

ОГЛАВЛЕНИЕ

4 ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Климашевская С.В.,
Гладышева М.В.,
Пузырев В.Ф.,
Уланова Т.И.,
Древцова И.Н.,
Волкова Т.Н.,
Обрядина А.П.

Иммуноферментная диагностика
герпесвирусной инфекции -
новые возможности

РЕФЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

7 Общий раздел

социальная информация,
статистика,
эпидемиология)

ВИЧ-инфекция

12 Герпесвирусные инфекции

- Инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса 1, 2 типа
- Инфекции, вызываемые вирусом *Varicella zoster*
- Инфекции, вызываемые вирусом герпеса человека 8 типа
- Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр
- Инфекции, вызываемые цитомегаловирусом

26 Краснуха

29 Токсоплазмоз

35 Хламидиоз

36 Сифилис

*No serology can definitively show
when and who gave what to whom"*

Дорогие читатели!

Перед Вами первый номер информационно - реферативного журнала "Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний", подготовленный сотрудниками ООО "НПО "Диагностические системы".

Новое издание предназначено прежде всего специалистам - инфекционистам, эпидемиологам, дерматовенерологам, гинекологам, врачам лабораторной службы - и ставит своей целью поиск и публикацию рефератов статей, изданных на русском и английском языках, посвященных проблемам лабораторной диагностики, интерпретации результатов, возможных алгоритмов тестирования ряда инфекций - вирусных гепатитов, сифилиса, хламидиозов, ВИЧ-инфекции, а также заболеваний ToRCH группы.

Однако задачи, которые мы перед собой ставим, несколько шире - помимо резюме, предоставленных авторами публикаций, мы будем печатать расширенные рефераты особенно интересных и полезных с нашей точки зрения статей, полнотекстовые обзоры, оригинальные статьи, патентные и информационно-методические материалы, информацию о предстоящих научно-практических мероприятиях с участием нашей компании (конференции, семинары, съезды и т.д.).

Реферативная часть первых выпусков будет охватывать достаточно широкий промежуток времени - для того, чтобы максимально полно осветить интересные проблемы лабораторной диагностики инфекций. В дальнейшем мы будем публиковать рефераты статей текущего года и некоторое количество материалов прошлых лет.

Редакционная коллегия с благодарностью примет Ваши пожелания и замечания по содержанию и оформлению нашего журнала, а также опубликует оригинальные статьи и качественные переводы, соответствующие профилю издания.



Редакционная коллегия: А.П.Обрядина, Е.О.Копнина,
Н.В.Корниенко, М.В.Кувшинов, Р.А.Плохов,
Художественный редактор: Ю.А.Филиппова,
Компьютерная верстка: Т.Ю.Коваль
Подписано в печать 09.08.2005.
Отпечатано в типографии
ООО "НПО "Диагностические системы"

Тираж 999 экземпляров. Распространяется бесплатно
Адрес редакции, издательства, типографии:
603022, г.Н.Новгород, ул.Барминская, 8а
тел\факс (8312)343 454, 343 318
E-mail: info@npods.nnov.ru
www.npods.ru

ИММУНОФЕРМЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ - НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

РЕЗЮМЕ

В НПО "Диагностические системы" на основе новых рекомбинантных белков, воспроизводящих основные линейные и конформационные иммунореактивные детерминанты вируса герпеса, созданы две иммуноферментные тест-системы: "ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-1,2" - для определения антител класса G к ВПГ 1 и 2 типов, и "ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-2" - для дифференциальной диагностики генитального герпеса, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью и позволяющие определять стадии инфекции по индексу авидности и динамике титра специфических антител.

Климашевская С.В.,
Гладышева М.В.,
Пузырев В.Ф.,
Уланова Т.И.,
Древцова И.Н.,
Волкова Т.Н.,
Обрядина А.П.

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие отношение к вирусу простого герпеса (ВПГ) претерпело коренные изменения в связи с тем, что его перестали воспринимать как чисто дерматологическую проблему. Сегодня общепринятой является возможность поражения ВПГ различных органов, доказано значение вируса в канцерогенезе, вторичном бесплодии. Все чаще появляются сообщения о роли вируса в патологиях печени, головного мозга, предстательной железы, заболеваниях других систем.

Сегодня можно говорить, что заболеваемость ВПГ крайне высока и по статистике ВОЗ она занимает 2-е место среди вирусных поражений человека, уступая только гриппу. Такая же ситуация, по данным ВОЗ, наблюдается и по причинам смертности от вирусных инфекций - 35% вирус гриппа и 15,8% - ВПГ [1]. По современным оценкам инфицированность населения ВПГ приближается к 100%. В возрасте 15 лет антитела к ВПГ-1 выявляются у 75% пациентов и к ВПГ-2 - у 11%. У взрослых же эти показатели соответственно 99% и 73%. При этом у примерно 30% имеются антитела к обоим вирусным серотипам [2].

Заражение ВПГ ведет к пожизненной персистенции вируса с возможностью реактивации и перекрестного заражения другим серотипом вируса. Для ВПГ характерен нейротропизм. По чувствительным нервам он проникает в нервные ганглии, где инфекция приобретает латентное течение.

Диагностика ВПГ имеет ряд особенностей и проблем. Преобладание хронических и бессимптомных форм течения болезни, а также возможность атипичных проявлений ставит под сомнение диагностику по внешним признакам. Приблизительно 20% больных ВПГ-2 не имеют симптомов вообще, а 60% лиц имеют признаки, которые невозможно диагностировать и которые не принимаются врачом и самими больными за герпес (нетипичные проявления) [1]. В обеих группах имеется риск заражения своих партнеров. В этих случаях особенно важно определение сероконверсии, т.к.

лечение герпесвирусных инфекций отличается от лечения других инфекций.

Еще одной проблемой является детекция ВПГ-2. Специалисты большинства клиник не типировать ВПГ, а это серьезное упущение, поскольку ВПГ-1 и ВПГ-2 отличаются по частоте реактивации вируса (частота высыпаний, вызванных ВПГ-1, в 3 раза ниже, чем вызванных ВПГ-2), а также по вероятности передачи инфекции партнеру (у ВПГ-2 риск передачи выше) [5]. Диагностика ВПГ-2 имеет ряд особенностей. Антигены, используемые для диагностики ВПГ-1 и ВПГ-2, характеризуются высокой степенью гомологии (до 50%). Поэтому существующие тесты для диагностики ВПГ-2 в большинстве своем несовершенны и обладают низкой специфичностью [2].

В некоторых случаях для диагностики особое значение имеет определение стадии инфекции.

Первичная инфекция, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями, но ее диагностика в некоторых случаях крайне важна. Специфические IgM не могут быть использованы в качестве достоверного маркера для диагностики острой и особенно первичной инфекции, так как IgM к ВПГ могут образовываться как при первичном инфицировании, так и при реинфекции и при реактивации вируса, в то же время специфические IgM способны вырабатываться в достаточном для диагностики количестве только у 30% людей.

Единственным способом, позволяющим сразу и достоверно диагностировать первичную инфекцию, является определение индекса авидности специфических антител.

Другим диагностическим методом, позволяющим дифференцировать стадии инфекции, является изменение титра антител при исследовании парных образцов.

Целью нашей работы было создание надежного теста для определения специфических иммуноглобулинов к ВПГ-1,2, и теста для дифференциальной диагностики генитального герпеса, позволяющих определять авидность и титр антигерпесных антител.

Статья опубликована в журнале "Імунологія та алергологія" Киев, №4-2003. с.23-25

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы рекомбинантные белки производства НПО "Диагностические системы": HSV-1 gD (266-394aa), HSV-2 gD (266-394aa), HSV-2 gG (525-578aa), HSV-1 gG (84-175aa) (кат. ANSV 101, ANSV 102, ANSV 103, ANSV 104). Были исследовано 650 образцов сывороток крови нормальных доноров, содержащих и не содержащих антитела к

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рекомбинантные белки, воспроизводящие основные линейные и конформационные иммунореактивные детерминанты вируса герпеса, были использованы при создании двух иммуноферментных тест-систем: "ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-1,2" - для выявления антител класса G к ВПГ 1 и 2 типов - и теста для дифференциальной диагностики ВПГ-2 - "ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-2".

В результате проведенных исследований было показано, что для достоверной диагностики ВПГ-2 иммуноферментным методом недостаточно использования в качестве иммуносорбента только одного сильного иммуногенного эпитопа (типоспецифического фрагмента гликопротеина G). Наличие дополнительных эпитопов в другом вирусном белке - gD, позволяет достигать максимальной чувствительности теста.

Для предотвращения перекрестной реактивности, которая возможна из-за 50% гомологии между аминокислотными последовательностями фрагментов gD ВПГ-1 и ВПГ-2 [4], мы применили новую методику, обеспечивающую высокую специфичность теста. В блок-раствор для сывороток был введен специальный реагент, обладающий специфической реактивностью к анти - gD антителам только вируса герпеса 1 типа. Комплекс, образующийся между специальным реагентом и антителами к ВПГ-1, удаляется при промывке. Таким образом, в исследуемых образцах происходит детекция антител только к ВПГ-2 и обеспечивается высокая специфичность диагностики.

Оценка диагностического потенциала теста была проведена с использованием 11 заведомо положительных образцов (пациенты с клиническими проявлениями генитального герпеса). В таблице 1 приведены результаты сравнения тест-систем для диагностики ВПГ-2 производства "Диагностические системы" (Россия, Н.Новгород), DSL (США) и Sentinel (Италия).

Приведенные данные демонстрируют максимальную чувствительность созданного нами теста "ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-2".

Использование индекса avidности как маркера первичной стадии инфекции успешно применяется при серодиагностике инфекций с нетипичной динамикой антителообразования (когда наличие IgM не явля-

ются достоверным и достаточным признаком для дифференциации стадий заболевания). Известно, что при первичной инфекции более 50% антител, персистирующих в организме, обладают низкой avidностью к антигенным детерминантам вируса, поэтому образующийся комплекс антиген-антитело является непрочным и разрушается под воздействием денатурирующих агентов [3,6].

Созданная нами иммуноферментная тест-система позволяет определять avidность специфических антител в исследуемых образцах.

Для определения индекса avidности в стандартную процедуру анализа вводится дополнительная стадия, во время которой антитела подвергаются воздействию 8M мочевины, выступающей в роли денатурирующего агента. Дальнейшая реакция идет по обычной схеме. Данное нововведение удлинит постановку всего на 10 минут, но позволяет четко разделить сыворотки с высокой и низкой avidностью и таким образом диагностировать первичную инфекцию.

Одним из рекомендуемых и широко применяемых методов для мониторинга и дифференциации стадий ВПГ инфекции является изменение титра антител. Однако, широко распространенное прямое титрование (последовательным переносом определенного количества образца, где за титр антител к ВПГ принимают максимальное разведение образца, при котором регистрируется положительный результат) экономически невыгодно и имеет большую погрешность из-за многократного повторяющихся операций.

Разработанный нами метод - использование калибровочных уравнений - позволяет определить титр антител к вирусу простого герпеса при однократном исследовании образца в разведении в 100 раз.

С использованием новых иммуноферментных тест-систем были проанализированы титры антигерпетических антител в 80 образцах сывороток крови с различной оптической плотностью (ОП).

Экспериментальные данные (эмпирические кривые титрования) использовались для определения уравнения, связывающего значение отношения ОП образца к ОП критической с показателем титра антител

к ВПГ (Рис. 1). С помощью программы Table Curve получены аппроксимационные зависимости, которые наилучшим образом характеризуют экспериментальные данные.

Для проверки диагностической надежности метода было проведено сравнение расчетного и реального титра антител.

Точность метода составила более 90% при погрешности +/- одно разведение и 100% при погрешности +/- два разведения. Учитывая, что диагностически значимым является 4-х кратное изменение титра, предложенный нами метод является удобным и надежным диагностическим инструментом.

Созданы новые иммуноферментные тест-системы, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью: "ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-1,2" - для определения АТ класса G к ВПГ 1 и 2 типов и "ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-2" - для дифференциальной диагностики генитального герпеса.

Уникальность нашего нового теста "ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-2" заключается в использовании в качестве иммуносорбента двух высокоинформативных антигенных эпитопов вируса простого герпеса 2 типа. Внедрение

специального способа блокирования перекрестных реакций с ВПГ-1 позволяет обеспечить высокий уровень специфичности. Сравнительные данные демонстрируют высокий диагностический потенциал новых тестов, которые позволяют проводить дифференциальную диагностику первичной инфекции, определять титры специфических антител с меньшей себестоимостью анализа одного образца, а также обеспечивают большую точность и надежность диагностики герпесвирусных инфекций.

ВЫВОДЫ

ЛИТЕРАТУРА

1. Ashley R.L., Wald A. Genital herpes: review of the epidemic and potential use of type-specific serology. // *Clinical Microbiology Reviews*. - 1999. - Vol. 12, No. 1. - P. 1-8.
2. Ashley R.L. Sorting out the new HSV type specific antibody test. // *Sexual transmitted infection*. -2001. - Vol.77. - P. 232-237.
3. Hashido M., Inouye S., Kawana K. Differentiation of primary from nonprimary Genital Herpes Infections by a Herpes simplex virus-specific immunoglobulin G avidity assay. // *Journal of Clinical Microbiology*. - 1997. -Vol. 35, No. 7. - P. 1766-1768.
4. Levi M., Ruden U., Wahren B. Peptide sequences of glycoprotein G-2 discriminate between Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) and HSV-1 antibodies. // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. -1996. - Vol. 3, No.3. - P. 285-289.
5. Liljeqvist J., Trubala E. Localization of type -specific epitopes of Herpes simplex virus type 2 glycoprotein G recognized by human and mouse antibodies. // *Journal of General Virology*. -1998. - Vol. 79. - P. 1215-1224.
6. Suligoi B., Galli C. Precision and Accuracy of a procedure for detecting recent human immunodeficiency virus infections by calculating the antibody avidity index by an automated immunoassay-based method. // *Journal of Clinical Microbiology*. - 2002. -Vol. 40, No. 11. - P. 4015-4020.

Рисунок 1.

Зависимость титра антител от отношения ОП образца к ОП критической.

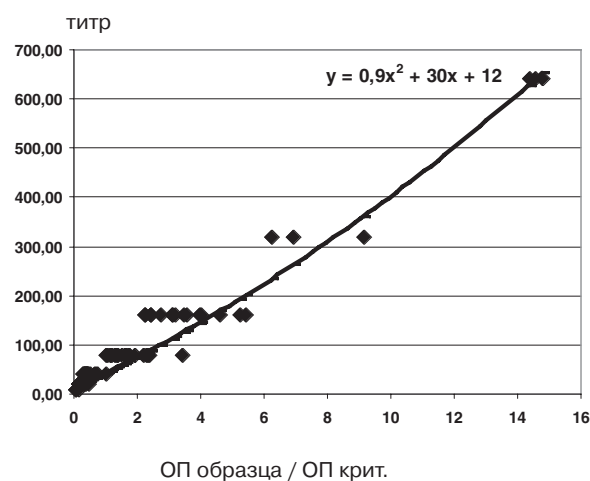


Таблица 1.

Сравнительная оценка диагностического потенциала тест-систем для диагностики ВПГ-2

	ДС	DSL	Sentinel
ВПГ-2 положительные сыворотки, n=11	11	4	6
Чувствительность, %	100	36,4	54,5

ОБЩИЙ РАЗДЕЛ

*социальная информация,

*статистика

*эпидемиология

1/1 Справка о ситуации ВИЧ-инфекции на 17 января 2005 года.

Круглый стол, 2005, 1, С.94-95

По данным, предоставленным Российским научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом, на 17 января 2005 года всего в России зарегистрировано (с начала учета 01.01.1987г.) 305 242 ВИЧ-инфицированных.

Ниже приводится таблица количества ВИЧ-инфицированных по регионам.

Регион	Количество ВИЧ-инфицированных					Из них больны СПИДом				Код
	всего	детей	рожде- ны от ВИЧ- матерей	из них умерло		всего	детей	из них умерло		
				всего	детей			всего	детей	
Без опред. места жительства	3210	30	16	69	0	7	0	4	0	1100
Респ. Башкортостан	5366	198	193	244	11	8	1	7	1	1101
Респ. Бурятия	2155	118	108	174	6	15	1	14	1	1102
Респ. Дагестан	395	10	4	48	4	15	4	16	4	1103
Кабардино-Балкарская респ.	187	0	0	18	0	4	0	4	0	1104
Респ. Калмыкия	152	77	5	67	44	100	61	58	38	1105
Респ. Карелия	234	1	1	0	0	0	0	0	0	1106
Респ. Коми	582	20	17	41	1	10	0	10	0	1107
Респ. Марий Эл	437	36	35	17	1	4	0	4	0	1108
Респ. Мордовия	380	12	11	6	0	1	0	1	0	1109
Респ. Северная Осетия	342	11	11	13	0	3	0	3	0	1110
Респ. Татарстан	6306	63	46	81	2	3	1	3	1	1111
Респ. Тыва	18	1	0	1	0	1	0	1	0	1112
Удмуртская респ.	2308	120	114	17	0	4	0	4	0	1113
Чечня	480	26	20	27	6	7	3	7	3	1114
Чувашская респ.	498	6	4	37	0	7	0	4	0	1115
Респ. Саха (Якутия)	409	3	2	10	0	3	0	3	0	1116
Алтайский край	3318	41	32	102	0	14	0	7	0	1117
Краснодарский край	4944	286	279	55	1	28	1	26	1	1118
Красноярский край	5708	388	370	70	5	1	0	1	0	1119
Приморский край	5271	200	191	30	2	4	0	1	0	1120
Ставропольский край	368	25	9	44	7	19	9	16	6	1121
Хабаровский край	776	35	33	43	0	16	0	15	6	1122
Амурская обл.	133	2	2	2	0	1	0	1	0	1123
Архангельская обл.	155	8	7	10	0	3	0	3	0	1124
Астраханская обл.	215	12	9	20	1	7	1	5	1	1125
Белгородская обл.	356	22	20	33	1	7	1	5	1	1126
Брянская обл.	733	29	28	45	0	11	0	8	0	1127
Владимирская обл.	1398	58	55	36	4	7	0	6	0	1128
Волгоградская обл.	4350	131	74	132	32	63	37	44	25	1129

Вологодская обл.	756	13	7	12	0	2	0	2	0	1130
Воронежская обл.	355	25	25	30	0	18	0	18	0	1131
Нижегородская обл.	3320	131	110	99	3	13	0	13	0	1132
Ивановская обл.	2836	125	110	92	7	15	1	12	1	1133
Иркутская обл.	17672	1229	1109	85	2	4	0	4	0	1134
Калининградская обл.	4634	197	190	69	7	18	1	14	0	1135
Тверская обл.	4630	227	218	328	12	99	1	52	0	1136
Калужская обл.	975	59	56	56	0	14	0	8	0	1137
Камчатская обл.	51	0	0	0	0	1	0	0	0	1138
Кемеровская обл.	6626	77	51	119	1	11	0	11	0	1139
Кировская обл.	184	7	6	12	1	4	0	4	0	1140
Костромская обл.	792	24	20	35	1	2	0	2	0	1141
Самарская обл.	22731	1732	1668	146	11	18	0	14	0	1142
Курганская обл.	1530	88	84	13	4	0	0	0	0	1143
Курская обл.	181	13	13	5	1	1	0	1	0	1144
Ленинградская обл.	8221	152	116	12	0	1	0	1	0	1145
Липецкая обл.	113	3	3	8	0	2	0	2	0	1146
Магаданская обл.	46	1	1	2	0	0	0	0	0	1147
Московская обл.	25939	1411	1281	621	13	35	1	21	0	1148
Мурманская обл.	1301	8	5	52	0	28	0	13	0	1149
Новгородская обл.	635	19	17	4	0	0	0	0	0	1150
Новосибирская обл.	739	7	3	14	0	4	0	2	0	1152
Омская обл.	313	4	4	2	0	0	0	0	0	1153
Оренбургская обл.	12636	555	512	7	0	0	0	0	0	1154
Орловская обл.	730	16	15	57	0	13	0	12	0	1155
Пензенская обл.	768	9	7	39	0	6	0	6	0	1156
Пермская обл.	5526	31	18	3	0	2	0	2	0	1157
Псковская обл.	231	0	0	13	0	4	0	2	0	1158
Ростовская обл.	3057	302	192	147	49	152	65	127	43	1158
Рязанская обл.	1697	83	83	147	3	22	0	22	0	1159
Саратовская обл.	6381	28	19	13	0	1	0	1	0	1160
Сахалинская обл.	104	1	1	1	0	0	0	0	0	1161
Свердловская обл.	24732	1486	1401	784	26	50	2	49	2	1162
Смоленская обл.	433	4	11	25	1	8	1	7	1	1163
Тамбовская обл.	401	8	7	30	1	10	1	6	1	1164
Томская обл.	784	39	39	42	0	5	0	4	0	1165
Тульская обл.	3395	143	135	215	3	57	1	34	0	1166
Тюменская обл.	6740	68	47	232	3	12	0	12	0	1167
Ульяновская обл.	6461	405	394	257	12	6	0	4	0	1168

Челябинская обл.	14573	764	730	41	1	4	0	2	0	1169
Читинская обл.	1516	47	43	5	1	3	0	1	0	1170
Ярославская обл.	860	47	44	46	2	11	0	11	0	1171
МОСКВА	21528	159	130	267	1	215	0	115	0	1172
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ	26770	655	577	258	3	18	2	10	0	1173
Респ. Ингушетия	475	8	8	20	0	0	0	0	0	1174
Агинский Бурятский АО	5	1	1	0	0	0	0	0	0	1175
Усть-Ордынский Бурятский АО	177	6	5	2	0	0	0	0	0	1176
Еврейская АО	29	0	0	1	0	1	0	0	0	1177
Чукотский АО	9	0	0	0	0	0	0	0	0	1178
Таймырский АО	46	2	2	1	0	0	0	0	0	1179
Респ. Алтай	61	0	0	1	0	0	0	0	0	1180
Карачаево-Черкесская респ.	39	3	1	5	1	3	1	3	1	1181
Респ. Хакасия	123	0	0	2	0	0	0	0	0	1182
Эвенкийский АО	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1183
Корякский АО	3	1	0	1	1	1	1	1	1	1184
Респ. Адыгея	133	7	7	0	0	0	0	0	0	1185
Ненецкий АО	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1186
Ямало-Ненецкий АО	956	9	6	47	0	3	0	3	0	1187
Ханты-Мансийский АО	8990	331	331	333	3	10	0	9	0	1188
Коми-Пермяцкий АО	18	0	0	0	0	0	0	0	0	1189
Итого:	305242	12727	11530	6350	302	1281	197	921	131	

2/2 Вирусологические исследования лиц с противоречивыми результатами скрининга на ВИЧ.

Virological exploration of individuals with discordant HIV screening test.

C.Pasquier, K.Sandres-Saune, J.-M.Mansuy, B.Puissant, R.Viraben, N.Spenato, M.Miedouge, P.Massip, A.Blancher, J.Izopet

Journal of Clinical Virology 30 (2004) 218-223

PMID: 15135738

Использование двух различных тестов при проведении скрининга на антитела к ВИЧ может дать противоречивые результаты. Причин этого несколько. Во-первых, это может наблюдаться в случае недавней инфекции, и, чаще всего, при исследовании второго образца, взятого через несколько дней или через три месяца, результаты двух систем будут равнозначными. Во-вторых, такие результаты могут быть отмечены у пациентов, инфицированных различными вариантами (субтипами) ВИЧ-1 или ВИЧ-2. Некоторые из этих вариантов могут не детектироваться скрининговыми тестами и давать неопределенные результаты в иммуноблоте. В третьих, могут наблюдаться ложноположительные результаты.

С целью дифференциации стадии сероконверсии ВИЧ-инфекции, инфицирования различными вариантами ВИЧ и ложноположительных результатов, 30 субъектов с двумя противоположными результатами были всесторонне обследованы на наличие ВИЧ-инфекции. Ни в одном случае не

было выявлено сероконверсии или серопозитивности, наступившей после 3-х месяцев. Наоборот, 36% обследуемых стали ВИЧ-негативными при использовании обоих скрининговых тестов. С помощью прямых тестов ВИЧ, таких как выявление p24, РНК ВИЧ-1, ДНК ВИЧ-1, ДНК ВИЧ-2, не удалось идентифицировать ВИЧ-инфекцию у всех 30 обследуемых с дискордантными результатами скрининговых тестов. Полученные данные показывают, что использование двух скрининговых тестов на антитела к ВИЧ, вероятно, приводит к возрастанию числа ложноположительных результатов. Ранее тестирование на РНК ВИЧ или использование скрининговых тестов, сочетающих определение антигена p24 и антител к ВИЧ, могут оказаться более полезными для идентификации недавней инфекции.

3/3 Оценка нового комбинированного теста AU/AT, VI-DAS HIV DUO Ultra.

Evaluation of New Combined Antigen and Antibody Human Immunodeficiency Virus Screening Assay, VI-DAS HIV DUO Ultra.

B.Weber, A.Berger, H.Rabenau, H.W.Doerr

Journal of Clinical Microbiology, Apr. 2002, P.1420-1426

PMID: 11923367

Комбинированные тест-системы для определения антигена и антител (4-е поколение) позволяют уменьшить период серологического окна между моментом инфицирования ВИЧ и постановкой лабораторного диагноза на 4 дня по

сравнению с тест-системами 3-го поколения, определяющими только антитела. Кроме того, в связи с широкой распространенностью во всем мире различных субтипов вируса, необходима оптимизация тест-систем 4-го поколения для максимальной детекции всех субтипов HIV-1 и HIV-2.

Недостатком тест-систем 4-го поколения для одновременного определения АГ/АТ является ограничение пространства для сорбции на твердой фазе, поскольку третья часть сорбционного пространства занята антителами к р24 для детекции антигена, следовательно, чувствительность определения антител может быть меньше, чем у тест-систем 3-го поколения. Поскольку в тестах 4-го поколения соединены два принципиально различных теста, потенциальный риск неспецифической реактивности может быть выше, чем у тестов 2 и 3 поколений. Процент ложноположительных результатов при исследовании донорских сывороток варьирует в пределах 0,3- 0,8, в то время как у тестов 3-го поколения он составляет 0,2%.

Целью настоящего исследования было изучение чувствительности и специфичности нового теста VIDAS HIV DUO Ultra (Biomérieux, Marcy-l'Étoile, France) по сравнению с лицензированными тестами. Шестнадцать сероконверсионных панелей, 15 супернатантов клеточных культур, инфицированных различными субтипами ВИЧ-1 и 257 образцов сывороток были исследованы в тест-системах VIDAS HIV DUO Ultra, Genscreen Plus HIV Ag-Ab, Enzygnost HIV Integral, Enzymun-Test HIV Combi, Genscreen HIV 1/2, version 2 (3-е поколение) и Genetic Systems HIV-1 Ag EIA (p24). При исследовании сероконверсионных панелей и разведенных образцов вирусных лизатов чувствительность теста VIDAS HIV DUO Ultra была сходной с тест-системой, определяющей только антиген. В среднем, с помощью тест-системы VIDAS HIV DUO Ultra период серологического окна сокращался на 3,82 дня по сравнению с тест-системами 4-го поколения с меньшей чувствительностью детекции антигена. По сравнению с системами 3-го поколения период серологического окна сокращался на 5,88 дня. Специфичность тест-систем 4-го поколения колебалась в пределах 98,1-100%. Таким образом, тест-система VIDAS HIV DUO Ultra может быть использована в качестве скрининговой при обследовании доноров.

4/4 Оценка чувствительности и специфичности шести тестов для одновременного определения антигена р24 и антител к ВИЧ.

Evaluation of sensitivity and specificity of six HIV combined p24 antigen and antibody assays.

T.D.Ly, S.Laperche, C.Brennan, A.Vallari, A.Ebel, J.Hunt, L.Martin, D.Daghfal, Schochetman, S.Devare

Journal of Virological Methods 122 (2004) 185-194

PMID: 15542143

В 1997 году в лабораторную практику были введены тест-системы для одновременного определения антигена и антител. Рядом авторов установлено, что эти системы сокращают период серологического окна по сравнению с тест-системами третьего поколения.

В ряде работ показано, что специфичность этих тест-систем значительно варьирует. Кроме того, чувствительность тестов 4-го поколения (20-100 пг антигена р24 в мл) ниже, чем у тестов для отдельного определения антигена (3,5-10 пг антигена р24 в мл).

В настоящей работе были исследованы шесть коммерческих комбинированных тест-систем четвертой генерации и две системы третьей генерации:

- AxSTM HIV Ag/Ab Combo (Abbott Laboratories, IL, USA);
- Enzygnost HIV Integral (Dade Behring, Penzberg, Germany);
- Genscreen Plus HIV Ag/Ab (Biorad, Marnes La Coquette, France);
- Murex HIV Ag/Ab Combo (Abbott, Dartford Kent, England);
- VIDAS HIV DUO (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France);
- Genscreen HIV-1/2 version 2 (Bio-Rad, France);
- Orhto HIV-1/2 Ab Capture ELISA (Ortho Clinical Diagnostics, USA).

Системы были оценены по следующим параметрам:

- чувствительность при выявлении антигена р24 при исследовании панели на антиген р24, включающей 31 субтип ВИЧ-1, групп М и О (n=124);
- сероконверсионную чувствительность на 25 сероконверсионных панелях (n=176);
- способность к детекции антител к ВИЧ-1 группы М, О при исследовании позитивных на антитела к ВИЧ-1 образцов сывороток (n=559), ВИЧ-2 (n=110) и негативных на антитела к ВИЧ образцов (n=1105);
- специфичность.

Все комбинированные тест-системы по сравнению с системами только на антитела показали лучшие показатели. Однако, были отмечены некоторые различия в чувствительности исследованных тест-систем. AxSTM HIV Ag/Ab Combo и Murex HIV Ag/Ab Combo показали наилучшую чувствительность, сокращая период серологического окна на 2,0-2,35 дней по сравнению с системами 3-го поколения и на 1-2,17 дней по сравнению с другими комбинированными системами. Наиболее высокая специфичность (99,9% и 99,8%) была отмечена у систем Genscreen Plus HIV Ag/Ab и AxSTM HIV Ag/Ab Combo.

5/5 Тест-системы для совместного определения антигенов и антител к ВИЧ: оценка чувствительности при сероконверсии и определении субтипов.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) Antigen-Antibody Combination Assays: Evaluation of HIV Seroconversion Sensitivity and Subtype Detection.

B.Weber

Journal of Clinical Microbiology, Nov, 2002, P.4402-4404

PMID: 12409446

Тест-системы 4-го поколения, одновременно выявляющие р24 антиген ВИЧ и антитела к ВИЧ, позволяют сократить период серологического окна на 4 дня по сравнению с тест-системами 3-го поколения при детекции первичной инфекции, вызванной ВИЧ-1 (группа М, субтип В). Однако, до сих пор нет данных по определению чувствительности тестов 4-й генерации при детекции ВИЧ-инфекции, вызванной другими субтипами ВИЧ-1.

Разведенные вирусные лизаты различных субтипов ВИЧ-1 группы М, группы О и ВИЧ-2 были использованы как заменители сероконверсионных панелей при оценке влияния генетического разнообразия ВИЧ на чувствительность тест-систем 4-го поколения.

В работе проведена оценка чувствительности определе-

Таблица
Чувствительность тестов для определения АГ/АТ и АГ

Тест-системы АГ/АТ	p24 пг/мл	Тест-системы АГ/АТ							Тест-системы АГ		
		VIDAS YIV DUO Ultra	Murex HIV Ag-Ab comb	Cobas Core HIV Combi	VIDAS HIV DUO	Gens Creen Plus HIV Ag-Ab	Enzygnost Integral	Vironostica HIV Unifirm II Ag-Ab	Cobas HIV Ag EIA	Elecsys HIV Ag	Coulter HIV-1 p24 Ag
MP33	8	2.28	0.96	1.14	0.76	0.34	0.12	0.55	2.74	2.09	2.48
MP77	5	1.12	0.60	0.61	0.60	0.41	0.10	0.53	1.28	1.34	1.59
MP37	6	1.96	1.16	0.52	0.48	0.31	0.05	0.54	1.50	1.65	1.49
V1824	11	3.04	1.20	1.41	0.80	0.39	0.17	0.49	3.25	2.76	2.92
MP48	5	1.24	0.52	0.67	0.56	0.32	0.10	0.55	1.39	1.47	0.58
V11310	9	1.24	1.19	1.14	0.60	0.44	0.31	0.54	2.59	2.24	1.81
V11197	8	1.72	1.20	0.95	0.60	0.28	0.28	0.56	2.19	1.93	0.66
V1991	6	0.2	1.98	1.23	0.32	0.34	0.13	0.50	2.97	1.53	1.84
MP331	6	0.68	1.16	0.88	0.40	0.29	0.10	0.52	2.12	1.65	0.47
V1390	15	0.36	1.65	0.44	0.24	0.15	0.06	0.47	1.80	3.06	0.12

ния антигена p24 ВИЧ у 6 тест-систем 4-го поколения для совместного определения Аг/Ат и тест-систем для отдельного определения p24 при тестировании 10 вирусных культур различных субтипов ВИЧ-1 группы М, группы О и ВИЧ-2, разведенных ВИЧ-негативной сывороткой до концентрации антигена p24 варьирующей в пределах от 5 до 15 пг/мл. Лучшие результаты показали тест-системы VIDAS

HIV DUO Ultra и Murex HIV Ag-At, которые определили антиген ВИЧ в 7 из 10 субтипов. Четыре системы не смогли определить антиген ни в одном случае.

Ни один комбинированный тест не смог определить все субтипы антигена в концентрации от 5 до 15 пг/мл. Тесты для выявления только антигена демонстрировали достоверно лучшую чувствительность.

Герпесвирусные инфекции

6/6 Новое о герпесвирусных инфекциях.

Update on herpesvirus infections.

Stoopler E.T., Greenberg M.S.

The Dental Clinics of North America,

2003 Jul;47(3):517-32

PMID: 12848462

В обзоре представлены современные данные о 8 (из 80 известных) герпесвирусах, вызывающих различные заболевания человека. Это вирус простого герпеса 1 и 2 (ВПГ-1, ВПГ-2), вирус Varicella zoster (VZV), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), герпесвирусы человека 6 и 7 (ВГЧ-6, ВГЧ-7), герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, или герпесвирус 8 (ВГЧ-8).

Авторы выделили ряд общих для этих вирусов характеристик:

- * в строении вирусов выделяются 4 слоя: внутренний кор с двухцепочечной ДНК, белковый капсид, тегумент, липидная оболочка;

- * при первом контакте вирусы вызывают развитие первичной инфекции, в течение жизни остаются в латентном состоянии в специфических для каждого вируса клетках (ВЭБ - в В-лимфоцитах и ткани слюнных желез, ВГЧ-6 и ВГЧ-7 - в CD4-лимфоцитах, ВПГ-1,2 и VZV - в сенсорных нервных ганглиях, ЦМВ - в лимфоцитах и предположительно в ткани слюнных желез);

- * передаются при прямом контакте со слюной или генитальными выделениями, ВГЧ-8 может также передаваться с трансплантируемым органом;

- * способны к трансформации клеток в клеточной культуре (например, ВЭБ ассоциирован с развитием таких опухолевых заболеваний, как назофарингеальная карцинома и В-клеточная лимфома, а ВГЧ-8 - с саркомой Капоши и некоторыми лимфопролиферативными заболеваниями).

Кроме того, авторы подробно описали течение заболеваний как при первичном инфицировании этими вирусами, так и при реактивации инфекции.

Большое внимание уделено вопросам диагностики ВПГ-1, ВПГ-2.

7/7 Герпесвирусные инфекции у реципиентов органов: миниобзор.

Herpesvirus infections in organ transplant recipients.

Jenkins F.J., Rowe D.T., Rinaldo C.R. Jr.

Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology,

2003 Jan;10(1):1-7

PMID 12522031

В последние 4 десятилетия герпесвирусные инфекции остаются основной причиной заболеваемости и смертности среди пациентов-реципиентов органов. Все герпес-вирусы способны оставаться в латентном непродуцирующем состоянии в организме хозяина с последующей реактивацией и возникновением рецидивных инфекций и ассоциированных заболеваний. Совершенствование иммуносупрессивных лекарственных средств позволило уменьшить риск отторжения органов, но эти лекарства не восстанавливают иммунный статус, необходимый для контроля за первичной и реактивирующейся герпесвирусной инфекцией. В значительной степени это можно компенсировать развитием технологий диагностики и мониторинга, а также разработкой

новых лекарств для лечения и профилактики герпесвирусных инфекций.

Обзор посвящен изучению 8 человеческих герпесвирусов, ассоциированным с ними инфекциям и заболеваниям, особенностям инфицирования реципиентов органов, возможным схемам лечения и профилактики герпесвирусных инфекций.

Цитомегаловирус (ЦМВ). Инфицировано 40-60% населения; один из путей передачи - с продуктами крови и трансплантируемыми органами. У пациентов с нарушениями иммунитета ЦМВ - основная причина заболеваемости и смертности, симптомы ЦМВ-инфекции отмечаются у 20-60% реципиентов органов. После трансплантации ЦМВ-инфекция возникает либо при реактивации латентного вируса, уже имеющегося в организме реципиента, либо в результате первичного инфицирования ЦМВ (обычно с кровью или органом донора); развивается острая или хроническая ЦМВ-инфекция.

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ). Более 90% взрослого населения серопозитивно к ВЭБ, вирус существует латентно с периодическими реактивациями. Из серьезных ВЭБ-ассоциированных заболеваний наибольший риск представляет посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (PTLD), частота его возникновения у реципиентов органов от 0,5 до 23%. Риск развития ВЭБ-PTLD резко увеличивается в случае пересадки органа от серопозитивного донора серонегативному реципиенту.

Вирус простого герпеса 1 и 2 типа. В латентном состоянии вирусы находятся в нервных ганглиях с периодической их реактивацией; риск первичного заражения при пересадке органов невелик. До начала противогерпесной медикаментозной профилактики у 70-80% лиц, перенесших пересадку генетически чужеродного костного мозга или стволовых клеток, отмечаются различные ВПГ-заболевания слизистых оболочек; гораздо реже они возникают у реципиентов других внутренних органов. Локализованная ВПГ-инфекция развивается в течение первых нескольких недель после пересадки, более серьезные ВПГ-системные заболевания или энцефалит возникают реже.

Varicella zoster вирус (VZV). При первичном инфицировании развивается ветряная оспа, при реактивации - опоясывающий лишай. Более 90% взрослого населения к 20 годам имеют иммунитет к VZV. У детей-реципиентов органов, не имеющих иммунитета, при первом контакте с вирусом может развиваться ветряная оспа, что являлось причиной заболеваемости и смертности до появления ацикловира. В целях предотвращения первичной VZV-инфекции или ее реактивации, перед трансплантацией пациентов вакцинируют живой аттенуированной VZV вакциной. Это может быть эффективным для пациентов с риском первичного инфицирования VZV, но имеет минимальный эффект при пересадке печени. Более того, живая ослабленная вакцина может действовать скрыто, но реактивироваться после трансплантации. Возможно, более целесообразно в таких случаях применять инактивированную вакцину.

Вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8), или вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши (СК). ВГЧ-8, кроме СК, также ассоциирован с развитием некоторых видов лимфом и некоторых форм болезни Кастанельмана. Ятроген-

ная форма СК развивается у реципиентов органов в 0,5 - 15% случаев в зависимости от происхождения пациента - это в 1000 раз чаще, чем в контрольной группе того же возрастного состава. Возникновение СК у реципиентов органов связывают с применением иммуносупрессивной терапии, ее отмена или частичная смена препаратов может вести к регрессии очагов СК и даже полному их исчезновению. Развитие СК связано с реактивацией вируса ВГЧ-8 у пациента, серопозитивного до трансплантации. Недавними исследованиями показано, что СК может развиваться у серонегативных пациентов, в том числе и детей - реципиентов органа ВГЧ-8-положительного донора. Предполагается, по крайней мере, три пути передачи - с трансплантируемым органом, трансфузионно с кровью или ее продуктами, либо источником вируса служит обслуживающий персонал.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 1, 2 ТИПА

8/8 Методы лабораторной диагностики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса.

А.С.Павлюк
ЗППП, 1994, 3, 3-7

Диагностика инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ), при наличии классических клинических проявлений заболевания, как правило, не представляет особых затруднений.

Однако в силу органных особенностей проявления заболевания при хроническом рецидивирующем течении, а также в связи с общей тенденцией изменения клинической картины герпетической инфекции, часто протекающей нетипично, возникает необходимость в лабораторном подтверждении герпесвирусной этиологии заболевания.

Представлен обзор современных подходов к лабораторной диагностике заболеваний, вызванных ВПГ: вирусологических, цитоморфологических, молекулярно-генетических, выявления антигенов (Аг) ВПГ, регистрации иммунного ответа на ВПГ, оценки иммунного статуса больных. Достоинства этих методов оценивали по следующим критериям: продолжительность, специфичность, чувствительность, доступность, стоимость.

В качестве биологического материала для проведения исследований можно использовать содержимое везикул, смывы с тканей и органов, мазки, мазки-отпечатки, соскобы, биологические жидкости и секреты организма (кровь, слезы, моча, слюна, слезная жидкость, спинно-мозговая жидкость и т.д.). Основные требования при получении биологических образцов для проведения успешной диагностики - быстрая доставка их в лабораторию и правильные обработка и хранение до проведения исследований.

Классические вирусологические методы (заражение клеточных культур, заражение экспериментальных животных, заражение 12-13 дневных куриных эмбрионов) до настоящего времени остаются наиболее важными и достоверными для окончательной идентификации ВПГ. Недостатками являются высокая стоимость, ограниченная доступность и относительная длительность.

Наиболее доступными и технически простыми являются цитоморфологические методы (световая и электронная микроскопия), они имеют высокую диагностическую значимость при бессимптомном течении инфекции, однако и эти

методы имеют ряд недостатков: неспецифичность, невозможность дифференцирования первичной инфекции и реактивации и типа ВПГ, труднодоступность оборудования и отсутствие подготовленного персонала.

Для выявления Аг ВПГ используются серологические методы:

- * реакция связывания комплемента (РСК)
- * реакция нейтрализации (РН)
- * реакция пассивной гемагглютинации (РПГА)
- * радиоиммунный анализ (РИА)
- * иммуноферментный анализ (ИФА)
- * иммунофлуоресцентная микроскопия (ИФ)

В настоящее время все классические серологические реакции типа РСК, РН, РПГА в силу их низкой чувствительности, высокой трудоемкости, малой пригодности к автоматизации отступили на второй план. Наибольшее распространение получают ИФА с моноклональными антителами высокой специфичности и ИФ.

Также в обзоре подчеркивается перспективность разработки и применения ПЦР в диагностике герпесвирусных инфекций.

9/9 Определение серологического профиля к ВПГ при первом клиническом эпизоде генитального герпеса.

Is HSV serology useful for the management of first episode genital herpes?

Page J., Taylor J., Tideman R.L., Seifert C., Marks C., Cunningham A., Mindel A.

Sexually Transmitted Infections, 2003 Aug; 79(4): 276-9
PMID 12902573

На основании анамнеза, результатов осмотра, данных культуральных и серологических исследований все случаи, когда клиническая картина генитального герпеса (ГГ) наблюдалась у пациента впервые, авторы предложили разбить на 3 группы:

первичный ГГ - ранее не было контакта организма с ВПГ, следовательно, у пациента не имеется IgG, специфичных к ВПГ-1, 2;

непервичный первый клинический эпизод ГГ - генитальный герпес вызван одним из типов ВПГ и присутствуют IgG антитела к ВПГ другого типа;

предшествующий ГГ - первый клинический эпизод, вызванный одним из типов ВПГ, с предшествующим обнаружением IgG антител к ВПГ того же типа.

Была проведена оценка чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного прогнозируемых значений теста для определения IgM к ВПГ-1, 2, а также оценка возможностей теста в диагностике первого эпизода ГГ по сравнению с клинической диагностикой. Сыворотки пациентов с первым клиническим эпизодом ГГ протестировали методом непрямого иммуноферментного анализа на наличие IgG к ВПГ-2. Сомнительные результаты тестировали повторно вестернблотом. IgG и IgM к ВПГ-1 и IgM к ВПГ-2 определяли вестернблотом. Из 126 пациентов с первым клиническим эпизодом ГГ у 23 (18,3%) был диагностирован первичный ГГ (у 11 ГГ был вызван ВПГ-2, у 11 - ВПГ-1, у 1 имелись IgM антитела и к ВПГ-1, и к ВПГ-2), у 34 (27,0%) был отмечен непервичный первый клинический эпизод ГГ, 69 (54,8%) имели предшествующий ГГ. В целом, у 57 из 126 (45,2%) пациентов был диагностирована первичная генитальная герпетическая инфекция. Специфичность и положительное прогнозируемое значение теста для

определения IgM ВПГ составили 100%; чувствительность - 79%, отрицательное прогнозируемое значение - 85%.

Определение IgM к ВПГ может быть полезно при наблюдении некоторых случаев первого клинического эпизода ГГ. Недостатками являются низкие чувствительность и отрицательное прогнозируемое значение, невысокая информативность. IgM антитела могут образовываться при повторной реактивации ВПГ, кроме того, их уровень может возрастать за 10 дней до проявления ГГ и сохраняться после в течение 7-10 дней.

10/10 Определение иммунодоминантного эпитопа гликопротеина G вируса простого герпеса 2 типа для дифференцированной диагностики ВПГ-2.

Identification of an immunodominant sequential epitope in glycoprotein G of herpes simplex virus type 2 that is useful for serotype-specific diagnosis.

Marsden H.S., MacAulay K., Murray J., Smith I.W.

Journal of Medical Virology, 1998 Sep; 56(1): 79-84.

PMID: 9700637

Были синтезированы 67 олигопептидов, перекрывающие открытую рамку считывания гликопротеина G (gG2) вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2); их реактивность была протестирована на 173 сыворотках, полученных от 117 пациентов. В общем, строение каждого олигопептида можно было представить в виде формулы: (пептидGGGG)4K3A. Один из пептидов, соответствующий участку 561 - 578 а.к. gG2, реагировал с ВПГ-2-положительными сыворотками, но не реагировал с сыворотками, содержащими антитела к ВПГ-1, и с ВПГ-негативными сыворотками. При тестировании образцов, взятых в течение 7 дней после возникновения клинических проявлений ВПГ-2, чувствительность иммуноферментного теста, основанного на этом пептиде, составила 92%, что сопоставимо с 98% чувствительностью ВПГ-типоспецифичного гликопротеина gD2t.

На основании полученных данных было сделано заключение о том, что данный пептид (PEEFEGAGDEP-PEDDSG4)K3A является иммунодоминантным типоспецифичным эпитопом и должен быть полезен в серодиагностике ВПГ-2. Эпитоп лежит в пределах одной из наиболее консервативных областей gG1 и gG2.

11/11 Предупреждение инфицирования новорожденных вирусом простого герпеса.

Preventing Herpes simplex transmission to the neonate.

Z. Brown

Herpes, 2004, 11 (3): 175a-185a

PMID: 15319088

Герпетическая инфекция у новорожденных может иметь серьезные последствия. Поражение кожи, глаз, полости рта редко приводит к летальному исходу, но при диссеминированной инфекции или поражении ЦНС в отсутствие терапии летальность достигает 80%, а большинство выживших детей имеют впоследствии неврологическую патологию. Подобных исходов можно избежать, применяя ацикловир, но часто лечение проводится несвоевременно из-за отсутствия ранних специфических симптомов. Однако даже при своевременной терапии у части детей развивается диссеминированная инфекция или осложнения со стороны ЦНС.

Факторами риска неонатального герпеса являются: 1) инфицирование беременной женщины вирусом простого герпеса (ВПГ) в третий триместр; 2) реактивация латентной ВПГ-2 инфекции в период родов; 3) генитальный герпес, вызванный ВПГ 1-го серотипа; 4) инвазивные акушерские процедуры; 5) наличие серологически дискордантных половых партнеров.

Обычно вирус передается плоду вертикально от инфицированной матери во время родов. Таким образом, оптимальный путь снижения заболеваемости неонатальным герпесом заключается в предотвращении инфицирования новорожденного во время родов. Риск инфицирования плода максимален в случаях, когда беременная женщина инфицируется в третьем триместре и когда наблюдается выделение ВПГ в родовой период. Следовательно, один из путей снижения передачи вируса от матери ребенку заключается в профилактике инфицирования будущей матери на поздних сроках беременности.

Диагностика герпеса может быть эффективной только при сочетании клинических и лабораторных исследований, включая использование серологических специфических тестов.

Способность высокочувствительных типоспецифических тест-систем идентифицировать ВПГ-1 или ВПГ-2 инфекцию позволяет оценить риск инфицирования плода. Существуют 2 подхода к этой проблеме: 1) тестировать всех беременных или 2) тестировать только женщин группы риска. Выбор зависит от следующих факторов: от эффективности влияния проводимого серологического мониторинга на уровень заболеваемости неонатальным герпесом; от качества используемых тест-систем; от наличия психосоциальных проблем в случае выявления дискордантных пар; от стоимости обследования.

В популяции с высоким уровнем неонатального герпеса следует проводить серологический скрининг всех беременных женщин. При оценке риска инфицирования беременной должен быть принят в расчет серологический статус полового партнера. Восприимчивая к инфекции женщина с риском инфицирования должна быть проинформирована о необходимости воздержания от незащищенных половых контактов (в том числе орально-генитальных) в период, предшествующий родам.

Использование вирусологического исследования у беременных с подтвержденным генитальным герпесом не оправдано.

Исследователи полагают, что кесарево сечение может снизить риск неонатального герпеса, поэтому оно показано женщинам, выделяющим вирус в период родов. В разных странах подходы к этой проблеме различаются, причем универсальных рекомендаций на этот счет нигде не разработано.

Если назначена противовирусная терапия, то следует оценивать потенциальную пользу от проводимого лечения наряду с потенциальными побочными эффектами для матери и плода, хотя при наличии у матери состояний, угрожающих жизни, данная терапия вполне обоснована.

Продолжаются исследования по использованию противовирусных препаратов в целях профилактики у женщин с рецидивами герпеса в родовой период. Любые инвазивные процедуры плода увеличивают риск неонатального герпеса, поэтому их следует применять только по исключительным акушерским показаниям.

12/12 ВПГ инфекция у беременных.
 Herpes simplex infection in pregnancy.
 Jean Elie Malkin, Maria G. Beumont, France
 Herpes, 1999, 6 (2): 50-54
 PMID: нет

В последние десятилетия первичная заболеваемость ВПГ-инфекцией стремительно возрастает, и значимость перинатальной ВПГ-инфекции возрастает среди женщин репродуктивного возраста из-за риска трансплацентарной передачи вируса новорожденному с возможным развитием у него серьезных нарушений в здоровье. Неонатальная герпетическая инфекция наиболее часто возникает во время родов, когда плод контактирует с инфицированным секретом родового канала. Также существуют другие пути инфицирования: трансплацентарное и постнатальное. У женщин, которые были первично инфицированы в последнем триместре, риск вертикальной передачи ВПГ инфекции может достигать 50% и более - чем ближе к родам, тем выше риск. Предупреждение инфицирования матери и плода требует дальнейшего совершенствования. К сожалению, поскольку инфекция в 50% протекает атипично, быстрое ее распознавание не всегда возможно.

Результаты вирусологического исследования во время беременности не позволяют точно предсказать возможность выделения вируса во время родов, и поэтому вирусологическое исследование не может быть рутинной процедурой наблюдения за инфицированной женщиной. К моменту родов все женщины должны быть обследованы и опрошены о наличии симптомов генитального герпеса. При отсутствии симптомов и признаков генитального герпеса женщине показаны роды естественным путем. Кесарево сечение следует проводить только при наличии симптомов генитального герпеса в период родов; также важно помнить, что и при этом подходе риск инфицирования полностью не исчезает.

Растет число работ в поддержку использования ацикловира для снижения передачи вируса от матери новорожденному у инфицированных беременных с риском реактивации во время родов. Этот подход позволяет уменьшить число кесаревых сечений, проводимых для предотвращения инфицирования ребенка. Данных по пренатальной терапии фамцикловиrom и валацикловиrom в настоящее время недостаточно.

В случае возможного контакта ребенка с вирусом в родах требуется внимательное наблюдение. При отсутствии симптомов у ребенка использование ацикловира не рекомендуется, но при появлении симптомов неонатального герпеса требуется немедленная терапия.

Основой профилактики ВПГ-инфекции является выявление лиц групп риска, таких как серонегативные беременные женщины, имеющие серопозитивных партнеров, а также меры, направленные на повышение грамотности населения. Требуются дальнейшие исследования по оценке безопасности и эффективности препаратов валацикловир и фамцикловир.

13/13 Применение ВПГ-типоспецифических серологических тестов.

Performance and use of HSV type-specific serology test kits.
 Rhoda L. Ashley, USA
 Herpes, 2002, 9 (2): 38-45
 PMID: нет

ВПГ типоспецифические серологические тесты являются важными диагностическими инструментами для определения этиологии генитальных симптомов и идентификации пациентов с недиагностированным генитальным герпесом.

Тесты - "золотые стандарты":

1. University of Washington Western blot (UM-WB), Seattle, USA
2. Immunodot enzyme assays (gG-1 and gG-2), Atlanta, USA
3. gG monoclonal antibody (Mab) blocking ELISA, UK
4. Indirect gG-2 Elisa, Australia
5. ELISA with lectin-purified antigens, Scandinavia

Использование серологии для постановки клинического диагноза целесообразно в свете данных, показывающих, что чувствительность методов изоляции вируса и прямого иммунофлуоресцентного анализа на ВПГ при рецидивах инфекции только 53% и 51%, соответственно.

Более того, было показано, что все пациенты с антителами к ВПГ-2 имеют генитальный герпес, даже если у них нет клинических симптомов на момент обследования. При более тщательном обследовании пациентов с серологически диагностированным герпесом почти всегда выделяют вирус из аногенитальных зон и в большинстве случаев отмечают эпизодические симптомы, соответствующие герпесу. Несмотря на теоретическую возможность того, что положительный результат теста означает оральную ВПГ-2 инфекцию, оральная ВПГ-2 инфекция в отсутствие генитальной ВПГ-2 инфекции представляется редкой. С другой стороны, положительный результат на ВПГ-2 не исключает генитальную инфекцию, вызванную ВПГ-1.

Что следует делать пациенту с положительным результатом теста на ВПГ- 2?

При наличии симптомов генитального герпеса, совокупности факторов риска и при положительном результате серологического теста вероятность инфекции высока. В этом случае следует назначать лечение и снижать риск передачи инфекции, но дальнейшее обследование не оправдано (см. табл.).

Если совокупность симптомов недостаточна для диагностирования генитального герпеса, то должны быть назначены тесты, подтверждающие положительный результат. Рекомендуется исследование образца крови, взятого повторно через некоторое время, или применение другого теста (иммуноблот), основанного на гликопротеине G, особенно при скрининге беременных. У пациентов, не имеющих в анамнезе признаков генитального герпеса и не входящих в группы риска, редко положительные результаты повторного тестирования. В тоже время показано, что минимум у четверти пациентов с подтвержденным генитальным герпесом были партнеры с бессимптомной ВПГ-инфекцией.

Таблица

Подтверждение положительных результатов ВПГ типоспецифических тестов

Клинический контекст	Интерпретация	Предполагаемые действия
Высокая вероятность инфекции (наличие симптомов или факторов риска в анамнезе)	ВПГ-2 положительный результат: инфекция	Дальнейшее тестирование не оправдано; следует обсудить информирование и обследование партнера, риск передачи инфекции и лечение
Отсутствие симптомов при наличии контакта с вирусом	ВПГ-2 положительный результат: высокая вероятность инфицирования	Меры по распознаванию клинических симптомов; обследование партнера как возможного источника инфекции (для подтверждения)
Нет симптомов или контакта с вирусом; неизвестен анамнез ВПГ у партнера	ВПГ-2 положительный результат: возможна инфекция; рекомендуется подтверждающее тестирование	Повторить тестирование через некоторое время; назначить другой специфический тест для продолжения исследования
Скрининг для определения серологического статуса у беременных (только ВПГ-2 позитивных)	Женщина не восприимчива к ВПГ-2; риск заражения ВПГ-1 расценивается как низкий	Повторное тестирование другим методом или тестом другого производителя; тщательно следить за герпетическими проявлениями в период родов; обследование партнера
Скрининг для определения серологического статуса у беременных (только ВПГ-1 позитивных)	Женщина не восприимчива к ВПГ-1; риск заражения ВПГ-2	Обследование партнера; проконсультировать женщину о риске заражения ВПГ-2

ВПГ-1 позитивный результат

В последнее время увеличивается доля случаев первичного генитального герпеса, вызванного ВПГ-1. В случае отсутствия симптомов оральной или генитальной инфекции пациент должен быть проинформирован о наличии у него субклинической (бессимптомной) формы и о риске передачи оральной или генитальной инфекции партнеру. Беременную женщину следует предупредить о возможности заражения ВПГ-2 и рекомендовать обследование партнера.

ВПГ-2 негативный результат

Негативный результат может означать, что 1) пациент не инфицирован; 2) организм пока еще не выработал антитела; 3) данный тест не определяет антитела. Как и позитивный результат, негативный требует внимательного анализа анамнеза (факторов риска), клинических проявлений; возможны дальнейшие исследования. Пациент с низким риском инфицирования и негативным результатом, вероятно, не инфицирован и, следовательно, является восприимчивым. У беременных следует определить серологический статус партнера.

Если анамнез или клиника предполагают генитальный герпес, то следует позднее повторить тестирование.

Что касается роли определения специфических IgM в диагностике ВПГ инфекции, то, по данным автора, 65% пациентов с рецидивирующим герпесом имели только IgG антитела к ВПГ, в то время как у 35% выявляли и IgM, и IgG к gG-2. От 18% до 30% пациентов с первичным герпесом также имели антитела обоих классов. Таким образом, первичный эпизод инфекции не может быть дифференцирован от рецидива с помощью теста на IgM.

14/14 Дифференциальная диагностика первичной ВПГ инфекции путем определения avidности специфических IgG антител.

Differentiation of primary from nonprimary genital herpes infection by a Herpes simplex virus-specific Immunoglobulin G avidity assay.

Madoca Hashido, Sakae Inouye and Takashi Kawana
Journal of Clinical Microbiology, 1997, 35 (7): 1766-1768
PMID: 9196189

Была исследована возможность дифференцированной диагностики первичной и непервичной ВПГ инфекции с помощью иммунологического теста (модификации иммуноферментного теста - ИФА) для определения avidности IgG антител, использующего белок-денатурирующие агенты, а также оценена диагностическая ценность этого теста.

Исследовано 49 образцов сывороток пациентов-женщин с первичным, рецидивирующим и непервичным первым эпизодом генитального герпеса (ГГ). Диагноз был поставлен на основе клинических и вирусологических исследований. Индексы avidности (ИА) сывороток, полученных от пациентов с первичным (менее 100 дней от начала инфекции) и рецидивирующим ГГ, определяли с помощью ИФА, в качестве денатурирующих растворов использовали 6 М раствор мочевины, 8 М раствор мочевины, а также 35 мМ раствор диэтиламина.

Значительные отличия ИА между группами с первичной и непервичной инфекцией наблюдались при использовании всех трех денатурирующих растворов, однако при использовании 8 М мочевины и диэтиламина отличия были менее выражены, что привело к частичному перекрытию результатов. Наиболее выраженные различия ИА между группами с первичным и непервичным герпесом наблюдали при использовании 6 М мочевины.

Показано, что значения ИА возрастали в течение первых 100 дней с момента первичного инфицирования. ИА составлял $0,363 \pm 0,099$ у сывороток, взятых менее чем через 50 дней после инфицирования, $0,509 \pm 0,084$ - от 50 до 100 дней после инфицирования, $0,884 \pm 0,085$ у образцов, взятых более чем через 100 дней.

Отличия значений ИА между группами с рецидивирующей инфекцией и с непервичным первым эпизодом инфекции были недостоверны.

Таким образом, данное исследование подтвердило результаты других авторов о том, что авидность антител возрастает в течение 100 дней после инфекции, после чего выходит на плато. Как и при цитомегаловирусной инфекции, вирусной инфекции Эпштейна-Барр, Varicella zoster, определение авидности анти-ВПГ IgG улучшает диагностический потенциал ВПГ серологии. Определение авидности необходимо при диагностике хронических инфекционных заболеваний, когда определение специфических IgM или титра IgG антител имеет низкую диагностическую ценность. Показано, что 6 M мочевины является лучшим денатурирующим реагентом при определении авидности анти-ВПГ IgG антител.

15/15 Ведение генитального герпеса во время беременности: опыт Франции.

Management of genital herpes during pregnancy: the French experience.

Suzanne Braig, Bruno Chanzy

Herpes, 2004, 11 (2): 45-47

PMID: 15955268

Распространенность и первичная заболеваемость генитальным герпесом (ГГ) возрастают во всем мире. Уровень заболеваемости неонатальным герпесом сильно отличается в разных странах: отмечается большое количество случаев в США, в то время как в Европе уровень остается низким.

В статье изложены основные принципы, положенные в основу стратегии ведения ГГ у беременных и новорожденных, которая была принята во Франции в 2001 году. В стратегию включены следующие положения: 1) прогнозирование ситуаций, создающих риск возникновения генитального герпеса 2) акушерское наблюдение и лечение 3) ранний скрининг вертикальной передачи, раннее лечение новорожденных.

Отличительной чертой ведения ГГ во Франции является то, что серологический скрининг беременных на ВПГ не рекомендован. Однако, при подозрении на ГГ для подтверждения диагноза показано вирусологическое исследование. Также усилия должны быть направлены на выявление случаев первичного инфицирования в последний месяц беременности - в этих случаях полезными являются серологические методы.

У женщинам с ГГ рекомендовано взятие мазка из цервикального канала непосредственно перед родами - определение инфекции в момент родов. В этом состоит отличие от рекомендаций ИНМФ (International Herpes Management Forum), который рекомендует определять инфекцию у новорожденного.

Преимуществом этого подхода является то, что инфекция может быть выявлена в более ранние сроки, а недостатком - то, что лечение ребенка может быть не оправдано (у ма-

тери инфекция выявлена, а ребенок не инфицирован).

Систематическое использование ацикловира рекомендовано только при первичной инфекции в поздний период беременности; такие же рекомендации дает ИНМФ.

Основное отличие принципов, принятых во Франции, от рекомендуемых ИНМФ заключается в том, что даже при первичной инфекции на поздних сроках гестации (34 недели и более) и при отсутствии к моменту родов клинической картины герпетической инфекции роды проводятся естественным путем с применением ацикловира до родов. ИНМФ рекомендует в подобной ситуации кесарево сечение.

Для диагностики неонатального герпеса у женщины с ГГ перед родами берут цервикальный мазок и у новорожденного - мазки со слизистых глаз и рта в течение 48 часов после родов.

Терапия новорожденных с предполагаемым герпесом - в/в ацикловир (60 мг/кг в день в 3 приема) в течение 21 дня.

В отличие от рекомендаций ИНМФ превентивная терапия ацикловиром не рекомендована.

16/16 Эпидемиологические, клинические и лабораторные аспекты диагностики неонатального герпеса в Австралии.

Epidemiological, clinical and laboratory aids for the diagnosis of neonatal herpes - an Australian perspective.

Freedman E., Mindel A., Jones C.I.

Herpes, 2004, 11 (2): 38-40

PMID: 15955266

Уровень заболеваемости неонатальным герпесом в Австралии низкий. Несмотря на то что принято руководство по ведению беременных с генитальным герпесом (ГГ), диагностика и ведение случаев неонатального герпеса по-прежнему представляют определенную сложность.

В Австралии не существует единого мнения по поводу тактики ведения беременности при ГГ. Среди опрошенных врачей только у 34% сформулирована четкая политика по данной проблеме. 96% акушеров ответили, что они предпочтут произвести кесарево сечение, если у женщины к моменту родов имеются симптомы ГГ, независимо от того, первичный это эпизод или рецидив. Многие также рекомендовали кесарево сечение независимо от клиники в случае наличия рецидивирующего герпеса в анамнезе.

Руководство, опубликованное Австралийским Обществом Инфекционных Болезней, рекомендует кесарево сечение лишь при условии, что первичный эпизод генитального герпеса возник в поздние сроки беременности или в период родов, когда серологический статус негативен или неизвестен. В этих случаях также показана супрессивная терапия ацикловиром (400 мг per os, 3 раза в день) в предродовой период.

Диагностика ВПГ-инфекции в неонатальный период требует большой осторожности. Отсутствие кожных высыпаний у 30% инфицированных новорожденных (у 70% из них имеется диссеминированная инфекция и энцефалит), неспецифическая природа других клинических симптомов (лихорадка, ДВС-синдром, гепатит, пневмонит и др.) у детей, а также асимптомная или бессимптомная форма ГГ у матери затрудняют диагностику неонатального герпеса. Рутинный антенатальный скрининг неэффективен даже в районах с высоким уровнем неонатального герпеса. Наличие выше-названных симптомов дает основание предположить не-

натальный герпес и начинать парентеральную терапию высокими дозами ацикловира с последующим подтверждением диагноза.

Диагноз "неонатальный герпес" подтверждают выделением вируса из очагов кожных поражений, из мазков/смывов со слизистых оболочек носа и зева, мазков с конъюнктив; иногда определяют вирусную ДНК в крови и ликворе. Кроме того, для подтверждения диагноза проводят определение вирусных антигенов в соскобах поражений кожи методом прямой иммунофлуоресценции. Диагностика ВПГ-ЦНС-инфекции бывает затруднена, так как не всегда отмечается плеоцитоз (повышенное содержание клеточных элементов в цереброспинальной жидкости), а отрицательный результат ПЦР не исключает возможности положительного диагноза. Кроме того, на ранних стадиях заболевания признаки энцефалита могут не выявляться и при компьютерной томографии. О наличии диссеминированной ВПГ инфекции у новорожденного свидетельствуют повышенные уровни печеночных трансаминаз, тромбоцитопения или ДВС-синдром.

Продолжительность парентеральной терапии высокими дозами ацикловира в случае предположительного диагноза "врожденный герпес" зависит от подтвержденности диагноза и характера заболевания. Согласно стратегии, принятой в Австралии (она совпадает с международными рекомендациями), продолжительность антивирусной терапии для детей с поражениями кожи, слизистых глаз и рта составляет 14 дней, для детей с ВПГ-ассоциированными поражениями ЦНС - 21 день. По окончании терапии должно быть проведено повторное исследование состава ликвора и определение отсутствия в нем ВПГ ДНК.

17/17 Уменьшение риска передачи генитального герпеса.

Reducing the transmission of genital herpes.

Barton S. E.

BMG, 2005, 330: 157-158

PMID: 15661761

Вероятность заражения своего партнера является одной из основных проблем, беспокоящих пациентов, страдающих генитальным герпесом (ГГ). Хорошо известно, что противовирусная терапия позволяет уменьшить выделение ВПГ со слизистой оболочки половых органов как при клинически выраженном, так и при бессимптомном течении инфекции. Между тем, до настоящего времени оставалось неизвестным, могут ли эти данные быть использованы в клинической практике с целью уменьшения риска передачи ГГ неинфицированному партнеру.

Относительно недавно завершилось исследование, в котором приняли участие 1484 гетеросексуальные пары без нарушений иммунитета. Целью исследования являлась оценка риска передачи ГГ половым путем при ежедневном приеме валацикловира. У одного из партнеров в каждой паре была диагностирована генитальная герпесвирусная инфекция, вызванная ВПГ-2. Второй партнер был серонегативен по ВПГ-2. Инфицированных пациентов рандомизировали в две группы и назначали валацикловир в дозе 500 мг 1 раз в день либо плацебо. Продолжительность лечения составляла 8 месяцев. Обоим партнерам подвергали регулярному обследованию, оценивая клинические признаки и симптомы генитальной герпесвирусной инфекции. С партнерами обсуждали вопросы безопасного секса, предлагали ре-

гулярно использовать презервативы. Клинически выраженный генитальный герпес был обнаружен у партнеров 2,2% пациентов, получавших плацебо, и у 0,5% партнеров больных, принимавших валацикловир (75% снижение относительного риска). Инфицирование ВПГ-2 было доказано с помощью ПЦР, серологического или культурального методов у 3,6% пар в группе принимавших плацебо и у 1,9% пар в группе приема валацикловира (отношение рисков 0,52; 95% доверительный интервал от 0,27 до 0,99, $p=0,04$). Заражение генитальным герпесом реже происходило среди пар, использовавших презервативы. Однако прием валацикловира оказывал дополнительный позитивный эффект. Ни один из 141 пациента, принимавшего валацикловир и использовавшего презервативы в более чем 90% половых контактов, не заразил генитальной герпесвирусной инфекцией своего партнера.

Итак, риск передачи ВПГ-2 в группе моногамных пар оказался крайне низким, не превысив 5% за 8-месячный период наблюдения. Как можно объяснить результаты этого исследования? Во-первых, в 67% пар инфицированной была женщина, то есть большинство неинфицированных серонегативных партнеров были мужского пола. Известно, что мужчины почти в 4 раза менее восприимчивы к генитальному герпесу, чем женщины ($p=0,006$). Следовательно, низкий риск заражения в этом исследовании можно было предвидеть. Во-вторых, со всеми парами, включенными в исследование, проводили беседы, направленные на предотвращение передачи инфекции. Им настоятельно рекомендовали воздерживаться от половых отношений во время рецидивов заболевания, а также каждый раз использовать презервативы. Эти мероприятия, нацеленные на изменение образа жизни, являются основными в профилактике передачи ГГ. Анализ соотношения затраты / эффективность этих мер в популяции со столь низким риском заражения ВПГ половым путем может оказаться полезным для моделирования подобных вмешательств в группах людей с более высоким риском заражения (например, с низкой мотивацией соблюдения правил безопасного секса, часто меняющих половых партнеров). Кроме того, для повышения эффективности профилактических мероприятий необходимо исследовать и принимать во внимание ряд других факторов (например, сопутствующая передача ВИЧ-инфекции).

Каким же группам пациентов принесет наибольшую пользу супрессивная противовирусная терапия с целью снижения риска передачи генитального герпеса своему партнеру? Инфекции, вызванные ВПГ-2, нередко протекают бессимптомно и остаются недиагностированными. Пациентам с бессимптомной (даже выявленной) инфекцией, вызванной ВПГ, длительная супрессивная противовирусная терапия вряд ли принесет непосредственную пользу. Однако если они обеспокоены вероятностью заражения своего партнера, короткий курс противовирусного лечения, наряду с рекомендациями по безопасному сексу, может оказаться полезным. Если пациент уже получает противовирусную терапию, для него может оказаться важным знание того факта, что препарат, который он принимает, защищает и его сексуального партнера.

С учетом результатов этого исследования Администрация по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых добавок (FDA) США зарегистрировала новое показание к назначению валацикловира: профилактика передачи

герпесвирусной инфекции половым путем.

Следует подчеркнуть, что эти данные были получены в группе гетеросексуальных пар с сохраненным иммунитетом, пожелавших участвовать в исследовании. Пока не ясно, насколько повлияет на эффективность противовирусной терапии частота проводимого лечения; насколько эффективной окажется профилактика заражения ВПГ в других клинических ситуациях (при беременности, среди гомосексуалистов, у ВИЧ-инфицированных). Для этого необходим клинический опыт и дополнительные исследования. Остается актуальным и другой вопрос: могут ли другие противовирусные препараты (ацикловир и фамцикловир) обеспечить такое же значительное снижение риска заражения, как валацикловир? Если да, какие дозы при этом следует использовать? До получения результатов сравнительных исследований выбор необходимо осуществлять в каждом конкретном случае с учетом таких факторов, как доступность препарата, про-гнозируемая частота терапии и ее стоимость.

Обнадешивает тот факт, что у пациентов, инфицированных во время исследования, не отмечено развития вирусной резистентности. То, что некоторые восприимчивые лица инфицировались, свидетельствует в пользу того, что валацикловир уменьшает частоту реактивации ВПГ, предотвращает субклиническое выделение и передачу ПГ, однако не удаляет вирус из организма. Таким образом, противовирусная терапия полностью не заменяет другие методы профилактики распространения инфекций, передаваемых половым путем, но является важным дополнительным средством. Пациентам необходимо рекомендовать продолжать пользоваться презервативами, соблюдать правила безопасного секса и сообщать партнеру о том, что они больны генитальной инфекцией. Полностью устранить риск передачи генитального герпеса вряд ли возможно, однако у пациента можно укрепить уверенность в том, что он делает все от него зависящее, чтобы не допустить заражения любимого человека.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ VARICELLA ZOSTER

18/18 Пренатальная диагностика инфекционных заболеваний.

Prenatal testing for infectious disease.

Andrews J.I., Diekema D.J., Yankowitz J.

Clinics in Laboratory Medicine, 2003 Jun;23(2):295-315

PMID 12848446

Обзор посвящен инфекциям матери и ребенка, представляющим диагностический интерес. Выделены основные причины тестирования на наличие инфекционных заболеваний:

- * рутинный скрининг (например, определение HBsAg, HIV, Chlamidia trachomatis)
- * недавний контакт беременной с инфекционным агентом
- * симптомы инфекции у матери
- * отклонения в развитии у плода на эхографии

Наибольшее внимание в обзоре уделено вопросам диагностики (у матери и у плода), клиническим проявлениям, частоте передачи и ее последствиям, лечению/профилактике инфекционных заболеваний, вызываемых следующими возбудителями: *Toxoplasma gondii*, Parvovirus B19, HIV, Varicella zoster вирус (VZV), вирус простого герпеса, цитоме-

галовирус.

VZV - оболочечный ДНК-содержащий вирус, представитель семейства герпесвирусов. При первичном инфицировании развивается ветряная оспа, результатом реактивации вируса является развитие опоясывающего лишая. Первичная VZV-инфекция беременной может повлечь за собой развитие у нее различных осложнений, если инфицирование произошло в третьем триместре, а также может быть причиной врожденных аномалий плода, когда инфекция перенесена в 1-2 триместрах. Вирус высоко контагиозен, передается воздушно-капельным путем. Беременная, контактировавшая с лицом, болеющим ветряной оспой (за 48 часов до возникновения высыпаний и до их исчезновения) или опоясывающим лишаем (2 и более очагов), считается потенциально инфицированной. Защитными факторами являются достоверно перенесенная ранее ветряная оспа или подтвержденная серопозитивность к VZV.

Острая VZV-инфекция характеризуется высыпаниями, лихорадкой, недомоганием; у взрослых может осложняться поражениями ЦНС, вторичной бактериальной инфекцией, пневмонией. Последняя развивается обычно в первую неделю инфицирования.

Эмбриопатия, вызванная VZV, характеризуется дефектами/недоразвитием конечностей, повреждениями кожи (рубцы) и ЦНС. Если женщина перенесла острую VZV-инфекцию в первые 20 недель беременности, то риск развития у плода врожденной ветряной оспы составляет около 2%. VZV у плода можно выявить в амниотической жидкости культивированием или методом ПЦР (более чувствительный); в пуповинной крови возможно определение VZV-специфичных IgM, однако позитивный результат в этом случае не обязательно означает наличие врожденной VZV-инфекции. Ультразвуковое исследование плода применяется при повышенном риске врожденных аномалий, вызванных VZV-инфекцией.

19/19 Подверженность беременных из разных географических регионов заболеваниям, сопровождающимся сыпью.

Susceptibility to infectious rash illness in pregnant women from diverse geographical regions.

Knowles SJ, Grundy K, Cahill I, Cafferkey MT.

Communicable Disease and Public Health, 2004

Dec;7(4):344-8

PMID 15779804

Инфицирование вирусом Varicella zoster (VZV), вирусом краснухи (RV) и парвовирусом B19 (B19V) является причиной заболеваний, развитие которых у беременных женщин может вести к неблагоприятным последствиям как для матери, так и для плода. Авторы изучали восприимчивость беременных к перечисленным инфекциям, определяя иммуноферментным анализом наличие анти-VZV-, анти-RV-, анти-B19V-антител. Также учитывался возраст и национальность пациенток.

Из 7980 обследованных беременных женщин 11,3% были серонегативными к VZV. Что касается географического фактора, то среди западноевропейских (в т.ч. ирландского происхождения) беременных серонегативными к VZV были 6,9%, в то время как среди беременных жительниц Центральной и Восточной Европы, Азии и стран Африки, расположенных к югу от Сахары, число серонегативных к VZV составило 19,7% ($p < 0,001$).

В среднем, 2,3% из 7872 беременных женщин, обследованных на анти-RV IgG, были серонегативными. 0,6% беременных женщин ирландского происхождения, 0,7% беременных жительниц других западно-европейских стран, 5,5% беременных женщин других регионов ($p < 0,001$) оказались восприимчивы к RV.

1048 случайно выбранных беременных женщин были протестированы на наличие антител к В19V; 38% (от 22 до 63% в разных географических областях) оказались серонегативными.

Были показаны значительные различия в напряженности иммунитета к данным инфекциям и, следовательно, в величине потенциального риска инфицирования у беременных - уроженцев Ирландии и беременных иммигранток.

20/20 Новый метод для определения avidности анти-VZV-IgG антител в сыворотках и цереброспинальной жидкости.

A new method for determination of Varicella-zoster virus immunoglobulin G avidity in serum and cerebrospinal fluid.

Kneitz R.H., Schubert J., Tollmann F., Zens W., Hedman K., Weissbrich B.

*BMC Infectious Diseases, 2004 Sep 8; 4(1): 33
PMID 15355548*

Важными параметрами для определения острой инфекции или ее исключения является определение специфических антител класса М (IgM), а также определение avidности IgG, основанное на разделении денатурирующими агентами низко- и высокоавидных антител в иммуноферментном (EIA) или иммунофлуоресцентном анализе. В качестве денатурирующих агентов могут выступать гуанидин гидрохлорид, диэтила-мин, тиоцианат и мочевины.

Индекс avidности (ИА) чаще всего рассчитывается как отношение (в процентах) титров антител или значений адсорбции в EIA с этапом денатурации и без него. "Золотым стандартом" определения avidности считаются результаты, основанные на определении конечных титров образца, протестированного с этапом денатурации и без него. Эта процедура обладает высокой чувствительностью и специфичностью и не зависит от колебаний концентрации специфических IgG. Кроме того, описаны EIA тесты, упрощающие процедуру определения ИА, требующие меньше расходов и усилий. Значения адсорбции или титры антител рассчитываются в них математически по результатам одного разведения. На результаты этого метода в некоторой степени влияет концентрация специфических IgG, однако, как правило, это не критично для разделения низких и высоких уровней avidности.

Определение avidности антител в паре образцов "сыворотка-спинномозговая жидкость (СМЖ)" применяется для выявления интратекального синтеза антител и для дифференциации вирусного энцефалита и рассеянного склероза.

Целью исследования была разработка нового теста для определения avidности IgG антител, специфичных к вирусу Varicella zoster (VZV), в сыворотке и СМЖ, для чего были несколько модифицированы коммерческие VZV IgG тесты. В частности, использовался новый денатурирующий агент (смесь мочевины и перекиси водорода) и был применен новый метод расчета ИА. Наблюдавшаяся зависимость значений адсорбции в EIA с этапом денатурации и без него была линейной; предполагаемый уровень адсорбции мог быть рассчитан согласно этой зависимости.

Для оценки нового метода была протестирована панель образцов сывороток и СМЖ, полученных от пациентов с острой и прошедшей VZV-инфекцией. Полученные результаты сопоставимы с результатами стандартных методов определения avidности. Основанный на коэффициенте вариации, новый метод был совершеннее общепризнанных методов расчета ИА.

21/21 Исход анти- VZV IgM- и IgG-серопозитивных случаев у беременных.

Outcome of IgM- and IgG-seropositive cases of Varicella zoster in pregnancy.

Barak M., Weinberger R.

*The Journal of Reproductive Medicine, 2004 Jan;49(1):38-40.
PMID 14976794*

Цель: изучить последствия IgM- и IgG-серопозитивных случаев к вирусу Varicella zoster (VZV) у беременных. План исследования: Был определен иммунный статус к VZV у 120 беременных женщин, контактировавших с VZV, но не имевших ранее в анамнезе достоверно перенесенной VZV-инфекции; 109 из них были были иммунны к VZV. 11 женщин были и IgG, и IgM-серопозитивны, у них оценивали исход беременности. Результаты: У 9 из 11 анти-VZV IgM-, IgG-серопозитивных беременных женщин не обнаружили симптомов VZV-инфекции и патологии плода. Заключение: Большинство женщин не имело симптомов VZV-инфекции, но нет заключения об относительном риске, который может нанести вирус.

22/22 Интратекальный синтез специфических антител при параличе лицевого нерва.

Intrathecal synthesis of specific antibodies in facial nerve palsy.

Bedranova J., Stourac P., Stroblova H., Sevcikova A.

*Clinical microbiology and infection. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Copenhagen, April 2-5, 2005. Vol. 11 supplement 2, 2005. p.533
PMID нет*

Согласно литературным данным, по крайней мере, часть идиопатических случаев паралича лицевого нерва вызвана герпесвирусами, например, развитие синдрома Ханта-Рамзая (Ramsay-Hunt) ассоциировано с вирусом Varicella zoster (VZV). Исследовали интратекальный синтез анти-VZV-специфических IgG у пациентов с идиопатическим параличом лицевого нерва и оценивали возможности такого исследования в определении этиологии заболевания.

У 2 групп пациентов - 1) с диагностированным идиопатическим параличом лицевого нерва, $n=15$; 2) с диагнозом нейроборрелиоз (НБ), одним из клинических симптомов которого был паралич лицевого нерва, $n=15$, - в сыворотке и спинномозговой жидкости (СМЖ) определяли анти-VZV- и анти-Borrelia-специфические IgG. Интратекальный синтез оценивали как специфический индекс антител (AI) согласно методу Reiber.

У 20% пациентов с идиопатическим параличом лицевого нерва был детектирован интратекальный синтез анти-VZV IgG. У всех этих пациентов не было выявлено интратекального синтеза анти-Borrelia IgG. В группе с НБ у всех пациентов не выявлено интратекального синтеза анти-VZV IgG.

Полученные данные подчеркивают важность интратекального анализа как диагностического метода у пациентов с

идиопатическим параличом лицевого нерва.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 8 ТИПА

23/23 Вирус герпеса человека 8 типа.

Human herpesvirus 8 infection.

Jenson H.B.

Current Opinion in Pediatrics, 2003 Feb; 15(1): 85-91

PMID 12544277

Вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8), также известный как герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, является этиологическим агентом саркомы Капоши и других редких злокачественных новообразований. ВГЧ-8-инфекция широко распространена в центральных областях Африки и Италии, но среди взрослого населения северной Америки и Европы встречается всего в 0-15% случаев.

Существуют работы, в которых показано наличие ВГЧ-8 среди детей в Центральной Африке, Бразилии и Южном Техасе. Это служит подтверждением возможности горизонтальной передачи вируса. Первичная ВГЧ-8-инфекция у иммунокомпетентных детей сопровождается лихорадкой и розеолезной сыпью.

24/24 Сравнительная оценка серологических исследований и метода полимеразной цепной реакции для диагностики вируса герпеса человека 8 типа.

Comparison of serologic assays and PCR for diagnosis of human herpesvirus 8 infection.

Spira TJ, Lam L, Dollard SC, Meng YX, Pau CP, Black JB, Burns D, Cooper B, Hamid M, Huong J., Kite-Powell K., Pellett P.E.

Journal of Clinical Microbiology, 2000 Jun; 38(6): 2174-80

PMID 10834972

Вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8) был открыт в 1994 г. и к настоящему времени ассоциирован с развитием саркомы Капоши (СК), мультицентрической болезни Капельмана и некоторых лимфом (первичная выпотная лимфома).

Таблица

Сравнительная характеристика различных методов диагностики ВГЧ-8

Вид анализа	Основа	Определяемый агент	Чувствительность метода в различных группах пациентов, в %			
			ВИЧ-инфицированные с диагностированной СК	ВИЧ-инфицированные с развившейся впоследствии СК	ВИЧ-инфицированные без СК	здоровые доноры
IFA	мышинные моноклональные антитела (Ат)	антигены (Аг) литического цикла	97	100	64	10
EIA	пептид orfK8.1	Ат к Аг литического цикла	87	85	28	0
EIA	пептид orf65	Ат к Аг литического цикла	87	54	32	0
IFA	мышинные моноклональные антитела (Ат)	латентный Аг	83	77	20	10
IB	рекомбинантный Аг orf65	Ат к Аг литического цикла	80	54	52	5
EIA	пептид orfK8.1+ пептид orf65	Ат к Аг литического цикла	93	92	36	0
ПЦР		ДНК ВГЧ-8	40-50	около 30	5-10	не тест.

Лабораторные методы определения ВГЧ-8 включают:

- * серологические исследования: иммунофлуоресценция (IFA), иммуоблот (IB), иммуноферментный анализ (EIA),
- * прямое определение вирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Было проведено сравнительное исследование различных типов тестов и разработан алгоритм детекции ВГЧ-8. В работе использовались образцы, полученные от: 1. ВИЧ-инфицированных с диагностированной СК; 2. ВИЧ-инфицированных с впоследствии развившейся СК; 3. ВИЧ-инфицированных без СК; 4. здоровых доноров.

Чувствительность различных тестов приведена в таблице.

Результаты серологических тестов имели высокий процент совпадения.

Кроме того, были проведены скрининговые исследования, основным методом которых был EIA, основанный на комбинации двух пептидов. Положительным на ВГЧ-8 считается образец с титром $\geq 1:40$. Для слабopоложительных результатов рекомендовано повторное тестирование методом IFA с определением Аг литического цикла. Негативный или имеющий низкий титр результат признается отрицательным на ВГЧ-8.

Если в популяции методом EIA на комбинации двух пептидов обнаруживается высокий процент позитивных результатов на ВГЧ-8, то все отрицательные результаты должны быть подтверждены IFA.

25/25 Специфическая IgG серореактивность к различным рекомбинантным антигенам вируса герпеса человека 8 типа.

Comparison of the immunoglobulin-G-specific seroreactivity of different recombinant antigens of the human herpesvirus 8.

Lang D, Hinderer W, Rothe M, Sonneborn HH, Neipel F, Raab M, Rabenau H, Masquelier B, Fleury H.

Virology, 1999 Jul 20; 260(1): 47-54

PMID 10405355

Проводилось изучение свойств рекомбинантных белков, кодируемых 52, 65, K12 и K8.1 рамками считывания

(ORF52, ORF65, ORF K12, ORF K8.1, соответственно). Антигены ORF65 и ORF K8.1 показали самую высокую реактивность (71%) в иммуноферментном анализе и вестерн-блоте с сыворотками пациентов с ВИЧ-ассоциированной саркомой Капоши (СК), в то время как антигены ORFK12 и ORF52 имели минимальную диагностическую значимость. Методом полимеразной цепной реакции образцов периферической крови пациентов с СК было получено 48% позитивных результатов.

Было показано, что N-конец (80-171 а. к.) белка, кодируемого ORF65, необходим для определения полного серологического профиля. На основе анализа различных мутантных форм ORF K8.1 был определен основной эпитоп белка, кодируемого ORF K8.1; он расположен между 29 и 101 а. к.

В группе здоровых доноров антитела к различным белкам присутствовали в 3-6% случаев.

26/26 ВИЧ-1-негативные южноафриканцы с злокачественными новообразованиями: факторы риска при наличии высоких титров (> или = 1 : 51 200) анти-ВГЧ-8 антител. Исследование методом случай-контроль.

Risk factors for high anti-HHV-8 antibody titers (> or =1:51,200) in black, HIV-1 negative South African cancer patients: a case control study.

Wojcicki J.M., Newton R., Urban M.I., Stein L., Hale M., Patel M., Ruff P., Sur R., Bourbouli D., Sitas F.

**BMC Infectious Diseases, 2003 Sep 12; 3(1): 21
PMID 12971827**

Инфицирование вирусом герпеса человека 8 типа (ВПГ-8) является обязательным и необходимым фактором развития саркомы Капоши (СК). Инфицирование ВИЧ-1, пожилой возраст и принадлежность к мужскому полу повышают риск развития СК. Однако географическая распространенность ВГЧ-8 и СК до ВИЧ/СПИД эпидемии и в настоящее время предполагает наличие некоторого кофактора развития СК.

В трехлетнем исследовании принимали участие 2191 ВИЧ-1-негативный чернокожий пациент южноафриканских госпиталей с различными злокачественными опухолями. Наличие антител к антигену ВГЧ-8, ассоциированному с латентным состоянием (LANA), определялось методом непрямой иммунофлуоресценции.

Положительные результаты получены у 39% пациентов без СК; среди них 62,1% имели низкие титры антител к LANA (1 : 200), 26,6% - средние (1 : 51 200), 11,4% - высокие (1 : 204 800). Был проведен регрессионный анализ. Среди 2191 ВИЧ-1-негативных пациентов наличие высоких титров анти-ВГЧ-8-антител было независимо ассоциировано со следующими факторами:

* увеличение возраста ($p=0,04$),

* семейный статус - отдельное проживание или развод ($p=0,003$),

* использование древесного топлива, каменного угля, древесного угля, а не электричества в качестве топлива при приготовлении пищи в течение 20 последних лет ($p=0,02$),

* употребление традиционного маисового пива чаще, чем 1 раз в неделю ($p=0,02$).

Эти факторы (за исключением возрастного) являются составляющими низкого социального статуса. Зависимость от них высоких титров анти-ВГЧ-8-антител требует более глубокого исследования.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

27/27 Иммунный ответ к Rta-белку вируса Эпштейна-Барр у пациентов с назофарингеальной карциномой. Новый серологический параметр диагностики.

Antibody response to Epstein-Barr virus Rta protein in patients with nasopharyngeal carcinoma: a new serologic parameter for diagnosis.

Feng P., Chan S.H., Soo M.Y., Liu D., Guan M., Ren E.C., Hu H.

**Cancer, 2001 Oct 1; 92(7): 1872-80
PMID 11745260**

Развитие назофарингеальной карциномы (НК) тесно связано с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). В предыдущих исследованиях авторы показали, что ген BRLF1 ВЭБ, экспрессируемый в НК опухолевых образованиях, и антитела IgG, специфичные к продукту этого гена белку Rta, были обнаружены в сыворотках пациентов с НК методом радиоактивной иммунопреципитации. Для упрощения процедуры диагностирования и возможности количественного определения был разработан иммуноферментный тест (ELISA), где в качестве антигенов использовались два рекомбинантных фрагмента Rta (Rta150-GST и Rta185-GST).

Среди пациентов с НК 74,5% образцов реагировали с Rta150-GST, 62,7% - с Rta185-GST, и 80,4% образцов были реактивны к обоим белкам. В группе здоровых доноров серопозитивными были 8,5%, а в контрольной группе пациентов с не-НК - 13%. При использовании в качестве иммуносорбента смеси Rta150-GST и Rta185-GST положительный IgG ответ составил 82,3%, 10,6% и 14,8% в группах пациентов с НК, здоровых доноров и контрольных пациентов, соответственно.

Интересно, что у 51% пациентов с НК были обнаружены специфические IgA, в то время как в контрольной группе ни один образец не обладал подобной реактивностью. У пациентов с НК и IgG-ответ, и IgA-ответ к белку Rta коррелировали с наличием IgA к ранним антигенам ВЭБ и капсидным антигенам - классическим серологическим маркерам, используемым для диагностики НК.

Разработанный метод может быть полезен для серологических исследований - скрининга и диагностики - пациентов с НК.

28/28 Определение avidности анти-VCA ВЭБ IgG для дифференциации первичных и вторичных анти-EBNA-1-негативных случаев.

Differentiation of primary from secondary anti-EBNA-1-negative cases by determination of avidity of VCA-IgG.

Vetter V, Kreutzer L, Bauer G.

**Clinical and Diagnostic Virology, 1994 Feb; 2(1): 29-39.
PMID 15566751**

Отсутствие антител IgG к нуклеарному антигену вируса Эпштейна-Барр (EBNA) в течение первых 3-4 недель после появления одного из клинических симптомов является одним из установленных параметров острой ВЭБ-инфекции (первичный анти-EBNA-1-негативный ответ). Однако негативный ответ может также наблюдаться при выздоровлении у лиц с нарушениями иммунитета (вторичный анти-EBNA-1-негативный ответ) - например, у пациентов с опухолями, у ВИЧ-инфицированных, у реципиентов органов.

Цель исследования - определить частоту вторичного анти-

EBNA-1-негативного ответа и найти путь разделения первичного и вторичного анти-EBNA-1-негативного ответа методами антикомплементарной иммунофлуоресценции (ACIF) и иммуноферментного анализа (EIA). Все сыворотки были протестированы на наличие антител к вирусному капсидному антигену (VCA): анти-VCA-IgM, анти-VCA-IgG, анти-EBNA-1.

Результаты. Среди анти-VCA-IgG-положительных анти-EBNA-1-негативных случаев (13,5% от общего числа анти-VCA-IgG-положительных образцов) обнаружено 55% случаев первичного и 45% вторичного анти-EBNA-1-негативного ответа. Определение случаев вторичного анти-EBNA-1-негативного ответа не зависело от метода. VCA-IgG антитела сохраняют высокую avidность при вторичном анти-EBNA-1-негативном ответе, в то время как в случае первичного анти-EBNA-1-негативного ответа в течение ранней фазы острой ВЭБ-инфекции определяются низкоавидные анти-VCA-IgG антитела.

Определение avidности анти-VCA-IgG в совокупности со стандартной серодиагностикой может служить для дифференцировки первичного и вторичного анти-EBNA-1-негативного ответа.

29/29 Определение низкоавидных антител класса IgG для диагностики инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр.

Application of low-avidity immunoglobulin G studies to diagnosis of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis.

de Ory F, Antonaya J., Fernandez M.V., Echevarria J.M.
Journal of Clinical Microbiology, 1993 Jun; 31(6): 1669-71
PMID 8315017

Была определена avidность антител IgG, специфичных к капсидному антигену вируса (VCA) Эпштейна-Барр (ВЭБ), в одиночных образцах сывороток 121 пациента с клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза. Для этого в процедуру непрямого иммуноферментного анализа был добавлен дополнительный этап инкубации с 8 М мочевиной в фосфатно-буферном растворе. В 94 образцах обнаружили серологические маркеры недавней ВЭБ-инфекции (наличие анти-VCA-IgM (87 случаев) и/или наличие анти-VCA-IgG в отсутствие антител к вирусному нуклеарному антигену EBNA (85 случаев). Оставшиеся 27 образцов имели серологические доказательства предшествующей инфекции (наличие анти-VCA IgG и анти-EBNA антител и отсутствие IgM).

89 образцов от пациентов с доказанной недавней инфекцией имели низкие индексы avidности (ИА), 25 образцов, полученные от пациентов с предшествующей инфекцией, - высокие значения ИА.

Метод определения avidности имел чувствительность, сравнимую с таковой у стандартных серологических процедур для диагностики ВЭБ-ассоциированного инфекционного мононуклеоза. Необходимы дальнейшие исследования для определения специфичности метода.

30/30 Вирусная ДНК в сыворотке пациентов с первичной ВЭБ-инфекцией.

Epstein-Barr virus (EBV) DNA in sera of patients with primary EBV infection.

Chan K.H., Ng M.H., Seto W.H., Peiris J.S.
Journal of Clinical Microbiology, 2001 Nov; 39(11): 4152-4
PMID 11682546

Первичная ВЭБ-инфекция может быть определена исследованием гетерофильности антител, однако применимо к детям этот метод имеет низкую чувствительность.

Определение IgM антител (Ат) к вирусному капсидному антигену (VCA) в отсутствие Ат к нуклеарному антигену ВЭБ (EBNA) считается возможным признаком острой первичной ВЭБ-инфекции. EBNA-Ат развиваются только при последующей реконвалесценции. Ложнонегативные результаты могут возникать из-за изменчивости и непродолжительности анти-VCA IgM-ответа. Причиной ложнопозитивной IgM реакции может быть вторичный иммунный ответ либо кросс-реактивность с другими недавними инфекциями. У детей или у пациентов с иммунной недостаточностью после первичного инфицирования выработка EBNA-Ат может задерживаться, что также ведет к ошибочному диагностированию первичной ВЭБ-инфекции. Наличие материнских антител в раннем возрасте осложняет постановку диагноза у детей.

ДНК ВЭБ обнаружена в лимфоцитах крови у 54-94% ВЭБ-серопозитивных здоровых лиц. Другими исследователями показано, что качественное и количественное определение вирусной ДНК в мононуклеарах крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) полезно для диагностики и мониторинга лимфопролиферативных заболеваний. Определение ДНК герпесвируса человека 6 типа (ВГЧ-6) в сыворотке или плазме пациентов помогает диагностировать первичную ВГЧ-6-инфекцию.

В настоящем исследовании чувствительность ПЦР при определении вирусной ДНК в сыворотке составила 80%, специфичность 94%; положительные и отрицательные прогнозируемые значения теста - 95% и 79%, соответственно.

Определение ПЦР ВЭБ-ДНК может использоваться как подтверждающий тест в сочетании с серологическими тестами.

31/31 Определение анти-VCA IgG avidности способствует ранней и достоверной диагностике первичной ВЭБ-инфекции.

Measurement of EBV-IgG anti-VCA avidity aids the early and reliable diagnosis of primary EBV infection.

Robertson P., Beynon S., Whybin R., Brennan C., Vollmer-Conna U., Hickie I., Lloyd A.

Journal of Medical Virology, 2003 Aug; 70(4): 617-23
PMID 12794726

Кинетику формирования специфического иммунного ответа анализировали с помощью образцов сывороток от 28 пациентов с клинически подтвержденной первичной ВЭБ-инфекцией, наблюдаемых в течение длительного времени, и от 35 пациентов с предшествующей ВЭБ-инфекцией и образцы сывороток больных с первичной инфекцией, вызванной ЦМВ, ВИЧ и ВГА. Наличие антител (Ат) к вирусному капсидному антигену (VCA) и нуклеарному антигену (EBNA-1) ВЭБ определяли с помощью коммерческого иммуноферментного теста. Для разрушения низкоавидных комплексов и расчета индекса avidности (ИА) параллельно со стандартным определением анти-VCA IgG проводилась инкубация сывороток с 8 М мочевиной.

При первичной ВЭБ-инфекции ИА возрастал от 54% (6 недель) до 82% (28 недель с момента возникновения симптомов), однако оставался ниже по сравнению с контрольной группой (96%). Дополнительное определение индекса avidности повысило чувствительность IgG и IgM анти-VCA

тестирования в диагностике первичной ВЭБ-инфекции от 93% до 100%. Специфичность IgM анти-VCA теста для дифференциальной диагностики первичной инфекции оставалась низкой (47% ложнопозитивных результатов), однако возросла до 97% в комбинации с тестом на определение avidности IgG анти-VCA.

Комбинация отрицательных IgG анти-EBNA и низкоавидных IgG анти-VCA результатов имела 100% специфичность и чувствительность при определении первичной ВЭБ-инфекции. Определение avidности анти-VCA IgG Ат рекомендовано ввести в текущий режим определения ВЭБ серологического профиля.

32/32 Информативность определения антител класса IgA и avidности IgG антител при активной форме инфекций, вызываемых цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр, вирусом простого герпеса и вирусом герпеса человека 6-го типа. Адаптация коммерческого теста.

Behaviour of IgG antibody avidity for the antigen and of IgA antibody in active cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus and human herpes virus 6 infections. Adaptation of a commercial test.

Gutierrez J., Rodriguez M., Maroto M.C., Piedrola G., Peiron J.

Journal of Infection, 1997 Jul; 35(1): 25-30.

PMID 9279720

IgM-антитела не являются оптимальным маркером для диагностики первичной инфекции, реинфекции или реактивации, поскольку могут давать ложнонегативные (в случае образования их в низких концентрациях или в случае, когда образования IgM-антител не происходит) или ложнопозитивные результаты, например, при длительном персистенции IgM, при наличии IgM в процессах, не связанных с острой инфекцией - реактивации и реинфекции, а также при инфицировании HIV. Для определения активной стадии инфекции и первичной инфекции, вызываемой цитомегаловирусом (HCMV), вирусом Эпштейна-Барр (EBV), вирусом простого герпеса (HSV) и вирусом герпеса человека 6-го типа (HHV-6), была проведена оценка уровня специфических IgA и индекса avidности IgG-антител, специфичных к этим вирусам. Все анализы проводились методом непрямого иммуноферментного анализа и методом иммунофлуоресценции. Для определения avidности IgG использовался коммерческий иммуноферментный тест для определения IgG: в процедуру тестирования был добавлен дополнительный этап инкубации с денатурирующим агентом (8 M мочевиной).

Тест для определения IgA при более низкой чувствительности (67% против 97% чувствительности теста на avidность IgG) определял наличие IgA в группе неинфицированных доноров, специфичность его составила 82% при 100% специфичности теста на avidность IgG. IgA не могут использоваться как надежный маркер при определении острой инфекции, в то время как определение индекса avidности специфических IgG может успешно использоваться как для определения острой инфекции, так и для разделения первичной инфекции, реактивации и реинфекции.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ ЧЕЛОВЕКА

33/33 Динамика gB-специфичных антител и нейтрализующих антител к ЦМВ у больных СПИД с ЦМВИ и без нее.

Longitudinal analysis of human cytomegalovirus glycoprotein B (gB)-specific and neutralizing antibodies in AIDS patients either with or without cytomegalovirus end-organ disease.

Alberola J., Tamarit Aio, Cardenoso L., Estelles F., Igual R., Navarro D.

Journal of Medical Virology, 2001 May; 64(1): 35-41

PMID 11285566

Наблюдала нейтрализацию сывороток и изменение уровня антител (Ат), специфичных к гликопротеину В (gB), в динамике у больных СПИД, часть которых имела ЦМВ-инфекцию (ЦМВИ), для определения протективной роли антител.

Уровень Ат значительно уменьшался (по меньшей мере, в 4 раза) только у пациентов с ЦМВИ, причем это падение сопровождалось антигенемией. В образцах больных СПИД, не имевших проявлений ЦМВИ и антигенемии, сохранялись стабильные уровни Ат (с незначительными колебаниями).

У части больных СПИД было исследовано влияние антиретровирусной терапии (HAART) на уровень анти-ЦМВ Ат. Уровни Ат в сыворотке и кинетика gB и нейтрализующих антител существенно не отличались у пациентов, отвечавших биологически и вирусологически на терапию, и у пациентов, не давших ответа на антиретровирусную терапию.

Число CD4+ клеток и уровень РНК ВИЧ не коррелировали с титрами анти-ЦМВ Ат.

34/34 Использование рекомбинантных антигенов на основе гликопротеинов gB и gH для диагностики первичной цитомегаловирусной инфекции у беременных.

Use of recombinant glycoprotein antigens gB and gH for diagnosis of primary human cytomegalovirus infection during pregnancy.

Eggers M., Radsak K., Enders G., Reschke M.

Journal of Medical Virology, 2001 Feb; 63(2): 135-42

PMID 11170050

Основным фактором риска внутриутробной передачи человеческого цитомегаловируса (ЦМВ) является первичное инфицирование матери во время беременности. Диагностика первичной ЦМВИ обычно осуществляется серологическими методами путем определения иммуноглобулинов класса М (IgM). Но IgM также часто встречаются у ранее инфицированных в случае повторного заражения или реактивации уже имеющейся ЦМВИ.

Нейтрализующие антитела (Ат) к ЦМВ после первичного инфицирования возникают в среднем в течение 13-15 (от 8 до 17) недель после сероконверсии (начала выработки Ат к ЦМВ). Поэтому отсутствие титров нейтрализующих Ат у анти-ЦМВ IgG-позитивных женщин - надежный показатель первичного инфицирования. Однако определение нейтрализующих антител (например, методом микронейтрализации) - это трудоемкий и длительный процесс.

Для определения уровня нейтрализующих Ат был разработан иммуноблот, основанный на рекомбинантных антигенах (Ag). Они представляли собой нейтрализующие эпителии оболочечных гликопротеинов ЦМВ - gB (gp UL55) и gH (gp UL75).

Эти гликопротеины являются главными мишенями для нейтрализующих антител, в то время как фосфопротеины тегмента pp150 и pp65 - наиболее иммуногенные белки - не имеют нейтрализующих эпитопов к гуморальному иммунному ответу, и, таким образом, в отсутствие гликопротеин-специфичного иммунного ответа, могут служить показателем наличия текущей инфекции. Всего было исследовано 766 образцов, полученных от 592 беременных женщин. 85,6% женщин были инфицированы ЦМВ до беременности, 5,1% были серонегативными на ЦМВ, у 6,8% обнаружена первичная ЦМВИ (стадия формирования уровня нейтрализующих Ат и/или IgG-сероконверсия), у 1,3% беременных было подозрение на первичное инфицирование во время беременности (растущий уровень нейтрализующих антител), а в 1,2% случаях с подозрением на первичное инфицирование имелись внутриутробные аномалии плода (УЗИ или при рождении).

93,6% образцов, полученных от беременных с текущей инфекцией, реагировали с гликопротеин-специфичными эпитопами нейтрализующих Ат. При первичном инфицировании гликопротеин-специфичный ответ в иммуноблоте в целом совпал с возникновением нейтрализующих Ат (определялись методом микронейтрализации).

Отмечено, что отсутствие gB-специфичных Ат коррелировало со снижением риска внутриутробного инфицирования плода.

35/35 Новые подходы в диагностике материнской и врожденной ЦМВ-инфекции.

New developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection.

Maine G.T., Lazzarotto T., Landini M.P.

Expert Review of Molecular Diagnostics, 2001 May;

1(1): 19-29

PMID 11901797

В обзорной статье рассмотрены современные тенденции и подходы в диагностике ЦМВ-инфекции у беременных женщин и плода/новорожденных серологическими методами и методом полимеразной цепной реакции. Приведены диагностические алгоритмы тестирования этими методами. Так, количественный ПЦР-анализ образцов амниотической жидкости женщин на 21-22 неделе беременности эффективен для диагностики ЦМВ-инфекции у плода. Количественный ПЦР-анализ лейкоцитов периферической крови ЦМВ-инфицированных новорожденных может использоваться для наблюдения за вирусной нагрузкой, в частности, при применении ганцикловира.

Также подробно рассмотрены диагностические свойства отдельных белков, используемых в современных серологических тестах.

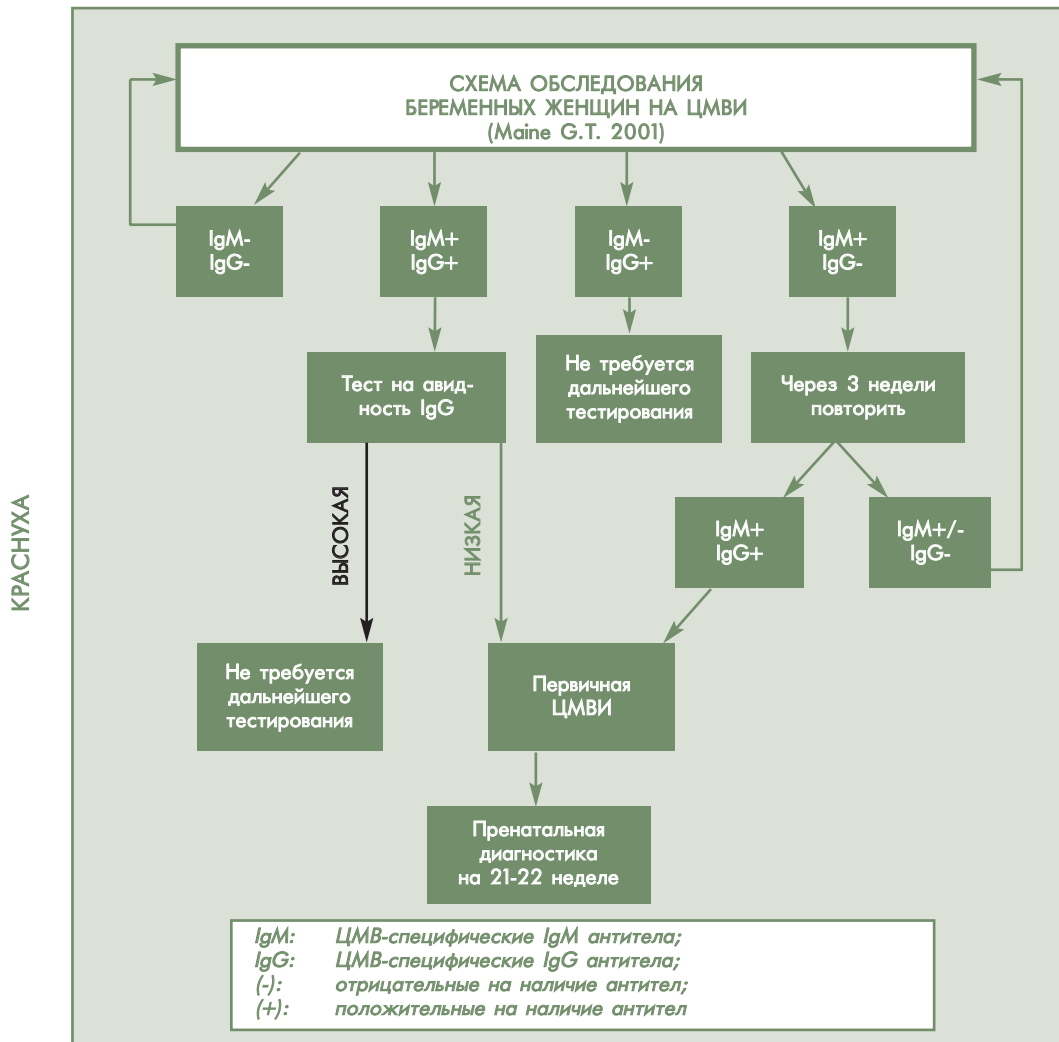
Так как ЦМВ-инфекция у беременных женщин чаще всего протекает бессимптомно, то диагностика по клинической

картине затруднительна. В качестве первичного тестирования назначают серологические исследования. У беременных женщин очень важно определить на ранних сроках гестации (менее 16 недель) первичность ЦМВ-инфекции, так как внутриутробная ее передача в этот период может вести к тяжелым повреждениям плода. Поскольку ЦМВ может длительное время находиться в организме-хозяине в латентном состоянии, IgM антитела (Ат) могут синтезироваться и при реинфекции/реактивации вируса и не являются достоверным маркером первичного инфицирования. Кроме того, серологическое определение ЦМВ может быть осложнено наличием родственного вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), известного как сильный В-клеточный стимулятор, что приводит к интенсивной выработке Ат, специфичных к различным патогенам, включая ЦМВ. В результате в некоторых случаях первичная ВЭБ-инфекция у лиц с уже существующим иммунитетом к ЦМВ может вести к продукции ЦМВ-специфичных IgM. Также вследствие гомологии между этими герпесвирусами, возможны перекрестные реакции между анти-ВЭБ-IgM и анти-ЦМВ-IgM-тестами. Совпадение результатов различных коммерческих анти-ЦМВ-IgM-тестов невысоко и составляет 44-77% из-за различий в используемых белках (всего геном ЦМВ кодирует около 200 белков), методах их получения и очистки. К тому же не существует определенных стандартов анти-ЦМВ IgM серологического ответа. Затруднительно оценить чувствительность и специфичность коммерческих тестов в отсутствие стандарта, а также определить их возможности в детекции первичного инфицирования.

В течение нескольких недель после первичного инфицирования продуцируются низкоавидные Ат класса IgG (с низким сродством к патогену). Их авидность возрастает со временем. Это "созревание" Ат может быть использовано для диагностики первичной и текущей инфекции. Было показано, что измерение индекса авидности специфических антител помогает идентифицировать первичную ЦМВ-инфекцию у беременных женщин, не имевших иммунитета к ЦМВ до беременности. Определение низкоавидных IgG у беременных женщин свидетельствует о том, что первичное ЦМВ-инфицирование имело место в течение последних 18-20 недель, а наличие высокоавидных анти-ЦМВ IgG Ат исключает первичное инфицирование. Определение индекса авидности может проводиться только для IgG-положительных образцов. Однако как трактовать случаи, когда в образце обнаруживаются только Ат класса М? Поскольку нарастание титров IgG и IgM Ат происходит практически всегда при первичной инфекции, то авторы рекомендуют провести повторное тестирование этого пациента через 3 недели.

Если в образце, полученном через 3 недели, анти-ЦМВ IgG Ат не обнаружено, то результат теста на IgM следует считать ложноположительным.

Рисунок
Алгоритм диагностики ЦМВ-инфекции у беременных женщин



КРАСНУХА

36/36 К проблеме краснухи в Украине Кучма И. Ю.

Провизор, 1998 год, N 14

PMID нет

Обзор посвящен этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике и профилактике краснухи. Хотя краснуха относится к группе детских инфекций, до 20% взрослых остаются серонегативными и могут заболеть краснухой.

Заболеваемость краснухой в Украине в 1997 году составила 43 случая на 100000 населения. Врожденная краснуха в Украине не учитывается. По различным данным, от 15 до 25% населения в возрасте 20 лет не имеет иммунитета к краснухе. Кроме того, к фертильному возрасту приближается высоко восприимчивая когорта девочек-подростков, не посещавших детских учреждений, что в условиях отсутствия массовой вакцинации может повлечь за собой заболеваемость беременных и вероятность рождения детей с синдромом врожденной краснухи.

Инфицирование беременной женщины вирусом краснухи обычно ведет к инфицированию плаценты и плода. Инфицирование плода может ограничиться только инфекционным процессом, но часто приводит к возникновению пороков

развития. Наивысший риск их развития наблюдается при инфицировании плода 9-12 недель гестации (множественные пороки сердца, костно-суставной системы, пороки развития ЦНС), на 16 неделе часто поражается орган слуха. После 20 недели гестации риск пороков развития резко уменьшается, но инфекция в эти сроки может привести к развитию хронического заболевания, чаще всего с поражением нервной системы и органов чувств. Хроническая инфекция плода развивается несмотря на то, что вирус сопровождается трансплацентарным переходом материнских IgG-антител и выработкой плодом антител класса IgM, а затем и IgG. При неспособности антител очистить организм от вируса и при постоянной стимуляции вирусом иммунной системы создаются условия для развития в последующем иммунопатологических процессов. Синдром врожденной краснухи характеризуется широким диапазоном проявлений. У 50-70% детей с симптомами заболевания отмечается низкий вес при рождении, гепатоспленомегалия, катаракта, менингоэнцефалит, врожденные пороки сердца. Среди последних чаще всего выявляют незаращение Боталлова протока, стеноз легочной артерии или ее клапанов, септальные дефекты, транспозиция сосудов. В

15-25% встречаются желтуха, микрофтальм, пневмония, изменения костей, ретинопатия, глаукома, различные степени глухоты. При поражении ЦНС часто наблюдаются сонливость, раздражительность, признаки повышенного внутричерепного давления, нарушения сознания, судороги. Практически у всех детей, даже не имевших симптомов врожденной краснухи, в дальнейшем отмечается отставание в росте и развитии и выявляются те или иные поражения - снижение слуха (у 87%), умственная отсталость (39%), катаракта или глаукома (34%), реже развиваются иммунопатологические заболевания.

Наиболее широкое применение в лабораторной диагностике краснухи нашли серологические методы.

В диагностике постнатальной краснухи широко используются методы, направленные на выявление сероконверсии, нарастания титров специфических антител или же определение ранних IgM, а также низкоавидных IgG к этому вирусу. Иммунологическим маркером первичной краснушной инфекции, протекающей как в манифестной, так и в интрантантной формах, является IgM к вирусу краснухи. IgM появляются в первые дни заболевания, достигают максимального уровня на 2 - 3 неделе и исчезают через 1 - 2 месяца. IgG выявляются на 2 - 3 дня позже, чем вирусспецифические IgM, нарастают до максимума к месяцу от начала заболевания и персистируют в течение всей жизни.

Низкоавидные IgG характеризуются индексами авидности, не превышающими 30% и выявляются в течение 2 месяцев от начала заболевания. У лиц, перенесших краснуху в отдаленном прошлом, низкоавидные IgG никогда не обнаруживаются и обладают высокой авидностью с индексами, превышающими пороговую величину и достигающими 100%.

Лабораторная диагностика врожденной краснухи основывается на применении серологических и вирусологических методов обследования. Иммунологический ответ при этой патологии имеет ряд характерных закономерностей. Если мать перенесла краснуху задолго до беременности, то ее вирусспецифические IgG переходят через плаценту к плоду на 12 - 16 неделях беременности. IgG пассивного происхождения исчезают у ребенка в течение 6 месяцев после рождения. Если же мать переболела краснухой во время беременности, то пассивно передаются только IgG, а IgM через плаценту не проходят. У зараженного же плода вирусспецифические IgM начинают вырабатываться на 16 - 24 неделях, которые могут, в отличие от взрослых, персистировать в течение длительного времени (до года и дольше). Наряду с этим, у ребенка с врожденной краснухой в течение первого года жизни начинают продуцироваться специфические IgG. При краснушной инфекции созревание иммунного ответа происходит в отношении образования высокоавидных IgG крайне медленно. Специфические низкоавидные IgG выявляются у большинства детей до 15 месяцев и у 40% из них - до 3 лет. С целью ранней диагностики внутриутробного заражения для серологического анализа может быть использована кровь из пуповины, полученная путем кордоцентеза. Вирус краснухи выделяется из околоплодных вод, ворсинок хориона, полученных от зараженных беременных женщин путем трансабдоминального амниоцентеза.

В материалах, полученных в минимальных количествах с помощью этих методов, оказалось возможным обнаружить геном вируса краснухи, применяя полимеразную цеп-

ную реакцию. Эта реакция высокочувствительна, специфична и биологически безопасна. Однако это дорогостоящая методика, требующая специального оборудования.

37/37 Изменение авидности IgG антител, специфичных к отдельным структурным белкам вируса краснухи.

Maturation of IgG avidity to individual rubella virus structural proteins.

Nedeljkovic J., Jovanovic T., Oker-Blom C.

Journal of Clinical Virology, 2001 Aug; 22(1): 47-54

PMID 11418352

Первичный нормальный иммунный ответ характеризуется быстрым ростом титров IgG и нарастанием авидности. Тесты для определения индекса авидности (ИА) позволяют дифференцировать первичную инфекцию (низкоавидные антитела) от реинфекции/реактивации (высокоавидные Ат). Ранее было показано, что низкоавидные Ат достоверно дольше сохраняются у вакцинированных лиц по сравнению с лицами, имеющими природный иммунитет. Это может вести к увеличению риска реинфекции среди вакцинированных в течение первых нескольких месяцев после вакцинации, так как высокоаффинные Ат эффективнее нейтрализуют вирус.

Целью работы было изучение изменения ИА Ат к структурным белкам вируса краснухи (С, Е1 и Е2) у вакцинированных лиц и лиц с приобретенным в результате заболевания иммунитетом. Исследования проводились методами иммуоблота и непрямого иммуоферментного анализа; кроме того, сравнивались диагностические свойства рекомбинантных белков и белков, аутентичных вирусным. Показано, что после перенесенной краснушной инфекции по уровням, а также по скорости нарастания и величине ИА преобладали IgG Ат, специфичные к Е1. Увеличение авидности IgG, специфичных к Е2, было минимальным, анти-С IgG имели средние показатели роста ИА. Авидность IgG росла у вакцинированных гораздо медленнее, нежели у переболевших. Рекомбинантные белки показали в иммуоблоте сходную реактивность по сравнению с аутентичными вирусными белками.

38/38 Ревакцинация против краснухи: сравнительный анализ IgG-ответа к анти-краснушной вакцине у ранее серонегативных и серопозитивных индивидуалов.

Rubella reimmunization: comparative analysis of the immunoglobulin G response to rubella virus vaccine in previously seronegative and seropositive individuals.

Mitchell L.A., Ho M.K., Rogers J.E., Tingle A.J., Marusyk R.G., Weber J.M., Duclos P., Tepper M.L., Lacroix M., Zrein M.

Journal of Clinical Microbiology, 1996 Sep; 34(9): 2210-8.

PMID 8862587

Исследовался IgG-специфический иммунный ответ к вирусу краснухи (RV) среди новобранцев, иммунизированных MMR-вакциной (корь, паротит, краснуха). Использовались три коммерческих иммуоферментных теста, основанных на лизате цельного вируса, и один эпителио-специфичный иммуоферментный тест, основанный на синтетическом пептиде BCH-178с (нейтрализующий домен Е1-оболочечного белка RV). До повторной иммунизации 84,2%, 87,7%, 84,5% новобранцев соответственно были серопозитивными (>10 IU/мл) в тестах, основанных на лизате цельного вируса; 82,5% - в тесте BCH-178с. Многие из сывороток, по-

зитивных в лизатных тестах (чувствительность 94 - 100%), имели уровень анти- RV-E1-пептид-специфичных антител ниже 10 IU/мл (чувствительность 77,4 - 80,7%). Спустя 1 месяц после ревакцинации, 97,8%, 97,2%, 93,5%, соответственно, были серопозитивными в трех лизатных тестах; у 89% в тесте BCH-178с уровень анти-RV-E1 антител был больше 10 IU/мл. После ревакцинации увеличение уровня анти-RV антител более чем в 4 раза наблюдали у 20,6% новобранцев, у 47,3% уровень анти-RV-специфичных антител вырос более чем в 2 раза.

Возрастание титров антител после ревакцинации чаще наблюдалось у лиц с низкими уровнями анти- RV-E1 пептид-специфичных антител до иммунизации. 2-4-кратное увеличение титров антител после вакцинации (у лиц, серопозитивных до вакцинации в лизатных тестах) обычно сопровождалось изменением результатов иммуноблота - от специфичности к одному белку (E1) к множественной специфичности (E1-C, E1-E2 или E1-E2-C).

39/39 Иммуноферментный тест для оценки иммунитета в скрининге уровня нейтрализующих антител к вирусу краснухи.

A synthetic peptide ELISA for the screening of Rubella virus neutralizing antibodies in order to ascertain immunity.

Giessauf A., Letschka T., Walder G., Dierich M.P., Wurzner R.

Journal of Immunological Methods,
2004 Apr; 287(1-2): 1-11.

PMID 15099751

Уровень нейтрализующих антител (Ат) к вирусу краснухи (RV), анти-RV IgG, реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) определяли в 151 IgM-отрицательной сыворотке пациентов (мужчин и женщин из разных возрастных групп) как с постинфекционным иммунитетом, так и вакцинированных. Для выявления нейтрализующих Ат использовался иммуноферментный тест (ELISA). Его антигенная составляющая была представлена синтетическим пептидом BCH-178, воспроизводящим один из изученных нейтрализующих эпитопов к гемагглютинуину E1 RV (213-239 а.к.).

Было показано, что в 39 и 51 образцах с РТГА и анти-RV IgG титрами 1/128 и >150 IU/мл, соответственно, уровень нейтрализующих Ат был выше значения cut-off. 13% РТГА-положительных сывороток (с титрами >=16) и 16% анти-RV-IgG ELISA-положительных сывороток (>=20 IU/мл) в BCH-178-ELISA показали уровни нейтрализующих Ат ниже cut-off. Это может служить объяснением тому, почему в некоторых случаях синдром врожденной краснухи наблюдается несмотря на положительные титры Ат у матери.

Диагностика эффективного иммунитета против RV-инфекции или реинфекции будет гарантированной, если дополнительный тест для определения антител к нейтрализующим RV эпитопам также будет положительным.

40/40 Избирательная реактивность антител класса IgG, IgM, IgA с белками вируса краснухи (Rubella virus).

Selective reactivity of antibodies to human immunoglobulins G, M, and A with Rubella virus proteins.

Partanen P., Seppanen H., Suni J., Vaheeri A.

Journal of Clinical Microbiology,
1985 May; 21(5): 800-2

PMID 3998114

Вирус краснухи имеет три структурных полипептида: 2 наружных гликопротеина E1 (Mr 58 000) и E2 (Mr 42 000 и 47 000) и нуклеокапсидный белок С (Mr 33 000). Все они обладают высокой иммуногенностью, однако вызывают различный иммунный ответ среди разных классов антител (IgG, IgA, IgM).

Было показано, что специфические к Rubella virus IgG реагировали в иммуноблоте как с E1 и E2, так и с С. IgM реагировали преимущественно с E1, а специфическая реактивность IgA в основном направлена на нуклеокапсидный белок С.

Добавление к IgG-позитивным, IgM-негативным образцам IgM ревматоидного фактора не приводило к возникновению ложнонегативных результатов в иммуноблоте.

Предполагается, что класс-специфичная активность иммуноглобулинов с различными белками Rubella virus будет иметь диагностическое применение.

41/41 Социально-экономический статус и распространенность токсоплазмоза во время беременности.

Socioeconomic status and prevalence of toxoplasmosis during pregnancy.

Yasodhara P., Ramalakshmi B.A., Lakshmi V., Krishna T.P.
Indian Journal of Medical Microbiology,
2004, 22 (4): 241-243

PMID нет

236 женщин с предшествующим отягощенным акушерским анамнезом были обследованы на наличие антител классов IgG и IgM к *T. gondii*. Исследование показало достоверно большее представительство серопозитивных (IgG) женщин, имеющих низкий социально-экономический статус (СЭС), по сравнению с группой с высоким СЭС. Уровень специфичных антител IgM как показателя возможной острой инфекции был выше у женщин из группы высокого СЭС. Суммарная распространенность антител (IgG+IgM) среди женщин с низким экономическим статусом значительно выше, что, вероятно, обусловлено повторяющимися случаями инфицирования в условиях низкой санитарной культуры.

Таблица
Наличие антител к *T.gondii* у беременных

Класс антител	Серопозитивность, %	
	Высокий СЭС	Низкий СЭС
IgG	22	32,7
IgM	18,3	5
IgG+IgM	5	18,2

Таким образом, выявлена высокая распространенность токсоплазмоза среди женщин и установлена ее связь с СЭС.

42/42 Серологическое подтверждение инфекции *Toxoplasma gondii* среди беременных Окленда.

Serological evidence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Auckland

Morris A., Croxson M.

Journal of the New Zealand Medical Association,
20.02.2004, Vol 117, No 1189

PMID 15014559

Цель исследования - определить распространенность антител IgG и IgM к *Toxoplasma gondii* у беременных в Окленде (Новая Зеландия). Исследованы образцы сывороток женщин 5 возрастных групп (моложе 20 лет, 21-25, 26-30, 31-35, 36 лет и старше) по 100 человек в каждой.

33% женщин имели антитела IgG и 2,4% также имели антитела IgM. Выявлена тенденция увеличения распространенности антител класса IgG с возрастом, однако достоверность этих результатов недостаточна ($p=0,13$).

Таблица
Распространенность антител к *T.gondii* у беременных

Возраст беременных, лет	Доля IgG позитивных, %	Доля IgM позитивных, %
20 и менее	36	4
От 21 до 25	24	5
От 26 до 30	29	0
От 31 до 35	34	2
36 и более	40	1
В целом	33	2,4

43/43 Врожденный токсоплазмоз: эффективность лечения во время беременности. Обзор.

Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy.

M. Wallon, C. Liou, P. Garner, F. Peyron

BMJ, 1999, 318: 1511-1514

PMID: 10356003

Обзор включает анализ девяти исследований, посвященных проблеме профилактики врожденного токсоплазмоза. Были изучены 2 группы женщин с токсоплазмозом на различных сроках беременности - получавшие лечение и нелеченные, а также исходы беременности.

В пяти исследованиях зарегистрировано значительно меньше случаев передачи инфекции детям от матерей, получавших лечение, которое в 4 случаях осуществлялось одним только спирамицином. В одном исследовании после антенатального подтверждения инфицирования плода к спирамицину были добавлены сульфонамиды. Дата инфицирования матери была принята в расчет только в одном исследовании. Специфические анализы показали, что снижение инфицирования было в основном обусловлено эффективностью лечения женщин, которые имели сероконверсию в последнем триместре беременности. За детьми после рождения наблюдали в течение 12 месяцев в 3 исследованиях, в течение 10 месяцев - в одном, в течение 6 месяцев - в одном.

В четырех исследованиях не отмечено снижения частоты случаев инфицирования плода в группах, получавших лечение. Сульфонамиды и/или пиреметамины назначались вместе со спирамицином в 3 исследованиях, и в 4-ом - применялись изолированно. Ни в одном исследовании не была принята в расчет дата инфицирования матери. Период постнатального наблюдения во всех исследованиях был не менее года.

Вывод: неясно, снижает ли антенатальное лечение женщин с предполагаемым токсоплазмозом риск передачи инфекции плоду. Скрининговое обследование дорогое, таким образом, эффективность лечения и серологических скрининг-программ нуждается в оценке. В странах, где скрининговое обследование беременных или лечение не являются рутинными процедурами, данные технологии не следует вводить без серьезных испытаний.

44/44 Использование теста на avidность IgG антител при токсоплазмозе беременных.

Use of IgG avidity test in case definitions of toxoplasmosis in pregnancy.

Zotti C, Charrier L, Giacomuzzi M, Moiraghi Ruggenini A, Mombro M, Fabris C, Marocchetti P, Alfieri R, Leto R, Renzi N, Milano R, Lievre MA, Colozza M, Zanella D, Antona G, Paschero MC, Tosetti F, Miglietti D, Nicoletta T, De Renzi G, Tinivella F, Donati M, Ferrini A, Crotti G, Coucourde L, Guazzotti GC, Gera A, Malabaila A, Di Natale C, Rabozzi ML, Ginnardi C, Bruzzone T, Canepa C, Fruttero M, Mastracchio G, Valle S, Toppino M, Forno N, Bellingeri P, Caraccio W, Lazara C, Decaroli V, Pedrazzi E, Gomella S.

The New Microbiologica, 2004, 27: 17-20

PMID: 14964401

Цель исследования - оценить диагностическую эффективность теста на avidность IgG при определении вероятности (риска) токсоплазмоза, используя только в 1 образец сыворотки.

Проанализированы 199 случаев токсоплазмоза беременных с результатами тестов ИФА на IgM, IgG и IgA антитела. В 117 из них было проведено исследование avidности IgG антител. При интерпретации этих результатов были использованы дополненные критерии Лебежа, отражающие степень вероятности наличия токсоплазмоза у обследованного пациента.

Сравнительная оценка результатов исследований, включавших и не включавших тест на avidность антител класса IgG, представлена в таблицах 1 и 2.

Данные результаты подтвердили диагностическую ценность метода определения avidности антител, особенно когда имеется в наличии всего один образец сыворотки. Более того, традиционные критерии Лебежа используют только понятия "высокий" и "низкий" титры, тогда как "дополненные" критерии оперируют величиной среднего уровня титра IgG (15-300 U.I.).

Таблица 1

Оценка вероятности инфицирования при исследовании сыворотки на антитела класса IgG

Вероятность наличия инфекции	Всего - 49 сывороток			
	2 или более образцов сыворотки без определения avidности IgG	После определения индекса avidности одного образца сыворотки		
		неклассифицированная	вероятная	маловероятная
Неклассифицированная	28	13	10	5
Маловероятная	3	1	-	2
Возможная	12	10	1	1
Вероятная	6	2	4	-

Таблица 2

Оценка вероятности инфицирования при исследовании сыворотки на антитела класса IgG

Вероятность наличия инфекции	Всего - 68 сывороток			
	Один образец сыворотки без определения avidности IgG	После определения индекса avidности одного образца сыворотки		
		неклассифицированная	вероятная	нетипичная
Неклассифицированная	68	14	6	48

45/45 Врожденный токсоплазмоз.

Congenital toxoplasmosis.

J. Jones, A. Lopez, M. Wilson

American Family Physician, 2003, 67 (10): 2131-2137

PMID 12776962

Приблизительно 85% женщин детородного возраста в США восприимчивы к инфицированию *Toxoplasma gondii*. Передача токсоплазмы плоду может приводить к серьезным нарушениям в здоровье, включая задержку психического развития, апоплексические припадки, слепоту и смерть. Некоторые нарушения в здоровье могут не появляться до 2-3 десятилетия жизни. Установлено, что в США ежегодно происходят от 400 до 4000 случаев врожденного токсоплазмоза. Для диагностики острой инфекции токсоплазмоза у беременных женщин используются серологические тесты. Поскольку часто встречаются ложнопозитивные результаты, серологический диагноз должен быть подтвержден в референс-лаборатории перед началом лечения потенциально токсичными препаратами. Во многих случаях врожденный токсоплазмоз может быть предупрежден обучением как беременных женщин, так и всех женщин детородного возраста мерам профилактики: не употреблять сырое или недожаренное мясо, не допускать перекрестного заражения других продуктов питания от сырого или недожаренного мяса, не допускать контакта с кошачьим пометом или контаминированной почвой.

46/46 Серологическая распространенность токсоплазмоза среди беременных женщин.

Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women.

Varella IS, Wagner MB, Davela AC, Nunes LM, Muller RW.

Jornal de Pediatria, 2003, 79 (1): 69-74

PMID: 12973512

Предмет исследования - выявить серологическую распространенность токсоплазмоза среди беременных в Бразилии, а также оценить связь с возрастом, цветом кожи, местом проживания и образовательным статусом.

Число исследованных беременных женщин - 1261. В качестве метода исследования использовался иммуноферментный анализ на микрочастицах (MEIA).

Серологическая распространенность токсоплазмоза среди беременных составила 59,8%. Наблюдалось достоверное увеличение серопозитивности с возрастом матерей (риск увеличивается после 32 лет), что объясняется более длительным контактом с возбудителем. С другой стороны, обнаружено, что высокий уровень образования (9 лет и более) является защитным фактором токсоплазмоза в силу

лучшего соблюдения правил гигиены. Это демонстрирует важность мероприятий, направленных на доступность и качество обучения населения как способ укрепления здоровья. Гипотеза о том, что распространенность токсоплазмоза увеличивается с удалением места проживания от крупных городов, не подтвердилась. Также не удалось выявить зависимость распространенности токсоплазмоза от расовой принадлежности (от цвета кожи - черный, белый, метисы). При множественном регрессионном анализе зависимость увеличения серопозитивности от возраста матери представляла линейную функцию.

47/47 VIDAS-тест на avidность анти-токсо-IgG как подтверждающий тест у беременных женщин

VIDAS test for avidity of Toxoplasma-specific Immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women

Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS.

Journal of Clinical Microbiology, July 2002, p. 2504-2508
PMID: 12089270

Так как причиной врожденного токсоплазмоза в большинстве случаев является инфицирование матери во время беременности, важно определить, произошло ли инфицирование во время беременности. В США постановка окончательного диагноза острой инфекции и определение времени ее возникновения были затруднены из-за недостаточного систематического скрининга и использования для тестирования только одного образца сыворотки. Европейскими исследователями показано, что определение высокоавидных анти-токсо-IgG антител позволяет исключить инфекцию в первые 3-5 месяцев беременности.

В настоящем исследовании выявлена диагностическая значимость определения avidности анти-токсо-IgG набором VIDAS (bioMerieux, Marcy-l'Etoile, France) в серологической референс-лаборатории в США.

Таблица
Сравнительная оценка результатов тестов VIDAS IgG avidity, ELISA (ИФА) и ТСП

Авидность	Результаты ИФА на анти-токсо-IgM, %			Результаты ТСП, %		
	Позитивные (n=99)	Сомнительные (n=8)	Негативные (n=20)	Острый (n=16)	Сомнительный (n=47)	Хронический (n=69)
Низкая	14,1	0	10,0	50,0	14,9	2,9
Пограничная	11,1	12,5	30,0	18,7	21,3	7,2
Высокая	74,8	87,5	60,0	31,3	63,8	89,9

В качестве тестов сравнения были использованы ELISA тест и токсоплазма-серологический профиль (ТСП). Были отобраны сыворотки (132 образца) от 132 женщин в первые 16 недель беременности.

Высокоавидные антитела были выявлены в 75% из 99 сывороток, позитивных в ИФА на IgM; и в 31,3% из 16 сывороток с результатами острого токсоплазма-серологического профиля (ТСП). Значительная доля сывороток с сомнительными результатами ИФА на IgM или ТСП также имели высокоавидные IgG. Из 39 женщин, кому был назначен спирамицин для предотвращения врожденного ток-

соплазмоза, 19 (48,7%) имели высокоавидные антитела. Описанные выше результаты выявили ценность набора VIDAS для определения avidности IgG как дополнения к определению ТСП (IgG, IgM, IgA, IgE) в первые 16 недель беременности, чтобы исключить недавнюю инфекцию, особенно когда доступен только один образец сыворотки. Однако, эти данные (см. табл.) позволяют утверждать, что результаты, расцененные как низкие или сомнительные, могут быть ложно интерпретированы. Результаты, основанные только на определении avidности, будут ошибочно интерпретированы как недавняя инфекция.

48/48 Стратегия диагностики врожденного токсоплазмоза: оценка методов, применяемых к матерям и новорожденным, и стандартных методов постнатального определения антител классов IgG, IgM и IgA.

Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies.

Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, Zufferey J, Bessieres MH, Marty P, Holliman R, Johnson J, Luyasu V, Lecolier B, Guy E, Joynson DH, Decoster A, Enders G, Pelloux H, Candolfi E.

Journal of Clinical Microbiology, June 2001, p. 2267-2271
PMID: 11376068

В исследовании, проводившемся в 14 лабораториях, были оценены иммунологические методы постнатальной диагностики врожденного токсоплазмоза (ВТ). Среди детей, рожденных матерями с зарегистрированной сероконверсией во время беременности, проанализировано 55 детей с диагнозом ВТ на основании персистенции IgG в течение первого года жизни и 50 детей из группы контроля без анти-токсо-IgG, которым не проводилось медикаментозного лечения пиреметаминами-сульфонамидами. Для определения IgG и IgM использовались методы, основанные на иммунофльтрации (ELIFA), и иммуноблоттинг (IB). Эти методы позволили сравнить иммунологические профили матерей и младенцев. Проведена сравнительная оценка ELIFA и IB с коммерческим иммуноферментным тестом (EIA) производства Bio-Rad Pasteur и тестом на основе агглютинации (ISAGA) для определения IgG и IgA. Также была проведена оценка сочетанных методов. В комбинации ELIFA и ISAGA во время наблюдения в течение 1 года была получена кумулятивная чувствительность 98%. Данной комбинацией не был диагностирован лишь 1 случай ВТ, тогда как в комбинации IB+ISAGA были пропущены (не диагностированы) 3 случая. Подобный эффект был получен в комбинации ELIFA или IB с EIA. Различия в результатах между комбинациями IB+ISAGA и ELIFA+ISAGA статистически не значимы (p=0,31). Таким образом, проведенные исследования позволили сделать вывод, что обе комбинации тестов могут быть использованы для диагностики ВТ у новорожденных.

49/49 Определение avidности IgG антител в диагностике токсоплазменной лимфаденопатии и токсоплазменной инфекции глаз.

Immunoglobulin G avidity in diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy and ocular toxoplasmosis.

Malgorzata Paul

Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 1999, 6 (4): 514-518 PMID: 10391853

Традиционные серологические методики имеют некоторые ограничения в оценке длительности токсоплазменной инфекции у беременных, пациентов с токсоплазменной лимфаденопатией (ТЛ) и старших детей с предполагаемым врожденным токсоплазмозом (ВТ). В этих 3 группах пациентов было использовано 2 варианта определения avidности IgG-антител: набор EIA (Labsystems, Финляндия) и специально разработанный в лаборатории некоммерческий ИФА-тест (ELISA).

Avidность специфических IgG в сыворотках от 23 пациентов с известной недавно приобретенной инфекцией (в основном беременные женщины) была низкой (менее 30%), тогда как в сыворотках от 19 пациентов с токсоплазменной лимфаденопатией (ТЛ) длительностью от 3 недель до 6 месяцев (в среднем, 8,3 недели) наблюдался широкий разброс результатов (между 0,2 и 57,8%; в среднем 25,7%); высокоавидные антитела определялись у 10 из 19 пациентов (52,6%).

Широкий диапазон результатов тестирования на avidность у пациентов с ТЛ предполагает у них различную длительность токсоплазменной инфекции с тенденцией к хронизации. В соответствии со значениями avidности, 5 пациентов с ТЛ на протяжении менее 3 месяцев не имели недавней токсоплазменной инфекции. У 6 из 19 пациентов с ТЛ (31,6%), низкоавидные антитела персистировали на протяжении 5 месяцев после первого серологического обследования.

У четверых пациентов с документально подтвержденным токсоплазмозом (от 6 месяцев до 8 лет после первого позитивного серологического результата) наблюдались высокие значения avidности.

Все исследованные сыворотки (n=10) от детей и молодых иммунокомпетентных взрослых с подозрением на окулярную реактивацию врожденного токсоплазмоза имели высокие показатели индекса avidности IgG (выше 40%), предполагая врожденное инфицирование глаз. Выявлено достоверное увеличение индекса avidности IgG с увеличением длительности токсоплазмоза.

Таким образом, avidность IgG является ценным маркером недавнего токсоплазмоза у беременных, позволяет оценить продолжительность инвазии у пациентов с лимфаденопатией, может быть полезным методом дифференцировки реактивации врожденной инфекции от недавно приобретенного окулярного токсоплазмоза у иммунокомпетентных пациентов. Низкая avidность IgG не всегда является показателем недавнего инфицирования, но высокая avidность может исключить первичную инфекцию длительностью менее чем 5 месяцев.

50/50 Совершенствование диагностики первичной токсоплазменной инфекции на ранних сроках беременности с помощью определения avidности IgG антител.

Improved diagnosis of primary Toxoplasma gondii infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity.

P. A. Jenum, B. Stray-Pedersen, A. Gundersen

Journal of Clinical Microbiology, 1997, 35 (8): 1972-1977

PMID: 9230365

В данном исследовании была оценена возможность дифференцировки между первичной токсоплазменной инфекцией на ранних сроках беременности и инфекцией, приобретенной до беременности, с помощью определения

avidности анти-токсо-IgG в ИФА. В качестве сравнения использовали данные, полученные при использовании тест-систем Platelia Toxo-IgM EIA (Sanofi Diagnostic Pasteur, Marne la Coquette, France) и теста окрашивания Сабина-Фелдмана. В исследование было включено 310 образцов сыворотки.

Значение индекса avidности в 73 образцах, полученных в течение 20 недель после инфицирования, составило 5,9%. 26 образцов, показавших латентную инфекцию (анти-токсо-IgG+, IgM-), и 56 IgM-положительных образцов с низким титром в тесте окрашивания (<300 МЕ/мл) имели значения индекса avidности 51,3% и 57,5%, соответственно. В целом, 72,8% из 92 IgM-позитивных образцов с высокими титрами в тесте окрашивания (>300 МЕ/мл) и предположением на недавнюю инфекцию имели индексы avidности IgG более 20%, что свидетельствует о том, что инфекция началась более 20 недель назад.

Таким образом, высокие значения avidности IgG антител имеют высокую диагностическую ценность в первую половину беременности как критерий, исключающий инфицирование во время беременности, что позволяет многим женщинам избежать ненужных обследований и лечения, а также излишнего беспокойства.

51/51 Диагностическое значение кинетики антитоксо-IgM и IgA при токсоплазмозе.

Diagnostic implications of kinetics of Immunoglobulin M and A antibody responses to Toxoplasma gondii.

M. Gorgievski-Hrisono, D. Germann, L. Matter

Journal of Clinical Microbiology, 1996, 34 (6): 1506-1511

PMID: 8735107

Была проведена сравнительная оценка иммуноферментных тестов на IgM и IgA (см. табл.), которые могут улучшить положительное прогнозируемое значение для диагностики недавней токсоплазменной инфекции у пациентов с позитивными результатами скрининг-тестов.

У 82 пациентов, первоначально позитивных на анти-токсо-IgM, в течение некоторого периода времени (от нескольких недель до нескольких месяцев) были отобраны образцы сывороток. В соответствии с развитием иммунного ответа пациенты были разделены ретроспективно на 2 группы: в одной недавняя инфекция была маловероятна, а в

*Таблица
Имуноферментные тесты для детекции антител классов IgM и IgA к токсоплазме*

Тест (аббревиатура)	Производитель
Toxo-M-EIA (M-ABB)	Abbott Laboratories, USA
CAPTIA Toxo_M EIA (M-MER)	Mercia Diagnostics Ltd., England
ETI-TOXOK-M reverse (M-SOR)	Sorin Biomedica, Italy
VIDAS Toxo IgM (M-VID)	BioMereux, France
Platelia Toxo IgA (A-PAS)	Sanofi Diagnostics Pasteur, France
ETI-TOXO-A reverse (A-SOR)	Sorin Biomedica, Italy
Toxo IgA ELISA (A-EUR)	Eurogenetics S.A., Tessengerlo, Belgium

другой развитие иммунного ответа предполагало недавнюю инфекцию. Показано, что все IgM-тесты и 1 из трех IgA-тестов, использованных в данном исследовании, подходят для проведения скрининга у беременных, с отрицательными прогнозируемыми значениями 100%. Положительные прогнозируемые значения были значительно ниже из-за небольшой распространенности острого токсоплазмоза у беременных и длительной персистенции IgM после острой инфекции. Образцы, полученные через 6 месяцев после начала исследования, оставались позитивными во

всех иммуноферментных тестах для определения IgM за исключением A-SOR.

IgA-тесты имели слишком низкую чувствительность и детектировали IgA в течение длительного времени, поэтому авторы сделали заключение о нецелесообразности их использования для скрининга беременных. Интерпретация тест-систем с модифицированными значениями cut off и комбинация двух тестов может улучшить положительное прогнозируемое значение до 80% при недавнем первичном инфицировании.

ХЛАМИДИОЗ

52/52 Эффективность антихламидийной терапии во время беременности.

Effect of treatment for Chlamydia trachomatis during pregnancy.

Rastogi S., Das B., Salhan S., Mittal A.

International Journal of Gynecology & Obstetrics,

2003 Feb;80(2):129-37

PMID: 12566185

Цель: Изучение эффективности специфической терапии у беременных женщин, инфицированных Chlamydia trachomatis (C. tr).

Методы: Было исследовано 350 женщин с разными сроками беременности. Наличие хламидийной инфекции подтверждалось положительными результатами иммунофлюоресценции (ИФ) и ПЦР в эндоцервикальных мазках. Также изучалась частота распространенности других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП): гонореи, кандидозов, бактериальных вагинозов, трихомониаза, сифилиса. 22 женщины были исключены из опытной группы из-за наличия других ИППП. Антихламидийную терапию (эритромицин стеарат, 500 мг 4 раза в день перорально, в течение 7 дней) получали 17 женщин (группа 1) и их партнеры. Сорок две пациентки были классифицированы как не получавшие специфического лечения (группа 2), и группу 3 составили 269 женщин, не инфицированных C. tr. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента и Хи-квадрат теста.

Результаты: наличие C. tr. в отделяемом цервикального канала было подтверждено Методами ИФ и ПЦР у 66 из 350 беременных (18,8%). Коинфекция Candida spp, T. vaginalis и T. pallidum была обнаружена в 2%, 1,7%, и 0,5% случаях, соответственно. Не было обнаружено ни одного случая гонорейной инфекции. После проведенного лечения у 15 из 17 женщин C. tr. не обнаруживалась методами ИФ и ПЦР. Акушерские данные были проанализированы у 11 пациенток 1 группы, 26 - второй и у 127 пациенток 3 группы. Средняя продолжительность вынашивания была достоверно выше у женщин, получавших лечение (35,5 недель), по сравнению с пациентками 2 группы (33,1 неделя, $p < 0,05$). Средний вес новорожденных был несколько выше во 2 группе (2200 и 2113,3 г, соответственно) - разница статистически недостоверна. Процент мертворожденных был значительно выше в группе 2 по сравнению с группой 3 (11,5% и 4,7%, соответственно, $p < 0,05$). В группе 1 не было зафиксировано ни одного случая мертворождения.

Выводы: Рутинный скрининг и лечение беременных женщин, инфицированных C. tr., повышает вероятность благоприятного исхода беременности.

53/53 Распространенность инфекции, вызванной Chlamydia trachomatis, среди женщин со спонтанным прерыванием беременности в первый триместр.

A study of prevalence of Chlamydia trachomatis infection in women with first trimester pregnancy losses.

Avasthi K., Garg T., Gupta S., Grewal R.K., Ram S.

The Indian Journal of Pathology & Microbiology,

2003 Jan; 46(1): 133-6

PMID: 15027756

Исследуемую группу составили 125 пациенток - из них 50 женщин с нормально протекающей беременностью (контрольная группа А), 50 пациенток - группа В (спонтанные аборт) и 25 пациенток - группа С (внематочная беременность). Для определения хламидийного статуса все пациентки были исследованы на наличие IgG к Chlamydia trachomatis иммуноферментным методом; кроме того, были исследованы мазки с конъюнктивы на присутствие хламидийных тел. Было показано, что инфекция Chlamydia trachomatis является одной из причин, вызывающих спонтанные аборт и внематочную беременность. Частота встречаемости IgG к Chlamydia trachomatis составила 10% в группе А, 26% в группе В и 28% в группе С. Тельца были обнаружены в отделяемом с конъюнктивы в 0,8% случаев. Спонтанные аборт, по-видимому, повышают вероятность развития восходящей хламидийной инфекции.

Иммуноферментная диагностика хламидийной инфекции должна использоваться при изучении причин спонтанного прерывания и развития внематочной беременности.

54/54 Специфические IgA к Chlamydia trachomatis и свойства семенной жидкости при мужском бесплодии у асимптоматичных пациентов.

IgA antibodies to Chlamydia trachomatis and seminal parameters in asymptomatic infertile males.

Penna Videau S, Cermeno Vivas J., Salazar N.

Archives of Andrology. 2001 May-Jun; 46(3): 189-95

PMID: 11339644

Изучали частоту определения IgA к Chlamydia trachomatis в семенной жидкости мужчин, страдающих бесплодием, и клиническую значимость этого параметра. Сто два образца спермы были получены от мужчин без клинических проявлений инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), исследованы и классифицированы в соответствии с критериями ВОЗ. Для детекции антихламидийных IgA использовали коммерческий тест ImmunoComb II Chlamydia trachomatis monovalent IgA. Наличие IgG к C. trachomatis анализировали в связи с характеристиками семенной жидкости (спермограммой), количеством лейкоцитов и наличием в

анамнезе перенесенных ИППП. Специфические антитела определялись в 28% образцов семенной жидкости. Не было показано корреляционной зависимости между наличием IgG к *C. trachomatis* и исследуемыми параметрами семени. Наличие антихламидийных IgA достоверно коррелировало с перенесенными ИППП ($p < 0,005$, $OR = 6$).

Таким образом, наличие антихламидийных IgA в семенной жидкости у лиц без клинических признаков ИППП не влияет на функциональные характеристики спермы, однако потенциально указывает на возможность инфицирования партнерши.

55/55 Новый хламидийный антиген как серологический маркер у ВИЧ-инфицированных пациентов.

New chlamydial antigen as a serological marker in HIV infection.

Ratti G., Comanducci M., Orfila J., Sueur J.M., Gommeaux A.

Lancet, 1995 Sep 30; 346(8979): 912.

PMID: 7564710

Известно, что антитела к *ppg3* - белку, кодируемому рСТ плазмидой *Chlamydia trachomatis*, - выявляются у 80% пациентов с хламидийной инфекцией, подтвержденной с использованием референс теста (микроиммунофлюоресценции с очищенным бактериальным лизатом). В настоящей работе изучались образцы сывороток крови больных, серопозитивных к ВИЧ ($n = 92$), на наличие анти *ppg3* антител. Частота определения специфических антител к *C. trachomatis* при использовании референс метода и коммерческих иммуноферментных тестов составила 30%. Однако анти *ppg3* определялись в 83% образцов. Было также показано, что среди мужчин без перенесенных ИППП в анамнезе антитела к *ppg3* достоверно чаще определялись у лиц, серопозитивных к ВИЧ (87%), чем у серонегативных (11%). В качестве возможных причин, объясняющих столь высокую частоту определения анти *ppg3* у ВИЧ инфицированных, авторы рассматривают кроссреактивность анти *ppg3* с антителами к ВИЧ, вызванную схожестью антигенных эпитопов, либо определение антител к неизвестному патогену, имеющему общие антигенные характеристики с вирусом иммунодефицита человека и с *Chlamydia trachomatis*. Однако самым вероятным представляется наличие атипичного серологического антихламидийного профиля у ВИЧ инфицированных, образующегося при отсутствии (или неадекватном уровне) антител к высокоиммуногенным поверхностным белкам *Chlamydia trachomatis*. Диагностика асимптоматичной хламидийной инфекции является достаточно важной не только потому, что антигенная стимуляция может влиять на скорость развития ВИЧ инфекции до стадии СПИДа, а также потому, что *Chlamydia trachomatis* может специфически взаимодействовать с полиморфноядерными лейкоцитами, увеличивая скорость репликации ВИЧ.

56/56 Особенности клинического состояния и персистенция *Chlamydia trachomatis* у детей, перенесших внутриутробную хламидийную инфекцию.

И.И. Евсюкова, Л.И. Королева, А.М. Савичева, Б.А. Фоменко.

Российский вестник перинатологии и педиатрии, N1-2000, с.14-17

Риск инфицирования плода и новорожденного при наличии у беременной женщины хламидийной инфекции колеблется от 40 до 80%, проявления данной инфекции у новорожденных инфицированных детей разнообразны. Наряду с манифестными формами хламидиоза (внутриутробная пневмония, менингит, ринофарингит, конъюнктивит, вульвовагинит) наблюдаются и неспецифические проявления, выражающиеся в неврологических нарушениях, дыхательных расстройствах, развитии отека и геморрагического синдрома, длительной гипербилирубинемии, замедленном восстановлении массы тела, а у некоторых новорожденных, даже при наличии возбудителя, клинические проявления инфекции отсутствуют. Отсроченная патология у детей, внутриутробно инфицированных хламидиями, является одной из важнейших проблем. В литературе в настоящее время активно обсуждается вопрос о роли персистирующей врожденной инфекции в формировании неврологических расстройств, заболеваний мочевыделительной системы и пищеварительного тракта, в развитии аллергической и другой патологии. Проведено длительное проспективное наблюдение за состоянием здоровья детей, перенесших внутриутробную хламидийную инфекцию, их микробиологическое и серологическое обследование.

Из наблюдавшихся детей доношенными родились 70,6%, недоношенными со сроком гестации 35-37 недель - 29,4%. Диагностика проводилась у новорожденных культуральным методом с использованием культуры клеток McCoу и L-929 (так называемый "золотой стандарт"), у детей старшего возраста - методом полимеразной цепной реакции. У детей в возрасте 7-9 лет проводилось также серологическое исследование с целью выявления антител IgA и IgG к *Chlamydia trachomatis* с использованием иммуноферментных наборов фирмы "Orgenics" (Израиль).

Анализ клинического течения раннего неонатального периода у детей, инфицированных *Chlamydia trachomatis*, выявил поражение ЦНС у 82,3% детей. Нарушения неврологического статуса в большинстве случаев имели стойкий характер. Дыхательные нарушения в виде одышки, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания имелись у 29,4% детей. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (приглушенность сердечных тонов, систолический шум, склонность к тахикардии) были выявлены у 41,2% детей. На ЭКГ в этих случаях отмечались признаки перегрузки правых отделов сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гисса, нарушение обменных процессов. У каждого третьего инфицированного ребенка отмечался конъюнктивит, у каждого четвертого - срыгивания, опрелости. Только в одном случае у новорожденного имелась сопутствующая патология - гемолитическая болезнь новорожденного.

У 53% детей с внутриутробной хламидийной инфекцией отмечались симптомы поражения 2 функциональных систем и более. Все дети в периоде новорожденности получили этиотропную терапию эритромицином (в дозе 40 мг на 1 кг массы тела в сутки в 2 приема в течение 2-3 недель) в сочетании с препаратами интерферона, иммуноглобулинов, витаминами и эубиотиками.

Таким образом, полученные данные указывают на высокий процент церебральных расстройств у детей, внутриутробно инфицированных *Chlamydia trachomatis*, что позволяет предположить ведущую роль хламидийной инфекции в их возникновении.

Анализ заболеваемости детей показал наибольшую частоту выявляемости респираторных заболеваний (у 88,3% детей в возрасте до 1 года и у 47% - в возрасте 7-9 лет). Большинство наблюдаемых больных были отнесены к группе часто болеющих детей, поскольку респираторные заболевания у них регистрировались более 3 раз в год.

В результате микробиологического обследования *Chlamydia trachomatis* выявлены у 52,9% детей в возрасте до 1 года и у 64,7% - в возрасте 7-9 лет. При этом серологическое исследование показало отсутствие у всех обследованных детей в возрасте 7-9 лет антител IgA и IgG к хламидиям, что свидетельствует об отсутствии гуморального антихламидийного ответа и согласуется с мнением о недостаточной антигенной стимуляции при персистирующей форме хламидийной инфекции. Выявить зависимость между формой внутриутробной хламидийной инфекции (локализованной или генерализованной) и персистенцией *Chlamydia trachomatis* у детей в возрасте 1 года и 7-9 лет не удалось.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшей разработки методов лечения и реабилитации детей, инфицированных внутриутробно хламидиями, с целью профилактики формирования у них хронической патологии.

57/57 Роль факторов гуморального иммунитета в развитии перинатальной патологии при беременности, осложненной генитальным хламидиозом.

Л.И. Королева

Российский вестник перинатологии и педиатрии, N5-2000, с.15-19

Известно, что при хламидийной инфекции у беременной риск рождения больного ребенка существенно возрастает. Однако до сих пор патогенетические механизмы неблагоприятных перинатальных исходов у матерей с генитальным хламидиозом остаются малоизученными. Показано, что инфекционная патология у беременной приводит к развитию своеобразного инфекционного процесса в системе мать-плацента-плод, где роль центрального звена принадлежит плаценте. Плацента не только выполняет роль барьера от экзогенной инфекции, но и выступает в качестве органа иммунной защиты. В случаях нарушения барьерной функции возможна не только диссеминация возбудителя в плод и развитие внутриутробной инфекции, но и развитие других патологических состояний плода и новорожденного, связанных с повышенной антигенной стимуляцией.

В этой связи представляется важным изучение состояния иммунных и защитных реакций в системе мать-плацента-плод при беременности, осложненной хламидиозом.

Изучено состояние гуморального иммунитета у новорожденных и их матерей, перенесших во время беременности генитальный хламидиоз, в сопоставлении с данными иммуноморфологического и гистологического исследований последов с оценкой значимости выявленных нарушений в развитии перинатальной патологии.

У 60,4% новорожденных, родившихся у матерей с хламидиозом, выявлено снижение процессов адаптации и иммунной резистентности. Анализ полученных данных свидетельствует о неблагоприятном влиянии хламидийной инфекции беременной на внутриутробный плод, несмотря на проведенное антибактериальное лечение.

Очевидно, что причиной перинатальной патологии является не только инфицирование плода хламидиями (у 12,5%), но и дисфункция фетоплацентарного комплекса, приводящая к поражению ЦНС и других функциональных систем у плода и новорожденного.

Установлена сниженная концентрация сывороточных IgG у детей от матерей с генитальным хламидиозом. При этом у детей, имевших осложненный период постнатальной адаптации, наблюдалось наиболее низкое содержание IgG, коррелировавшее с таковым у их матерей ($p < 0,05$). Известно, что IgG составляют основную массу защитных антител, их уменьшение в сыворотке крови новорожденного приводит к снижению иммунитета.

Снижение содержания IgG у новорожденных и их матерей с генитальным хламидиозом сопровождалось накоплением в крови значительных количеств циркулирующих иммунных комплексов, более чем в 2 раза превосходящих показатели контрольной группы, что может быть следствием персистенции антигена. Но, вместе с тем, существование неутрализованного комплекса антиген-антитело, в котором вирус или микроб сохраняется в вирулентном состоянии, поддерживает долго инфицированность организма, являясь источником существования хронического инфекционного процесса.

Обнаружение у новорожденных, родившихся у матерей с генитальным хламидиозом, низкого уровня IgG, сниженной активации комплемента в сочетании с высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов в крови и наличием фиксированных иммунных комплексов в последах служит дополнительным диагностическим критерием перинатальной патологии.

Новорожденные, родившиеся у матерей с генитальным хламидиозом, имевшие признаки клинко-иммунологической дезадаптации в раннем неонатальном периоде, должны быть отнесены во 2-ю группу здоровья. Они подлежат диспансерному наблюдению, нуждаются в индивидуальном подходе в решении вопроса о профилактических прививках и других видах иммуноактивных воздействий.

СИФИЛИС

58/58 Повторный рост заболеваемости сифилисом в Великобритании: новая фаза эпидемии.

The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: the new epidemic phases.

Simms I, Fenton KA, Ashton M, Turner KM, Crawley-Boevey EE, Gorton R, Thomas DR, Lynch A, Winter A, Fisher MJ, Lighton L, Maguire HC, Solomou M.

Sexually Transmitted Diseases, 2005, April; 32 (4): 220-226

PMID: 15788919

Исследование охарактеризует вновь возникший подъем заболеваемости сифилисом, произошедший в Великобритании в период с 1997 по 2003 год. Авторы провели ретроспективный анализ данных рутинных наблюдений в клиниках, специализирующихся на урогенитальной патологии, а также данных, собранных во время специальных исследований. В результате анализа данных урологических клиник было выявлено, что за период с 1997 по 2003 год заболеваемость первичным, вторичным и ранним скрытым сифилисом увеличилась на 22% среди женщин, более чем в 2 раза - в группе гетеросексуальных мужчин, более чем в 14 раз среди гомосексуалистов. Наиболее значительные вспышки заболеваемости сифилисом произошли в Манчестере (528 человек) и Лондоне (1222 человека) в конце октября 2003 года. Все вспышки имели четкую географическую локализацию, большинство из них произошли среди гомосексуалистов. У этих пациентов зарегистрирован высокий процент сопутствующей ВИЧ инфекции. В качестве наиболее частого пути инфицирования был отмечен оральный секс. Таким образом, рост заболеваемости сифилисом произошел в ответ на изменения в поведении и образе жизни, вероятно, спровоцированными изменениями эпидемиологической ситуации с ВИЧ-инфекцией. Дальнейшее развитие эпидемии сифилиса предсказать сложно, и контроль над ней остается проблематичным.

59/59 Случай острой слепоты, вызванной сифилисом, у ВИЧ-положительного пациента.

Acute syphilis blindness in an HIV-positive patient.

Oette M, Hemker J, Feldt T, Sagir A, Best J, Haussinger D. *AIDS patient care and STDs*, 2005, April; 19 (4): 209-211

PMID: 15857191

В данной статье описан редкий случай проявления сифилиса, произошедший в клинике Дюссельдорфа (Германия). Представлен ВИЧ-позитивный пациент с выраженной иммуносупрессией и быстрой потерей зрения, обусловленной инфекцией *Treponema pallidum*. При поступлении в стационар офтальмологическое обследование показало хореоретинит, увеит и увеличение диска зрительного нерва в обоих глазах. Повторное обследование зрения было проведено после внутривенного курса пенициллина спустя 3 недели. У ВИЧ-инфицированных пациентов клинические проявления сифилиса могут быть атипичными и частота осложне-

ний значительно выше. Таким образом, у ВИЧ-положительных пациентов с иммуносупрессией и проявлениями хореоретинита следует исключить инфекцию *Treponema pallidum*. При подозрении на вовлечение в патологический процесс ЦНС пациенты должны получать лечение аналогичное лечению при нейросифилисе.

60/60 Преждевременное выпадение молочных зубов, связанное с врожденным сифилисом: история болезни.

Premature loss of primary teeth associated with congenital syphilis: a case report.

A.G. Antonio, A. Kelly, L.C. Maia

Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 2005, Spring; 29 (3): 273-276

PMID: 15926448

Врожденный сифилис - это инфекционное заболевание, результат заражения плода инфицированной матерью. Встречающиеся публикации, посвященные оральным проявлениям врожденного сифилиса, сфокусированы в основном на таких синдромах, как зубы Гетчинсона и дисплазия моляров, наблюдающихся наиболее часто. В данной работе описано необычное проявление врожденного сифилиса у 4-летнего ребенка - преждевременное выпадение молочных зубов. Этот случай произошел в педиатрической клинике г. Рио-де-Жанейро (Бразилия).

61/61 Сифилитическое поражение глаз.

Ocular syphilis: the new epidemic.

Doris JP, Saha K, Jones NP, Sukthankar A.

Eye, 2005, June, 3

PMID: 15933744

Цель исследования - представить клиническую картину, особенности диагностики и тактику ведения пациентов с сифилитическими увеитами в контексте эпидемии сифилиса в Великобритании. В качестве метода исследования был использован ретроспективный анализ. В результате выявлены 6 новых случаев сифилитического увеита, зарегистрированных в клинике Манчестера в 2004 году после увеличения в 15 раз первичной заболеваемости сифилисом в Великобритании. Четыре случая представляли собой проявления вторичного сифилиса, два случая - латентное заболевание. В двух случаях у пациентов не было сыпи, и в двух случаях пациенты были ВИЧ-положительными. Патология зрительного аппарата включала передний увеит, панувеит, ретинит, ретинальный васкулит и папиллит. Все случаи были успешно излечены назначением прокаин-пенициллина G внутримышечно с оральным приемом пробенецида.

Сифилис в настоящее время является часто встречающимся заболеванием, и сифилитический увеит следует исключать у всех пациентов с сыпью и/или головной болью при наличии ретинита и/или ретинального васкулита, или при любых увеитах неясной этиологии. Лечение сифилитического увеита такое же, как и при нейросифилисе.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА:	ООО "Диагностические системы - Столица" г.Москва	111024, г. Москва, ул. 2-я Кабельная, д. 2, строение 3 (метро "Авиамоторная")	тел./факс: (095) 783-49-28, 673-84-84, 673-82-35, 673-82-42, 673-82-89, 673-83-67, 673-84-64, dsmos@cityline.ru, dsmoskow@npods.ru
	Санкт-Петербург	194044, г. Санкт-Петербург, пр. Большой Сампсониев- ский, д. 66, Литер А	тел.: (812) 702-17-13, 702-17-14
	Ростов-на-Дону	344068, г.Ростов-на-Дону, пр. М.Нагибина, д. 33а/47, 3 этаж, офис 5	тел./факс: (863) 292-41-01, моб. 8-8632-75-66-22 RostovDon@npods.ru
	Чита	672000, г.Чита, ул. 9 января, д.6, офис 103	тел.: (3022) 35-27-91, chitanpods@mail.ru

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ДИСТРИБЬЮТОРЫ:	Республика Украина	ООО "Диагностические системы - Украина", 03056, Киев-56, а/я 7	тел.: (10-380-44) 561-26-77 (78)
	Республика Беларусь	Минск, НПО "ММС"	тел.: (0172) 64-89-63
	Республика Казахстан	ТОО "АККУ-enterprise" г. Усть-Каменогорск	тел.: (3232) 53-49-35, 53-61-82
		НПФ "VitaS" г. Алматы	тел.: (3272) 75-42-43, 75-07-74
		ТОО "Вельд" г. Алматы	тел./факс: (3272) 95-22-69, 79-84-04
	Республика Кыргызстан	ЗАО "Медицина" г. Атырау	тел./факс: (3122) 45-00-40, 45-17-61
		КРС ОсОО "Юни-Т-Реатив-Фарма" 720026, г.Бишкек, ВДНХ СЭЗ "Бишкек", пр. Мира, д.303	тел./факс (996-312) 55-11-90, 55-13-98
	Благовещенск	ООО "Вира"	тел.: (4162) 53-62-94, 37-21-33, факс: (4162) 53-63-77
	Новосибирск	ООО "Промикс"	тел.: (3832) 36-07-09; факс (3832) 36-01-66
	Казань	ООО "Компания Медбиофарм"	тел.: (8432) 73-03-93
	Краснодар	ООО "Эталон"	тел.: (861) 210-03-20, 210-98-52 210-98-54
	Пермь	ООО "БИОТЕХ"	тел.: (3422) 37-17-65, 37-16-73, 34-42-28

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ	Тюмень	Полуэктова С.Ю. Тел.: 8-922-269-31-35 dstmn@mail.ru
	Улан-Удэ	Хаммаев Б.И. тел./факс (3012) 43-28-92, 64-88-93 ds-bur@mail.ru
	Уфа	Анисимов О.А. тел.: 8-917-34-42-813 naufal@ufanet.ru
	Владивосток	Савостина Т.Н. тел.: (4232) 45-27-70 моб. 8-924-238-68-92 vladis@mail.primorye.ru
	Иркутск	Васюткин А.В. тел.:(3952) 35-20-27, 35-91-69 моб. 8-3952-731068 vtolya@inbox.ru
	Ставрополь	Корольков С.А. тел.: (8652) 77-66-82, факс: 32-22-56 моб. 8-918-740-56-56 desana@mail.ru
	Хабаровск	Куберников М.Г. тел.: (4212) 23-39-94 моб. 8-4212-61-60-25 kubernikov@mail.ru
	Казань	Шигабутдинов А.И. моб. 8-917-254-80-14
	Новосибирск	Наумова С.В. тел.: (3832) 220-32-84 моб. 8-903-903-32-75 novosib-ds@ngs.ru
	Воронеж	Шовкопляс И.В. тел./факс (0732) 75-78-94, 52-41-12
	Екатеринбург	Капизова А.С. тел.: 8-922-206-28-06 albinads@yandex.ru
	Кемерово	Бормотова О.И. тел.: (3842) 51-98-70 моб. 8-960-900-84-60
Омск	Злобина А.А. тел./факс (3812) 30-55-51 Моб. 8-902-961-02-35 Alla_zl@omskmail.ru	
Оренбург	Гильмутдинов Р.Г. тел.: 8-3532-55-32-82 dsrust@ yandex.ru	
Саратов	Измайлова Е.А. Тел. (8452) 55-10-24 Моб. 8-917-201-85-56	

РЕКВИЗИТЫ	НАШ АДРЕС	
ООО "НПО "Диагностические системы" ИНН 5259000159 КПП 525901001	603022 г. Нижний Новгород, ул. Барминская, 8а, а/я 67	
Филиал ОФО ВНЕШТОРБАНК г. Н.Новгорода БИК 042202837 кор/счет 30101810200000000837 Расч./счет 40702810924000011160	Общий тел./факс (8312) 34-34-54; 34-33-18 info@npods.nnov.ru www.npods.ru	Отдел сбыта тел./факс (8312) 39-27-90, 78-67-16, 78-67-17, 39-27-63, 39-50-79, 39-59-04 Тел.: (8312) 39-53-66, 39-58-96, 39-58-75, 39-47-77, 39-53-28, 39-59-37, 39-58-91, 39-59-21 selling@npods.ru

ООО "Научно-производственное объединение "Диагностические системы" предлагает:

- * иммуноферментные тест-системы для диагностики вирусных гепатитов А, В, С, D, E, ВИЧ-инфекции, сифилиса, хламидиозов, герпесных инфекций, токсоплазмоза, атипичной пневмонии;
- * биохимические наборы для оценки АлАТ, АсАТ, определения альбумина, глюкозы, общего белка, мочевой кислоты, креатинина;
- * наборы для идентификации энтеробактерий, стафилококков, коринебактерий, неферментирующих бактерий; программное обеспечение для автоматизированной идентификации бактерий разных таксономических групп.

