

А.С. Колтунов², С.А. Алексеенко¹, А.Н. Евсеев¹, С.С. Колтунов²

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С TTV-ИНФЕКЦИЕЙ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД»,
680022, ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-98-05-63, e-mail: dkb.khabarovsk@gmail.com, г. Хабаровск

Резюме

Обследованы 32 пациента с хроническим гепатитом, ассоциированным с TTV-инфекцией. У больных оценивали наличие клинических симптомов, биохимические показатели крови, ультразвуковую картину печени, селезенки и портальной системы, данные эластографии печени. Десяти пациентам была проведена биопсия печени с последующим гистологическим исследованием материала. Гистологический индекс активности и стадии хронизации процесса определяли по METAVIR.

Персистенция TTV-инфекции у больных хроническим гепатитом, ассоциированным с TTV-инфекцией, характеризуется малосимптомным течением и может приводить к хронизации воспалительных изменений в печени с возможностью прогрессирования фиброза печени до 3-4-й стадии по METAVIR по данным гистологического исследования и эластографии печени.

Ключевые слова: TTV-инфекция, хронический гепатит, биопсия печени, морфологические изменения.

A.S. Koltunov², S.A. Alekseenko¹, A.N. Evseev¹, S.S. Koltunov²

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF CHRONIC HEPATITIS ASSOCIATED WITH TTV-INFECTION

¹Far Eastern State Medical University;

²Far Eastern Railway Hospital, Khabarovsk

Summary

The study involved 32 patients with chronic hepatitis associated with TTV-infection. Patients were evaluated for clinical symptoms, blood biochemical parameters, ultrasound presentation of liver, spleen and portal system, liver elastography data. Ten patients underwent a liver biopsy with histological examination of the biopsy material. A histological activity index and a stage of chronic process were assessed in conformity with METAVIR scale.

Based on the histology and liver elastography findings, it was found that the persistence of TTV-infection is characterized by asymptomatic disease course and can lead to chronic inflammatory changes in the liver with the possibility of progression to liver fibrosis stage 3-4 by METAVIR score.

Key words: Torque teno virus infection, chronic hepatitis, biopsy of the liver, morphological changes.

В 1997 году у больного острым посттрансфузионным гепатитом был выявлен неизвестный вирус, впоследствии названный Torque teno virus (TTV) [9]. С момента официальной регистрации TTV демонстрирует широкую распространенность в человеческой популяции. В когорте доноров крови доля инфицированных TTV составила в США 12,8 % [2], в Турции – 51,6 % [3], в Китае – 28 % [7], в Польше – 78 % [5]. По данным Васильева Е.В. (2009), 94 % пациентов в исследуемой когорте олимпийского резерва Российской Федерации были инфицированы TTV.

В настоящее время остается актуальным исследование патогенности TTV. В связи с гепатотропностью вируса, представляет интерес его роль в развитии заболеваний печени [11, 12]. Установлено, что инфицирование вирусом TTV ассоциируется с развитием острого гепатита [9, 4]. Tuveri R., et al. в 2000 году сообщили о взаимосвязи TTV-инфекции с развитием хронического гепатита, а Shibata, et al. в 2000 – с развитием фульминантного гепатита. Moriyama M., et al (2001) указывают на TTV как на фактор,отягощающий течение хронического вирусного гепатита С и приво-

дящий к более быстрому формированию цирроза печени.

До настоящего времени морфологические особенности хронического гепатита, ассоциированного с TTV-инфекцией, остаются малоизученными.

По данным Tsubota A., et al. (1999), морфологическая картина хронического гепатита, ассоциированного с TTV-инфекцией, мало отличима от таковой при других хронических вирусных гепатитах. В исследовании Hasebe C., et al. (1999) не было отмечено прогрессирования фиброза печени до продвинутых стадий, что позволило предположить прогностически более благоприятный вариант течения воспалительного процесса в ткани печени.

Цель проведенного исследования – изучить клинико-морфологическую картину хронического гепатита, ассоциированного с TTV-инфекцией.

Материалы и методы

Нами обследованы 32 пациента (15 женщин, 17 мужчин, средний возраст – 36±4,3 лет) с диагнозом хронический гепатит, ассоциированный с TTV-

инфекцией. Инфицирование TTV подтверждено методом ПЦР крови с применением набора ПОЛИГЕП-TTV формата ФЛУРОПОЛ-КТ. При обследовании были исключены другие, в том числе и редкие причины хронического гепатита. У больных оценивали наличие клинических симптомов, биохимические показатели крови (билирубин, АЛТ, АСТ, щелочную фосфатазу, гамма-глутамилтранспептидазу), ультразвуковую картину печени, селезенки и портальной системы, данные эластометрии печени. У 10 пациентов была выполнена пункционная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием материала. Гистологический индекс активности и стадии хронизации процесса определяли по METAVIR [1].

Статистическая обработка и анализ полученных результатов были выполнены с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2007, в соответствии с руководством В.А. Медик «Математическая статистика в медицине» (2007). Для определения корреляционной зависимости использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

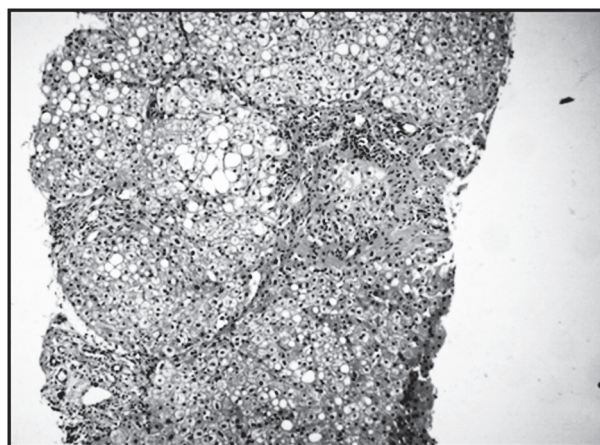
Легкий астенический синдром наблюдался у всех 32 пациентов с хроническим гепатитом, ассоциированным с TTV-инфекцией. Повышение уровня трансаминаз (АЛТ 31-89 U/L, АСТ 35-95 U/L), свидетельствующее о низкой степени активности воспалительного процесса, наблюдалось у 23 человек (71,9 %). Умеренная степень активности (АЛТ 90-145 U/L, АСТ 96-135 U/L) зарегистрирована у 9 человек (28,1 %). Высокой степени активности выявлено не было. У 12 человек (37,5 %) выявлена легкая гипербилирубинемия, не превышающая 43 ммоль/л. Умеренное повышение гамма-глутамилтранспептидазы (52-86,5 ммоль/л) выявлено у 17 человек (53,1 %), щелочной фосфатазы (270-293 ммоль/л) – у 4 человек (12,5 %). По данным УЗИ, гепатомегалия наблюдалась у 21 пациента (65,6 %). Портальная гипертензия обнаружена у одного пациента (3,1 %). Плотность печени, по данным эластографии, у 17 пациентов (53,1 %) соответствовала первой стадии хронизации процесса (F1) по шкале METAVIR. У 13 пациентов (40,6 %) плотность печени соответствовала второй стадии хронизации процесса (F2). У одного пациента (3,1 %) плотность печени соответствовала третьей стадии хронизации процесса (F3), у одного пациента (3,1 %) плотность печени соответствовала четвертой стадии хронизации процесса (F4).

При морфологическом исследовании ткани печени, проведенном 10 пациентам, выявлено, что структурные изменения характеризовались лимфоцитарно-макрофагальной клеточной инфильтрацией портальных трактов, портальным фиброзом, некрозами и десквамацией эпителиоцитов в желчных протоках, фокальными некрозами гепатоцитов, вакуольной и жировой дистрофией различной степени выраженности. Внутри долек обнаруживались лимфоидно-клеточные инфильтраты на месте некроза печеночных клеток. Близлежащие гепатоциты имели сморщенную ацидофильную цитоплазму, гиперхромное и пикнотическое ядро. В ряде биоптатов отмечались отложения липофусцина в цитоплазме гепатоцитов, умеренно выраженный

перипортальный и очаговый перигепатоцеллюлярный фиброз. Гистологическая степень активности по METAVIR соответствовала A1 у 7 пациентов (70 %), A2 – у 2 человек (20 %), A3 – у 1 пациента (10 %). При сравнении полученных данных выраженность синдрома цитолиза статистически значимо коррелировала с гистологической активностью воспалительного процесса (r (АЛТ; АСТ) = 0,913; 0,826, $p < 0,05$).

У 3 пациентов (30 %) стадия хронизации соответствовала F1 по METAVIR, у 5 пациентов (50 %) – F2, у 2 пациентов выявлена стадия F3 (10 %) и F4 (10 %) соответственно.

В качестве иллюстрации представляем клинический пример больной И., 78 лет, которая впервые обратилась к гастроэнтерологу по поводу периодических болей в правом подреберье, нарастания общей слабости. При дообследовании соноскопически выявлено расширение воротной вены, гепатолиенальный синдром. Лабораторно определялся умеренный цитолитический синдром. По данным эластометрии, плотность печени составила 11,8 kPa, что соответствовало стадии фиброза F3 по METAVIR. В крови пациентки методом ПЦР выявлена ДНК TTV. В результате дообследования у больной были исключены другие, в том числе и редкие причины хронического гепатита. Индекс массы тела 25,4. Эндокринной патологии не выявлено.



Хронический гепатит умеренной степени активности, 4-я стадия хронизации процесса. Жировая дистрофия гепатоцитов. Окраска по Ван-Гизону, $\times 100$

По данным контрольной эластометрии, через 6 месяцев отмечено нарастание плотности печени до 12,6 kPa, что соответствовало стадии фиброза F4 по METAVIR. В связи с этим, пациентке была проведена чрескожная пункционная биопсия печени. Морфологически в ткани печени отмечены расширение портальных трактов за счет фиброза с наличием умеренных лимфолейкоцитарных инфильтратов и очаговая пролиферация желчных дуктулов. Внутри долек наблюдались очаговые скопления лимфоцитоподобных клеток, очаговые перифлебиты, в отдельных полях зрения – «ложные дольки» (рисунок). Исследование гепатоцитов выявило их полиморфность, наличие вакуольной и «зернистой» дистрофии, субтотальной крупнокапельной жировой дистрофии цитоплазмы. Выявлены фокальные некрозы групп гепатоцитов и единичные двухядерные гепатоциты. Установлен па-

тологистологический диагноз: хронический гепатит, ассоциированный с TTV-инфекцией, умеренной степени активности, 4-й стадии хронизации (с формированием «ложных долек»). Диффузная крупнокапельная жировая дистрофия цитоплазмы гепатоцитов.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что хронический гепа-

тит, ассоциированный с TTV-инфекцией, характеризуется малосимптомным течением, преимущественно I-й степенью активности заболевания (70 %) и возможностью прогрессирования фиброза печени до 4-й стадии по METAVIR (3,1 %). Данная проблема требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24. – № 2. – P. 289–293.
2. Desai S.M., Muerhoff A.S., Leary T.P. et al. Prevalence of TT-virus infection in US blood donors and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses // *The Journal of Infectious Diseases*. – 1999. – Vol. 179. – № 5. – P. 1242–1244.
3. Erensoy S., Saymer A.A., Turkoglu S., et al. TT virus infection and genotype distribution in blood donors and a group of patients from Turkey // *Infection*. – 2002. – Vol. 30. – № 5. – P. 299–302.
4. Foschini M.P., Morandi L., Macchia S. TT virus-related acute recurrent hepatitis. Histological features of a case and review of the literature // *Virchows Archiv*. – 2001. – Vol. 439. – № 6. – P. 752–755.
5. Grabarczyk P., Brojer E. Polymorphism of the TT virus and its frequency in Polish blood donors // *Vox Sanguinis*. – 2002. – Vol. 82. – № 2. – P. 177–181.
6. Hasebe C., Kawashima T., Kohgo Y. Histological findings of TTV-positive non-B non-C chronic hepatitis patients // *Nihon Rinsho*. – 1999. – Vol. 57. – № 6. – P. 1350–1355.
7. He C., Nomura F., Yukimasa N., Itoga S. et al. Transfusion-transmitted virus infection in China: Prevalence in blood donors and in patients with liver diseases // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 1999. – Vol. 14. – № 9. – P. 899–903.
8. Moriyama M., Matsumura H., Shimizu T. Histopathologic impact of TT-virus infection on the liver of type C chronic hepatitis and liver cirrhosis in Japan // *Journal of Medical Virology*. – 2001. – Vol. 64. – № 1. – P. 74–81.
9. 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. – Vol. 241. – № 1. – P. 92–97.
10. Okamoto H., Nishizawa T., Kato N. et al. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology // *Hepatology Research*. – 1998. – Vol. 10. – № 1. – P. 1–16.
11. Okamoto H., Ukita M., Nishizawa T., et al. Circular double-stranded forms of TT virus DNA in the liver. // *Journal of virology*. – 2000. – Vol. 74. – № 11. – P. 5161–5167.
12. Shibata M., Morizane T., Baba T., et al. TT virus infection in patients with fulminant hepatic failure // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 95. – № 4. – P. 3602–3606.
13. Tuveri R., Jaffredo F., Lunel F. et al. Impact of TT virus infection in acute and chronic, viral and non viral-related liver diseases // *Journal of Hepatology*. – 2000. – Vol. 33. – № 1. – P. 121–127.
14. Tsubota A. Clinical manifestations and histopathologic features of chronic liver disease with serum TT virus (TTV) DNA positive alone as measured by first generation primer sets // *Nihon Rinsho*. – 1999. – Vol. 57. – № 6. – P. 1345–1349.
15. Vasilyev E.V., Trofimov D.Y., Tonevitsky A.G. et al. Torque Teno Virus (TTV) distribution in healthy Russian population // *Virology Journal*. – 2009. – Vol. 6. – № 1. – P. 134–138.

Координаты для связи с авторами: Алексеенко Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-98-05-36; Евсеев Алексей Николаевич – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой патологической анатомии ДВГМУ, тел.: 8-(4212)-98-05-39, 8-(4212)-40-99-64, e-mail: alexevseyev@yandex.ru, alexevseyev1958@mail.ru; Колтунов Сергей Семенович – зав. терапевтическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», тел. 8-(4212)-40-83-45; Колтунов Андрей Сергеевич – врач приемного отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», тел. 8-(4212)-98-02-32, e-mail: andreykoltunov@gmail.com.

