 242. – P. 166–172.
29. *Saberi A., Akhondzadeh S., Kazemi S.* Infectious agents and different course of multiple sclerosis: a systematic review // *Acta Neurol Belg.* – 2018. – Vol. 118(3). – P. 361–377.
30. *Sellar R.S., Ward K.N., Thomson K.J., Peggs K.S.* Evidence for clinical activity of artesunate in multidrug-resistant herpes simplex infection following HSCT // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 47(11). – P. 1482–1483.
31. *Tang M.B., Yu C.P., Chen S.C., Chen C.H.* Coinfection of adenovirus, norovirus and torque teno virus in stools of patients with acute gastroenteritis // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2014. – Vol. 45(6). – P. 1326–1336.
32. *Tomasiewicz K., Modrzewska R., Lyczak A., Krawczuk G.* TT virus infection and pancreatic cancer: relationship or accidental coexistence // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11(18). – P. 2847–2849.
33. *Vecchia A.D., Kluge M., dos Santos da Silva J.V. et al.* Presence of Torque teno virus (TTV) in tap water in public schools from Southern Brazil // *Food Environ Virol.* – 2013. – Vol. 5(1). – P. 41–45.
34. *Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y. et al.* Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183(12). – P. 1698–1702.
35. *Zheng M.Y., Lin Y., Li D.J. et al.* TTV and HPV co-infection in cervical smears of patients with cervical lesions in littoral of Zhejiang province // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* – 2010. – Vol. 24(2). – P. 110–112.

## РЕЗЮМЕ

### РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ВАЖЛИВИХ КЛІНІЧНИХ АСПЕКТІВ ТТВ-ІНФЕКЦІЇ: СПЕКТР ПРОЯВІВ, АСОЦІАЦІЯ З МІНОРНИМИ ІМУНОДЕФІЦИТАМИ, ЕФЕКТИВНІСТЬ АРТЕСУНАТУ

Мальцев Д.В.

Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця

**Обґрунтування.** Вірус ТТ, або Torque teno virus – поширений в популяції ДНК-вмісний простий вірус із родини Anelloviridae, що може викликати як хронічний гепатит, так і позапечінкові ураження, однак все ще залишається недостатньо вивченим патогеном, для лікування якого бракує ефективних медикаментів.

**Мета дослідження:** вивчення спектру клінічного фенотипу, імунного статусу та ефективності артесунату при хронічній реактивованій ТТВ-інфекції у людей.

**Матеріали і методи.** В даному ретроспективному аналізі клінічних випадків вивчено результати історій хвороб 67 пацієнтів віком від 19 до 52 років (36 чоловіків, 31 жінка) з реактивованою ТТВ-інфекцією (дані ПЛР клітин крові), які приймали терапію артесунатом. 38 додаткових пацієнтів з реактивованою ТТВ-інфекцією з подібним віковим, гендерним розподілом і клінічною картиною, що не отримували артесунат, склали групу контролю.

Імунологічне дослідження включало вивчення показників загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів із застосуванням лазерної

проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XI, США) і методу непрямой імунофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з двома або трьома мітками (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD19+, CD3-CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (реактиви Beckman Coulter, США). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням показника фагоцитозу, фагоцитарного індексу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові. Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів (M, G, A) визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчіні. Концентрацію IgE, IgD та субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) в сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу (ВекторБЕСТ, РФ). Сироваткову концентрацію маннозозв'язуючого лектину та активність мієлопероксидази визначали імуноферментним методом.

Протягом 1 місяця терапії артезунат призначали в дозі по 50 мг двічі на добу 1 раз на 12 годин перорально після їжі, а протягом 2-3 місяця при недостатній ефективності попереднього курсу – в дозі по 50 мг тричі на добу 1 раз на 8 годин перорально після їжі.

Статистичний аналіз інформації проводили за допомогою структурного і порівняльного аналізів. Застосовували методи варіаційної статистики з розрахунком параметричного показника Т-критерія Ст'юдента з показником довірчої ймовірності р та непараметричного критерію числа знаків Z за Урбахом Ю.В.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Печінкові ураження відзначалися лише в 34%, тоді як позапечінкові форми хвороби – в 66% випадків. Серед позапечінкових проявів визначалися синдром хронічної втоми (34% випадків), нейропсихіатричні симптоми, асоційовані зі скроневим медіанним склерозом (32%), моноклеозоподібний синдром (16%), васкулопатії дрібних церебральних судин (14%), перенесені епізоди енцефалітів (5% випадків). Всі пацієнти були імуноскомпрометованими особами. Тільки в одному випадку була діагностована ВІЛ-інфекція, а всі інші пацієнти страждали на мінорні імунодефіцити, зокрема – дефіцити природних клієрних Т-лімфоцитів (49%), природних кілерів (30%), цитотоксичних Т-лімфоцитів (24%), IgE і/або IgD, маннозозв'язуючого лектину (15%), мієлопероксидази (12%), IgA (4%), а також – ідіопатичну CD4+ Т-клітинну лімфопенію (3% випадків). Терапія артезунатом була ефективною в 62% випадків ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ), забезпечуючи усунення ДНК вірусу із клітин крові за даними ПЛР протягом 1-3 місяців. В 21% випадків відзначалася часткова, а в 17% – повна резистентність вірусу до артезунату. Це на 10-15% вища ефективність, ніж зареєстрована дотепер у препаратів альфа-інтерферонів, при кращій переносимості і зручності застосування у артезунату. За даними ПЛР середня кількість вірусних часток в клітинах крові протягом терапії знизилась з 97 до 11 тисяч в пробі ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ).

**Висновки.** TTV – не виключно гепатотропний, а мультитропний опортуністичний вірус, що зазнає реактивації в імуноскомпрометованому організмі, в тому числі – при первинних мінорних імунодефіци-

тах з ураженням різних ланок імунної системи. Артезунат, призначений трьохмісячним курсом в дозі 100-150 мг/добу, забезпечує усунення вірусної ДНК із клітин крові в 62% випадків за задовільної переносимості, тому може вважатися новим перспективним препаратом для лікування цієї інфекції.

**Ключові слова:** TTV, мінорний імунодефіцит, артезунат.

## **РЕЗЮМЕ**

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ВАЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ TTV-ИНФЕКЦИИ: СПЕКТР ПРОЯВЛЕНИЙ, АССОЦИАЦИЯ ПО МИНОРНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ АРТЕСУНАТА**

*Мальцев Д.В.*

Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца

**Обоснование.** Вирус ТТ, или Torque teno virus – распространенный в популяции ДНК-содержащий простой вирус из семейства Anelloviridae, который может вызывать как хронический гепатит, так и внепеченочные поражения, однако все еще остается недостаточно изученным патогеном, для лечения которого не хватает эффективных медикаментов.

**Цель исследования:** изучение спектра клинического фенотипа, иммунного статуса и эффективности артезуната при хронической реактивированной TTV-инфекции у людей.

**Материалы и методы.** В данном ретроспективном анализе клинических случаев изучено результаты историй болезней 67 пациентов в возрасте от 19 до 52 лет (36 мужчин, 31 женщина) с реактивированной TTV-инфекцией (данные ПЦР клеток крови), которые принимали терапию артезунатом. 38 дополнительных пациентов с реактивированной TTV-инфекцией с подобным возрастным, гендерным распределением и клинической картиной, не получавших артезунат, составили группу контроля.

Имунологическое исследование включало изучения показателей общего анализа крови, субпопуляционного состава лимфоцитов с применением лазерной проточной цитофлуориметрии (цитофлуориметр Epics XI, США) и метода непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами к CD-маркерам с двумя или тремя метками (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD19+, CD3-CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (реактивы Beckman Coulter, США). Фагоцитоз оценивали по данным латекс-теста с определением показателя фагоцитоза, фагоцитарного индекса, количества активных фагоцитов и фагоцитарной емкости крови. Сывороточные концентрации иммуноглобулинов основных классов (M, G, A) определяли по результатам простой радиальной иммунодиффузии по Манчини. Концентрацию IgE, IgD и субклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) в сыроватке крови измеряли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ВекторБЕСТ, РФ). Сывороточную концентрацию маннозосвязывающего лектина и активность миєлопероксидазы определяли иммуноферментным методом.

В течение первого месяца терапии артезунат назначали в дозе 50 мг дважды в сутки 1 раз в 12 часов внутрь после еды, а в течение второго и третьего месяца при недостаточной эффективности предыдущего курса – в дозе 50 мг три раза в сутки, 1 раз каждые 8 часов внутрь после еды.

Статистический анализ информации проводили с помощью структурного и сравнительного анализов. Применяли методы вариационной статистики с расчетом параметрического показателя Т-критерия Стьюдента с показателем доверительной вероятности  $p$  и непараметрического критерия числа знаков  $Z$  по Урбаху Ю.В.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Печеночные поражения отмечались лишь в 34%, тогда как внепеченочные формы болезни – в 66% случаев. Среди внепеченочных проявлений определялись синдром хронической усталости (34% случаев), нейропсихиатрические симптомы, ассоциированные с височным медианным склерозом (32%), мононуклеозоподобный синдром (16%), васкулопатии мелких церебральных сосудов (14%), перенесенные эпизоды энцефалитов (5% случаев). Все пациенты были иммуноскомпрометованными лицами. Только в одном случае была диагностирована ВИЧ-инфекция, а все остальные пациенты страдали минорными иммунодефицитами, в частности – дефицитами естественных киллерных Т-лимфоцитов (49%), естественных киллеров (30%), цитотоксических Т-лимфоцитов (24%), IgE и/или IgD, маннозосвязывающего лектина (15%), миелопероксидазы (12%), IgA (4%), а также – идиопатической CD4+ Т-клеточной лимфопенией (3% случаев). Терапия артезунатом была эффективной в 62% случаев ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ), обеспечивая устранение ДНК вируса из клеток крови по данным ПЦР в течение 1-3 месяцев. В 21% случаев отмечалась частичная, а в 17% – полная резистентность вируса к артезунату. Это на 10-15% выше эффективность, чем зарегистрированная до сих пор у препаратов альфа-интерферонов, при лучшей переносимости и удобстве применения у артезуната. По данным ПЦР, среднее количество вирусных частиц в клетках крови в течение терапии снизилась с 97 до 11 000 в пробе ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ).

**Выводы.** TTV – не исключительно гепатотропный, а мультитропный оппортунистический вирус, который претерпевает реактивацию в иммуноскомпрометованном организме, в том числе – при первичных минорных иммунодефицитах с поражением различных звеньев иммунной системы. Артезунат, назначенный трехмесячным курсом в дозе 100-150 мг/сут., обеспечивает устранение вирусной ДНК из клеток крови в 62% случаев при удовлетворительной переносимости, поэтому может считаться новым перспективным препаратом для лечения этой инфекции.

**Ключевые слова:** TTV, минорный иммунодефицит, артезунат.

## SUMMARY

### THE RESULTS OF THE STUDY OF IMPORTANT CLINICAL ASPECTS OF TTV INFECTION: SPECTRUM OF MANIFESTATIONS, ASSOCIATION WITH MINOR IMMUNODEFICIENCIES, EFFICACY OF ARTESUNATE

*Maltsev D.*

Institute of Experimental and Clinical Medicine O. Bogomolets

National Medical University

**Background.** TTV, or Torque teno virus, is a widespread population of DNA-containing simple virus from the Anelloviridae family that can cause both chronic hepatitis and extrahepatic lesions, but is still an understudied pathogen that lacks effective antiviral drugs.

**Aim of the study:** to study the spectrum of clinical phenotype, immune status and efficacy of artesunate in chronic reactivated TTV infection in humans.

**Materials and methods.** In this retrospective clinical case study, we examined the results of case histories of 67 patients aged 19 to 52 years (36 men, 31 women) with reactivated TTV infection (PCR data from blood cells) who received artesunate therapy. 38 additional patients with reactivated TTV infection with similar age, gender distribution, and clinical picture who did not receive artesunate constituted the control group.

Immunological study included the study of indicators of total blood count, subpopulation composition of lymphocytes using laser flow cytometry (cytofluorometer Epics XI, USA) and indirect immunofluorescence method with monoclonal antibodies to CD (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD19+, CD3-CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (Beckman Coulter reagents, USA). Phagocytosis was evaluated according to a latex test to determine the index of phagocytosis, the number of active phagocytes and phagocytic blood capacity. Serum immunoglobulin concentrations of the major classes (M, G, A) were determined by Mancini simple radial immunodiffusion. Concentration of IgE, IgD and IgG subclasses (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) in serum was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (VectorBEST, RF). Serum mannose binding lectin concentration and myeloperoxidase activity were determined by enzyme immunoassay.

Within 1 month of therapy, artesunate was administered at a dose of 50 mg twice a day 1 time for 12 hours orally after meals, and for 2-3 months with insufficient effectiveness of the previous course - at a dose of 50 mg three times a day 1 time for 8 hours orally after food.

Statistical analysis of information was performed using structural and comparative analyzes. Methods of variational statistics were applied with the calculation of the parametric index of the Student's T-test with the index of confidence probability  $p$  and the nonparametric criterion of the number of signs  $Z$  by Urbach Yu.V.

**Results of the study and discussion.** Hepatic lesions were reported in only 34%, while non-hepatic forms of the disease - in 66% of cases. Extrahepatic manifestations were determined by chronic fatigue syndrome (34%), neuropsychiatric symptoms associated with temporal mesial sclerosis (32%), mononucleosis-like syndrome (16%), vasculopathy of small cerebral vessels (14%), encephalitis (5% of cases). All patients were im-

munocompromised individuals. Only one case was diagnosed with HIV infection, and all other patients suffered from minor immunodeficiencies, including deficiency of natural killer T-lymphocytes (49%), natural killer cells (30%), cytotoxic T-lymphocytes (24%), IgE and/or IgD, mannose-binding lectin (15%), myeloperoxidase (12%), IgA (4%), and idiopathic CD4+ T-cell lymphopenia (3% of cases). Artesunate therapy was effective in 62% of cases ( $p < 0.05$ ;  $Z < Z_{0.05}$ ), providing removal of virus DNA from blood cells according to PCR for 1-3 months. In 21% of cases there was a partial and 17% - complete resistance of the virus to artesunate. This is 10-15% more effective than previously reported in alpha interferon preparations, with better tolerability and ease of use for artesunate.

According to PCR, the mean number of viral particles in blood cells during therapy decreased from 97 to 11 thousand in the sample ( $p < 0.05$ ;  $Z < Z_{0.05}$ ).

**Conclusions.** TTV is not exclusively hepatotropic, but a multitropic opportunistic virus that is reactivated in an immunosuppressed organism, including primary minor immunodeficiencies with damage to various branches of the immune system. Artesunate, given a three-month course of 100-150 mg/day orally, provides the elimination of viral DNA from blood cells in 62% of cases with satisfactory tolerability, so it can be considered as a new promising drug for the treatment of this infection.

**Keywords:** TTV, minor immunodeficiency, artesunate.

---

### АВТОРСЬКА ДОВІДКА

• **Мальцев Дмитро Валерійович**  
Інститут експериментальної і клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, зав. лабораторією імунології і молекулярної біології  
Адреса: 01601, просп. Перемоги, 34, Київ, Україна  
Тел.: (068)100-85-95  
E-mail: dmaltsev@ukr.net

• **Мальцев Дмитрий Валерьевич**  
Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, зав. лабораторией иммунологии и молекулярной биологии  
Адрес: 01601, просп. Победы, 34, г. Киев, Украина  
Тел.: (068) 100-85-95  
E-mail: dmaltsev@ukr.net

• **Maltsev Dmytro**  
Experimental and Clinical Medicine Institute at the O.O. Bohomolets National Medical University  
Address: 34 Peremohy ave., Kyiv 01601, Ukraine  
Tel.: (068) 100-85-95  
E-mail: dmaltsev@ukr.net

*Стаття надійшла до редакції 04.02.2020 р.*