Т.Я. Чернобровкина*, О.С. Литвинова, Я.Д. Янковская

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,
кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, г. Москва, Россия

ТТV-ИНФЕКЦИЯ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

T.Y. Chernobrovkina*, O.S. Litvinova, Y.D. Yankovskaya

Federal State budget institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University»,
Department of Infectious Diseases and Epidemiology (general medicine faculty), Moscow, Russia

TTV-INFECTION: CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS

Резюме

В настоящей статье на основе данных литературы и собственных наблюдений, представлен краткий аналитический обзор клинико-эпидемиологической характеристики гепатита, ассоциированного с ТТ вирусом, а также современные методы диагностики и подходы к лечению этого инфекционного заболевания. Результаты клинического наблюдения продемонстрировали симптомы острого воспаления печени, вызванного ТТV-инфекцией. Характеристика эпиданамнеза подтверждает, помимо основного парентерального, и фекально-оральный механизм заражения ТТ вирусом. Катамнестическое наблюдение свидетельствует о длительной персистенции ТТ-вируса в организме и отсутствии спонтанной элиминации.

Ключевые слова: парентеральные гепатиты, ТТV-инфекция, история открытия вирусов гепатита, заболеваемость вирусными гепатитами, литературный обзор.

Abstract

Following article based on the literature and our own observations presents a brief analytical review covering clinical and epidemiological characteristics of hepatitis associated with TT virus, as well as modern methods of diagnosis and approach to the treatment of infectious diseases. The clinical observation showed symptoms of acute inflammation of the liver caused by TTV-infection. Characteristics of epidemiological anamnesis confirms that besides the main parenteral mechanism there is also a fecal-oral mechanism of infection TT virus. Following observation verifies a long-term persistence of TT virus in the body and complete absence of spontaneous elimination.

Key words: parenteral hepatitis, TTV-infection, Torque teno virus infection, history of hepatitis virus discovery, literature review.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-28-33

ТТV — вирус ТТ, ВГ — вирусные гепатиты, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, МКИК — мононуклеарные клетки периферической крови, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, УВО — устойчивый вирусологический ответ

Введение

Вирусные гепатиты (ВГ) это инфекционные болезни человека, вызывающие поражение печени. Благодаря появлению и внедрению в практику современных иммунохимических, электронномикроскопических и молекулярно-биологических методов исследования в настоящее время известны девять ДНК- и РНК-содержащих вирусов, входящих в различные семейства и способных стать причиной развития гепатита: вирусы гепатитов А (ВГА), В (ВГВ), С (ВГС), D (ВГД), E (ВГЕ), G (ВГГ), ТТ (ТТВ), SEN (SENV) и NF (NFV) [11]. История поэтапного открытия вирусов, вызыва-

ющих гепатит, представлена различными гипотезами, героическими опытами с самозаражением, многочисленными поражениями и победами ученых-исследователей. Первое представление о «катаральной желтухе» было сформулировано С.П. Боткиным в 1888 г., а открытие вируса гепатита А осуществлено S. Freinstone с соавторами только в 1973 г. Доказательство вирусной природы гепатитов получено в работах Дж. Финдлей и Ф. МакКалюма только в 1937 г. И, наконец, с 40-х годов прошлого века — клиницисты стали различать понятия «инфекционный» и «сывороточный гепатиты». В 1962 г. Б. Бламберг, в 1968 г. А. Принс и в 1970 г. Д. Дейн последователь-

*Контакты. E-mail: tanyura541@mail.ru. Телефон: (903) 737-39-94

но открывают сывороточный гепатит В. В 1971-75 гг. появились первые сообщения о другом посттрансфузионном гепатите, который А. Принс предложил называть «Гепатитом С», а С. Файнстоун ввел термин «Hepatitis non A, non B». В 1977 г. группой итальянских исследователей во главе с М. Ризетто у больных гепатитом В был обнаружен в гепатоцитах вирус гепатита «Дельта». В 1981 г. в результате экспериментов путем самозаражения, М.С. Балаян открывает «гепатит А второго типа», который впоследствии был переименован в гепатит Е. Используя молекулярно-биологический подход, в 1989 г. американские исследователи М. Хаутон и Куи-Лим Чу, наконец, выделили вирус посттрансфузионного гепатита ни А ни В и назвали его «вирусом гепатита С» [3, 11]. История открытия вируса гепатита G начинается в 1967 г. и заканчивается в 1995 г., в результате выделения вируса при повторном исследовании сывороток крови обезьян, зараженных от больного гепатитом хирурга. В 1997 г. японские исследователи во главе с Т. Нишизава выделили ДНК-содержащий вирус от больного посттрансфузионным гепатитом, который получил обозначение TTV (transfusion-transmitted virus) (по другим данным, это инициалы больного, от которого вирус был выделен) [27]. Первая информация о SEN вирусе появилась в исследованиях итальянского ученого Д. Пери в июне 1999 г. ДНК-содержащий вирус удалось выделить методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) у больного Вич-инфекцией на фоне повышения активности печеночных трансаминаз. Сообщение об обнаружении очередного нового вируса, вызывающего гепатит, обозначенного «NF вирус», появилось в апреле 2006 г.

С момента создания этиологической классификации ВГ (1977) и до настоящего времени, в ее основе используются такие критерии, как пути передачи возбудителей и наличие синдрома желтухи. Именно парентеральные ВГ и безжелтушные формы течения гепатитов в связи с длительной персистенцией вирусов в организме, приводят к формированию хронических гепатитов и циррозов [3, 11]. Заболеваемость ВГ в России за последние 4 года представлена в таблицах 1, 2.

Как видно из таблиц 1 и 2, в динамике за последние 4 года отмечается снижение абсолютной и удельной заболеваемости парентеральными гепатитами. Так, в 2011 г. заболеваемость острым гепатитом В составила 1,73 случая на 100 т. населения, а в 2014 г. — 1,27. Заболеваемость острым гепатитом С на 100 т. населения в 2011 и 2014 гг. составила 1,85 и 1,55 соответственно. Позитивная динамика заболеваемости острыми гепатитами В и С в России связана с повышением эффективности работы службы вакцинопрофилактики, санитарно-просветительской работы в медицинских и немедицинских учреждениях с информированием населения о путях передачи возбудителей вирусов парентеральных гепатитов и о мерах защиты от заражения этими вирусами [11].

По данным литературы, возрастающее распространение впервые выявленных хронических вирусных гепатитов среди трудоспособного населения, увеличение количества лиц, инфицированных двумя и более вирусами гепатита (HBV и HCV; HBV и HDV;

Таблица 1. Заболеваемость ВГ на территории Российской Федерации (РФ) за 4 года в абсолютных числах.

п/н	Заболевание	2014	2013	2012	2011
1	Острые вирусные гепатиты	15 000	12 745	12 594	11 925
2	Из них: Острый гепатит А	10 415	8 261	7 814	6 085
3	Острый гепатит В	1 822	1 904	2 022	2 449
4	Острый гепатит С	2 216	2 097	2 174	2 628
5	Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные)	74 004	73 570	74 692	76 636
6	Из них: Хронический гепатит В	16 123	16 738	18 058	18 498
7	Хронический гепатит С	57 197	56 123	55 915	57 013

Таблица 2. Заболеваемость ВГ на территории РФ за 4 года на 100 тысяч населения.

п/н	Заболевание	2014	2013	2012	2011
1	Острые вирусные гепатиты	10,47	8,92	8,82	8,4
2	Из них: Острый гепатит А	7,27	5,78	5,47	4,29
3	Острый гепатит В	1,27	1,33	1,42	1,73
4	Острый гепатит С	1,55	1,47	1,52	1,85
5	Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные)	51,68	51,46	52,28	54,0
6	Из них: Хронический гепатит В	11,26	11,71	12,64	13,04
7	Хронический гепатит С	39,94	39,26	39,19	40,18

HBV, HCV и HDV; HCV+TTV), а также инфицированных гепатитом и вирусом иммунодефицита человека, ухудшает прогноз заболевания, качество жизни пациентов и создает трудности в терапии, а также наносит стране колоссальный экономический ущерб [3, 11].

Эпидемиология TTV-инфекции

Официальная статистика инфицирования населения TTV-инфекцией не ведется, хотя, по данным многочисленных исследований, в настоящее время установлена его широкая распространенность среди населения [4, 6, 12, 40]. Так, например, по данным К.К. Кюрегян с соавт., в 2001 г. инфицированность доноров крови вирусом ТТ на территории РФ составила 55% [6, 8, 16]. Такая распространенность вируса может объясняться различными механизмами передачи вируса: естественным при контактном механизме, реализующимся половым путем и во время родов, а также искусственным — при различных медицинских и немедицинских манипуляциях. В работах некоторых исследователей доказана гепатотропность ТТ вируса с развитием клиники острого и хронического гепатита [49, 28, 39]. Изучение микст-инфекции TTV и HCV показало, что такая коморбидность способствует более быстрому прогрессированию гепатита в цирроз печени [34].

На первых этапах изучения TTV был отнесен к семейству Parvoviridae [2, 7]. Однако при сравнении характеристик TTV с вирусами, входящими в семейство Circoviridae (вирус анемии цыплят, цирковирусы свиней и растений), была выявлена определенная схожесть между ними, касающаяся наличия в структуре обоих одноцепочечной молекулы ДНК [25, 38]. Несмотря на то, что размеры вируса и протяженность генома больше у TTV, чем у цирковирусов, плотностные характеристики этих вирусов близки, что указывает на схожее соотношение белка и ДНК. Это позволило классифицировать TTV как нового члена семейства Circoviridae [8]. По мнению ряда ученых, TTV можно признать первым членом нового семейства вирусов, которое могло бы быть обозначено как Circinoviridae (от лат. circinatio- «описывающий круг») [24].

Новый ДНК-содержащий гепатотропный вирус, размером 30-50 нм, имеет циркулярный геном, обратно закрученный, и состоит приблизительно из 3500-4000 нуклеотидов. Результаты ПЦР доказали наличие гипервариабельного участка с 1440 по 1827 нуклеотид и консервативного региона TTV ДНК [2, 13]. Геном вируса включает в себя две большие и несколько малых открытых рамок считывания. Белок, кодируемый открытой рамкой считывания, состоит из 770 аминокислот, имеет на своем N-конце богатый аргинином регион [8, 13].

Сравнение более 200 изолятов TTV, полученных в различных регионах мира, позволило выделить в настоящее время 23 генотипа вируса, которые отнесли к инфекциям с парентеральным механизмом передачи возбудителя [17, 24]. При несовпадениях нуклеотидных последовательностей более чем на 30 % изолят рассматривался как генотип, а в интервале от 11 до 15 % — как его субтип. Генотипирование изолятов TTV, полученных в разные периоды болезни от одного и того же пациента, продемонстрировало возможность одновременной циркуляции нескольких генотипов вируса [17, 20]. Изучение изолятов TTV, выделенных из плазмы и мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК), продемонстрировало наличие у одного пациента различных генотипов [24, 30]. Эти данные позволили высказать гипотезу о существовании избирательного тропизма различных вариантов TTV. Однако полученные результаты можно объяснить и тем, что TTV «скрывается» в МКПК, избегая иммунного ответа, и таким образом способствует хронизации процесса [15, 30].

Заслуживает внимания факт обнаружения TTV DNA в сыворотке крови и фекалиях больных, в связи с чем высказывается предположение о том, что TTV может быть очередным представителем группы энтерально передающихся гепатитов [1, 6]. В пользу этого говорят следующие факты: выявление TTV ДНК в образцах желчи и фекалиях носителей [29]; близость TTV к семейству Parvoviridae [2], факт фекально-орального механизма передачи некоторых его серотипов [1, 6, 18, 29]; повышенная частота выявления TTV DNA у лиц с наличием anti HAV IgG [35]; зафиксированная в Китае вспышка острого гепатита с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, ассоциированного с TTV [18, 29, 35]. Обнаружение TTV DNA у животных, чье мясо повсеместно используется в питании человека, также не исключает возможности реализации пищевого пути передачи TTV при потреблении мясных продуктов таких животных [35].

Обнаружение TTV DNA в желчи и совпадение характеристик этих изолятов вируса с частицами TTV, выделенными из крови и фекалий, позволяет, по аналогии с гепатитами А и Е, утверждать, что TTV размножается в гепатоцитах, откуда поступает в желчные протоки, с желчью попадает в кишечник и далее — в фекалии [28]. Так как TTV не имеет липидной оболочки, его патогенность и вирулентность не снижается под воздействием желчных кислот, растворяющих липидную оболочку других вирусов. Гепатотропность этого вируса подтверждается тем, что в биоптатах печени его концентрация превышает концентрацию в плазме, фекалиях и желчи в 10 и более раз, а также определением в клетках печени репликативных форм ДНК TTV [10, 18].

TTV DNA также удалось обнаружить в слюне, семенной жидкости и вагинальном секрете [24]. Под-

тверждением парентеральной передачи TTV служат результаты, полученные в Национальном институте здоровья (США), свидетельствующие о том, что TTV-инфекция статистически чаще регистрируется среди пациентов, имевших в анамнезе эпизоды переливания крови (61%), по сравнению с теми, кто не получал гемотрансфузий (12%) [14].

Частота выявления TTV DNA в группах риска (больные, получающие лечение хроническим гемодиализом; больные гемофилией; больные наркоманией, использующие внутривенные инъекции; женщины, занимающиеся проституцией; гомосексуалы) в 2 раза и более превышает частоту выявления данного вируса среди доноров крови [16, 20, 32].

В настоящее время не исключается возможность участия вируса ТТ при развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [31, 42, 43], однако при исследовании гепатоцитов, полученных от больных первичным раком печени с наличием TTV ДНК в сыворотке крови, интегрированная ДНК вируса в гепатоцитах не обнаружена [36]. Длительное обнаружение TTV DNA в сыворотке крови пациентов на фоне ненарушенных показателей морфо-функциональной целостности печени указывает на существование бессимптомного носительства вируса [9, 10, 44]. По наблюдению J.T. Wang, N.M. Martinez с соавт., TTV ДНК может персистировать в течение 22 лет [41]. Персистенция TTV-инфекции у больных хроническим гепатитом, ассоциированным с TTV-инфекцией, характеризуется малосимптомным течением и может приводить к воспалительным изменениям в печени до фиброза 1-2-й стадии по METAVIR [4, 31].

Диагностика TTV-инфекции

В настоящее время основным методом, применяемым для изучения широты распространения TTV, является ПЦР. Для ее проведения избраны праймеры, информация о которых закодирована в консервативном регионе TTV ДНК. Среди больных острым гепатитом «ни А, ни G» частота выявления TTV DNA составила от 13,6 до 43,0 % [7, 13, 26, 27, 33]. Помимо качественного метода выявления TTV DNA, также разработана и количественная оценка ПЦР [2]. По всей видимости, появившаяся возможность определения антител позволит получить более точную информацию о широте распространения TTV [37].

Лечение TTV-инфекции

Лечение TTV-инфекции в настоящее время не разработано. Одновременное лечение тилороном (амиксином) и комбинированным препаратом фосфолипидов с глицерризиновой кислотой (фосфогливом), пациентов с хроническим гепатитом неустановлен-

ного генеза, ассоциированного с TTV-инфекцией, на протяжении 3 месяцев приводило к устойчивому вирусологическому ответу (УВО) в 68,7% случаев [5]. Противовирусная терапия пациентов хроническим гепатитом С (2, 3 генотип), ассоциированным с TTV-инфекцией, с применением пегилированного интерферона альфа-2а (180 мкг/нед) и рибавирина (800 мг/сут) в течение 24-х недель позволяет достичь УВО в отношении TTV в 50% случаев [5]. У пациентов с хроническим гепатитом С в сочетании с наличием TTV DNA при терапии стандартными интерферонами в течение 2 лет из расчета 20 млн ЕД в неделю исчезновение вируса наблюдалось в 45 % случаев [22, 23]. Зарегистрирована прямая зависимость между исчезновением TTV DNA и вирусной нагрузкой до начала приема интерферона. При наличии вируса, выявляемого в титрах 10^3 и выше, элиминации, как правило, добиться не удастся [23]. Дальнейшие исследования позволят выработать эффективные методы диагностики, лечения и профилактики данного заболевания.

Клиническое наблюдение

Мы проанализировали 8 историй болезни пациентов, которые поступали в гепатологическое отделение ИКБ № 3 г. Москвы с 2011 по 2012 гг. с предварительным диагнозом гепатит А. Все больные поступали с 4 по 12 день болезни, с симптомами желтухи и интоксикации. Основными жалобами пациентов были слабость, сниженный аппетит, послабление стула, кожный зуд. Состояние всех больных при поступлении расценено как средней тяжести, температура тела была нормальная. Обращает на себя внимание, что возраст заболевших был старше 50 лет. В эпиданамнезе у всех пациентов отсутствовали данные о медицинских вмешательствах и переливании крови в течение последних 6 месяцев, но у всех пациентов заболевание можно было связать с употреблением сырой воды из местных источников в Тульской, Владимирской областях и Краснодарском крае. В биохимии крови уровень активности трансаминаз превышал норму в 20 раз. Серологические маркеры вирусных гепатитов А, В и С были отрицательными. С диагнозом острый гепатит неуточненной этиологии, пациентам было предложено обследование на TTV-инфекцию. Методом ПЦР у всех больных была выявлена ДНК вируса ТТ. Таким образом, всем пациентам был установлен клинический диагноз острого гепатита ассоциированного с TTV-инфекцией.

Выводы

Результаты продемонстрировали симптомы острого воспаления печени, вызванного TTV-инфекцией, что подтверждает гепатотропность данного вируса и соответствует данным литературы. Характеристи-

ка эпиданамнеза также подтверждает описанный в литературе, помимо основного парентерального, и фекально-оральный механизм заражения ТТ вирусом. Всем пациентам с клиникой острого и хронического гепатита с отрицательными маркерами на HAV-, HBV- и HCV-инфекцию необходимо исследовать кровь на ТТV-инфекцию методом ПЦР. Ка-тамнестическое наблюдение 2-х пациентов в течение 3-х лет, характеризовалось отсутствием жалоб, нормальной активностью печеночных трансаминаз и положительной вирусемией, что свидетельствует о длительной персистенции ТТ вируса в организме и отсутствии спонтанной элиминации.

A

Список литературы:

- Болормаа Б., Малов И.В., Савилов Е.Д. Некоторые эпидемиологические аспекты ТТ вирусной инфекции. Сибирский медицинский журнал. 2005; 50(1): 13-17.
- Бурков А.Н., Маянский А.Н. Вирус ТТ (ТТV). Микробиология. 2002; 2: 113-119.
- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С.-М.: Гэотар-Медиа, 2015; 144 с.
- Колтунов А.С., Алексеенко С.А., Евсеев А.Н., Колтунов С.С. Клинико-морфологическая характеристика хронического гепатита, ассоциированного с ТТV-инфекцией. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 3: 12-14.
- Колтунов А.С., Алексеенко С.А., Колтунов С.С. Оценка эффективности различных видов противовирусного лечения хронического гепатита, ассоциированного с ТТV-инфекцией. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 1: 21-24.
- Кюрегян К.К. Эпидемиологические аспекты распространения ТТV-вируса: дис.канд.мед.наук. М., 2001; 119 с.
- Логинов А.С., Шарафанова В.Л. HGV и ТТV- новые вирусы гепатита. Тер. архив. 2000; 11: 9-13.
- Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Исаева О.В. и др. ТТV — новый вирус, ассоциированный с посттрансфузионным гепатитом. Рос. журнал гастроэнтер., гепатологии, колопроктологии. 1999; 3: 36-40.
- Хомерики С.Г., Ильченко Л.Ю., Морозов И.А., Карлович Т.И. Клинико-морфологические особенности поражения печени у больных, инфицированных вирусом гепатита ТТ. Мир вирусных гепатитов. 2006; 2: 2-8.
- Шарафанова Т.И. Вирусы гепатитов G и ТТ при хронических заболеваниях печени: дис.канд.мед.наук. М., 2001: 85-93.
- Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты: клиники, диагностика, лечение. М.: Гэотар-Медицина, 2014; 160 с.
- Abe K., Inami T., Asano K., et al. TT virus infection is widespread in general populations from different geographic regions. J. Clin. Microbiol. 1999; 37: 2703-2707.
- Bendinelli M., Pistello M., Maggi F., Fornai C., Freer G., Vatteroni M.L. Molecular properties, biology, and clinical implications of TT virus, a recently identified widespread infectious agent of humans. Clin. Microbiol. Rev. 2001; 14(1): 98-113.
- Chan Y.J., Hsu Y.H., Chen M.C., Wong W.W., et al. TT virus infection among hemodialysis patients at a medical center in Taiwan. J. Microbiol. Immunol.Infect. 2000; 33(1): 14-18.
- Deng X., Terunuma H., Handema R., et. al. Higher prevalence and viral load of TT virus in saliva than in the corresponding serum: another possible transmission route and replication site of TT virus. J. Med. Virol. 2000; 62(4): 531-537.
- Charlton M., Anjei P., Poterucha J. et al. Prevalence of TT — virus infection in North American blood donors, patients with hepatic failure and cryptogenic cirrhosis. Hepatology. 1998; 28(3): 839 — 842.
- De Vreese K., Ducatteeuw A., Depla E. et. Al. Detection of new genotypes 2c, 2d, 3, and 4 in belgian patient with hepatites of unknown etiology. Hepatology. 1998; 28(4): 294.
- Ding X., Mizokami, M., Kang L. Y. et. al. TT Virus and GBV —C among patients with liver diseases and general population in Shanghai, China. Hepatology. 1998; 28(4): 728.
- Foschini M.P., Morandi L., Macchia S. TT virusrelated acute recurrent hepatitis. Histological features of a case and review of the literature. Virchows Archiv. 2001; 439(6): 752-755.
- Krekulova L., Rehak V., Killoran P., et. al. Genotypic distribution of TT virus (TTV) in a Czech population: evidence for sexual transmission of the virus. J. Clin. Virol. 2001; 23(1-2): 31-41.
- Lin H.H., Kao J.H., Lee P.I., Chen D.S. Early acquisition of TT virus in infants: possible minor role of maternal transmission. J. Med. Virol. 2002; 66(2): 285-290.
- Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A. et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. Journal of Viral Hepatitis. 2012; 19(8): 537-546.
- Moreno J., Moraleda G., Barcena R. et al. Response of TT virus to IFN plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. World Journal of Gastroenterology. 2004; 10(1): 143-146.
- Muljono D.H., Nishizawa T., Tsuda F., Takahashi M., Okamoto H. Molecular epidemiology of TT virus (TTV) and characterization of two novel TTV genotypes in Indonesia. Arch. Virol. 2001; 96(6): 3177-3182.
- Mushahwar I.K., Erker J.C., Muerhoff A.S., 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.
- Naoumov N.V. Presence of a newly discribet DNA virus (TTV, HGV) in patients with disease. Lancet. 1998; 352: 195 -197.
- Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K. et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1997; 241(1): 92-97.
- Okamoto H., Akahane Y., 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: 1245-1248.
- Okamoto H., Akahane Y., Ukita M., et al. Fecal excretion of a nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A to G-hepatitis. J. Med. Virol. 1998; 56: 128-132.
- Okamura A., Yoshioka M., Kubota M., et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) sequence in peripheral blood mononuclear cells. J. Med. Virol. 1999; 58(2): 174-177.
- Omar M., Fam N., Saad El-Din S., Romeih M., Mohamed H. et al. Torque Teno Virus (TTV) Infection In Egyptian Patients with Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. Nature and Science. 2006; 4(2): 38-45.
- Poovoravan Y., Theamboonlers A., Jantaradsamr P. et. al. Hepatitis TT Virus infection in high — risk groups. Infection. 1998; 26(6): 355 — 358.

33. Simmonds P., Davidson, F., Lycett C. et. al. Detection of a novel DNA virus (HGV) in blood donors and blood products. *Lancet*. 1997; 350: 192.
34. Shibata M., Morizane T., Baba T., et al. TT virus infection in patients with fulminant hepatic failure. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000; 95(4): 3602–3606.
35. Saback F.L., Palmer T.E., Sabino R.R., et. al. Infection with hepatitis A and TT viruses and socioeconomic status in Rio de Janeiro, Brazil. *J. Infect. Dis.* 2001; 33(2): 121-125.
36. Tokita H., Murai S., Kamitsukasa H. et al. High TT-virus load as an independent factor associated with the occurrence of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Journal of Medical virology*. 2002; 67(4): 501-509.
37. Tsuda F., Okamoto H., Ukita M., et al. Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with posttransfusion non — A to GG hepatitis in Japan. *J. Virol. Methods*. 1999; 77(2): 199-206.
38. Takahashi K., Hoshino H., Ohta Y., et al. Identification of a new human DNA virus (TTV-like mini virus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anaemia virus. *Arch Virol*. 2000; 145: 979-993.
39. Viasov S., Stefan Ross R., Varenholz C. et. al. Lack of evidence for an association between TT Virus infection and severe liver disease. *J. Gen. Virol*. 1998; 79(12): 112 –113.
40. Vasilyev E.V., Trofimov D.Y., Tonevitsky A.G. et al. Torque Teno Virus (TTV) distribution in healthy Russian population. *Virology Journal*. 2009; 6(1): 134–138.
41. Wang J.T., Lee C.Z., Kao J.H., Sheu J.C., et. al. Incidence and clinical presentation of posttransfusion TT virus infection in prospectively followed transfusion recipients: emphasis on its relevance to hepatitis. *Transfusion*. 2000; 40(5): 596-601.
42. Yamamoto T., Kajino K., Ogawa M. et. Al. Hepatocellular carcinomas infected with the novel TT DNA lack viral integration. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1998; 251(1): 339 — 343.
43. Yoshida H., Kato N., Lan K.–H. et. al. Does TT Virus infection an impotent role in hepatocellular carcinoma? *Hepatology*. 1998; 28(4): 762.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННЫЕ TTV-ИНФЕКЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ.

Kazemi M.J., Yaghobi R., Iravani Saadi M., Geramizadeh B., Moayedi J.

ASSOCIATION BETWEEN TT VIRUS INFECTION AND CIRRHOSIS IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS.

Hepat Mon. 2015 Sep 27;15(9):e28370. doi: 10.5812/hepatmon.28370. eCollection 2015.

Введение: цирроз печени, одно из самых тяжелых осложнений заболеваний печени самой различной этиологии. Частота выявления TTV инфекции в популяции очень высока и рассматривается в настоящее время, как один из факторов риска развития фульминантного гепатита и криптогенного цирроза.

Целью исследования явилась оценка моно TTV-инфекции и ко-инфекции у пациентов с криптогенным циррозом печени и с циррозом печени, уточненной этиологии.

Материалы и методы: в период с 2007 по 2011 год в исследование были включены 200 пациентов, перенесших трансплантацию печени. Пациенты были разделены на две группы: пациенты с криптогенным циррозом (n=119) и с циррозом с выясненной этиологией (n=81). Диагностика TTV-инфекции проводилась при помощи ПЦР-методики. Кроме того проводилась оценка наличия ДНК вируса гепатита В, HBS-антигена, HBE-антигена, HBC-антигена. Исследовались как образцы плазмы крови, так и биоптаты печени.

Результаты: маркеры TTV-инфекции были выявлены в плазме крови у 37 из 200 обследованных пациентов (18,5%) и в биоптатах печени у 53 из 200 обследованных пациентов (26,5%). Маркеры TTV была выявлена в плазме 32 (26,9%) пациентов и в биоптатах печени 28 (23,5%) пациентов из 119 с криптогенным циррозом печени. Маркеры TTV-инфекции были выявлены у 21 (25,9%) и 9 (11,1%) из 81 пациентов с циррозом печени, установленной этиологии. Также была выявлена статистически значимая корреляция между маркерами TTV-инфекции и маркерами вирусного гепатита В.

Заключение: частота выявления TTV-инфекции в виде монопричины или в виде ко-инфекции с вирусным гепатитом В свидетельствует о значимости данной проблемы у пациентов, перенесших трансплантацию печени, особенно в случае криптогенного цирроза печени. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли TTV-инфекции в развитии циррозов печени у данной группы пациентов.