

# Инфекционные болезни, иммунология, иммунотерапия



УДК 615.281.8:616.36-002.2

А.С. Колтунов<sup>2</sup>, С.А. Алексеенко<sup>1</sup>, С.С. Колтунов<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С TTV-ИНФЕКЦИЕЙ

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

<sup>2</sup>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

Обследовано 72 пациента, инфицированных torque teno virus (TTV). Диагноз TTV-инфекции подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови. Пациенты были разделены на три группы. В 1-ю группу включены 32 больных с хроническим гепатитом, ассоциированным с TTV-инфекцией, получавшие в течение 3-х месяцев тилорон по 0,125 г 40 таблеток на курс лечения и комбинированный препарат фосфолипидов с глицирризиновой кислотой 100 мг по 2 капсулы 3 раза в день.

Во 2-й группе 20 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (генотип 2/3), ассоциированным с TTV-инфекцией, получали пегилированный интерферон  $\alpha$ -2a 180 мкг/нед и рибавирин 800 мг/день в течение 24-х недель.

В 3-ю группу включены 20 TTV-инфицированных лиц, у которых при проведенном обследовании данных о наличии гепатита не выявлено. Эти пациенты наблюдались без противовирусной терапии с контрольным обследованием через 9 месяцев. Спонтанной элиминации TTV-инфекции не отмечено ни в одном случае.

Противовирусная терапия тилоронем и комбинированным препаратом фосфолипидов с глицирризиновой кислотой была эффективна у 68,7 % TTV-инфицированных больных, что сопоставимо с эффективностью терапии пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2a и рибавирином – 50 % ( $p>0,1$ ), но характеризуется большей безопасностью и доступностью.

**Ключевые слова:** TTV-инфекция, хронический гепатит, тилорон, глицирризиновая кислота.

A.S. Koltunov<sup>2</sup>, S.A. Alekseenko<sup>1</sup>, S.S. Koltunov<sup>2</sup>

## TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS ASSOCIATED WITH TORQUE TENO VIRUS INFECTION WITH DIFFERENT TYPES OF ANTIVIRAL THERAPY

<sup>1</sup>Far Eastern State Medical University;

<sup>2</sup>Far Eastern Railway Hospital, Khabarovsk

### Summary

We have examined 72 patients infected with torque teno virus (TTV). The diagnose TTV-infection was proved by polymerase chain reaction (PCR) of blood. Patients were divided into three groups. 32 patients with chronic hepatitis associated with TTV-infection were included in the first group. During three months patients were given therapy: tilorone 0,125 g in a day (40 tablets per course of treatment) and combined drug (phospholipids with glycyrrhizic acid) 100 mg 2 capsules 3 times daily. In the second group of 20 patients with chronic hepatitis C (genotype 2/3) associated with TTV infection received pegylated interferon  $\alpha$ -2a 180 mcg/week and ribavirin 800 mg/day for 24 weeks. The third group included 20 TTV-infected individuals in whom the examination found no evidence for the presence of hepatitis. These patients were observed without antiviral treatment and had a control examination after 9 months. Spontaneous elimination of TTV infection in this group wasn't marked in any case. Antiviral therapy with tilorone and combined drug (phospholipids with glycyrrhizic acid) was effective in 68,7 % cases, which is comparable to the effectiveness of therapy with pegylated interferon  $\alpha$ -2a and ribavirin – 50 % ( $p>0,1$ ), but is characterized by greater safety and availability.

**Key words:** torque teno virus infection, chronic hepatitis, tilorone, glycyrrhizic acid.

Torque teno virus (TTV) был открыт в 1997 году [10]. В настоящее время установлена его широкая распространенность в человеческой популяции. По данным Кюрегян К.К. средний показатель распространения TTV на территории России составил 51,9 % [3]. Такая распространенность определяется способностью вируса передаваться от человека к человеку различными путями: гематогенным, половым и фекально-оральным [13].

С момента открытия патогенность вируса является предметом многочисленных исследований. Наибольший интерес представляет определение его роли в развитии заболеваний печени. Гепатотропность этого вируса подтверждается тем, что в биоптатах печени его концентрация превышает концентрацию в плазме, фекалиях и желчи в 10-100 раз, а также определением в клетках печени репликативных форм ДНК TTV [11, 12].

В ранних исследованиях [15] патогенность TTV подвергалась сомнению, однако в настоящее время имеются многочисленные клинические наблюдения реализации патогенного потенциала вируса. По данным Nishizawa T. et al., инфицирование вирусом TTV ассоциируется с развитием острого гепатита [10]. Шарафанова Т.И. выявила роль TTV инфекции в развитии хронического гепатита [5]. Наличие TTV осложняет течение хронического вирусного гепатита С более частым развитием гепатоцеллюлярной карциномы и более быстрым прогрессированием в цирроз печени [14].

До настоящего времени лечение TTV-инфекции не разработано [2]. Имеются немногочисленные данные об эффективности интерферонотерапии у больных хроническим вирусным гепатитом С, ассоциированным с TTV-инфекцией. По данным Hagiwara H. et al., Moreno J. et al., на фоне терапии простым интерфероном- $\alpha$  элиминация TTV происходит в 52 %, а комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) пегилированным интерфероном- $\alpha$  и рибавирином позволяет добиться элиминации TTV в 64 % случаев [6, 9].

Нами проведена оценка эффективности двух схем комбинированной ПВТ TTV инфекции с использованием:

- 1) пегилированного интерферона с рибавирином;
- 2) комбинированного препарата фосфолипидов с глицирризиновой кислотой (фосфоглив) и индуктора интерферона тилорона.

Выбор препаратов второй схемы обусловлен противовирусным действием тилорона и глицирризиновой кислоты, которые ранее показали свою эффективность в лечении HBV- и HCV-инфекции [4, 8].

Цель проведенного исследования заключалась в определении эффективности различных видов противовирусного лечения хронического гепатита, ассоциированного с TTV-инфекцией.

#### Материалы и методы

Обследовано 72 пациента, инфицированных TTV (34 женщины, 38 мужчин, средний возраст – 35,9 $\pm$ 2,5 лет). Диагноз TTV-инфекции подтвержден методом ПЦР крови с применением набора ПОЛИГЕП-TTV формата ФЛУРОПОЛ-КТ. Пациенты были разделены на три группы.

В первую группу включены 32 человека (15 женщин, 17 мужчин, средний возраст 36 $\pm$ 4,3 лет) с диагнозом: хронический гепатит, ассоциированный с TTV-инфекцией. У этих пациентов при обследовании были исключены другие, в том числе и редкие причины хронического гепатита. Пациенты в течение трех месяцев получали лечение тилороном («Амиксин», Фармстандарт) 0,125 г по 1 таблетке через день (курсовая доза 5 г – 40 таблеток) и комбинированным препаратом фосфолипидов с глицирризиновой кислотой («Фосфоглив», Фармстандарт) 100 мг по 2 капсулы 3 раза в день. После окончания лечения и через 6 месяцев наблюдения у пациентов оценивали наличие и динамику клинических симптомов, биохимические показатели крови (билирубин, АЛТ, АСТ, щелочную фосфатазу, гамма-глутамилтранспептидазу), ультразвуковую картину печени, селезенки и портальной системы, данные эластографии печени.

Вторую группу составили 20 пациентов (10 женщин, 10 мужчин, средний возраст – 32,4 $\pm$ 4,3 лет) с хроническим вирусным гепатитом С (генотип 2/3), ассоциированным с TTV-инфекцией, которые получали противовирусную терапию: пегилированный интерферон  $\alpha$ -2a («Пегасис», Hoffmann–LaRoche) 180 мкг/нед. и рибавирин («Рибапег», Макиз-Фарма) 800 мг/день в течение 24-х недель.

В третью группу включены 20 носителей TTV-инфекции (9 женщин, 11 мужчин, средний возраст – 35,9 $\pm$ 4,5 лет) без клинических, инструментальных и лабораторных признаков гепатита. Пациенты находились под динамическим наблюдением без противовирусной терапии с контрольным обследованием через 9 месяцев.

Эффективность противовирусной терапии TTV инфекции оценивали методом ПЦР по окончании курса ПВТ и через 6 месяцев после завершения противовирусной терапии. 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 значимости различий между непараметрическими показателями использовали угловое преобразование Фишера. Различия считались значимыми при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

До лечения в первой группе у всех 32-х пациентов наблюдался астенический синдром. Повышение уровня трансаминаз (АЛТ 31–89 U/l, АСТ 35–95 U/l), свидетельствующее о низкой степени активности воспалительного процесса, наблюдалось у 23-х 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 об-

наружена 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-ти 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).

После проведенного курса лечения у 29-ти человек (90,6 %) астенический синдром был купирован. У 26-ти пациентов (81,25 %) произошла нормализация биохимических показателей крови. По данным ультразвукового исследования и эластографии печени, у всей группы отсутствовали признаки прогрессирования заболевания. Непосредственный вирусологический ответ, полученный у 22-х человек (68,7 %), сохранялся и через 6 месяцев наблюдения. Побочных эффектов лекарственной терапии в группе не наблюдали.

Во второй группе через 6 месяцев лечения ПЦР к TTV была отрицательной у 12-ти пациентов (60 %), а через 6 месяцев последующего наблюдения – у 10-ти человек (50 %), что согласуется с данными ряда авторов [7, 9]. У 18-ти человек (90 %) наблюдался умеренный гриппоподобный синдром, у 6 (30 %) развилась нейтропения, у 2-х (10 %) — анемия, у 4 пациентов (20 %) развилась интерферон-индуцированная депрессия. Эти осложнения не потребовали отмены лечения. Статистически значимых различий эффективности противовирусной терапии у пациентов первой и второй группы не выявлено ( $\phi=0,66$ ;  $p>0,1$ ).

В третьей группе за 9 месяцев наблюдения спонтанной элиминации вируса не наблюдалось ни у одного человека.

Оценка эффективности комбинированной ПВТ-тилоном и комбинированным препаратом фосфолипидов с глицирризиновой кислотой у больных с хроническим гепатитом, ассоциированным с TTV-инфекцией, проведена нами впервые (патент № 2414216 [1]).

При сравнении первой и третьей групп эффективность схемы противовирусного лечения составила 68,7 % ( $\phi=6,8$ ;  $p<0,001$ ), что сопоставимо с эффективностью комбинированной ПВТ TTV-инфекции пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2a и рибавирином, но характеризуется большей безопасностью и доступностью.

### Выводы

Противовирусная терапия тилоном и комбинированным препаратом фосфолипидов с глицирризиновой кислотой позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа у 68,7 % больных с хроническим гепатитом, ассоциированным с TTV-инфекцией.

Противовирусная терапия тилоном и комбинированным препаратом фосфолипидов с глицирризиновой кислотой сопоставима по эффективности с противовирусной терапией пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2a и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом, ассоциированным с TTV-инфекцией и при этом характеризуется большей безопасностью и лучшей переносимостью.

Без противовирусной терапии TTV-инфекции спонтанной элиминации вируса не наблюдается.

### Литература

1. Алексеенко С.А., Колтунов С.С., Колтунов А.С. Способ лечения хронического гепатита, ассоциированного с посттрансфузионной вирусной (TTV) инфекцией // Патент России № 2414216, 2011. Бюл. № 8.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство // под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1056 с.
3. Кюрегян К.К. Эпидемиологические аспекты распространения TTV-вируса: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 119 с.
4. Турьянов М.Х., Беляева Н.М., Селькова Е.П. Применение индуктора интерферона амиксина в лечении острых и хронических вирусных гепатитов. — М.: Медицина, 1999. — 8 с.
5. Шарафанова Т.И. Вирусы гепатитов G и TT при хронических заболеваниях печени: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — С. 85–93.
6. Hagiwara H., Hayashi N., Mita E. et al. Influence of TTV-infection on the clinical features and response to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C // Journal of viral hepatitis. — 1999. — Vol. 6, № 6. — P. 463–469.
7. Kawanaka M., Niiyama G., Mahmood S. et al. Effect of TT-virus co-infection on interferon response in chronic hepatitis C patients // Liver. — 2002. — Vol. 22, № 4. — P. 351–355.
8. 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. — Vol. 19, № 8. — P. 537–546.
9. 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. — Vol. 10, № 1. — P. 143–146.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Tawara A., Akahane Y., Takahashi M., et al. Transmission of human TT-virus of genotype 1a to chimpanzees with fecal supernatant or serum from patients with acute TTV-infection // Biochemical and Biophysical

Research Communications. – 2000. – Vol. 278, № 2. – P. 470–476.

14. 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. – Vol. 67, № 4. – P. 501–509.

15. Viazov S., Ross R.S., Varenholz C. et al. Lack of evidence for an association between TTV infection and severe liver disease // Journal of Clinical Virology. – 1998. – Vol. 11, № 3. – P. 183–187.

**Координаты для связи с авторами:** Алексеенко Сергей Алексеевич – зав. кафедрой госпитальной терапии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-98-05-36; Колтунов Сергей Семенович – зав. терапевтическим отделением Дорожной клинической больницы на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», тел. 8-(4212)-40-83-45; Колтунов Андрей Сергеевич – врач приемного отделения Дорожной клинической больницы на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», тел.: 8-(4212)-98-02-32, +7-914-405-54-33, e-mail: andreykoltunov@gmail.com.



УДК 611.233-091:616-002.5

Е.Н. Жукова, И.Ю. Макаров

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА И ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

*Амурская государственная медицинская академия,  
675000, ул. Горького, 95, тел. 8-(4162)-31-90-09, e-mail: agma@amur.ru, г. Благовещенск*

### Резюме

У всех умерших выявлялся специфический бронхит долевых и сегментарных бронхов, а в 27,4 % случаев специфический процесс распространялся на главные бронхи. Казеозный панбронхит определялся в 64,5 % случаев. Бронхиоларный эпителий вблизи каверн, очагов некроза и других участков поражения обильно разрастался с формированием своеобразных псевдожелезистых структур.

*Ключевые слова:* туберкулез, лекарственная устойчивость, бронхи.

E.N. Zhukova, I.Yu. Makarov

### PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF THE BRONCHIAL TREE AND THE LUNGS IN DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

*Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk*

### Summary

All of the dead reveal the specific equity bronchitis and segmental bronchi, and in 27,4 % of cases, the specific process spread to the main bronchus. Cheesy panbronhit determined in 64,5 % of cases. Bronchiolar epithelium near the caverns, necrosis and other parts of the lesion is prolific with the formation of peculiar pseudozhelezistyh structures.

*Key words:* tuberculosis, drug-resistance, bronchi.

Возрастающая распространенность и напряженная эпидемическая обстановка по лекарственно-устойчивому туберкулезу создает предпосылки для подробного изучения патоморфологических особенностей данного заболевания [2, 3, 5–8]. Отдельные морфологические работы показали некоторые особенности данного патологического процесса: склонность к прогрессирующему течению в легких, обширность поражения с преобладанием казеозно-некротического

компонента, распространением специфического воспаления на бронхи и кровеносные сосуды [1, 3, 8, 9].

Основной целью данной работы явилось изучение патоморфологических особенностей бронхиального дерева и легочной ткани при лекарственно-устойчивом туберкулезе.

### Материалы и методы

Аутопсийный материал охватывает 105 умерших больных от фиброзно-кавернозного туберкулеза лег-