

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

№ 4

2007

ИНФОРМАЦИОННО-РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ

ОГЛАВЛЕНИЕ

2	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ
3	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ А.П. Обрядина, Е.О. Копнина «Авидность антител в диагностике инфекционных заболеваний».
8	РЕФЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)
10	Инфекции ToRCH-комплекса
11	Герпесвирусные инфекции — Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр
11	— Инфекции, вызываемые цитомегаловирусом
13	— Инфекции, вызываемые цитомегаловирусом
16	Краснуха
21	Токсоплазмоз
23	Хламидиоз
28	Сифилис
34	ЛИЦЕНЗИИ, СЕРТИФИКАТЫ, ПАТЕНТЫ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор: А.Н. Бурков

А.П. Обрядина, Е.О. Копнина, М.В. Кувшинов, Е.Е. Шальнова,
Н.В. Корниенко, Р.А. Плохов, И.Ф. Голубева

Художественный редактор: Ю.А. Филиппова

Компьютерная верстка: Т.Ю. Коваль

Адрес редакции, издательства, типографии:

РОССИЯ, 603093, Н. Новгород, ул. Яблоневая, 22, а/я 69

Тел./факс (831) 434-86-83, 461-92-15

E-mail: see@npods.ru; www.npods.ru

Регистрационное свидетельство

ПИ №ФС 77-228449 от 30 декабря 2005 г.

Подписано в печать 21.12.2007

Тираж 3000 экземпляров. **Распространяется бесплатно.**

Коммерческое использование запрещено.



Уважаемые читатели!

Мы рады представить вам очередной выпуск журнала "Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний". В настоящем номере мы продолжаем публикацию материалов по проблемам, связанным с диагностикой инфекций ToRCH-комплекса и инфекций, передаваемых половым путем.

Открывает номер статья, подготовленная сотрудниками ООО "НПО "Диагностические системы", посвященная применению метода определения avidности антител в диагностике инфекционных заболеваний. В ней дано теоретическое обоснование использования рассматриваемого метода, описана методика постановки анализа, показана диагностическая ценность и место предложенной методики в алгоритмах тестирования различных групп пациентов.

В общем разделе (социально-эпидемиологическая и статистическая информация) приведены статистические материалы Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора о состоянии инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации за январь—декабрь 2007 г. (в сравнении с показателями 2006 г. за аналогичный период).

В блоке реферативной информации журнала значительная часть отведена инфекциям, вызываемым такими представителями герпесвирусов, как вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус. Представлены результаты исследований, касающиеся распространенности этих инфекций и особенностей иммунного ответа в разных популяциях пациентов. Несколько рефератов статей посвящены изучению проблем, возникающих при трансплантации.

Особого внимания заслуживают публикации о редких клинических формах ToRCH-инфекций, таких как ВЭБ-ассоциированная болезнь Ходжкина, гастроэнтеральные проявления постнатальной ЦМВИ; а также об этио-

логической роли возбудителей этой группы инфекций в развитии различной соматической патологии—врожденных пороков сердца, заболеваний суставов и др.

В разделе о краснухе основной акцент сделан на необходимости проведения антенатального скрининга, корректного применения различных серологических тестов и грамотной интерпретации результатов тестирования. Детально проанализированы несколько клинических случаев. Другой немаловажный аспект—современное состояние и проблемы вакцинопрофилактики этой инфекции.

В номере широко представлена тема хламидийной инфекции. Здесь читатель сможет найти информацию о чувствительности, специфичности и диагностической ценности различных методов диагностики хламидиоза, материалы о клинических проявлениях и терапии этого заболевания.

Завершает номер раздел, касающийся диагностики сифилиса. Специалистов, на наш взгляд, могут заинтересовать рефераты статей о чувствительности тестов, применяемых на разных стадиях сифилитической инфекции, особенно для диагностики раннего сифилиса. Не менее актуальной проблемой, широко представленной в разделе, являются ложнопозитивные результаты, регистрируемые при обследовании таких социально важных групп населения как доноры и беременные женщины. Проанализированы частота и факторы риска возникновения ложнопозитивных результатов при применении различных методов диагностики.

Обращаем внимание нашей постоянной читательской аудитории на то, что готовящийся к выходу следующий номер журнала—тематический, он посвящен актуальным вопросам лабораторной диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

СПИСОК АББРЕВИАТУР

БЛПР	биологический ложноположительный результат
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВЗОМТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ (HIV)	вирус иммунодефицита человека
ВПГ	вирус простого герпеса
ВПС	врожденные пороки сердца
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барр
ДИ	доверительный интервал
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ПИФ	прямая иммунофлюоресценция
нПИФ	метод непрямой иммунофлюоресценции
ПТЛЗ	посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФТ	иммунофлюоресцентный тест
ИА	индекс avidности
ИППП	инфекции передаваемые половым путем
ЛК	липидные капли
ЛР	ложноположительные результаты
ЛЦР	лигазная цепная реакция
МИФ	микроиммунофлюоресцентный тест

ОПЗ	отрицательное прогнозируемое значение
ППЗ	положительное прогнозируемое значение
РС	рассеянный склероз
РИФаБс.	реакция иммунофлюоресценции с абсорбцией
РПГА	реакция пассивной гемагглютинации
СВК	синдром врожденной краснухи
СМЖ	спинномозговая жидкость
СГТ	среднегеометрический титр
ТМП	темнопольная микроскопия
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦМВИ	цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	центральная нервная система
ISAGA	(Immunosorbent Agglutination Assay) тест агглютинации иммуносорбента
MMR	комбинированная вакцина против кори (measles), эпидемического паротита (mumps) и краснухи (rubella)
ToRCH	инфекции или инфекции ToRCH-комплекса:
T	токсоплазмоз (toxoplasmosis),
O	другие инфекции (others),
R	краснуха (rubella),
C	цитомегаловирусная инфекция (cytomegalovirus),
H	герпес (herpes simplex virus)

Авидность антител в диагностике инфекционных заболеваний

ООО «НПО «Диагностические системы». Нижний Новгород

**А.П. Обрядина
Е.О. Копнина**

Расширение возможностей в лечении и профилактике инфекционных заболеваний нуждается в быстрой и точной диагностике. Ранняя диагностика первых случаев эпидемических инфекций позволяет своевременно провести противоэпидемические (профилактические) мероприятия. Установление первичного инфицирования возбудителями внутриутробных инфекций играет существенную роль в предотвращении врожденных патологий.

Традиционные иммунодиагностические методы, используемые для серологической диагностики острой фазы вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций, имеют ряд ограничений. Часто невозможно провести четкую дифференциацию между первичной инфекцией, реинфекцией или обострением инфекционного процесса, особенно при серодиагностике инфекций с нетипичной динамикой антителообразования, когда наличие иммуноглобулинов класса М (IgM) не является достоверным и достаточным признаком для дифференциации стадий заболевания.

Определение IgM, как показателя первичной инфекции, в ряде случаев утратило свое значение, так как было доказано, что их можно выявить в сыворотке периферической крови спустя месяцы или даже годы после наступления сероконверсии (так называемые хронические IgM). Кроме того, выявление IgM может дать ложнопозитивные результаты, например, вследствие вторичной инфекции (экзогенная реинфекция или эндогенная реактивация инфекции) [6,7]. Было показано, что специфические IgA также могут присутствовать в сыворотке периферической крови через 2-3,5 года с момента зарегистрированной сероконверсии [8].

Серологическая диагностика, основанная на определении титра специфических иммуноглобулинов класса G (IgG), может быть полезной при дифференциации активного периода болезни от перенесенной в прошлом и уже неактивной инфекции. Однако этот метод имеет ряд ограничений:

- не позволяет дифференцировать первичную и реинфекцию;
- у пациентов с реактивацией хронического процесса не всегда наблюдается достоверный рост уровня IgG;
- метод экономически невыгоден.

Для того, чтобы установить точный момент инфицирования и разграничить первичную, реинфекцию или реактивацию инфекционного

процесса, в 1988 г. был предложен тест на определение avidности IgG антител [10,26].

Первичный иммунный ответ на ранее не встречаемые организмом антигены начинается с продукции иммуноглобулинов класса М. Специфические IgG появляются позже. При первичном иммунном ответе они сменяют ранние антитела IgM и накапливаются в организме в больших количествах.

Под воздействием антигена происходит процесс отбора и стимуляции В-клеток, что приводит к увеличению аффинности IgG антител, низкой после первого контакта с антигеном и возрастающей в течение последующих недель или месяцев (от 1 до 7). Соматические мутации в генах, кодирующих варибельные участки IgG, приводят к возрастанию прочности связывания в комплементарных участках антигенов и антител. В конце первого месяца после инфицирования варибельные участки антител становятся более специфичными по отношению к антигену, и аффинность IgG антител возрастает. Этот процесс называют "созреванием" (от maturation—созревание) антител (рис 1). Высокоаффинные антитела остаются в организме длительное время. За счет этих антител развивается быстрый вторичный иммунный ответ в случае повторного попадания возбудителя в организм [22,23].

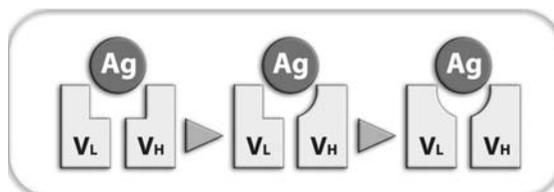


Рис 1.

Увеличение аффинности антител [18]

Уровень avidности пропорционален дозе и природе антигена, а также индивидуальному уровню соматических мутаций. Низкие дозы ан-

Статья
опубликована
в "Медлайн-
Экспресс"—
2006.—№1 (185).
С. 64-68

тигена приводят к более быстрому возрастанию avidности, а высокие—к более медленному. Таким образом, низкоавидные антитела продуцируются в течение первой стадии инфекции, когда содержание антигенов обычно высокое [23].

С возрастом эффективность селекции специфических антител падает, следовательно, процесс созревания антител замедляется, этим объясняется меньшая устойчивость к инфекциям лиц старше 60-65 лет и неэффективность вакцинации в этом возрасте [2].

В качестве примера приведем определение показателя индекса avidности (ИА) при помощи иммуноферментного анализа. Суть метода заключается в следующем. При инкубации образцов сыворотки крови с адсорбированными на планшете антигенами образуются иммунные комплексы. После промывания планшета в часть лунок добавляют раствор, который способствует удалению "ранних" IgG, отличающихся низкой avidностью (денатурирующий агент). После внесения конъюгата контролируют его связывание с комплексом антиген-антитело с помощью раствора хромогена. Интенсивность окраски пропорциональна количеству антител в образце. После остановки ферментативной реакции измеряют оптическое поглощение окрашенного раствора с помощью спектрофотометра. Присутствие в исследуемом образце вирусспецифических IgG антител с низкой avidностью определяется снижением интенсивности окрашивания по сравнению с лунками, обработанными раствором сравнения (рис 2).

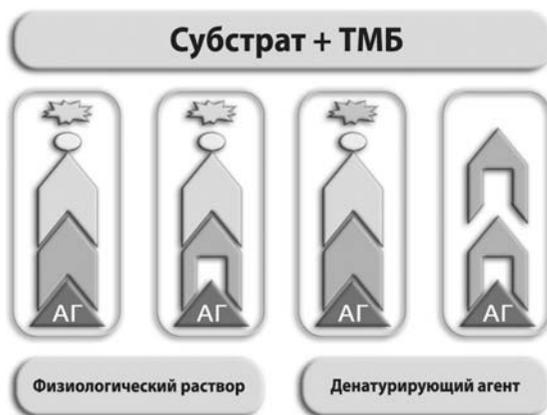


Рис 2.

В качестве денатурирующего вещества могут быть использованы диэтиламин, тиоцианат калия, глутаральдегид или мочевины. Установлено, что обработка 8М раствором мочевины является самым простым методом измерения avidности IgG [12, 15, 21], однако это метод менее чувствителен, чем метод с применением диэтиламина, так как он не дает возможность определять низкоавидные антитела спустя 3 месяца после первичного инфицирования [24, 25].

Индекс avidности (ИА) антител испытуемых сывороток рассчитывают (в %) по формуле:

$$ИА = ОП_1 \times 100 / ОП_2,$$

где: ОП₁—оптическая плотность в лунках с антигенами после обработки денатурирующим агентом;

ОП₂—оптическая плотность в лунках с той же сывороткой после обработки раствором сравнения.

Выявление в испытуемой сыворотке антител с индексом avidности ниже 30-50% (у разных производителей) указывает на свежую первичную инфекцию. Показатель avidности, равный или превышающий 50%, свидетельствует о наличии в сыворотке высокоавидных антител-маркеров перенесенной в прошлом инфекции. Показатель avidности антител в интервале 31—49% может свидетельствовать о поздней стадии первичной инфекции или недавно перенесенной инфекции только при условии выявления антител в высокой концентрации.

Клиническое значение определения низкоавидных антител

Применение метода определения avidности антител представляет интерес при диагностике следующих инфекций.

Краснуха. Является инфекцией, возбудитель которой обладает бесспорным тератогенным действием, т. е. приводит к формированию пороков развития эмбриона и плода. У беременных краснуха может протекать тяжело, легко и бессимптомно. Внутриутробное заражение плода возможно при любой форме краснушной инфекции.

Распознавание инфекции, особенно в период вспышек, больших затруднений не вызывает. Однако для точной диагностики необходимо выделение вируса, которое технически не всегда выполнимо. Лабораторная диагностика обычно заключается в определении IgG и IgM антител, в основном у беременных, так как риск рождения неполноценного или мертвого ребенка у инфицированной матери очень высок, и обычно рекомендуется прерывание беременности. Однако диагностика, основанная на определении антител, может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Так, при повторной инфекции у вакцинированных, которая может произойти в случаях низкоиммунного ответа при вакцинации или может быть вызвана мутантными штаммами вируса IgM антитела не образуются, возрастание титров IgG антител также наблюдается не всегда. У новорожденных с первичной инфекцией вследствие внутриутробного инфицирования, IgM антитела могут не синтезироваться в силу ряда причин.

При инфекции вирусом Эпштейна-Барр [16] и парвовирусом В-19 [14] стимуляция клонов лимфоцитов проходит по неспецифическому пути. Если происходит стимуляция клонов лимфоцитов вируса краснухи, может возникать ложноположительный антительный ответ, особенно для антител класса IgM.

Было показано, что IgM антитела могут персистировать в течение года [24] или возникать в случаях реинфекции [17], особенно у иммунодепрессивных пациентов. Кроме того, могут возникать ложноположительные результаты вследствие наличия ревматоидного фактора или подобных соединений, даже в ловушечном варианте теста.

В связи с вышеизложенным, только определение низкоавидных антител может быть диагностическим маркером первичной инфекции вирусом краснухи, что особенно важно при диагностическом обследовании беременных, когда необходимо дифференцировать первичную инфекцию от вторичной или реактивации инфекции.

Токсоплазмоз. Известно, что проявление клинических симптомов при приобретенном токсоплазмозе имеет низкое диагностическое значение для точного определения длительности инфекционного процесса.

До настоящего времени единственными доступными серологическими тестами для определения острой фазы токсоплазмоза являлись определение IgM антител и определение IgG антител в возрастающих титрах в двух или трех образцах сывороток, что, однако, приводит к задержке постановки диагноза [1, 7, 19]. Кроме того, у пациентов с реактивацией хронического токсоплазмоза значительный рост уровня антител IgG отмечается не всегда, особенно это касается детей и подростков с поражением глаз при врожденном токсоплазмозе.

Интерпретация результатов исследований других иммуноглобулинов также вызывает затруднения. Основной недостаток определения IgM антител—длительная персистенция в крови, в связи с чем возникают трудности в установлении окончания острой фазы заболевания. У 40% пациентов IgM антитела выявляются в течение года с момента заражения при использовании ИФА, у 60%—при использовании высокочувствительного метода иммуноадсорбции. Также как IgM, специфические IgA присутствовали в сыворотке периферической крови через 45 месяцев с момента зарегистрированной сероконверсии, в течение 2-летнего периода серологического наблюдения и через 8 месяцев с момента появления признаков лимфоаденопатии. С другой стороны, у определенных категорий пациентов, например у детей, IgM антитела вообще не образуются [6, 7, 8].

Определение авидности IgG антител является высокоспецифичным и чувствительным методом диагностики острого первичного токсоплазмоза, что особенно важно при обследовании беременных для устранения потенциального риска появления врожденного токсоплазмоза у детей. Недавно была разработана методика измерения антиген-связывающей авидности (функциональной аффинности) IgG антител к *Toxoplasma gondii*, позволяющая

разделить низкоаффинные антитела от высокоаффинных, которые указывают на перенесенную в прошлом инфекцию. С помощью этой методики первичная инфекция может быть идентифицирована с использованием единственной порции сыворотки [14,21].

Инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр. Частота инфицирования новорожденных у женщин с субклинической формой простого герпеса составляет 3-5% при хронической инфекции и доходит до 30—50% при заражении во время беременности (первичная инфекция). У женщин, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр, инфицирование плода при первичной инфекции достигает 67%, а при рецидиве—только 22%.

Инфекции, вызываемые вирусами простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр, относятся к инфекциям с нетипичной динамикой антителообразования (когда наличие IgM не является достоверным и достаточным признаком для дифференциации стадий заболевания). Определение IgM антител может давать ложноотрицательные результаты, поскольку они могут вообще не образовываться или присутствовать в количествах, трудных для определения.

Диагностика активной фазы инфекции по четырехкратному возрастанию титра IgG также может вызывать затруднения, поскольку титр IgG антител может увеличиваться достаточно быстро (в течение 1-2 суток) после проявления симптомов заболевания [5]. Таким образом, определение серологических маркеров при этих инфекциях не может служить специфичным тестом для дифференциации между первичной инфекцией и реактивацией.

Для диагностики первичной инфекции целесообразно определение низкоавидных IgG антител [8,9].

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)—самая распространенная внутриутробная инфекция и одна из наиболее частых причин невынашивания беременности. Диагностика первичной ЦМВИ обычно основывается на определении сероконверсии, наличия высокого титра специфических IgM или четырехкратного возрастания титра специфических IgG. В связи с тем, что момент сероконверсии и возрастание титров IgG диагностировать достаточно трудно, IgM антитела являются наиболее часто используемым маркером для диагностики острой инфекции. Однако у некоторых больных IgM антитела сохраняются длительное время, что приводит к гипердиагностике острой инфекции. Определение авидности антител IgG рассматривается как наиболее важный серологический маркер, поскольку низко- и высокоавидные антитела IgG доминируют, соответственно, при недавней или длительно текущей инфекции. Использование теста на авидность IgG при

позитивной реакции на IgM антитела помогает подтвердить или исключить наличие первичной ЦМВИ и в ряде случаев помогает избежать необоснованных инвазивных процедур.

На рис. 3 представлена схема обследования беременных женщин на наличие ЦМВИ.



Рис. 3

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)—повсеместно распространенный вирус, инфицирующий В-лимфоциты и вызывающий латентную инфекцию. Синдром, вызываемый ВЭБ, включает инфекционный мононуклеоз, а также опухоли типа карциномы, В-клеточной лимфомы.

Серологическая диагностика инфекции вирусом Эпштейна-Барр основана на определении

специфических антител к нескольким антигенам, однако не существует единого надежного теста, который бы позволял получать достоверную информацию для постановки окончательного диагноза. На ранних стадиях развития инфекции в образцах сыворотки крови пациента обнаруживаются IgM и IgG к капсидному антигену (VCA) (IgM-VCA и IgG-VCA). Активная фаза инфекционного мононуклеоза также характеризуется продукцией низкоавидных антител IgG к VCA и, в большинстве случаев, наличием IgG, специфичных к комплексу ранних антигенов (рис 4). IgM антитела к капсидному антигену могут служить индикатором острой инфекции, однако ряд авторов отмечает частое возникновение ложноположительных реакций вследствие неспецифической реактивности.

Появление IgM анти-VCA антител может происходить с опозданием или вообще не происходить. С другой стороны, IgM антитела к антигену VCA могут выявляться в течение нескольких месяцев после первичного инфицирования, повторно появляться при реактивации инфекции, а также при мононуклеозах иной этиологии—ЦМВ, токсоплазмоз, гепатит А, ВИЧ.

Ранние вирусспецифические IgG антитела, образующиеся при первичном инфицировании, обладают низкой авидностью, которая возрастает в течение нескольких недель или месяцев [10, 13]. Эффективность определения авидности IgG к VCA антигену вируса Эпштейн-Барр была показана в исследованиях ряда авторов

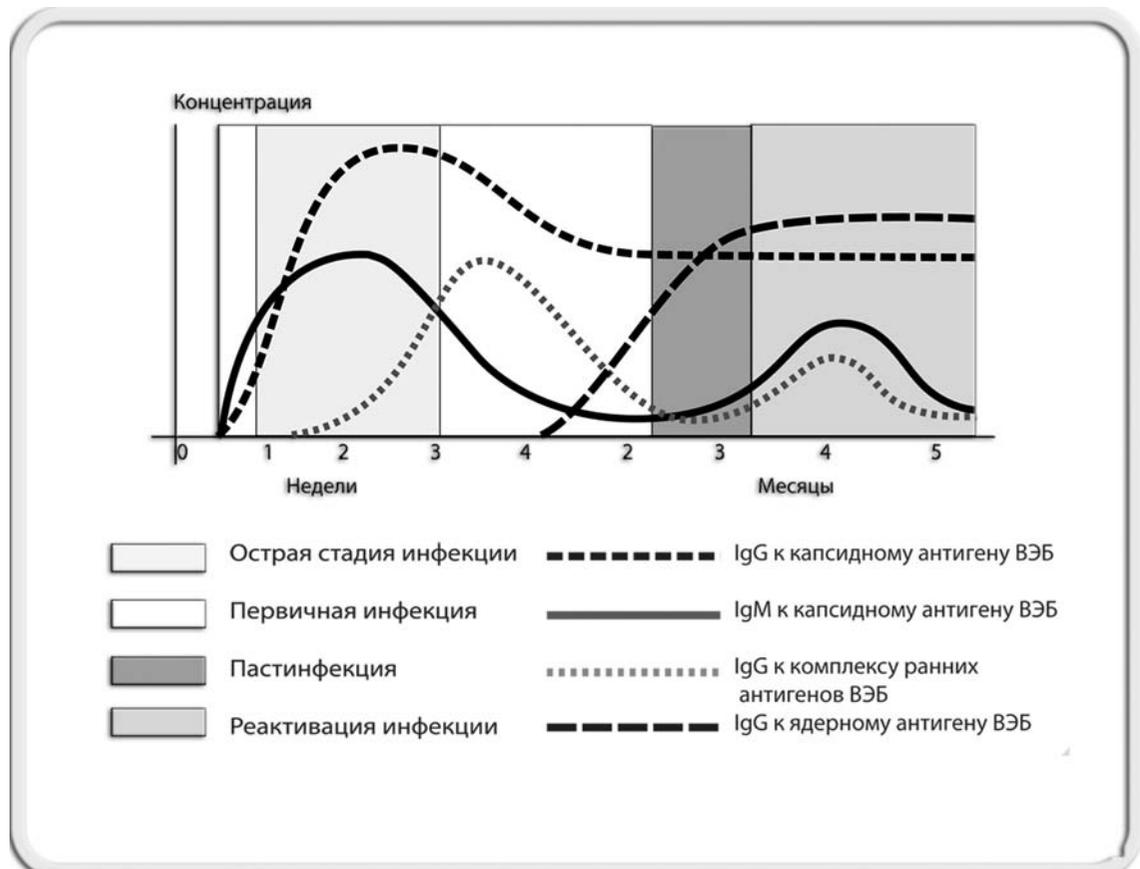


Рис. 4. Динамика серологических маркеров при инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр

[3, 4, 5]. Дополнительное использование измерения avidности повышает чувствительность тестов на анти-VCA IgG и IgM с 93 до 100% [20].

Заражение вирусом простого герпеса (ВПГ) ведет к пожизненной персистенции с возможностью реактивации вируса и перекрестного заражения другим серотипом ВПГ. 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) [2]. Обе эти группы имеют риск заразить своих партнеров. 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 реактивации вируса, но в то же время они способны вырабатываться в достаточном для диагностики количестве только у 30% людей. Единственным способом, позволяющим сразу и достоверно диагностировать первичную инфекцию, является определение индекса avidности специфических антител.

Вирусный гепатит С. Единственным достоверным фактором подтверждения первичной

инфекции ВГС является сероконверсия. Японскими исследователями было установлено, что индекс avidности IgG при первичной ВГС инфекции имеет низкие значения и возрастает с течением времени, что подтверждает целесообразность использования определения avidности IgG антител для дифференциальной диагностики первичной инфекции от хронической или перенесенного гепатита С [11].

Таким образом, при первичной (недавней) инфекции IgG имеют низкую avidность. С течением времени (после перенесенной инфекции или в случае обострения (реактивации) инфекции) avidность антител повышается. Определение avidности может использоваться для выявления первичной инфекции при отсутствии или низких количествах IgM, а также для диагностики перенесенной инфекции с длительным персистированием IgM. Тест на avidность прост в исполнении, доступен для большинства иммунологических лабораторий и в ряде стран является рутинной диагностической процедурой. Использование теста на avidность специфических IgG при краснухе, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмозе, инфекций вирусами Эпштейна-Барр, простого герпеса, гепатита С совместно с традиционными серологическими методами дает возможность установления момента первичного инфицирования с использованием одного образца сыворотки.

ЛИТЕРАТУРА

- Ades A.E. Evaluating the sensitivity and predictive value of test recent infection; toxoplasmosis in pregnancy // *Epidemiol.Infect.*—1991.—V.107.—P. 527—535.
- 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.
- De Ory F., Antonaya J., Fernandes V., Echevarria J.M. Application of low-avidity immunoglobulin G studies to diagnosis of Epstein-Barr virus infection mononucleosis // *J.Clin.Microbiol.*—1993.—V.31.—P. 1669-1671.
- Gray J.J., Wreghitt T.C. Immunoglobulin G avidity in Epstein-Barr virus infections in transplant recipients // *Serodiagn.Immunother.Infect.Dis.*—1989.—V.3.—P.389—393.
- Gray J.J., Caldwell J., Sillis M. The rapid serological diagnosis of infections mononucleosis // *J.Infect.*—1992.—V.25.—P. 39-46.
- Gutierrez J., De la Higuera A., Maroto M.C. A comparative study between the determination of immunoglobulin A and immunoglobulin M in acute toxoplasmosis // *Rev.Invest.Clin.*—1993.—V.45.—P. 585-588.
- Gutierrez J., Rodriguez M., Maroto M.C., Piedrola G. Reliability of four methods for diagnosis of acute infection by Epstein-Barr virus // *J.Clin.Lab.Anal.in press.*—1996.
- Gutierrez J., Rodriguez M., Maroto M.C., Piedrola G., Peiron J. Behaviour of IgG antibody avidity for the antigen of IgA in the active cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus and human herpes-6 infections. Adaptation of commercial test // *J.Infect.in press.*—1997.
- Hedman K., Lappalainen M., Soderlund M., Hedman L. Avidity of IgG in serum diagnosis of infection diseases // *Rev.Med.Microbiol.*—1993.—V.4.—P. 123—129.
- Inouye S., Hasegawa A., Matsuno S., Katwo S. Changes in antibody avidity after virus infections: detection by an immunosorbent assay in which a mild protein-denaturing agent is employed // *J.Clin.Microbiol.*—1984.—V.20.—P. 525—529.
- Kanno A., Kazuyama Y. Immunoglobulin G Antibody Avidity Assay for Serodiagnosis of Hepatitis C Virus Infection // *J.Med.Virol.*—2002.—V.68.—P. 229—233.
- Kawana T., Kawagoe K., Takizawa J.T., Cheng T., Kawaguchi T., Sakamoto S. Clinical and virologic studies on female genital herpes // *Obset.Gynecol.*—1982.—V.60.—P. 456—461.
- Kurtz J.B., Anderson M.J. Cross-reaction in rubella and parvovirus specific IgM test // *Lancet.*—1985.—P. 1356.
- Lappalainen M., Koskela P., Koskinemi M., Ammala P., Hillesmaa V., Teramo K., Raivio K.O., Remington J.S., Hedman K. Toxoplasmosis acquired during pregnancy; improvement in serodiagnosis based on avidity of IgG // *J.Infect.Dis.*—1993.—V.167.—P. 691—697.
- Meurman O., Waris M., Heedman K. Immunoglobulin G antibody avidity in patient with respiratory syncytial infection // *J.Clin. Microbiol.*—1992.—V.30.—P. 1479—1484.
- Morgan-Capner P., Tedder R.S., Mace J.E. Rubella specific IgM reactivity in serum from cases of infection mononucleosis // *J.Hyg.Camb.*—1983.—V.90.—P. 407—413.
- Morgan-Carper P. Does rubella reinfection matter? // *Public Health Virology*, 12 reports.—1986.—P. 50—62.
- Pini A., Viti F., Santucci A., Carnemolla B., Zardi L., Neri P., Neri D. Design and use of a phage display library. Human antibodies with subnanomolar affinity against a marker of angiogenesis eluted from a two-dimensional gel // *J.Biol.Chem.*—1998.—Aug 21; 273(34).—P. 21769—76.
- Remington J.S., Desmonts G. Toxoplasmosis // *Infectious Diseases of Fetus and Newborn Infant.*—1990.—P. 98—195.
- Robertson P., Beynon S., Whybin R., Brennan C., Vollmer-Conna U., Hickie I., Lloyd A. Measurement of EBV-IgG Anti-VCA Aids the Early and reliable Diagnosis of Primary EBV Infection // *J.Med.Virol.*—2003.—V.70.—P. 617—623.
- Schoub B.D., Blackburn N.K., Jonson S., McAnerney J.M., Miller B. Low antibody avidity in elderly chickenpox patients // *J.Med.Virol.*—1992.—V.37.—P. 113—115.
- Steele E.J. Somatic hypermutation in V-region // *CRS Press.*—1990.
- Thomas H.I.J., Morgan-Capner P. The use of antibody avidity measurements for the diagnosis of Rubella // *Rev.Med.Virol.*—1991.—V.1.—P. 41—50.
- Thomas H.I.J., Morgan-Capner P., Enders G., O'Shea S., Calicott D., Best J.M. Persistent of specific IgM and low avidity specific IgG, following primary rubella // *J.Virol.Meth.*—1992.—V.339.—3 P. 149—155.
- Thomas H.I.J., Morgan-Capner P., Cradeck-Watson J.E., Enders G., Best J.M., O'Shea S. Slow maturation of IgG avidity and persistence of specific IgM in congenital rubella; implications for diagnosis and immunopathology // *J.Med.Virol.*—1993.—V.41.—P. 196—200.
- Ynoue S., Hasegawa A., Matsuno S., Katow S. Changes in antibody avidity after virus infection: detection by an immunosorbent assay in which a mild protein-denaturing agent is employed // *J.Clin.Microbiol.*—1984.—V.20.—P. 525—529.

Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральный центр гигиены и эпидемиологии

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях* (за январь—декабрь 2007 г., Российская Федерация)

Наименование заболеваний	январь—декабрь 2007								январь—декабрь 2006				рост, снижение	
	Всего		в том числе у детей в возрасте						Всего		в том числе у детей до 17 лет вкл.		Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.
			до 14 лет вкл.		15-17 лет вкл.		до 17 лет вкл.							
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.		
Брюшной тиф	91	0,06	12	0,06	4	0,06	16	0,06	155	0,11	16	0,05	-41,0%	-
Другие сальмонеллезные инфекции	50826	35,51	22277	103,3	1470	21,19	23747	83,33	45692	31,77	20855	70,45	11,8%	18,3%
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	31632	22,10	16355	75,87	1356	19,54	17711	62,15	36092	25,10	20456	69,10	-11,9%	-10,1%
Острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	164012	114,6	122710	569,2	3351	48,29	126061	442,4	147299	102,4	114684	387,4	11,9%	14,2%
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	483206	337,6	261387	1212,5	16800	242,1	278187	976,2	438017	304,6	261088	882,0	10,9%	10,7%
Энтеровирусные инфекции	6422	4,49	4843	22,47	350	5,04	5193	18,22	10325	7,18	8575	28,97	-37,5%	-37,1%
в том числе энтеровирусный менингит	2395	1,67	1965	9,12	160	2,31	2125	7,46	3194	2,22	2811	9,50	-24,6%	-21,5%
Острые вирусные гепатиты всего	29263	20,45	5770	26,77	1533	22,09	7303	25,63	40726	28,32	9723	32,85	-27,8%	-22,0%
в том числе: острый гепатит А	14637	10,23	5200	24,12	1173	16,90	6373	22,36	22470	15,62	8317	28,10	-34,5%	-20,4%
острый гепатит В	7523	5,26	104	0,48	125	1,80	229	0,80	10062	7,00	624	2,11	-24,9%	- 2,6 раз
острый гепатит С	5103	3,57	118	0,55	139	2,00	257	0,90	5876	4,09	363	1,23	-12,7%	-26,5%
Острый паралитический полиомиелит	6	0,00	6	0,03	0	0,00	6	0,02	4	0,00	4	0,01	2 сл.	2 сл.
ассоциированный с вакциной	5	0,00	5	0,02	0	0,00	5	0,02	4	0,00	4	0,01	1 сл.	1 сл.
Острые вялые параличи	371	0,26	371	1,72	0	0,00	371	1,30	384	0,27	384	1,30	-2,9%	0,4%
Дифтерия	94	0,07	23	0,11	7	0,10	30	0,11	182	0,13	70	0,24	-48,1%	- 2,2 раз
Коклюш	8103	5,66	7515	34,86	382	5,51	7897	27,71	8222	5,72	8003	27,04	-1,0%	2,5%
Корь	163	0,11	33	0,15	6	0,09	39	0,14	1018	0,71	297	1,00	- 6,2 раз	- 7,3 раз
Краснуха	30934	21,61	21116	97,95	4031	58,09	25147	88,25	133204	92,62	112590	380,3	- 4,3 раз	- 4,3 раз
Паротит эпидемический	1870	1,31	1145	5,31	177	2,55	1322	4,64	2327	1,62	1668	5,63	-19,2%	-17,7%
Менингококковая инфекция	2680	1,87	1779	8,25	156	2,25	1935	6,79	3011	2,09	2167	7,32	-10,6%	-7,2%
в том числе генерализованные формы	2235	1,56	1579	7,32	106	1,53	1685	5,91	2439	1,70	1812	6,12	-7,9%	-3,4%

Наименование заболеваний	январь—декабрь 2007								январь—декабрь 2006				рост, снижение	
	Всего		в том числе у детей в возрасте						Всего		в том числе у детей до 17 лет вкл.		Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.
			до 14 лет вкл.		15-17 лет вкл.		до 17 лет вкл.							
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.		
Гнойно-септические инфекции новорожденных	6805	-	6805	-	0	-	6805	-	6805	-	6805	-	-	-
Туляремия	111	0,08	21	0,10	5	0,07	26	0,09	67	0,05	12	0,04	1,7 раз	2,3 раз
Сибирская язва	3	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6	0,00	0	0,00	-3 сл.	-
Бруцеллез, впервые выявленный	293	0,20	14	0,06	7	0,10	21	0,07	420	0,29	36	0,12	-29,9%	-39,4%
Геморрагические лихорадки	5381	3,76	123	0,57	155	2,23	278	0,98	7425	5,16	503	1,70	-27,2%	-42,6%
в том числе с почечным синдромом	5126	3,58	118	0,55	152	2,19	270	0,95	7197	5,00	494	1,67	-28,4%	-43,2%
Клещевой весенне-летний энцефалит	3162	2,21	405	1,88	115	1,66	520	1,82	3510	2,44	592	2,00	-9,5%	-8,8%
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	7234	5,05	638	2,96	129	1,86	767	2,69	7451	5,18	850	2,87	-2,4%	-6,3%
Псевдотуберкулез	4769	3,33	3407	15,80	294	4,24	3701	12,99	4519	3,14	3402	11,49	6,1%	13,0%
Лептоспироз	710	0,50	22	0,10	24	0,35	46	0,16	648	0,45	51	0,17	10,1%	-5 сл.
Бешенство	8	0,01	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	0,00	0	0,00	4 сл.	-
Риккетсиозы	2127	1,49	514	2,38	67	0,97	581	2,04	2140	1,49	566	1,91	-0,1%	6,6%
в том числе: эпидемический сыпной тиф	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	-
болезнь Брилля	2	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	0,00	0	0,00	-3 сл.	-
лихорадка Ку	84	0,06	1	0,00	2	0,03	3	0,01	48	0,03	1	0,00	1,8 раз	2 сл.
Педикулез	268602	187,7	56135	260,4	8394	121,0	64529	226,4	286758	199,4	58425	197,4	-5,9%	14,7%
Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	106053	74,10	3306	15,34	2021	29,13	5327	18,69	102058	70,96	5443	18,39	4,4%	1,7%
в том числе туберкулез органов дыхания	101740	71,09	2740	12,71	1931	27,83	4671	16,39	97475	67,78	4653	15,72	4,9%	4,3%
из них бациллярные формы	42324	29,57	144	0,67	423	6,10	567	1,99	41170	28,63	622	2,10	3,3%	-5,3%
Сифилис (впервые выявленный) все формы	84505	59,05	797	3,70	2442	35,19	3239	11,37	88391	61,46	3670	12,40	-3,9%	-8,3%
Гонорея (острая и хроническая)	83922	58,64	342	1,59	2678	38,59	3020	10,60	87901	61,12	3451	11,66	-4,1%	-9,1%
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека	10523	7,35	274	1,27	105	1,51	379	1,33	9276	6,45	467	1,58	14,0%	-15,7%
Бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ)	28559	19,96	382	1,77	317	4,57	699	2,45	23058	16,03	683	2,31	24,5%	6,3%
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации	27588789	19277,5	16477541	76434,7	2201277	31724,2	18678818	65547,9	27093136	18838,1	18492315	62470,2	2,3%	4,9%
Грипп	505820	353,4	217947	1011,0	49712	716,4	267659	939,3	503680	350,2	289803	979,0	0,9%	-4,1%
Малярия впервые выявленная	128	0,09	1	0,00	1	0,01	2	0,01	146	0,10	10	0,03	-11,9%	-8 сл.
Трихинеллез	170	0,12	31	0,14	8	0,12	39	0,14	206	0,14	39	0,13	-17,1%	-
Поствакцинальные осложнения	555	0,39	472	2,19	4	0,06	476	1,67	588	0,41	524	1,77	-5,1%	-5,6%

* Используются материалы ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора/ <http://www.fcgsen.ru>

Инфекции ToRCH-комплекса

1/303 Тестирование на ToRCH-инфекции среди ВИЧ-инфицированных женщин.

TORCH testing in HIV-infected women.

A.Helfgott

Clin Obstet Gynecol., 1999; 42(1): 149-162

PMID: 10073308

Диагностика инфекций ToRCH-группы у ВИЧ-инфицированных беременных женщин остается более проблематичной, чем у неинфицированных ВИЧ. К сожалению, в настоящей статье представлены довольно сложные рекомендации по обследованию беременных на разные инфекции из этой группы. Рекомендовано проведение лабораторного обследования на инфекции ToRCH-комплекса беременных или ранее не обследованных женщин с недавно диагностированной ВИЧ-инфекцией. В частности, такие пациентки должны обследоваться на наличие IgG к *T. gondii*. При положительном результате на IgG необходимо исследовать уровень IgM с целью выявления острой токсоплазменной инфекции. Пациенткам с отрицательным результатом не требуется дальнейших исследований до родов, кроме случаев серьезной иммуносупрессии и появления признаков и симптомов токсоплазмоза. Необходимо также исследование на IgG к ЦМВ среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин с повышенным риском ЦМВ-инфекции, т.е. при уровне CD4+ Т клеток менее 100/мм³. К сожалению, как показала практика выявления антител, такие исследования далеки от идеала. Так, они не рекомендованы для рутинного применения среди ВИЧ-инфицированных беременных, находящихся на сохранении, за исключением тех случаев, когда имеется риск реактивации болезни. Проводить рутинный скрининг на наличие ВПГ-инфекции у беременных в пренатальный период с целью диагностики инфекции нецелесообразно. Наконец, большое значение имеет обследование ВИЧ-инфицированных беременных на сифилис. Однократный отрицательный результат не исключает наличие сифилиса, поэтому тем пациенткам, у которых сохраняется опасность инфицирования, необходимо проводить повторное тестирование в третьем триместре беременности. Пациентки с выявленной инфекцией, получающие лечение, должны периодически повторно тестироваться для контроля реинфекции или неудачного лечения.

2/304 Выявление геномов возбудителей ToRCH-инфекций в тканях сердца при врожденных пороках сердца.

Detection of TORCH genom in the cardiac tissue of congenital heart disease

X.Wang, G.C.Zang, M.Han

Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2001; 15(2):176-178

PMID: 11436654

Цель исследования. Изучение влияния инфекций ToRCH-комплекса (вызываемых ЦМВ, *T. gondii*, вирусом краснухи, вирусом простого герпеса 2 типа) на развитие врожденных пороков сердца (ВПС).

Методы. Проводили сравнение результатов выявления геномов возбудителей ToRCH-инфекций при помощи ПЦР среди 42 случаев ВПС и 38 контрольных случаев.

Результаты. Среди 66 случаев ВПС доля положительных результатов исследований на ЦМВ, ВПГ-2 и *T. gondii* составила 26,2%, 4,7% и 16,7%, соответственно, а среди 38 контрольных случаев—21,1%, 2,6% и 2,6%, соответственно. Показатели инфицированности *T.gondii* существенно различались ($p=0,0378$) в контрольной и опытной группах, а для ЦМВ и ВПГ-2 различия были статистически незначимы ($p>0,05$). В группе с ВПС в 7 из 30 (23,3%) случаев обнаружили РНК вируса краснухи, в контрольной группе все результаты были отрицательны, отмечено значимое различие ($p=0,0328$).

Выводы. Впервые при помощи ПЦР удалось обнаружить наличие геномов возбудителей ToRCH-инфекций в тканях сердца при ВПС. Данное исследование может служить основой для проведения дальнейших исследований на молекулярном уровне о влиянии ToRCH-инфекций на формирование ВПС.

3/305 Серология ToRCH и определение специфических IgM при приобретенных и врожденных инфекциях.

TORCH serologies and specific IgM antibody determination in acquired and congenital infections.

J.C.Fung, R.C.Tilton

Ann Clin Lab Sci., 1985; 15(3): 204-211

PMID: 2986514

За исключением исследований на краснуху, рутинный серологический скрининг на ToRCH-инфекции в пренатальный период проводится редко. Однако индивидуальное исследование на ToRCH-инфекции может быть целесообразным при анализе клинических проявлений и данных анамнеза заболевания. Среди лабораторных методов диагностики инфекций, вызываемых ЦМВ и ВПГ, методом выбора является выделение вируса в культуре клеток. Наличие специфических IgM в сыворотке крови новорожденных является диагностическим критерием внутриутробной инфекции. У взрослых, наряду с клиническими проявлениями и данными анамнеза заболевания, должны быть проанализированы результаты исследования сывороток крови на наличие IgM. Иммуноглобулины класса М могут персистировать месяцы и даже годы и выявляться при реактивации латентных вирусных инфекций. Для того чтобы избежать ложнопозитивных результатов, связанных с наличием ревматоидного фактора и ложнонегативных результатов, связанных с конкурентным влиянием специфических IgG, при тестировании на IgM необходимо провести фракционирование сыворотки. Выявление специфических IgM в единственном образце сыворотки крови может быть полезно для дифференциальной диагностики недавней инфекции от хронической латентной инфекции.

Герпесвирусные инфекции

Инфекции, вызываемые вирусом
Эпштейна-Барр

4/306 Сохранение иммуноглобулинов G к ядерному антигену 2 вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) в сыворотке крови здоровых лиц разных возрастных групп из японской популяции с высокой распространенностью бессимптомной первичной ВЭБ-инфекции в детском возрасте.

Maintenance of serum immunoglobulin G antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 2 in healthy individuals from different age groups in a Japanese population with a high childhood incidence of asymptomatic primary EBV infection.

S.Harada, Y.Kamata, Y.Ishii, H.Eda, R.Kitamura, M.Obayashi, S.Ito, F.Ban, J.Kuranari, H.Nakajima, T.Kuze, M.Hayashi, N.Okabe, H.Senpuku, N.Miyasaka, Y.Nakamura, H.Kanegane, K.Yanagi
Clin Diagn Lab Immunol., 2004; 11(1): 123-130
PMID: 14715558

В настоящем исследовании изучали уровень иммуноглобулинов G (IgG) к ядерным антигенам 1 и 2 (EBNA-1 и EBNA-2) вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ). С этой целью исследовали образцы сывороток крови здоровых лиц из популяции с высокой распространенностью бессимптомной первичной ВЭБ-инфекции среди детей младенческого или раннего возраста в Японии. Исследование проводили при помощи антикомплементарного и непрямого вариантов иммунофлуоресцентного анализа с использованием двух клеточных линий CHO-K1, экспрессирующих EBNA-1 и EBNA-2. Тенденция роста частоты выявления IgG к EBNA-2 отмечена в возрастной группе 1—2 года, в дальнейшем она продолжала увеличиваться и выходила на плато (приблизительно 45%) в возрастном интервале 3—29 лет (обследованные возрастные группы: 3—4 года, 5—9 лет, 10—14 лет, 15—29 лет) и достигала 98% к 40 годам (возрастная группа 40 лет и более). Уровень серопозитивности к EBNA-1, и к обоим антигенам EBNA в Raji клетках (EBNA / Raji) был высоким в возрастной группе 1—2 года и достигал 100% к возрасту 40 лет; среднегеометрический титр (СГТ) IgG к EBNA-2 достигал плато в возрастных группах 5—9 и 10—14 лет и оставался высоким в старших группах (15—29 лет и 40 лет и более). СГТ IgG к EBNA-1 достигал плато в возрастной группе 1—2 года, оставаясь неизменным у лиц более старших возрастных групп. У 8 из 10 пациентов с инфекционным мононуклеозом (возрастная категория от 1 до 27 лет) IgG к EBNA-2 появлялись раньше, чем IgG к EBNA-1, и их содержание уменьшалось со временем в трех из восьми случаев.

Полученные результаты позволяют предположить, что уровень IgG к EBNA-2, индуцированных в раннем возрасте бессимптомной первичной ВЭБ-инфекцией, остается повышенным в течение жизни, что, вероятно, связано с реактивацией латентной и/или экзогенной суперинфекции.

5/307 ВЭБ-ассоциированная рецидивирующая болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) после трансплантации почки.

EBV-associated recurrent Hodgkin's disease after renal transplantation.

K.H. Flanagan, D.C. Brennan
Transpl Int., 2006; 19(4): 338-341.
PMID: 16573551

Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) относится к числу посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), хотя редко встречается у реципиентов трансплантатов органов. Была обнаружена связь вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) как с развитием посттрансплантационных неходжкинских лимфом, так и с развитием лимфогранулематоза. Авторы описывают случай рецидивирующей болезни Ходжкина у пациента, перенесшего трансплантацию почки в детском возрасте, после которой у него развилась ВЭБ-ассоциированная болезнь Ходжкина с ремиссией после химиотерапии до последующего рецидива 9 лет спустя, который был успешно купирован. Это первый описанный случай рецидивирующего лимфогранулематоза у реципиента трансплантата почки. Кратко обсуждаются патогенез и факторы риска ВЭБ-ассоциированных ПТЛЗ, необходимость определения уровня вирусной нагрузки, а также варианты лечения ПТЛЗ, в том числе снижение иммуносупрессии, противовирусные препараты, анти-CD20 моноклональные антитела, цитотоксичные Т-клетки и возможность применения альфа-интерферона и рапамицина.

6/308 Корреляция между уровнем антител к вирусу Эпштейна-Барр и факторами риска возникновения рассеянного склероза у здоровых лиц.

Correlations between Epstein-Barr virus antibody levels and risk factors for multiple sclerosis in healthy individuals.

T.R.Nielsen, M. Pedersen, K. Rostgaard, M. Frisch, H. Hjalgrim
Mult Scler., 2007; 13(3): 420-423
PMID: 17439912

Принадлежность к женскому полу, наличие лейкоцитарного антигена (HLA) DR2, курение и наличие вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) являются факторами риска возникновения рассеянного склероза (РС). Однако их взаимодействия между собой мало изучено.

Цель работы. Изучение возможных ассоциативных связей между уровнем антител к вирусу Эпштейна-Барр и другими признанными факторами риска развития РС.

Материалы. В рамках исследования, проведенного методом поперечных срезов в Дании, обследовали 517 здоровых лиц, отобранных из популяции.

Методы. Изменения среднегеометрического титра IgG к капсидному антигену ВЭБ анализировали при помощи линейных регрессий.

Результаты. Уровни IgG к капсидному антигену ВЭБ

коррелировали с принадлежностью к женскому полу и наличием лейкоцитарного антигена (HLA) DR2. Курение и курительное действие табака также влияет на уровень антител к ВЭБ.

Заключение. Связь между уровнем IgG к капсидному антигену ВЭБ и невирусными факторами риска РС подтверждает точку зрения, что ВЭБ может являться этиологическим фактором РС. Невирусные факторы риска могут быть связаны с риском возникновения РС через специфический иммунный ответ к ВЭБ.

7/309 Оценка нового ИФА теста для детекции специфических IgG к нуклеарному антигену 1 вируса Эпштейна-Барр (EBNA-1).

Evaluation of a new ELISA for the detection of specific IgG to the Epstein-Barr nuclear antigen 1 (EBNA-1). B.I. Schenk, P.O. Michel, G. Enders, N. Thilo, M. Radtke, C. Oker-Blom, D. Franke Clin Lab., 2007; 53(3-4):151-155 PMID: 17447651

Диагностика острой инфекции вирусом Эпштейна-Барр в основном осуществляется с использованием серологических методов исследования. Антитела к EBNA-1 не образуются при первичной инфекции, их появление—показатель перенесенной инфекции. В связи с этим, серологические исследования на антитела к EBNA-1 играют значительную роль при диагностике инфекции.

В настоящем исследовании проведена оценка эффективности количественного теста EBV EBNA-1-IgG-ELISA PKs medac при рутинной диагностике инфекции. Для оценки диагностической значимости теста были исследованы образцы сывороток крови от лиц с клинически и лабораторно подтвержденным диагнозом (141 от серонегативных лиц, 111 сывороток от лиц с острой инфекцией и 52 сыворотки от лиц с перенесенной инфекцией), а также 100 сывороток от здоровых доноров. Проведена оценка точности расчета по одной точке и возможности использования теста на автоматическом анализаторе. При предварительном тестировании на панели сывороток было установлено, что чувствительность теста составляет 100%, специфичность—99,6%. Установлено, что IgG к EBNA-1 присутствуют в 93% донорских сывороток, что в 99% совпадает с результатами исследования этих сывороток в коммерческих ИФА тест-системах, использованных в качестве референсных систем.

При исследовании образцов сывороток, содержащих антитела к EBNA-1, установлено, что коэффициент вариации при оценке результатов исследований на одном планшете, различий при оценке работы системы в "ручном" и "автоматическом режиме", а также при постановке системы разными операторами, был менее 10%. Была показана хорошая линейность при исследовании разведений образцов ($r^2=0,961$), отмечена высокая корреляция между данными, полученными при расчете по одной точке и при построении калибровочной кривой ($r^2=0,997$), а также между результатами, полученными при исследовании сывороток в "ручном" и "автоматическом режиме" ($r^2 > 0,995$).

Проведенные исследования показали, что тест полностью удовлетворяет требованиям рутинной диагностики.

8/310 Возрастное распределение серологического профиля антител при ВЭБ-инфекции: обзор результатов исследований, полученных в различных диагностических лабораториях.

Age distribution of serological profiles of Epstein-Barr virus infection: review of results from a diagnostic laboratory. M. Pariente, J. Bartolome, S. Lorente, M. D. Crespo Enferm Infect Microbiol Clin., 2007; 25(2):108-110 PMID: 17288908

Введение. В настоящем исследовании проведена оценка распределения серологического профиля ВЭБ-специфических антител в зависимости от возраста обследованных.

Методы. Проведено ретроспективное исследование результатов выявления специфических антител, проведенного в микробиологической лаборатории клиники университета (г. Альбасете, Испания) в период 2003—2004 гг.

Результаты. Острая ВЭБ-инфекция наблюдалась в двух возрастных группах, пик заболевания приходился на возраст 2—4 года и 14—18 лет. Среди пациентов в возрастной группе 21—30 лет серонегативных мужчин было больше, чем женщин. У пациентов в возрастной группе 31 год и старше распространенность антител к ВЭБ составила 99%.

Заключение. Первичная инфекция чаще встречается у детей раннего возраста или подростков. Высокий уровень распространенности ВЭБ-специфических антител чаще отмечался у девочек, чем у мальчиков. У взрослых зарегистрирована очень высокая распространенность антител к ВЭБ.

9/311 Оценка скрининга на антитела к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) у доноров органов с целью распределения органов в соответствии с серологическим статусом реципиентов.

Evaluation of Epstein-Barr virus (EBV) antibody screening of organ donors for allocation of organs to EBV serostatus matched recipients.

V.A. Lazda Transplant Proc., 2006; 38(10): 3404-3405 PMID: 17175286

Цель. Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ)—опасное для жизни осложнение, возникающее после трансплантации органов. Группа наибольшего риска—ВЭБ-серонегативные пациенты с аллотрансплантатом от ВЭБ-серопозитивных доноров. У детей ПТЛЗ встречается чаще и протекает более тяжело, поскольку дети чаще всего не инфицированы ВЭБ и, следовательно, имеют больше шансов заразиться ВЭБ от ВЭБ-позитивных доноров.

Цель исследования. Изучение ВЭБ-статуса доноров трупных органов и оценка вероятности совпадения ВЭБ серостатуса в паре донор/реципиент.

Материалы и методы. Сыворотки крови, полученные от доноров трупных органов за период 2004—2005 гг., ретроспективно были исследованы в ИФА на наличие IgM и IgG к капсидному антигену (VCA) ВЭБ.

Результаты серологического исследования анализировали только у тех доноров, которым проводили тестирование на биологическую совместимость ($n = 459$). Оценивали влияние различных факторов на ВЭБ-статус доноров: возраст, пол, этническую принадлежность, серологический статус по ЦМВ.

Результаты. В целом, только 27 (6%) из 459 доноров

были ВЭБ-серонегативными, в 94% обнаружены IgG к ВЭБ. Среди ВЭБ-серонегативных доноров выявлен более высокий процент лиц молодого возраста (не старше 35 лет), чем среди серопозитивных—74% (n=27), против 31% (n=432), соответственно, $p < 0,0001$. Кроме того, среди ВЭБ-серонегативных доноров молодого возраста (не старше 35 лет) 85% лиц (n=20) были также ЦМВ-негативными. Отмечена также большая вероятность ВЭБ-серонегативности среди ЦМВ-серонегативных доноров молодого возраста (не старше 35 лет), чем среди доноров более старшего возраста (старше 35 лет)—20% (n = 83) против 1% (n = 93), соответственно, $p < 0,0001$. Другие факторы не оказывали влияния на ВЭБ-серостатус.

Заключение. ВЭБ-серонегативные доноры органов встречаются редко, и поэтому ограниченное поступление донорских органов не может удовлетворить потребности в них. Высокая частота ВЭБ-серонегативных доноров молодого возраста имеет позитивное значение для педиатрических пациентов. Недавние изменения в политике организации "Объединенная сеть по распределению донорских органов" (UNOS), уделяющей первостепенное внимание трансплантации почек от доноров молодого возраста (35 лет и менее) педиатрическим пациентам, а также предварительная оценка серологического ВЭБ-статуса доноров органов могут оказаться полезными при соответствующем распределении этих органов.

Инфекции, вызываемые цитомегаловирусом

10/312 Частота скрытой ЦМВ-инфекции среди реципиентов трансплантата сердца в условиях антивирусной профилактики.

Frequent occult infection with Cytomegalovirus in cardiac transplant recipients despite antiviral prophylaxis.

L. Potena, C.T. Holweg, M.L.Vana, L.Bashyam, J.Rajamani, A.L. McCormick, J.P. Cooke, H.A. Valantine, E.S. Mocarski

J Clin Microbiol., 2007; 45(6):1804-1810
PMID: 17409205

Несмотря на антивирусную профилактику, у более 90% пациентов в первые месяцы после трансплантации сердца развивается активная форма ЦМВИ, диагностируемая по наличию вирусной ДНК в полиморфноядерных лейкоцитах периферической крови. В мононуклеарах серопозитивных по ЦМВ реципиентов (P+), которым было пересажено сердце от серопозитивных доноров (Д+), вирусная ДНК была обнаружена раньше, чем в гранулоцитах. На основании оценки системного инфицирования популяции лейкоцитов было показано, что уровень вирусной нагрузки у пациентов P+ подгрупп (P+/Д—и P+/Д+) был выше, чем у пациентов P-/Д+ подгруппы, получавших более активную терапию из-за высокого риска развития острой ЦМВИ. Несмотря на широкое распространение системной инфекции во всех подгруппах риска, ДНК ЦМВ редко (< 3% пациентов) обнаруживали в биоптатах сердца. Частота обнаружения ДНК ЦМВ в лейкоцитах у пациентов P+ подгрупп превышала 75% (110 копий/10(5) полиморфноядерных лейкоцитов) чаще, чем у пациентов P-/Д+ подгруппы. Таким образом, активная системная ЦМВИ с участием лейкоцитов выявляется у реципиентов, получающих профилактическую терапию для торможения активации инфекции. Инфицирование трансплантированного органа

встречается редко; развитие хронических сосудистых заболеваний можно отнести к последствиям системной ЦМВ-инфекции.

11/313 Желудочно-кишечные проявления постнатальной ЦМВ-инфекции у младенцев отделения интенсивной терапии новорожденных на протяжении пятилетнего периода.

Gastrointestinal manifestations of postnatal cytomegalovirus infection in infants admitted to a neonatal intensive care unit over a five year period.

J.L. Cheong, F.M.Cowan, N.Modi

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed., 2004; 89(4): 367-369
PMID: 15210678

В отделении интенсивной терапии новорожденных на протяжении пятилетнего периода постнатальная ЦМВИ диагностирована у 16 младенцев. У 11 из них отмечены признаки поражения желудочно-кишечного тракта. Они варьировали от легкой и средней степени тяжести (метеоризм, кишечные колики) до серьезных и угрожающих жизни поражений (энтеропатия с белковой дистрофией, диарея, гипернатриемическая дегидратация). Первоначально им был поставлен диагноз "некротизирующий энтероколит", однако ни у одного ребенка не обнаружено пневматоза кишечной стенки или газа в портальной вене. Гестационный возраст младенцев составлял 24—38 недель. Все они находились на естественном вскармливании. В связи с этим было предложено ЦМВ-энтериты отнести к числу клинических проявлений постнатальной ЦМВИ. При подозрении на атипичный некротизирующий энтероколит рекомендовано проводить обследование на ЦМВИ.

12/314 Метод параллельных линий в определении активности антител к цитомегаловирусу в препаратах внутривенных иммуноглобулинов.

Detection of cytomegalovirus antibody activity in intravenous preparations of immunoglobulins with parallel-line method.

A.G. Israfilov, L.R. Davletbaeva, R.S. Magazov, A.Z. Patrakova, M.M.Tuigunov
Vestn Ross Akad Med Nauk., 2007; (1):26-28
PMID: 17338377

Целью работы явилось изучение активности антител к ЦМВ в препаратах иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ) с помощью метода параллельных линий как наиболее объективного способа определения уровня антител, согласно Европейской (2004) и Британской (2000) фармакопеям.

В качестве стандартного образца для оценки уровня антител к ЦМВ был взят отраслевой стандартный образец "ОСО IgG анти-ЦМВ", разработанный ФГУП "НПО "Микроген". Активность ОСО IgG анти-ЦМВ выражается в единицах Пауля Эрлиха и составляет 5 PE/ml.

Статистическая обработка результатов иммуноферментного анализа проводилась при использовании программы "Паралайн", разработанной главным метрологом ГНИИСК МБП им. Л.А. Тарасевича д.б.н. В.Г. Петуховым.

Для определения активности IgG в препаратах иммуноглобулинов методом ИФА была использована тест-система "ЦМВ-скрин" (фирма "Биосервис"), которая основана на культуральном антигене вируса.

Параллельно для оценки возможности использования тест-систем, основой которых является рекомбинантный белок, копирующий основные иммунодоминантные эпитопы ЦМВ-антигена, проводили исследование на тест-системе "ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-Г" (ООО "НПО "Диагностические системы", г. Н. Новгород).

Были проанализированы следующие зарубежные и отечественные препараты: Хумаглобин (А/О Хуман, Венгрия), Октагам (Octapharma, Швейцария), Интраглобин (Biotest Pharma, ФРГ), Цитотект (Biotest Pharma, ФРГ), Gamimune N (Miles Biological, США); Иммуновенин и препараты, подготовленные к клиническим испытаниям: иммуноглобулин человека против цитомегаловируса; противогерпетической иммуноглобулин (Иммунопрепарат, Россия, г. Уфа).

При определении активности антител к ЦМВ необходимыми условиями явились линейный характер и параллелизм кривой раститровки препарата по отношению к кривой ОСО IgG анти-ЦМВ.

Для ОСО IgG анти-ЦМВ в диапазоне разведений от 1:100 до 1:1600 при двукратном шаге наблюдается линейный характер кривой "доза—ответ".

Для большинства исследуемых препаратов именно диапазон, соответствующий значениям разведений от 1:400 до 1:6400 двукратным шагом, отвечал всем требованиям параллелизма и линейности.

Проведенные исследования подтвердили нормируемые уровни анти-ЦМВ для специфических иммуноглобулинов: для Цитотекта—51,0 РЕ/ml; для иммуноглобулина человека против цитомегаловируса—109,5 РЕ/ml.

Полученные результаты показали возможность использования тест-системы "ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-Г", основанной на рекомбинантных антигенах, не только для количественного определения анти-IgG к ЦМВ в сыворотках крови, но и для исследования активности антител в препаратах иммуноглобулинов для внутривенного введения.

13/315 Сероэпидемиологическое исследование по изучению цитомегаловирусной инфекции среди женщин репродуктивного возраста и возможной вертикальной передачи инфекции во время беременности.

The seroepidemiological study on cytomegalovirus in women of child-bearing age with special reference to pregnancy and maternal-fetal transmission.

A.Chakravarty, B.Kashyap, K.Rathi
Indian J Pathol Microbiol., 2005; 48(4): 518-521
PMID: 16366116

В настоящем исследовании приняли участие 500 женщин репродуктивного возраста с разным социально-экономическим статусом, которым при помощи ИФА проводили скрининг на наличие IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ). Среди них было 70 беременных женщин, у которых обнаружены анти-ЦМВ IgM; в дальнейшем были обследованы новорожденные дети этих женщин. IgM были обнаружены в 5,4% случаев (27/500), в то время как в 2,2% (11/500)—результаты были неопределенными. Повышение уровня IgM наблюдалось с увеличением возраста женщин, со снижением социально-экономического статуса и с увеличением количества родов в анамнезе. Уровень распространенности был выше среди женщин из сельской местности, чем среди женщин из городских поселений. В группе беременных женщин с более высоким уровнем доходов анти-ЦМВ IgM

были обнаружены в 4 случаях (14,28%), в группе с низким уровнем доходов—в 9 случаях (21,43%). Врожденная инфекция чаще встречалась (14,28% против 7,14%) у младенцев, рожденных матерями с низким уровнем доходов. Симптомы и признаки развития острой ЦМВ-инфекции были отмечены у 7,69% (1/13) женщин и у 27,78% (5/18) новорожденных. На основании полученных результатов исследования в статье подчеркивается необходимость проведения скрининга и принятия соответствующих мер по защите от инфекции.

14/316 Иммунологический ответ к цитомегаловирусу при внутриутробном инфицировании плода.

Immunological response to cytomegalovirus in congenitally infected neonates.

J. Hassan, S. Dooley, W. Hall
Clin. Exp. Immunol., 2007; 147(3):465-71
PMID: 17302895

Цитомегаловирус—наиболее частая причина врожденных инфекций, широко распространенных во всем мире и возникающих в результате трансплацентарной передачи вируса. Человеческий плод высокочувствителен к инфекции ввиду незрелости иммунной системы и отсутствия контактов с антигенами.

В данной работе использована "in vivo" модель врожденной ЦМВ-инфекции для изучения гуморального и клеточного иммунного ответа у матерей и у новорожденных при вертикальной передаче инфекции. Десять пар мать—ребенок были обследованы на наличие специфических IgM к трем антигенам ЦМВ: pp38 (pUL80a), pp52 (pUL44) и pp150 (pUL32). При исследовании методом ИФА специфические анти-ЦМВ-IgM были выявлены у пяти матерей и четырех детей. С помощью Вестерн-блота удалось выявить IgM у всех десяти матерей и у девяти новорожденных. У восьми матерей и девяти детей имелось серологическое подтверждение первичной инфекции. У всех новорожденных имелись антитела к свободному белку pp38, у девяти—к промежуточному раннему антигену pp52, но только у четырех—к белку оболочки pp150. При обследовании матерей антитела к белку pp38 выявлены в восьми случаях, к антигену pp52—в десяти случаях, к белку pp150—в семи случаях. Т-клеточный иммунитет оценивали при измерении уровня цитокинов. Содержание гамма-интерферона было высоким в обеих группах: новорожденные—657 +/- 238 пг/мл, матери—1072 +/- 677 пг/мл. Однако новорожденные имели более высокий уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8) - (316 +/- 136 пг/мл против 48 +/- 28 пг/мл, p<0,005). Сходные уровни ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10 и ИЛ-12 наблюдались в обеих группах, но уровни ИЛ-1 альфа, ИЛ-1 бета, ИЛ-4, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли у новорожденных были ниже либо вообще отсутствовали.

Развитие иммунного ответа на ЦМВ, в основном, обусловлено Т-хелперами 1, что подтверждается присутствием ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12 и гамма-интерферона и недостатком ИЛ-4. Эти данные показывают, что при внутриутробном заражении плода возможно развитие индивидуального иммунного ответа, однако дальнейшее снижение уровня гамма-интерферона и повышение уровня ИЛ-8 подтверждает, что иммунный ответ у новорожденного снижен по сравнению с таковым у матери.

15/317 Одновременная ЦМВ и ВЭБ ДНК-емия в значительной степени связана с задержкой ответа на ВААРТ у ранее нелеченных ВИЧ-1 позитивных пациентов.

Concurrent CMV and EBV DNAemia is significantly correlated with a delay in the response to HAART in treatment-naïve HIV type 1-positive patients.

S. H. Panagiotakis, G. Soufla, S. Baritaki, G. Sourvinos, A. Passam, I. Zagoreos, N. Stavrianeas, D. A. Spandidos *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007; 23(1):10-18
PMID: 17263627

Цель настоящего исследования—провести качественную оценку содержания ДНК одного или нескольких герпесвирусов в лимфоцитах периферической крови (ЛПК) пациентов, инфицированных ВИЧ-1, и влияния ДНК-емии на ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) и восстановление иммунитета. В исследовании приняли участие 163 ВИЧ-1 позитивных пациента, находившиеся в "Syngros AIDS Referral Center" с ноября 2000 г. по февраль 2001 г. ДНК ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ВГЧ-8 определяли в ЛПК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Далее на протяжении 21 месяца у пациентов регулярно определяли количество CD4+ и вирусную на-

грузку ВИЧ-1. Восстановление иммунитета оценивали по возрастанию количества CD4+ до 200 клеток в 1 мкл, ответ на ВААРТ—по снижению вирусной нагрузки ВИЧ-1 до неопределяемых уровней. ДНК-емия одного или нескольких герпесвирусов в ЛПК значительно чаще определялась у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, чем у здоровых лиц контрольной группы ($p < 0,02$), за исключением ВПГ-2, который не был детектирован в ЛПК ни в той, ни в другой группе. Одновременная ЦМВ и ВЭБ ДНК-емия в значительной степени коррелировала с задержкой ответа на ВААРТ у ранее нелеченных пациентов. У нелеченных пациентов с содержанием CD4+ < 200 клеток в 1 мкл и ЦМВ и/или ВЭБ ДНК-емией наблюдалось замедление возрастания количества CD4+ после начала ВААРТ ($p = 0,035$ и $p = 0,037$, соответственно), в то время как ДНК-емия при множественной герпетической инфекции у большинства пациентов была ассоциирована с восстановлением иммунитета ($p = 0,068$).

Таким образом, ЦМВ и ВЭБ ДНК-емия может быть недостаточно информативным прогностическим фактором ответа на ВААРТ у ранее нелеченных ВИЧ-инфицированных пациентов.

Тест-системы

для диагностики цитомегаловирусной инфекции,
выпускаемые ООО "НПО "Диагностические системы":

ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-Г

Тест-система иммуноферментная для качественного и количественного определения антител класса IgG к цитомегаловирусу в сыворотке и плазме крови человека.

Двухстадийный вариант.

Суммарное время инкубаций—1 ч 20 мин.

Срок годности—6 мес.

ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-Г-АВИДНОСТЬ

Тест-система иммуноферментная для определения индекса авидности антител класса IgG к цитомегаловирусу в сыворотке и плазме крови человека.

Двухстадийный вариант.

Суммарное время инкубаций—1 ч 30 мин.

Срок годности—6 мес.

ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-М

Тест-система иммуноферментная для выявления антител класса IgM к цитомегаловирусу в сыворотке и плазме крови человека.

Двухстадийный вариант.

Суммарное время инкубаций—1 ч 20 мин.

Срок годности—6 мес.

Краснуха

16/318 Различная avidность IgG к структурным белкам вируса краснухи.

Differential IgG avidity to rubella virus structural proteins.

CA Mauracher, LA Mitchell, AJ. Tingle

J Med Virol., 1992; 36(3): 202-208

PMID: 1564450

Целью исследования явилось изучение процесса созревания и увеличения avidности IgG к структурным белкам (E1, E2 и C) и к полной вирусной частице (ВК) через последовательные временные интервалы. В исследовании приняли участие 7 пациентов с серологически подтвержденным инфицированием вирусом краснухи дикого типа.

Отдельные структурные белки были выделены из супернатантов клеточных культур дифференциальным центрифугированием. Avidность IgG к ВК определяли при использовании 8 М мочевины в качестве денатурирующего реагента и выражали как индекс avidности в процентном отношении (ИА,%). Через 10-20 дней от начала первых клинических проявлений краснухи ИА IgG к E1 был низким—23%, через 3 месяца, 1 год и 2 года после начала инфекции ИА повышался до значений 52, 75 и 84%, соответственно. Напротив, при анализе иммунного ответа к антигену E2 было выявлено, что ИА IgG для тех же временных интервалов составляет 20, 29, 30 и 31%. Значения индекса avidности IgG к капсидному белку C в течение всего двухлетнего периода наблюдения также были низкими и составили 21, 29, 36 и 35%, соответственно. Значения ИА IgG к ВК были аналогичны значениям ИА IgG к белку E1 и составили 23, 52, 85 и 87%, соответственно.

Полученные данные подтверждают необходимость определения avidности специфических антител к отдельным структурным белкам вируса для более полного понимания вирусспецифических иммунных ответов.

17/319 Непреднамеренная вакцинация беременных женщин против краснухи: оценка возможной трансплацентарной передачи инфекции с вакциной против краснухи.

Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine.

R.Hamkar, S.Jalilvand, M.H. Abdolbaghi, A.R.Esteghamati, A.Hagh-Goo, K.N. Jelyani, T.Mohktari-Azad, M.Zahraei, R.Nategh

Vaccine, 2006; 24(17): 3558-3563

PMID: 16510217

В ходе массовой кампании по вакцинации против кори/краснухи в декабре 2003 г. в Иране многие беременные женщины были вакцинированы ошибочно. Состояние восприимчивости или наличие противокраснушного иммунитета до вакцинации оценивали при измерении уровня avidности IgG после вакцинации. Впоследствии воспри-

имчивые женщины наблюдались до родов, а их родившиеся дети—в течение года. У пяти новорожденных, родившихся у восприимчивых матерей, в сыворотках пуповинной крови выявлены IgM, специфичные к вирусу краснухи, но проявлений синдрома врожденной краснухи не наблюдалось.

18/320 Клеточный и гуморальный иммунные ответы на структурные белки E1, E2 и C вируса краснухи.

Cellular and humoral immune responses to rubella virus structural proteins E1, E2, and C.

H.H.Chaye, C.A.Mauracher, A.J. Tingle, S.Gillam

J Clin Microbiol., 1992; 30(9):2323-2329

PMID: 1383269

Достижение лучшего понимания развития клеточного иммунного ответа на вирус краснухи может стать основой для разработки эффективных и безопасных вакцин против краснухи и способствовать пониманию патофизиологической сущности синдрома врожденной краснухи. Авторы настоящего исследования экспрессировали отдельные структурные белки вируса краснухи E1, E2 и C. Используя экспрессированные рекомбинантные белки в качестве антигенов, авторы смогли продемонстрировать антигенспецифичные пролиферативные ответы лимфоцитов в контрольной группе и группе лиц с синдромом врожденной краснухи. В обеих группах гликопротеин E1 оказался лучшим иммуногеном по сравнению с E2 или C. В контрольной группе наблюдались существенные различия в пролиферативных ответах к структурным белкам E1, E2 и C. В группе лиц с синдромом врожденной краснухи статистически значимых различий не выявлено. Образующиеся IgG также обладают специфичностью к гликопротеину E1. Полученные результаты позволяют предположить, что E1 может быть наиболее важным антигеном вируса краснухи для изучения доменов, необходимых для конструирования субъединичных вакцин против краснухи.

19/321 Антенатальный скрининг на краснуху—инфекция или иммунитет?

Antenatal screening for rubella-infection or immunity?

N.M. Mehta, R.M. Thomas

BMJ, Volume 325, 2002: 90-91

PMID—нет

В Великобритании вакцинация против краснухи девочек школьного возраста и восприимчивых женщин, начавшаяся в 1970 году, привела к резкому сокращению числа случаев синдрома врожденной краснухи (СВК) и числа случаев прерывания беременности, связанных с этой вирусной инфекцией. В 1998 году для вакцинации детей в возрасте 12-15 месяцев была применена комбинированная вакцина против кори, краснухи и паротита. После проведения вакцинации число случаев СВК значительно снизилось, но несколько случаев зарегистрировано среди

иммигрантов и детей, чьи матери инфицировались на ранних сроках беременности во время заграничных поездок. Иммунный статус беременных оценивается при проведении рутинного антенатального скрининга на IgG.

В настоящей статье описаны 2 случая СВК у детей, чьи матери вернулись из-за границы незадолго до родов. Обе женщины на ранних сроках беременности во время пребывания в другой стране отмечали у себя сыпь. Этот факт не был выявлен во время антенатального скрининга, проводимого в Великобритании после их возвращения.

Случай 1

Двадцатидвухлетней первородящей жительнице Шри-Ланки был проведен рутинный антенатальный скрининг на 20 неделе беременности, вскоре после возвращения в Великобританию. При серологическом обследовании выявлены IgG к вирусу краснухи, что свидетельствовало о наличии иммунитета к данному возбудителю. Ребенок родился с тяжелой симметричной внутриутробной задержкой развития, тромбоцитопенической пурпурой и незаращением боталлова протока. При проведении краниальной ультрасонографии были визуализированы билатеральные перивентрикулярные кальцификаты. Радиологическое исследование скелета показало линейное повышение прозрачности в области метафизов длинных трубчатых костей, а также наличие зоны просветления в области подвздошных костей, что свидетельствовало об остеоите. Офтальмологическое исследование позволило выявить унилатеральную катаракту в первый день жизни и последующее прогрессирование в билатеральную катаракту на 3 неделе жизни. У врачей возникло подозрение на СВК. Мать подтвердила, что во время пребывания в Шри-Ланке у нее появилась сыпь на сроке беременности 6-8 недель. На 11 день жизни младенца у него обнаружены специфические IgM, вирус краснухи был выделен из слюны и мочи. На 12 неделе жизни с помощью аудиологического исследования была обнаружена двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Повторное исследование материнской сыворотки, взятой в антенатальный период, с применением тестов на IgM и авидность IgG дало результаты, позволившие установить факт первичного инфицирования вирусом краснухи на ранних сроках беременности.

Случай 2

Вскоре после прибытия в Великобританию у 29-летней первородящей нигерийки роды произошли на 38 неделе беременности. Антенатальное обследование, проведенное в Нигерии, не включало скрининг на краснуху. У ребенка обнаружены тяжелая симметричная внутриутробная задержка развития, интерстициальный пневмонит, тромбоцитопения и незаращение боталлова протока. Офтальмологическое исследование на 3 неделе жизни позволило выявить билатеральную катаракту. При радиографии визуализировано линейное просветление в области метафизов длинных трубчатых костей. Диагноз врожденной краснухи был подтвержден обнаружением специфических IgM на 3 неделе жизни. Аудиологическое исследование, проведенное в возрасте 8 месяцев, выявило умеренную нейросенсорную тугоухость. При сборе анамнеза мать подтвердила наличие у нее сыпи на ранних сроках беременности. При серологическом обследовании в послеродовой период у нее выявлены противокраснушные IgG, но IgM обнаружены не были. Поскольку специфиче-

ские IgM исчезают через 4—6 недель после инфицирования, можно сделать заключение о том, что инфицирование произошло на ранних сроках беременности.

Обсуждение

Зарегистрировано явное снижение уровня заболеваемости краснухой после создания и внедрения вакцины против кори, краснухи и паротита. Однако отказы от вакцинации, низкий уровень охвата вакцинацией, реинфекция у матери, иммиграция из районов, эндемичных по краснухе, способствуют возникновению спорадических случаев СВК в Великобритании.

Определение специфических IgG, обычно с помощью ИФА, формирует основу антенатального скрининга на краснуху. Однако такое исследование не позволяет дифференцировать, в результате чего образовались антитела—вакцинации или инфицирования на ранних сроках беременности. У большинства беременных женщин обнаружение специфических IgG предполагает формирование иммунитета после вакцинации или после естественной инфекции, перенесенной до наступления беременности. Однако такой результат должен настораживать врачей в случаях иммиграции пациенток из тех эндемичных по краснухе регионов или стран, где не проводится вакцинопрофилактика этой инфекции. Установлены расовые различия в иммунном ответе на краснуху в период беременности. Восприимчивость к естественной инфекции и вакцинации варьирует в разных географических регионах. Выявлено, что восприимчивость к данной инфекции у жительниц стран Азии в 4 раза выше, чем у жительниц других континентов.

Выявление IgG при антенатальном обследовании женщин, недавно вернувшихся из эндемичных по краснухе регионов, может свидетельствовать об инфицировании на ранних сроках беременности. В двух случаях, описываемых в данной статье, в анамнезе отмечена сыпь в начале беременности, однако это обстоятельство не было принято во внимание во время антенатального скрининга, и заключение по результатам лабораторного исследования было следующим: "наличие специфических IgG, иммунитет". Клиницистам рекомендовано тщательно собирать анамнез, активно выявлять наличие сыпи на ранних сроках беременности, особенно у иммигрантов, и информировать лаборатории о таких пациентах с целью проведения соответствующего тестирования для исключения первичного инфицирования. Рабочая группа департамента здравоохранения разработала руководство по интерпретации результатов серологических исследований в подобных случаях. Трудности в диагностике возникают, если женщина обследуется через 4-6 недель и позднее после инфицирования, когда IgM уже исчезают, а определяются только IgG. В таких случаях рекомендуется, по возможности, исследовать образцы сывороток, собранных ранее—в промежуток времени с момента инфицирования до антенатального скрининга. Для подтверждения недавней сероконверсии рекомендовано проводить определение авидности IgG. В редких случаях в течение 10 дней могут выявляться IgM без IgG.

Врожденная краснуха может проявляться в поражении любых органов и систем плода и характеризуется высокой летальностью. Типичными проявлениями СВК являются катаракта, внутриутробная задержка развития, тромбоцитопеническая пурпура, незаращение боталлова протока,

остеит и нарушения слуха. Часто встречается микроцефалия и хореоретинит. У некоторых новорожденных с СВК выявляются перивентрикулярные кальцификаты. Это также характерно и для врожденной ЦМВИ и токсоплазмоза.

В связи со снижением уровня охвата вакцинацией против кори, краснухи и паротита, а также со спорадическими случаями СВК (особенно среди иммигрантов) клиницисты должны проявлять настороженность в отношении клинических признаков инфекции у беременных и новорожденных. Важна ранняя диагностика СВК, поскольку инфицированные младенцы могут выделять вирус с биологическими жидкостями (моча, слюна, слезная жидкость) на протяжении многих месяцев и быть потенциальным источником инфекции для неиммунных людей, особенно для беременных. Необходимо длительное диспансерное наблюдение, поскольку катаракта и нарушения слуха могут не проявляться в течение нескольких месяцев после рождения, но в дальнейшем возможно их прогрессирование.

20/322 Интерпретация результатов серологических исследований при беременности— заблуждения и проблемы.

Interpretation of rubella serology in pregnancy—pitfalls and problems

J.M. Best, S. O'Shea, G. Tipples, N. Davies, S.M. Al-Khusaiby, A. Krause, L.M. Hesketh, L. Jin, G. Enders

BMJ, Volume 325, 2002: 147-148

PMID: нет

Краснушная инфекция в первые 12 недель гестации сопровождается 90% риском врожденной патологии. В развитых странах эта врожденная инфекция встречается редко из-за успешной реализации программ вакцинопрофилактики, однако в странах, где подобные программы

отсутствуют, краснуха сохраняет актуальность. ВОЗ призвала все страны оценить ситуацию с краснухой и, при необходимости, внедрить вакцинопрофилактику и эпидемиологический надзор за инфекцией. Поскольку клинические симптомы краснухи не являются основополагающими при постановке диагноза, необходимы серологические исследования, особенно, если это касается беременных женщин, даже в случае контакта с "краснушным" больным. Диагноз обычно ставится при обнаружении специфических IgM. Несмотря на то, что коммерческие тест-системы являются достаточно надежным диагностическим инструментом, они отличаются по формату и показателям чувствительности и специфичности. Более того, специфические IgM к вирусу краснухи могут персистировать в течение года (и более) после инфицирования или вакцинации, а также после бессимптомной реинфекции. Могут наблюдаться ложнопозитивные результаты за счет кросс-реактивности IgM или из-за присутствия в сыворотке крови ревматоидного фактора. Следовательно, в тех странах, где диагностические возможности лабораторий ограничены, диагностика краснухи является проблематичной. Результаты лабораторных методов исследования должны интерпретироваться в сочетании с полной клинической картиной. Это позволит избежать некорректной интерпретации результатов, уменьшить беспокойство пациента, особенно если речь идет о беременной на поздней стадии гестации. В настоящей статье обсуждаются 6 подтвержденных случаев краснухи, произошедших в двух клиниках Лондона (Великобритания) за период с февраля по август 2000 года.

Клинические случаи.

Из пяти иммигрировавших в Великобританию и впоследствии поступивших в клинику пациенток, четверо поступили по причине обнаружения специфических IgM при отсутствии высыпаний.

Таблица

Клиническая информация и результаты лабораторных методов исследования

Пациент	Особенности	Срок гестации (нед)	Серология			Пренатальная диагностика	Исходы и выводы
			IgM ¹	IgG ²	Авидность		
1	Гриппоподобное заболевание, без сыпи на 10-й неделе гестации. Отсутствие вакцинации в анамнезе.	21	+/+	+	Высокая	ПЦР амниотической жидкости и фетальной крови отрицательна. IgM не обнаружены. УЗИ—норма.	—Инфекция в прошлом —Персистирование IgM —Рождение здорового ребенка ³
2	ОРВИ на 6 и 15 неделях беременности. Высыпаний и контактов с больными нет. Вакцинация отсутствует. Скрининг не проводился.	18	-/+	+	Высокая	ПЦР амниотической жидкости отрицательна. УЗИ—норма.	—Инфекция в прошлом —Персистирование IgM —Рождение здорового ребенка без признаков СВК
3	Высыпаний и контактов с больными нет. Вакцинация отсутствует. Скрининг не проводился.	9	-	Не проводилась		ПЦР амниотической жидкости отрицательна	—ЛПР на IgM в местной лаборатории —Рождение здорового ребенка без признаков СВК
4	Высыпаний и контактов с больными нет. Вакцинация в анамнезе. Скрининг не проводился.	18	-/+	+	Высокая	Не проводилась	—Инфекция в прошлом —ЛПР на IgM в непрямом ИФА ³ —Рождение здорового ребенка ³
5	У дочери сыпь, у пациентки—нет. Рекомендовано прерывание беременности. Отсутствие вакцинации в анамнезе. Наличие IgG при предыдущем скрининге.	20	-	+	Не проводилась	Не проводилась	—Неверная интерпретация результатов в местной лаборатории —Рождение здорового ребенка ³
6	Везикулярная сыпь.	33	+/-	-	Высокая	Не проводилась	—Нет данных за первичную инфекцию —Неспецифические IgM —Рождение здорового ребенка ³

Примечания:

1—некоторые образцы сыворотки были протестированы более чем в одной тест-системе.

2—у пациентов 1 и 2 IgG к гликопротеину E2 были выявлены при помощи иммуноблота.

3—сыворотку крови ребенка не исследовали.

У пациенток 1—4 в анамнезе не было сыпи, контакты с краснушными больными отсутствовали; у пациенток 2, 3 и 4 исследования на IgM проводили при отсутствии четких клинических показаний. У всех пациенток (за исключением 3) положительные результаты исследований на IgM были подтверждены, однако авидность IgG была высокой, что свидетельствовало скорее об инфицировании в прошлом, чем о недавней инфекции. В дополнение к этому обнаружение IgG к гликопротеину E2 вируса с помощью иммуноблота у пациенток 1 и 2 позволило сделать вывод о том, что первичное инфицирование произошло более 5 месяцев назад, что доказывало длительное персистирование IgM. При обследовании пациентки 3 в Великобритании специфические IgM обнаружены не были. Пренатальная диагностика, проведенная у пациенток 1, 2 и 3 на 18—22 неделях гестации, подтвердила наличие врожденной инфекции.

В четвертом случае IgM были обнаружены лишь с помощью непрямого ИФА, который, по сравнению с "ловушечными" тестами, чаще демонстрирует неспецифические результаты. Повторное тестирование в двух референс-лабораториях при помощи "ловушечного" теста не выявило IgM, однако исследование в этих же лабораториях с помощью непрямого ИФА вновь дало слабоположительный результат. Кроме этого, вакцинация в анамнезе и обнаружение высокоавидных IgG позволили сделать заключение о том, что краснушная инфекция у пациентки не является первичной.

Пятая пациентка испытала сильный психоэмоциональный стресс. Специфические IgM у нее обнаружены не были, однако гинеколог неверно интерпретировал результаты лабораторных исследований и посоветовал прервать беременность.

У шестой пациентки на 33 неделе гестации были отмечены высыпания и лихорадка. На основании результатов исследования содержимого везикул методом иммунофлюоресценции поставлен диагноз ветряной оспы. Одновременно были получены ложноположительные результаты (ЛПР) на IgM к вирусу краснухи и на IgM к парвовирусу В19. Эти ЛПР при выявлении IgM могут объясняться перекрестной реактивностью антител, наблюдающейся при некоторых вирусных инфекциях и аутоиммунных заболеваниях. Интересен также факт, что у этой пациентки зафиксирован слабоположительный результат пробы Роуза-Ваалера (реакция пассивной гемагглютинации для обнаружения сывороточного ревматоидного фактора), а в детстве она перенесла ревматические атаки, выполнено протезирование митрального клапана.

Обсуждение

Описанные случаи свидетельствуют о том, что следует очень внимательно относиться к интерпретации результатов определения IgM к вирусу краснухи у беременных женщин. Необходимо учитывать возможную связь с вакцинацией, наличие сыпи или контакт с больным в анамнезе. Если женщина не является контактной по краснухе или отсутствуют высыпания в анамнезе, исследование на IgM не показано. Необоснованное исследование на IgM может привести к неверной интерпретации результатов, поскольку положительное прогнозируемое значение результатов на IgM к вирусу краснухи тем ниже, чем реже встречаемость данной инфекции в регионе. Описанные выше случаи показывают, что ошибки в интерпретации могут возникать в случаях:

- ложнопозитивных результатов тестирования на IgM,
- отсутствия возможности проведения дополнительных исследований, таких как определение авидности IgG,
- недостаточного опыта и заблуждений в диагностике краснухи (например, при длительном персистировании IgM),
- неверной интерпретации результатов лабораторных исследований.

По данным авторов настоящей публикации, около 2% результатов исследования образцов сывороток на IgM к вирусу краснухи представляют трудности для целостной интерпретации. В других странах эта проблема может приобретать еще большую значимость. Выбор рациональной тактики ведения таких пациенток должен проводиться при тесном сотрудничестве гинекологов и вирусологов, что позволит избежать ошибок и необоснованных прерываний беременности, а также решить вопрос о показаниях к пренатальной диагностике.

21/323 Вирус краснухи и хронические заболевания суставов: существует ли связь?

Rubella virus and chronic joint disease: is there an association?

T.J. Bosma, J. Etherington, S. O'Shea, K. Corbett, F. Cottam, L. Holt, J.E. Banatvala, J.M. Best
J. Clin Microbiol., 1998; 36(12): 3524-3526
PMID: 9817866

В данной работе сделана попытка подтвердить или опровергнуть результаты других исследований о возможной роли вируса краснухи в развитии хронических воспалительных заболеваний суставов. Образцы синовиальной жидкости и/или биоптатов синовиальной оболочки от 79 пациентов с различными хроническими воспалительными заболеваниями или травматическими повреждениями суставов исследовали на наличие вируса краснухи. У 68 из 72 обследованных пациентов обнаружены антитела к вирусу краснухи. РНК вируса в клетках синовиальной жидкости выявлена при помощи ПЦР с обратной транскриптазой у двух пациенток. Вирус выделили в клеточной культуре из синовиальной жидкости одной из этих двух пациенток. Это была 42-летняя женщина с общим переменным иммунодефицитом и артритом, вызванным *Mycoplasma hominis*, вторая пациентка—68-летняя женщина с ревматоидным артритом. Несмотря на то, что полученные результаты не могут подтвердить связи вируса краснухи с хроническими воспалительными заболеваниями суставов, они позволяют предполагать, что вирус краснухи может персистировать в синовиальной жидкости суставов и реактивироваться при иммуносупрессии.

22/324 Иммунизация комбинированной MMR-вакциной—современное состояние.

MMR: Where are we now?

D.A. Elliman, H.E. Bedford
Arch Dis Child., 2007; 92(12):1055-1057
PMID: 17626143

Вакцинопрофилактика комбинированной MMR-вакциной против кори, краснухи и эпидемического паротита была внедрена в Великобритании в 1988 году, что привело к стремительному увеличению объемов использования вакцины и увеличению уровня охвата вакцинацией до 92%. В 1992 году все вакцины, содержащие штамм Urabe вируса

эпидемического паротита, были отозваны с рынка развитых стран ввиду повышенного риска развития асептического менингита. Это не оказало негативного влияния на уровень охвата вакцинацией. В 1995 году была опубликована статья о связи вакцинации против кори с развитием кишечных расстройств в пубертатный период. Это обстоятельство явилось причиной некоторого уменьшения объемов вакцинации MMR-вакциной. В 1998 году та же исследовательская группа опубликовала результаты наблюдения за 12 детьми с аутизмом и заболеваниями кишечника и предположила, что второе обуславливает первое. У 8 детей первые симптомы аутизма появились после прививки MMR. И хотя исследователи в своей статье заявили о том, что связь между аутизмом и прививкой тривакциной MMR не доказана, а сопровождающие публикацию комментарии содержали резкие критические высказывания в отношении подобных суждений, это сообщение привлекло повышенное внимание СМИ и общественности. Ситуацию усугубил фрагмент пресс-релиза к

одной из пресс-конференций: "По мнению большинства ученых, работающих в этой области, вакцинацию тривакциной MMR необходимо продолжать. Доктор Wakefield считает, что вакцинация против кори, эпидпаротита и краснухи, безусловно, должна быть продолжена. Но, пока возникшая проблема не будет окончательно решена дальнейшими научными исследованиями, имеет смысл вакцинировать против кори, эпидпаротита и краснухи отдельно, однокомпонентными вакцинами и применять их индивидуально с интервалом не менее 1 года". В результате, общественное доверие к MMR-вакцине было подорвано, охват вакцинацией в Великобритании снизился до 79%, многие родители стали отдавать предпочтение однокомпонентным вакцинам.

Таким образом, в настоящей статье рассматривается гипотеза о возможной связи аутизма с иммунизацией MMR-вакциной, описано влияние внезапной общественной паники на эпидемиологический надзор за корью, краснухой и эпидемическим паротитом, а также текущее положение дел.

**Тест-системы
для диагностики краснухи,
выпускаемые ООО "НПО "Диагностические системы":**

ДС-ИФА-АНТИ-RUBELLA-G

Тест-система иммуноферментная для выявления антител класса IgG к вирусу краснухи в сыворотке и плазме крови человека.

Двухстадийный вариант.

Суммарное время инкубаций—2 ч.

Срок годности—12 мес.

ДС-ИФА-АНТИ-RUBELLA-G-АВИДНОСТЬ

Тест-система иммуноферментная для определения индекса авидности антител класса IgG к вирусу краснухи в сыворотке и плазме крови человека.

Двухстадийный вариант.

Суммарное время инкубаций—2 часа.

Срок годности—12 мес.

Токсоплазмоз

23/325 Значение и валидность тестов на IgG, IgM, IgA к *Toxoplasma gondii* и теста на avidность IgG в диагностике токсоплазмоза в период беременности.

The importance and validity of anti-*Toxoplasma gondii* IgG, IgM, IgA antibodies and IgG avidity tests in the diagnosis of *Toxoplasmosis* infection during pregnancy. IH Bahar, M Karaman, S Kirdar, O Yilmaz, M Celiloglu, D Mutlu
Turrkiye Parazitoloj Derg., 2005; 29(2):76-79
PMID: 17160829

Выявление специфических IgG, IgM и IgA методом ИФА не всегда является достаточным для точной диагностики первичной и давней токсоплазменной инфекции в период беременности. Поэтому для диагностики первичного токсоплазмоза должно проводиться определение avidности специфических IgG. В настоящем исследовании оценивали серологический статус беременных женщин с предполагаемой первичной или давней инфекцией, определяли специфические IgG, IgM и IgA к *T. gondii* и avidность специфических IgG в образцах сывороток крови, изучали их взаимосвязь и клиническое значение. Кроме того, исследовали образцы стандартных панелей, содержащие антитела к возбудителям TORCH-инфекций.

В исследование были включены 52 беременные женщины, обратившиеся в клинику акушерства и гинекологии университета "Докуз Эйлюль". IgG, IgM и IgA к *T. gondii* выявляли при помощи ИФА тест-систем Cobas Core, Roche, Германия и ETI-TOXOK-A, DiaSorin, Германия. Avidность IgG к *T. gondii* определяли в образцах сывороток, положительных на IgG, IgM и IgA при помощи ИФА тест-системы—*Toxoplasma* IgG Avidity EIA Well—RADIM, Италия. Avidность IgG к *T. gondii* не определяли в сыворотках крови 21 беременной женщины с отрицательными результатами на IgG, IgM и IgA к *T. gondii*. Высокие и пограничные уровни IgM хорошо коррелировали с результатами тестирования на avidность IgG. Доля IgM и IgA положительных образцов составила 32,3%; IgM положительных, но IgA отрицательных—29%.

На основании полученных результатов исследования можно сделать вывод о том, что исследование на наличие IgM к *T. gondii* и определение avidности IgG к *T. gondii* должны проводиться одновременно. Наличие IgA или выявление высокоavidных IgA не имело диагностического значения для ранней диагностики острого токсоплазмоза у беременных.

24/326 Диагностика церебрального токсоплазмоза у пациентов со СПИДом в Бразилии: значение молекулярных и иммунологических методов, в которых используются образцы периферической крови.

Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples. F.A.Colombo, J.E.Vidal, A.C.Penalva de Oliveira, A.V.Hernandez, F.Bonasser-Filho, R.S. Nogueira, R.Focaccia, V.L.Pereira-Chioccola
J Clin Microbiol., 2005; 43(10):5044-5047
PMID: 16207959

Церебральный токсоплазмоз—это наиболее распространенное очаговое поражение у больных СПИДом в Бразилии, характеризующееся высокой заболеваемостью и смертностью. Данная патология чаще развивается у ВИЧ-инфицированных пациентов со сниженным уровнем Т-лимфоцитов CD4(+). Частота развития церебрального токсоплазмоза напрямую связана с распространенностью антител к *T. gondii* в популяции. Цель настоящего исследования—оценить значимость метода ПЦР при анализе образцов периферической крови пациентов с церебральным токсоплазмозом, а также оценить совпадение полученных результатов с результатами общепринятых иммунологических методов и возможности ПЦР для своевременной постановки диагноза. Проведено проспективное исследование образцов крови от 192 больных СПИДом, разделенных на 2 группы. В первую группу вошли образцы крови от 64 пациентов, у которых церебральный токсоплазмоз был диагностирован на основании клинических признаков и результатов радиологического обследования. Во вторую группу вошли образцы крови от 128 пациентов с другими оппортунистическими инфекциями. Образцы крови пациентов с церебральным токсоплазмозом были получены до начала лечения или на третий день после начала антитоксоплазменной терапии. Все образцы исследовали при помощи методов ПЦР, нПИФ, ИФА, а также определяли avidность антител. Чувствительность и специфичность ПЦР при диагностике церебрального токсоплазмоза составили 80% и 98%, соответственно. У пациентов с церебральным токсоплазмозом (89%) титры антитоксоплазменных IgG были выше, чем у пациентов с другими заболеваниями (57%; $p < 0,001$).

Результаты проведенного исследования дают возможность оценить значение ПЦР и высоких титров IgG к *T. gondii* для диагностики церебрального токсоплазмоза. Предложенная стратегия позволит избежать применения инвазивных методов диагностики.

25/327 Химерные антигены Toxoplasma gondii: предстоящая стандартизация серодиагностики токсоплазмоза с помощью рекомбинантных продуктов.

Chimeric antigens of Toxoplasma gondii: toward standardization of toxoplasmosis serodiagnosis using recombinant products.

E.Beghetto, A.Spadoni, L.Bruno, W.Buffolano, N.Gargano

J Clin Microbiol., 2006; 44(6):2133-2140

PMID: 16757610

В настоящем исследовании изучали диагностическую ценность шести антигенных участков продуктов следующих генов *T. gondii*: MIC2, MIC3, M2AP, GRA3, GRA7 и SAG1, представляющих собой рекомбинантные химерные антигены, полученные методами генной инженерии с целью замены цельноклеточного растворимого экстракта тахизоитов в серологических исследованиях. Исследовали образцы сывороток крови, полученные от 100 взрослых пациентов с приобретенной токсоплазменной инфекцией и от 30 младенцев, матери которых заразились токсоплазмозом во время беременности, причем 20 из 30 младенцев были инфицированы внутриутробно. Проводили сравнительный анализ результатов определения IgG и IgM к эпитопам, представленным химерными антигенами, с использованием стандартных коммерческих тест-систем, основанных на цельноклеточных токсоплазменных антигенах, тест-систем, основанных на химерных антигенах, и тест-систем, основанных на рекомбинантных антигенах (рек-ИФА). Полученные результаты продемонстрировали, что рек-ИФА для IgG и IgM с отдельными химерными антигенами имеют характеристики, сравнимые с таковыми у коммерческих тест-систем. Кроме того, было показано, что тесты-"ловушки" для IgM, в основе которых лежат химерные антигены, имеют больше преимуществ при проведении постнатальной диагностики врожденного токсоплазмоза по сравнению со стандартными тест-системами. Использование рекомбинантных химерных антигенов эффективно для различения инфицированных *T. gondii* и неинфицированных лиц и показывает, что иммунодиагностикумы с использованием рекомбинантных продуктов могли бы стать основой для стандартизированных коммерческих тестов для серодиагностики токсоплазмоза.

26/328 Смущающее многообразие IgM тестов для диагностики токсоплазмоза: попытка создания оптимальной стратегии.

The confusing diversity of IgM tests in the diagnosis of Toxoplasma infections: efforts towards an optimal strategy.

H.Auer, A.Vander-Mose, H.Asppock

Wien Klin Wochenschr, 2003; 115 (3):18-22

PMID: 15508775

Иммуноглобулин класса М (IgM) —маркер ранней стадии инфекционных заболеваний, поэтому выявление этого класса антител к *T. gondii* имеет особое значение для диагностики токсоплазменной инфекции во время беременности (первичная инфекция, сероконверсия). Многочисленные серологические методы и диагностикумы, например, непрямой иммунофлюоресцентный тест (нПИФ, IFAT), ИФА, иммуносорбентный агглютинационный тест (ISAGA), Вестерн-блот (WB), основаны на различных антигенах, выпускаемых множеством фирм. Однако чувствительность этих тестов различна. Результаты серологического тестирования четырех беременных женщин с сероконверсией и трех новорожденных от матерей с сероконверсией таковы: при исследовании с помощью тест-систем VIDAS M и ISAGA M производства одной компании получены ложнонегативные результаты у трех беременных женщин, в то время как ISAGA M другой фирмы выявил специфические антитела. Однако при исследовании пуповинной крови трех новорожденных детей IgM не обнаружены. Поэтому предложенная стратегия диагностики беременных женщин включает непрямой иммунофлюоресцентный тест как базовый, исследование при помощи ISAGA M (Toxotool I, Innogenetics), также тест на avidность IgG. Серологическая диагностика предполагаемых врожденных инфекций основывается на нПИФ, ISAGA M (Innogenetics) и IgM/IgG Вестерн-блоте.

Хламидиоз

27/329 Определение противохламидийных антител в слезной жидкости: диагностическая ценность?

Detection of antichlamydial antibodies in tears: a diagnostic aid?

E.M.Haller, P.Auer-Grumbach, D. Stuenzner, H.H. Kessler, K. Pierer, K. Muellner, Zenz H. Ophthalmology. 1997; 104(1): 125-130
PMID: 9022116

Цель исследования. Сравнить антительный ответ в образцах сыворотки крови и слезной жидкости 167 пациентов с подозрением на хламидийный конъюнктивит с антительным ответом 45 пациентов с симптомами урогенитальной хламидийной инфекции и определить, могут ли (и какого типа) специфические антитела, выявляемые в слезной жидкости, представлять ценность для диагностики хламидийного конъюнктивита.

Методы. Диагностика основывалась на определении хламидийного антигена в мазках, взятых с конъюнктивы и урогенитального тракта, при помощи методов прямой иммунофлуоресценции, культивировании хламидий на культурах клеток McCoу и полимеразной цепной реакции. Кроме того, методом ИФА определяли специфические противохламидийные IgA и IgG в образцах сывороток крови и слезной жидкости всех пациентов.

Результаты. Всего в исследовании приняли участие 212 пациентов, из них 167 пациентов с конъюнктивитом, 45—с симптомами урогенитальной хламидийной инфекции. Метод клеточной культуры, прямой иммунофлуоресцентный метод и полимеразная цепная реакция дали одинаковые результаты. В 33 (20%) образцах, взятых с конъюнктивы пациентов с конъюнктивитом, был обнаружен хламидийный антиген; при исследовании 134 (80%) образцов получены негативные результаты. Противохламидийные антитела были обнаружены в образцах слезной жидкости 29 (88%) пациентов с конъюнктивитом, имевших положительный результат определения хламидийного антигена. В образцах слезной жидкости 54 (40%) пациентов с конъюнктивитом (в образцах не обнаружен хламидийный антиген) были обнаружены противохламидийные антитела. В мазках, взятых из урогенитального тракта, в 25 (56%) случаях был обнаружен хламидийный антиген, у 20 (44%) пациентов антиген не выявлен. Противохламидийные антитела были детектированы в образцах слезной жидкости 8 (32%) пациентов с положительным результатом исследования на хламидийный антиген и у 2 (10%) пациентов с отрицательным результатом. У пациентов с уретритом (в отличие от пациентов с конъюнктивитом) противохламидийные IgG в слезной жидкости не обнаружены.

Заключение. В результате исследования было установлено, что противохламидийные антитела в слезной жидкости достоверно чаще встречаются у пациентов с конъюнктивитом, чем у пациентов с уретритом ($p < 0,05$).

Противохламидийные IgG были обнаружены только в образцах слезной жидкости пациентов с конъюнктивитом.

Таким образом, если при подозрении на хламидийный конъюнктивит не обнаружен хламидийный антиген в мазках с конъюнктивы, то определение противохламидийных IgG в образцах слезной жидкости может представлять диагностическую ценность.

28/330 Хламидии—все новые сюрпризы. Chlamydiae—still new surprises.

L.Pospisil Cas Lek Cesk., 1999; 138(15): 451-455
PMID: 10566217

В данном обзоре рассматривается гипотеза о влиянии хламидийной инфекции на развитие карциномы и атеросклероза у ВИЧ-инфицированных. Антитела к недавно открытому плазмидному белку pgp3 *C. trachomatis* были обнаружены у 83-87% ВИЧ-инфицированных лиц. Роль *C. trachomatis* в развитии цервикальной и овариальной карциномы изучалась в ряде работ. В ходе совместного исследования в различных группах была выдвинута гипотеза о том, что *C. trachomatis* является кофактором в развитии цервикальной и овариальной карциномы. Хроническая инфекция, вызванная *C. pneumoniae*, по всей вероятности, является одним из факторов риска развития легочной карциномы. Опубликовано большое число научных статей, касающихся связи хламидийной инфекции с развитием атеросклероза. Связь между хронической инфекцией, вызванной *C. pneumoniae*, и атеросклерозом была подтверждена серологическими исследованиями и выявлением хламидий в атеросклеротических бляшках.

29/331 Интерпретация антительного ответа к Chlamidia trachomatis при хламидийной окулярно-генитальной инфекции.

Interpretation of Chlamydia trachomatis antibody response in chlamydial oculogenital infection.

H.C. Patel, B.T.Goh, N.D.Viswalingam, J.D.Trehanre Genitourin Med., 1995; 71(2):94-97
PMID: 7744422

Цель исследования. Изучить: А) противохламидийный антительный ответ (к сероварам D-K) с использованием микроиммунофлуоресцентного (микро-ИФ) теста в следующих группах пациентов: 1) с хламидийной инфекцией урогенитального тракта (группа I), 2) с окулярной хламидийной инфекцией (группа II), 3) с комбинированной окулярно-генитальной инфекцией (группа III), 4) с окулярной хламидийной инфекцией и нехламидийным негонококковым уретритом (группа IV), 5) с аденовирусным конъюнктивитом (группа V—контрольная группа 1), 6) среди мужчин (без окулярно-генитальной хламидийной инфекции или негонококкового уретрита), являющихся партнерами пациентов из групп I-V (группа VI—контрольная группа 2);

В) перекрестную реактивность антител между тремя видами хламидий и внутри сероваров *C. trachomatis* у па-

циентов, окулярно-генитальная инфекция которых была подтверждена при помощи культурального метода.

В настоящем исследовании приняли участие пациенты, обратившиеся в диагностическое отделение офтальмологической клиники Мурфилда (Moorfields Eye hospital), Лондон, Великобритания: 209 пациентов с окулярно-генитальной инфекцией, вызванной *C. trachomatis*, 86 пациентов с аденовирусным конъюнктивитом (контрольная группа 1) и 55 мужчин—партнеров пациентов I—IV групп без окулярно-генитальной хламидийной инфекции или негонококкового уретрита (контрольная группа 2).

Результаты. У всех пациентов с подтвержденной окулярно-генитальной хламидийной инфекцией были обнаружены IgM и IgG: IgM в 10,5% (22/209) случаев и IgG в 94% (197/209) случаев. Среднегеометрические титры (СГТ) IgG составили 1:98, 1:123, 1:245 и 1:101 у пациентов из групп I—IV, соответственно. СГТ IgG в контрольных группах 1 и 2 составили 1:45 и 1:36, соответственно. Только у 2 из 86 (2%) пациентов из группы V (контрольная группа 1) титры противохламидийных IgG составили 1:32 и 1:64, в то время как только у 1 из 55 (1,8%) и у 4 из 55 (7,3%) пациентов VI группы (контрольная группа 2) титры противохламидийных IgG достигали > или = 1:256 и > или = 1:128, соответственно. Четырехкратное увеличение или падение титра IgG отмечено у 56% (107/192) пациентов из групп I—IV в период со 2 по 6 неделю. При низких титрах антител часто наблюдались перекрестные реакции антител к различным видам хламидий и между сероварами; у 71% (148/209) пациентов отмечена кросс-реактивность с *C. pneumoniae*, *C. psittaci* или с обоими видами, также у 92% (193/209) пациентов был обнаружен некоторый уровень кросс-реактивности к другим сероварам *C. trachomatis* (А-С и L 1-3).

Выводы. Диагноз хламидийной инфекции по таким серологическим признакам, как наличие IgM, высокие титры IgG (> или = 1:256), 4-кратное увеличение или уменьшение титров IgG, был поставлен в 78% (163/209) случаев тем пациентам, у которых окулярно-генитальная хламидийная инфекция была подтверждена методом культивирования на клеточных культурах. У пациентов с разной локализацией очага поражения (группы I—IV и контрольная группа 2) и уровнем титров противохламидийных IgG > или = 1:256 чувствительность составила 42,6%, специфичность—98,2%, ППЗ—98,8% и ОПЗ—31%. В данном исследовании, включавшем 216 IgG—положительных пациентов с конъюнктивитом (титры IgG > или = 1:16), чувствительность составила 98,5%, специфичность—97,7%, ППЗ—98,5% и ОПЗ—97,7% в случаях хламидийного конъюнктивита. У пациентов с окулярно-генитальной хламидийной инфекцией СГТ IgG был выше, чем у пациентов с только офтальмохламидиозом или с только урогенитальным хламидиозом—разная локализация очагов поражения может вызывать анамнестический иммунный ответ. Несмотря на то, что микро-ИФ метод является надежным при диагностике хламидийной инфекции, кросс-реактивность между различными видами хламидий и между сероварами одного вида—явление довольно распространенное. Результаты сероэпидемиологических исследований на хламидиоз должны интерпретироваться осторожно, поскольку противохламидийные антитела могут вырабатываться как на один определенный вид или серовар, так и на два вида или серовара, в случае инфицирования двумя или более вариантами.

30/332 Сравнение трех коммерческих тест-систем на основе синтетических пептидов для определения IgG и IgA с микроиммунофлюоресцентным тестом для детекции антител к *Chlamydia trachomatis*.

Comparison of three commercially available peptide-based immunoglobulin G (IgG) and IgA assays to microimmunofluorescence assay for detection of *Chlamydia trachomatis* antibodies.

S.A. Morre, C.Munk, K.Persson, S.Kruger-Kjaer, R.van Dijk, C.J. Meijer, A.J. van Den Brule
J Clin Microbiol., 2002; 40(2):584-587
PMID: 11825974

Три коммерческих ИФА тест-системы на основе синтетических пептидов для детекции IgG и IgA к *C. trachomatis* (*Chlamydia trachomatis* IgG и IgA EIA [CT-EIA; Labsystems OY, Helsinki, Finland], SeroCT IgG и IgA [SeroCT; Savyon Diagnostics Ltd., Ashdod, Israel], и *Chlamydia trachomatis* IgG и IgA pELISA [CT pELISA; Medac, Wedel, Germany]) сравнивали с "золотым стандартом"—микроиммунофлюоресцентным тестом (МИФ, MIF). Проанализированы результаты серологических исследований у 149 пациенток в возрасте от 20 до 30 лет. При помощи ПЦР у 43 пациенток в цервикальных мазках обнаружены *C. trachomatis*. Распространенность специфических антител к *C. trachomatis* по оценкам CT-EIA, SeroCT, CT pELISA и MIF составила 42, 42, 35 и 39%, соответственно, для IgG и 7, 7, 3 и 7%, соответственно, для IgA. Распространенность IgG у ПЦР-положительных пациенток была в 2-3 раза выше, чем у ПЦР-негативных: 72 против 29%, 72 против 29%, 47 против 26%, 74 против 25% для CT-EIA, SeroCT, CT pELISA и MIF, соответственно. После анализа полученных данных вычисляли показатели чувствительности, специфичности, ППЗ, ОПЗ в отношении IgG тестов: для CT-EIA они составили 84,7; 98,6; 98,4 и 86,7%, соответственно, для CT pELISA—71,4; 97,3; 96,2 и 78,3%, соответственно, для SeroCT—84,7; 98,6; 98,4 и 86,3%, соответственно, для MIF—79,2; 83,1; 98,3 и 83,1%, соответственно.

В заключение необходимо отметить, что ИФА тест-системы на основе синтетических пептидов применяли наряду с МИФ (MIF) тест-системой. Поскольку ИФА системы быстрее и проще в исполнении, чем МИФ, они могут быть полезны в серодиагностике хламидийных инфекций.

31/333 Мишень облигатного внутриклеточного паразита *Chlamydia trachomatis* липидные гранулы клеток хозяина.

The obligate intracellular pathogen *Chlamydia trachomatis* targets host lipid droplets.

Y.Kumar, J.Cocchiaro, R.H.Valdivia
Curr Biol., 2006; 16(16): 1646-1651
PMID: 16920627

Липидные капли (ЛК) —наиболее распространенные (но недостаточно изученные) нейтральные жиры в составе органелл эукариотических клеток, участвующие в поддержании липидного гомеостаза, в процессах мембранного транспорта, передаче сигналов. *Chlamydia trachomatis* является облигатным внутриклеточным паразитом, вызывает широкий спектр болезней, включая трахому и урогенитальные заболевания; приводит к накоплению в клетках цитоплазматических вакуолей, содержащих ЛК. С целью идентификации бактериальных факторов, метящих в эти

органеллы, проводили скрининг коллекции дрожжевых штаммов, экспрессирующих меченные зеленым флюоресцирующим белком (GFP) открытые рамки считывания хламидий (ORF). Были идентифицированы несколько белков, обладающих тропизмом к ЛК эукариотов. Исследования показали, что три из этих ЛК-ассоциированных белков могут транслоцироваться в клетки млекопитающих (хозяйна и партнера) и связываться со структурами, богатыми нейтральными жирами. Кроме того, стабильность одного из этих белков зависит от прочности связывания с ЛК, а фармакологическое ингибирование образования ЛК отрицательно влияет на репликацию хламидий. Полученные результаты позволяют предположить, что ЛК служат мишенью для *C. trachomatis*, что повышает их выживаемость и репликацию в инфицированной клетке. Совместное использование функций ЛК клеткой млекопитающих и бактерии представляет новый механизм инверсии (мутации) эукариотической органеллы и дает уникальные возможности для исследования и объяснения функций этих органелл.

32/334 Оценка тест-системы SmartCycler II для выявления вирусов и хламидий в конъюнктивальных образцах (смывах) в режиме реального времени.

Evaluation of the SmartCycler II system for real-time detection of viruses and Chlamydia from ocular specimens.

R.P.Kowalski, P.P.Thompson, P.R.Kinchington, Y.J.Gordon

Arch Ophthalmol., 2006; 124(8):1135-1139

PMID: 16908816

Цель исследования. Сравнить результаты исследования при помощи ПЦР тест-системы SmartCycler II (Cepheid, Sunnyvale, Calif) с результатами стандартных методов—культурального и ПЦР, а также выяснить возможности данной тест-системы для выявления вирусной и хламидийной ДНК в конъюнктивальных образцах.

Методы. Истинно позитивные образцы (позитивные образцы, аттестованные стандартным методом) и истинно негативные образцы (негативные образцы, аттестованные стандартным методом) исследовали на аденовирусы, ВПГ-1, VZV и *C. trachomatis* при помощи ПЦР тест-системы SmartCyclerII. Определяли чувствительность, специфичность, ППЗ и ОПЗ, а также оценивали эффективность исследуемой тест-системы.

Результаты. При исследовании на аденовирусы, ВПГ-1, VZV и *C. trachomatis* тест-система SmartCycler II продемонстрировала: чувствительность—85, 98, 100, 94%; специфичность—98, 100, 100, 100%; ППЗ—98, 100, 100, 100%; ОПЗ—85, 91, 100, 98%; эффективность—92, 95, 100, 99%, соответственно. Чувствительность тест-системы SmartCycler II была идентична таковой при исследовании стандартными методами по данным центральной молекулярной лаборатории.

Выводы. Результаты, полученные при использовании системы SmartCycler II в небольшой лаборатории, сопоставимы с данными центральной молекулярной лаборатории по выявлению вирусов и хламидий. Предложенная ПЦР тест-система имеет большой потенциал для рутинной диагностики глазных инфекций в любой стандартной лаборатории.

33/335 Психосоциальный эффект тестирования на Chlamydia trachomatis в общей практике.

Psychosocial impact of Chlamydia trachomatis testing in general practice.

I.Kangas, B.Andersen, F.Olesen, J.K.Moller, L.Ostergaard

Br J Gen Pract., 2006; 56(529):587-593

PMID: 16882376

Урогенитальные инфекции, вызванные *C. trachomatis*, распространены повсеместно, и в медицинской практике ежегодно применяется множество тестов для их диагностики.

Цель исследования. Количественная оценка масштабов стигматизации, проблем с партнером и боязни бесплодия среди мужчин и женщин, обследовавшихся на хламидиоз. Также исследовался эффект результата тестирования на *C. trachomatis* на планирование использования презервативов в дальнейшем.

Дизайн исследования—сравнительное исследование методом поперечных срезов.

Место исследования—общемедицинские учреждения региона Аархус, Дания.

Методы. Среди мужчин и женщин, обследовавшихся на хламидиоз, проводили опрос относительно ощущения стигматизации, опасения негативной реакции партнера, опасения развития бесплодия в будущем и других психосоциальных побочных эффектов, связанных с инфицированием *C. trachomatis* или его отсутствием.

Результаты. В исследовании приняли участие 277 человек: 61% (82/135) среди инфицированных лиц и 54% (195/365) среди неинфицированных. 32% (9/28) партнеров инфицированных мужчин и 35% (19/54) партнеров инфицированных женщин были расстроены результатами тестирования; 9% (5/54) женщин и 11% (3/28) мужчин разорвали отношения со своими партнерами, 59% (32/54) женщин и 54% (15/28) мужчин выразили обеспокоенность по поводу возможного бесплодия; 91% (19/21) женщин и только 56% (5/9) мужчин сказали, что будут чаще пользоваться презервативами. Все эти показатели были значительно ниже как среди мужчин, так и среди женщин с негативными результатами тестирования на *C. trachomatis*.

Выводы. Тестирование на хламидиоз оказывает влияние на сексуальное поведение, взаимоотношения с партнером, вызывает озабоченность репродуктивным здоровьем, изменяет отношение к контрацепции. Наибольшее влияние тестирование оказывает на лиц с положительными результатами анализа, особенно на женщин. Данные настоящего исследования должны учитываться при разработке скрининговых программ для молодых мужчин и женщин.

34/336 Факторы риска бактериального вагиноза во время беременности: популяционное исследование среди женщин в Дании.

Risk factors for bacterial vaginosis in pregnancy: a population-based study on Danish women.

P.Thorsen, I.Vogel, K.Molsted, B.Jacobsson, M.Arpi, B.R. Moller, B.Jeune

Acta Obstet Gynecol Scand., 2006; 85(8):906-911

PMID: 16862466

Масштабные популяционные исследования факторов риска развития бактериальных вагинозов у беременных женщин Дании ранее не проводились.

Цель исследования. Оценить факторы риска бактериального вагиноза при беременности.

Дизайн исследования. Из отобранной проспективной когорты 3596 беременных женщин в исследовании приняла участие 2927 (81,4%).

Методы. Женщинам предлагали принять участие в исследовании при первом пренатальном посещении врача на сроке беременности 17 недель (интервал 7+3—24+0). Вагинальные мазки для лабораторного исследования забирали при регистрации. Диагностика бактериального вагиноза основывалась на определении диагностических критериев Амсея (диагноз считался подтвержденным при наличии 3 из 4 критериев: pH>4,5, гомогенные выделения, выявление "ключевых" клеток при микроскопии, положительный аминовый тест). Анализировали результаты трех опросов, проведенных во второй и третий триместр беременности—полученные данные коррелировали с диагнозом "бактериальный вагиноз". Вычисляли приближенные и выверенные значения относительных рисков (при изучении репродуктивных, медицинских, поведенческих, сексуальных и социодемографических факторов).

Результаты. При регистрации бактериальный вагиноз выявлен у 13,7% беременных женщин. Значимыми факторами риска для развития бактериального вагиноза оказались: ежедневный половой контакт (выверенный относительный риск 2,09; диапазон 1,43-3,04), одиночество (1,76; 1,21-2,56), ежедневное выкуривание более 10 сигарет до зачатия (1,59; 1,29-1,93), перенесенные ранее урогенитальные инфекции, вызванные *C. trachomatis* или *N. gonorrhoeae* (1,39; 1,07-1,79), употребление более 2 порций алкоголя в неделю (1,33; 1,02-1,74).

Выводы. Риск развития бактериального вагиноза во время беременности повышен у женщин, имеющих ежедневный половой контакт, одиноких, курящих, ранее перенесших урогенитальные инфекции, употребляющих большие дозы алкоголя. Информация об этих факторах риска может быть важна при планировании стратегии профилактики и лечения бактериальных вагинозов во время беременности.

35/337 Основания для дальнейшего изучения терапии неосложненной генитальной инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis*.

The case for further treatment studies of uncomplicated genital *Chlamydia trachomatis* infection.

P. Horner

Sex Transm Infect., 2006; 82(4):340-343

PMID: 16877590

Азитромицин (однократный прием 1 г) и доксициклин (100 мг дважды в день) обладают высокой антимикробной активностью в отношении *C. trachomatis*. В ходе проведенного исследования эффективности данных препаратов была продемонстрирована более чем 95% частота излечения (по микробиологическим показателям) в течение 2—5 недель после начала лечения. Резистентность к этим антимикробным препаратам наблюдается редко.

Недавно среди 289 женщин, воздерживающихся от сексуальных отношений после лечения, в 8% случаев выявлена неудачная терапия инфекции (95% ДИ; 5-11%). При полиинфекции на фоне высокой нагрузки *in vitro* часто наблюдается гетеротипическая резистентность. Впоследствии выделенные изоляты не обладали резистентностью

при низкой нагрузке. Известно, что микробная нагрузка при генитальном хламидиозе *in vivo* варьирует и, вероятно, в большей степени у женщин, нежели у мужчин. В исследованиях неэффективность терапии при лечении трахомы ассоциировалась с высокой хламидийной нагрузкой. Этим, вероятно, может объясняться неэффективность лечения женщин с высокой хламидийной нагрузкой. Учитывая возрастающую роль национальной скрининговой программы на хламидиозы и последствий персистирующих хламидийных инфекций среди женщин, эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

36/338 Чувствительность и специфичность трех новых коммерческих тест-систем для обнаружения *Chlamydia trachomatis*.

Sensitivity and specificity of three new commercially available *Chlamydia trachomatis* tests.

R.P. Verkooyen, M.F. Peeters, J.H. van Rijsoort-Vos, W.I. van der Meijden, J.W. Mouton

Int J STD AIDS. 2002; 13 (2):23-25

PMID: 12537721

Для определения диагностической ценности новых тест-систем для рутинной диагностики хламидийной инфекции использовали несколько коммерческих тест-систем (*C. trachomatis* enzyme immunoassay (EIA), Labsystems (CtL); SeroCT, Savyon (CtS); pELISA, Medac (CtMp)) при обследовании различных групп пациентов. Распространенность противохламидийных IgA в группе доноров крови (n=443) при использовании тест-систем CtL, CtS и CtMp, основанных на пептидных антигенах, составила 5%; распространенность IgG составила 6% (CtL и CtS) и 12% (CtMp), соответственно. Распространенность иммуноглобулинов снижалась с возрастом.

Ни одна из трех тест-систем не продемонстрировала значительного увеличения титров специфических антител в образцах сывороток крови от пациентов с подтвержденной инфекцией, вызванной *C. pneumoniae* (n = 22), что свидетельствует о видовой специфичности всех трех тестов. Среди пациентов с хламидийной инфекцией, подтвержденной ПЦР (n = 324), в 75%, 70% и 68% случаев, соответственно, были обнаружены IgG и IgA в 45%, 38% и 47% случаев, соответственно, согласно результатам исследования при помощи тест-систем CtMp, CtL и CtS.

Таким образом, новые иммуноферментные тесты с использованием синтетических пептидов способны определять видоспецифичные противохламидийные антитела, наличие которых в значительной мере коррелирует с наличием (активной) инфекции.

37/339 Низкая корреляция данных серологии с обнаружением *Chlamydia trachomatis* методами лигазной цепной реакции и антигенного ИФА.

Low correlation of serology with detection of *Chlamydia trachomatis* by ligase chain reaction and antigen EIA.

H.F.Rabenau, E.Kohler, M.Peters, H.W.Doerr, B.Weber

Infection., 2000; 28(2):97-102

PMID: 10782395

Целью настоящего исследования была оценка диагностической надежности новых серологических методов для определения родо-и видоспецифичных IgG, IgM, IgA и секреторных IgA у работниц коммерческого секса. Церви-

кальные мазки и первая порция мочи от 314 работниц коммерческого секса исследовали методом амплификации нуклеиновой кислоты с помощью лигазной цепной реакции (LCx, Abbott). Параллельно исследовали образцы сывороток крови на наличие IgG, IgM и IgA тест-системой (rELISA, Medac) для выявления родоспецифичных антител и тест-системой (SeroCT, Orgenics) для обнаружения видоспецифичных антител. Хламидийная инфекция была выявлена методом ЛЦР в целом у 30 (9,6%) работниц коммерческого секса. При исследовании тест-системой rELISA распространенность IgG, IgM и IgA к *C. trachomatis* составила 88,9%, 19,1% и 62,7%, соответственно. Тест-системой SeroCT IgG и IgA к *C. trachomatis* были обнаружены в 65,0% и 23,9% случаев, соответственно. По сравнению с положительными результатами ЛЦР, полученными при исследовании цервикальных мазков и первых порций мочи, чувствительность rELISA при определении IgG, IgA и IgM составила 93,3, 83,3 и 16,7%, соответственно.

При определении антихламидийных IgG и IgA тест-системой SeroCT чувствительность составила 86,7% и 33,3%, соответственно. Уровень специфичности обеих тест-систем был очень низким по сравнению с ЛЦР. Результаты серологического исследования мало коррелировали с диагнозом активного урогенитального хламидиоза. Согласно полученным результатам, серологическое определение *C. trachomatis* с большой вероятностью (не менее 95%) может исключить наличие активной урогенитальной хламидийной инфекции. Однако более надежными для обнаружения *C. trachomatis* являются методы амплификации нуклеиновых кислот.

38/340 Трубно́й фактор патологии, вызванной *Chlamydia trachomatis*: значение серологии.

Tubal factor pathology caused by *Chlamydia trachomatis*: the role of serology.

J.W.Mouton, M.F.Peeters, J.H.van Rijssort-Vos, R.P.Verkooyen

Int J STD AIDS. 2002; 13 (2):26-29

PMID: 12537722

Одной из причин бесплодия у женщин является трубная патология, развившаяся в результате воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), вызванных *C. trachomatis*. Диагностике хламидийной инфекции и выявлению больных препятствует отсутствие быстрых/простых, чувствительных и специфичных методов. Внедрение специфичных ИФА тест-систем, основанных на синтетических пептидах, может значительно увеличить чувствительность и специфичность при определении трубного фактора бесплодия, обусловленного хламидийной инфекцией. Для определения диагностической ценности таких тест-систем для диагностики хламидийных инфекций в двух группах пациентов сравнивали результаты исследований при помощи нескольких коммерческих тест-систем: *C. trachomatis* enzyme immunoassay (EIA), Labsystems (CtL); SeroCT, Savyon (CtS); pELISA, Medac (CtMp); а также при помощи референс-теста rELISA, Medac (CtMr). В первую группу испытуемых вошли 134 пациентки с проблемами бесплодия. Трубно́й патология была выявлена у 85 из них (63%). Было установлено, что противохламидийные IgG чаще обнаруживаются тестами CtL,

CtS и CtMp, 41% против 10%, 57% против 18% и 55% против 25%, соответственно, по сравнению с теми пациентками, бесплодие которых вызвано другими причинами. В отношении противохламидийных IgA отмечена аналогичная тенденция. Специфичность IgA и IgG в данной группе варьировала от 92 до 98% и от 76 до 90%, соответственно. Во вторую группу вошли 107 произвольно отобранных пациенток с проблемами фертильности или предполагаемым ВЗОМТ. В этой группе специфичность тестов, основанных на пептидах, составила около 80% и 90% для IgA и 75% и 85% для IgG, соответственно. Отрицательное прогностическое значение (ОПЗ) превышало 90%, в то время как позитивное прогностическое значение (ППЗ) варьировало от 30 до 47% для противохламидийных IgA и составило около 30% для IgG. Определение противохламидийных IgG не имеет дополнительной ценности к результатам, полученным при определении только специфичных IgA.

Таким образом, новые ИФА тест-системы, основанные на применении синтетических пептидов, способны определять видоспецифичные антитела, которые коррелируют с (активной) инфекцией. В частности, определение специфичных IgA может быть полезным для серодиагностики трубного фактора бесплодия, обусловленного хламидийной инфекцией, и упростит ведение пациентов с бесплодием.

Сифилис

39/341 Оценка относительной чувствительности теста VDRL и TP-PA при исследовании сывороток крови от пациентов с установленным диагнозом первичного сифилиса.

An evaluation of the relative sensitivities of the Venereal Disease Research Laboratory test and the Treponema pallidum Particle Agglutination test among patients diagnosed with primary syphilis.

L. Creegan, H.M. Bauer, M.C. Samuel, J. Klausner,

S. Liska, G. Bolan

Sex Transm Dis, 2007, July, 13

PMID: 17667161

Поскольку диагностика первичного сифилиса ограничена, необходимо повышать чувствительность серологических методов.

Цель исследования. Установить наиболее приемлемый высокочувствительный алгоритм диагностики первичного сифилиса с использованием общедоступных серологических тестов: VDRL и TP-PA.

Методы. Сравнивали показатели чувствительности двух алгоритмов тестирования с использованием коллекции образцов сывороток крови от больных первичным сифилисом, у которых диагноз был подтвержден с помощью темнопольной микроскопии.

Результаты. Чувствительность при алгоритме диагностики с использованием VDRL теста и подтверждением результатов в TP-PA составила 71% (95% ДИ, 61-79%). При замене теста VDRL на RPR были получены аналогичные показатели чувствительности—71% (95% ДИ, 56-83%). При использовании TP-PA в качестве диагностикума первой линии чувствительность составила 86% (95% ДИ, 78-92%). Установлено, что при применении первого алгоритма диагностики показатели чувствительности при исследовании образцов сывороток крови от ВИЧ-позитивных пациентов значительно ниже, чем при исследовании образцов сывороток крови от ВИЧ-негативных пациентов (55% против 77%, $p=0,05$).

Выводы. Исследование показало, что чувствительность теста TP-PA как диагностикума первой линии для диагностики первичного сифилиса выше, чем заявлено в современных алгоритмах диагностики.

40/342 Диагностика и биологический мониторинг 6 случаев нейросифилиса: значимость исследований СМЖ.

Diagnosis and biological monitoring of 6 neurosyphilis cases: value of cerebrospinal fluid analysis.

C. Caudie, F. Garel, J. Bancel, C. Lombard,

N. Vandenberghe

Ann Biol Clin (Paris), 2003, 61(5): 563—569

PMID: 14671754

Целью исследования было оценить диагностическую значимость различных методов исследования СМЖ и сыворотки крови для диагностики и ведения активного нейросифилиса. Был проведен ретроспективный анализ

6 случаев нейросифилиса в неврологической клинике в Лионе (Франция) в период с 1987 по 2002 год. Все пациенты—мужчины в возрасте от 29 до 72 лет. Отмечены 2 формы нейросифилиса: ранний нейросифилис (менингеальная и менингovasкулярная формы) и поздний (прогрессирующий генерализованный паралич и tabes dorsalis). Во всех случаях диагностирован третичный сифилис, все пациенты были ВИЧ-негативными. В СМЖ определяли число эритроцитов и лейкоцитов, уровень общего белка, сахара, проводили цитологическое исследование; в СМЖ и сыворотке крови определяли альбумин, общие IgG, IgM и IgA с целью расчета альбуминового индекса и индекса IgG, IgM и IgA. Серологическое исследование СМЖ и сыворотки крови проводили с помощью тестов VDRL и РПГА. Для повышения надежности трепонемных тестов рассчитывали отношение уровней альбумина в сыворотке крови и СМЖ, что позволило оценить интратекальный синтез трепонемных антител, особенно при применении РПГА (РПГА индекс). Изменения в ликворе при нейросифилисе включали повышение количества клеток (цитоз) с лимфоцитарно-плазмоцитарной клеточной реакцией, увеличение содержания белка, резко позитивный IgG индекс, множественные олигоклональные полосы IgG, получены положительные результаты серологических исследований сыворотки крови и ликвора. Результаты серологических тестов бывает сложно интерпретировать. Большую роль для диагностики и выбора тактики лечения всех форм нейросифилиса играют исследования СМЖ. Интерпретация результатов исследования СМЖ улучшилась с усовершенствованием клинической диагностики, особенно при менингеальных и васкулярных формах нейросифилиса, но при парезах и сухотке иммунный ответ слабее или вообще отсутствует. Плеоцитоз и увеличение содержания белка являются индикаторами воспаления в ЦНС и используются в качестве маркеров при диагностике, лечении и повторном лечении сифилиса.

41/343 Клинические проявления и лечение окулярного сифилиса во время эпидемии во Франции.

Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France.

C.E. Parc, S. Chahed, S.V. Patel, D. Salmon-Ceron

Sex Transm Dis, 2007, 34(8): 553-556

PMID: 17667532

Цель исследования. Проанализировать случаи окулярного сифилиса, проявляющегося клиникой увеита (третичный сифилис) во время эпидемического подъема заболеваемости сифилисом во Франции в период с января 2001 по январь 2004 года. Исследование носило ретроспективный характер и представляло анализ базы данных пациентов.

Результаты. У 10 пациентов с симптомами увеита были серологическими исследованиями подтверждены активные формы сифилитической инфекции. У некоторых

пациентов отмечались сыпь или головная боль. У 8 из 10 пациентов были положительными тесты на антитела к ВИЧ, у 7 пациентов отмечен уровень CD4+ более 200 кл/мм³. После лечения у всех пациентов отмечено исчезновение признаков воспаления глаз и восстановление остроты зрения.

Выводы. Диагностику окулярного сифилиса необходимо проводить в каждом случае потери зрения, сопровождающейся сыпью или головной болью, независимо от числа CD4+. Окулярный сифилис у ВИЧ-инфицированных пациентов следует лечить как нейросифилис, в то время как у неинфицированных ВИЧ пациентов—как вторичный сифилис.

42/344 Биологические ложнопозитивные результаты при исследовании 300 000 образцов сывороток крови с помощью теста VDRL.

Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300 000 sera.

A. Geusau, H. Kittler, U. Hein, E. Dengl-Erlach, G. Stingl, E. Tschachler

Int J STD AIDS, 2005, 16(11): 722—726

PMID: 16303064

Данное исследование является ретроспективным, посвящено скринингу на сифилис и осуществлено в клинике по ИППП г. Вена. Подчеркивается необходимость применения специфического трепонемного теста при проведении скрининга на сифилис. Тест VDRL при использовании его в качестве скринингового при определенных обстоятельствах может давать положительный результат у пациентов, не инфицированных *Treponema pallidum*, что трактуется как биологический ложноположительный результат (БЛПР) VDRL теста. Цель настоящего исследования—оценка частоты встречаемости БЛПР при исследовании большого объема образцов сывороток. С помощью тестов VDRL и РПГА анализировали результаты параллельного исследования образцов сывороток крови (всего 514 940 образцов) от пациентов клиники г. Вена за период с января 1988 по ноябрь 1999 года. Из исследования исключали образцы сывороток крови пациентов с отсутствующими данными о поле и стадии заболевания, а также дубликаты образцов. В итоге объем исследования составил 300 000 образцов сывороток крови. Частота встречаемости сифилитической инфекции, определенная по наличию положительного результата в РПГА, составила 1,77% (n=5320), причем среди мужчин данный показатель был значительно выше, чем среди женщин (2,03% против 1,58% при p<0,001). Среди сывороток крови пациентов с положительными результатами в РПГА 3257 (61,2%) были отрицательными в тесте VDRL. Что же касается реактивности VDRL теста, 2799 пациентов (0,92%) были позитивны, из них у 736 (26%) наблюдались БЛПР. Частота БЛПР при обследовании всего контингента составила 0,24% и была значительно выше у женщин по сравнению с мужчинами (0,27% против 0,20% при p<0,001), а также у лиц старше 60 лет по сравнению с пациентами, не достигшими этого возраста (0,34% против 0,25% при p<0,001). Данное соотношение могло быть еще выше, поскольку результаты VDRL теста 1:0 и 1:2 (слабопозитивные или сомнительные) без положительного результата РПГА не учитывались. В группе ВИЧ-позитивных пациентов (1415 человек) частота

БЛПР в 10 раз превышает аналогичный показатель среди неинфицированных ВИЧ (2,1% против 0,24%; различия статистически достоверны). В условиях низкой распространенности сифилиса среди населения значительную долю результатов VDRL теста составляют БЛПР. На основании вышеизложенного высказываются сомнения о целесообразности использования данного метода в качестве скринингового; необходимо проведение дополнительных исследований.

43/345 Сифилис и беременность. Распространенность, пренатальный контроль и частота БЛПР.

Syphilis and pregnancy. Prenatal control, seroprevalence and false biological positives.

G. Griemberg, M.R. Ravelli, P.C. Etcheves, G. Orfus, M.C. Pizzimenti

Medicina (B Aires), 2000, 60(3): 343—347

PMID: 11050813

Сифилис может передаваться вертикально, особенно если у беременной женщины имеет место ранняя форма инфекции, при которой содержание возбудителя в крови высокое. Однако заражение может произойти и при низкой концентрации возбудителя в крови пациенток с поздними, латентными формами, когда результаты нетрепонемных серологических тестов могут спонтанно становиться отрицательными при сохраняющейся позитивности специфических трепонемных методов. Пренатальный рутинный скрининг на сифилис осуществляется с помощью нетрепонемных тестов, таких как VDRL или RPR. В случае положительного результата проводится подтверждение с помощью трепонемных методов, таких как РИФ_{асс.} и/или РПГА. Распространенность сифилиса следует оценивать, основываясь на результатах трепонемных тестов. С целью определения распространенности сифилитической инфекции и проведения валидации данной стратегии диагностики было проведено исследование, в котором приняли участие 1056 беременных женщин, прошедших первичный скрининг при помощи как трепонемных, так и нетрепонемных тестов. По результатам серологического тестирования пациенток разделили на 4 группы. В 1 группу вошли 17 человек (1,61%) с положительными результатами обоих методов, в то время как у пациенток 2 группы (22 человека, 2,08%) отмечены положительные результаты только трепонемных тестов. Следовательно, участницы обеих групп были серопозитивны в отношении сифилиса. Группа 3 (7 человек, 0,66%) была сформирована из пациенток с БЛПР, у которых зарегистрированы позитивные результаты только нетрепонемных тестов. У пяти из них обнаружены антифосфолипидные антитела. В 4 группе (1010 человек, 95,65%) серологических маркеров сифилиса не обнаружено. На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы: 1) частота встречаемости сифилитической инфекции среди беременных женщин составила 3,69%; 2) поскольку 2,08% беременных с положительными серологическими результатами на сифилис не выявляются при рутинном скрининге, при пренатальном обследовании целесообразно одновременное использование нетрепонемных и трепонемных методов диагностики; 3) при применении данной стратегии скрининга возможна идентификация БЛПР.

44/346 Характеристика применения метода Вестерн-блот для выявления IgG на различных клинических стадиях сифилитической инфекции.

Characterization of the Western blotting IgG reactivity patterns in the clinical phases of acquired syphilis. E.A. de Lemos, Z.R. Belem, A. Santos, A.W. Ferreira *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 58(2): 177—183 PMID: 17350208

Авторы исследования стандартизировали метод Вестерн-блот для детекции IgG к *Treponema pallidum* и изучили антителный профиль на различных клинических стадиях сифилиса. При определении IgG к *T. pallidum* Вестерн-блот продемонстрировал чувствительность 100% и специфичность 99,5%. Клинические стадии заболевания ассоциировались с реактивностью участков, соответствующих антигенам TrN15 и TrN47. В качестве вспомогательного использовали тест VDRL. Наиболее выраженный синтез антител к антигену TrN47 отмечен при первичном сифилисе по сравнению с синтезом антител на других стадиях заболевания. На стадии вторичных проявлений, а также иногда и при раннем латентном сифилисе выраженный синтез антител определяли ко многим трепонемным белкам. При позднем латентном сифилисе оставались позитивными результаты выявления антител к антигенам TrN15 и TrN47, в то время как антитела к другим антигенам в дальнейшем не обнаруживались. При третичном сифилисе выявлена реактивность образца только в области TrN15, в то время как в области TrN47 реактивность была низкой. Результаты исследования позволили сделать вывод, что метод Вестерн-блот для выявления специфических противотрепонемных антител может быть использован в качестве подтверждающего серологического теста, а также для характеристики различных клинических стадий сифилитической инфекции.

45/347 Увеит как единственное проявление сифилиса.

Ocular uveitis as the initial presentation of syphilis. M.C. Hong, S.J. Sheu, T.T. Wu, C.T. Chuang *J Chin Med Assoc*, 2007, 70(7): 274-280 PMID: 17631463

Цель исследования. Выявить характерные признаки сифилитического поражения глаз у пациентов с увеитом, диагностированным при первичном офтальмологическом обследовании. Проводили ретроспективный анализ историй болезни пациентов офтальмологической клиники, получавших лечение по поводу увеита в период с 1992 по 2004 годы. В исследование были включены только пациенты с положительными результатами серологических анализов на сифилис, активным увеитом и прошедшие полное обследование.

Результаты. Выявлено 8 пациентов с сифилитическим поражением глаз (в общей сложности 14 глаз), диагностированным при первичном офтальмологическом обследовании. Спектр глазной патологии включал: панувеит (11 глаз, 78,6%), передний увеит (2 глаза, 14,3%), задний увеит (1 глаз, 7,1%). Таким образом, у двоих пациентов наблюдалось монолатеральное поражение глаз, у остальных шести пациентов в патологический процесс были вовлечены оба глаза. У одного пациента с двусторонним панувеитом диагностированы также двусторонняя экссу-

ративная отслойка сетчатки и хроническая закрытоугольная глаукома. Все пациенты были ВИЧ-негативны. В двух случаях при исследовании образцов внутриглазной жидкости методом темнопольной микроскопии обнаружена *Treponema pallidum*, результаты были подтверждены иммунофлюоресцентным тестом. В 7 случаях лечение проводили пенициллином внутривенно и в одном случае— тетрациклином перорально, поскольку у пациента отмечена непереносимость пенициллина. В результате проведенного лечения у всех пациентов уменьшились проявления увеита и улучшилась зрительная функция.

Вывод. Первоначальным проявлением сифилиса может быть увеит при отсутствии других признаков клинической манифестации этой инфекции. Врачи-офтальмологи должны проявлять настороженность в отношении сифилиса, уделять особое внимание диагностике и лечению раннего окулярного сифилиса. Если диагноз поставлен рано и своевременно начато лечение, то его результат обычно положительный, даже при наличии аллергии на пенициллин. Знания о разнообразии клинических проявлений окулярного сифилиса необходимы для выявления этого заболевания на ранней стадии.

46/348 Чувствительность диагностических тестов для диагностики различных форм раннего сифилиса.

The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. K. Manavi, H. Young, A. McMillan *Int J STD AIDS*, 2006, 17(11): 768-771 PMID: 17062183

В связи со вспышкой сифилиса в Великобритании в настоящей статье подчеркивается необходимость создания широкомасштабных скрининговых программ, направленных на раннюю диагностику этой инфекции. Несмотря на то, что в настоящее время проводятся исследования по оценке программ с использованием новых скрининговых тестов на основе исследования слюны и/или быстрых иммунохроматографических методов, традиционные серологические методы остаются основными методами диагностики сифилиса.

Современные руководства по серологическому обследованию на сифилис содержат рекомендации по использованию в качестве скрининговых методов либо ИФА на основе трепонемных антигенов, либо комбинацию тестов VDRL и РПГА. В последней версии руководства рекомендовано при проведении скрининга использование ИФА на основе рекомбинантных антигенов *T. pallidum* или агглютинационного теста на желатиновых частицах (TP-PA). При подозрении на первичный сифилис данные методы необходимо дополнять выявлением специфических IgM с помощью ИФА.

В настоящей статье описаны демографические особенности сифилитической инфекции, чувствительность ИФА при использовании его в качестве скринингового теста при диагностике первичного сифилиса, а также значимость применения других методов диагностики, включая TP-PA и определение специфических IgM, при наличии клинических показаний.

Дизайн исследования

Проспективное обсервационное исследование выполняли в клинике урогенитальной патологии г. Эдинбурга с

1 января 2004 г. по 1 апреля 2005 г. Скрининговое обследование всех пациентов на сифилис проводили с использованием тест-системы Murex ICE EIA (Abbott Murex, Dartfold, UK), сконструированной на трех рекомбинантных антигенах T.pallidum (TpN15, TpN17, TpN47), выявляющей специфические IgG и IgM.

Положительные результаты скринингового теста подтверждали с помощью теста VDRL (Abbott Murex, Dartfold, UK), теста TP-PA (Fujirebio), линейного иммуноблота INNO-LIA (Inno-genetics N.V., Ghent, Belgium) и ИФА на наличие IgM (Microgen Products Ltd, Surrey, UK). Всех пациентов с установленным диагнозом сифилиса обследовали на ВИЧ-инфекцию. Пациентам с отрицательными результатами серологических тестов и предполагаемым контактом в анамнезе предлагали пройти повторное обследование через три месяца.

Диагноз первичного сифилиса выставляли при наличии у пациента первичного аффекта ("твердого шанкра") в аногенитальной или в орофарингеальной зоне, а также на основании положительных результатов серологических тестов. Соответственно, при наличии симптомов, характерных для вторичной стадии, и положительных серологических результатах диагностировался вторичный сифилис. В случаях отсутствия клинических проявлений при наличии положительной серологии, но при отсутствии данных о результатах серологии за предшествующие два года сифилис считался ранним латентным. В случаях отсутствия клинических проявлений при наличии положительной серологии, но при отсутствии данных о результатах серологии за предшествующие два года сифилис считался неопределенной длительности.

Результаты и обсуждение

В общей сложности, сифилис был диагностирован у 105 пациентов. Среди них 84 пациента (80%) были гомосексуалисты, 3 (3%) — мужчины бисексуальной ориентации, 5 (5%) — женщины и 9 (8%) — мужчины-гетеросексуалы. Сведения о сексуальной ориентации 4 пациентов (мужчин) отсутствовали. Британцев было 88 человек (82%). Первичный сифилис выявлен у 50 пациентов, вторичный — у 26, ранний латентный — у 8 человек; у 21 пациента клиническая стадия заболевания не установлена.

ВИЧ-статус был установлен у 73 (70%) пациентов; из них 20 пациентов были инфицированы ВИЧ до заболевания сифилисом, у 4 пациентов ВИЧ-инфекция была диагностирована одновременно с сифилитической инфекцией. Серологический ВИЧ-статус 32 (30%) пациентов был неизвестен.

Пациенты с диагностированным сифилисом назвали в общей сложности 459 половых партнеров; из них у 92 (20%) человек также был выявлен сифилис; все они были пролечены в той же клинике.

У всех пациентов с первичным аффектом в течение недели был подтвержден диагноз сифилиса. Твердый шанкр с генитальной локализацией выявлен в 33 случаях (66%), с локализацией в перианальной области — в 14 случаях (28%) и в 3 случаях (6%) — с локализацией на слизистой полости рта. Исследование с использованием темнопольной микроскопии (ТМП) проводилось у 16 пациентов; в 7 случаях (44%) результат был положительным. У всех пациентов с положительными результатами ТМП также положительными были результаты TP-PA и иммуноблота, в то время как при помощи ИФА IgM были обнаружены только в 5 случаях (71%).

Объединенные данные о чувствительности тестов на различных стадиях сифилитической инфекции приведены в таблице.

Наибольшую чувствительность при первичном сифилисе продемонстрировал тест TP-PA (96%) по сравнению с ИФА (84%, $p=0,046$) и тестом VDRL (70%, $p<0,0005$). Значимых различий в чувствительности тестов TP-PA, ИФА-М и иммуноблота не выявлено.

Таблица

Чувствительность различных тестов при диагностике ранних форм сифилиса

Стадия	Количество выявленных положительных результатов, абс. (%)				
	ИФА-G,M	VDRL	TP-PA	ИФА-М	Иммуноблот
Первичный сифилис (n=50)	42 (84)	35 (70)	48 (96)	44 (88)	47 (94)
Вторичный сифилис (n=26)	26 (26)	25 (96)	26 (100)	25 (96)	26 (100)
Ранний латентный сифилис (n=8)	6 (75)	7 (87)	8 (100)	7 (87)	8 (100)
Сифилис с неустановленным сроком заражения (n=21)	21 (100)	11 (52)	21 (100)	11 (52)	21 (100)
ВСЕГО (n=105)	94 (89)	78 (74)	103 (98)	87 (83)	102 (97)

В данной работе подчеркивается важность тесного взаимодействия клиницистов и специалистов лаборатории для более эффективной диагностики раннего сифилиса, особенно первичной стадии. В настоящем исследовании дана оценка результатов иммуноферментного анализа, рекомендованного для рутинного скрининга; при его использовании было пропущено 16% (8 из 50) случаев первичного сифилиса. Семь из восьми пропущенных случаев сифилиса были идентифицированы при помощи тест-системы для обнаружения IgM, шесть — при помощи метода TP-PA (все 8 случаев были выявлены при помощи комбинации этих двух методов), пять случаев сифилиса диагностированы при помощи иммуноблота, два — с помощью VDRL-теста. В одном случае при негативных результатах IgM другие серологические тесты были позитивными. Хотя между продукцией специфических IgM и IgG существует окно в 1-2 недели, IgM были обнаружены всего у двух пациентов при отрицательных результатах других тестов. Все эти тесты, за исключением иммуноблота, позволяют одновременно выявлять и IgM, и IgG.

Однако диагностически значимые уровни IgM и IgG различаются в зависимости от типа и формата теста. Выявлена корреляция между клиническими и лабораторными данными при диагностике первичного сифилиса в зависимости от средней продолжительности периода наличия твердого шанкра. Для тестов с большей чувствительностью (TP-PA, ИФА-IgM, иммуноблот) такой период был короче и составил в среднем 14 дней, в то время как для скрининговой иммуноферментной тест-системы — 17,5 дней, а для теста VDRL — 21 день. Результаты данного исследования подтвердили существующие данные о том,

что к моменту развития клинических симптомов у большинства пациентов уже определяются антитела обоих классов.

Метод TP-PA (при использовании его в качестве монотеста) продемонстрировал наиболее высокую чувствительность при диагностике не только первичного сифилиса, но и других стадий инфекции, подтвердив тем самым целесообразность его изолированного применения для скрининга (без других методов). РПГА, где, в отличие от метода TP-PA, в качестве носителя трепонемных антигенов используют эритроциты, имеет меньшую чувствительность при первичном сифилисе, что не позволяет использовать его для скрининга в качестве монотеста. Преимущество метода TP-PA перед РПГА может быть обусловлено тем, что за счет более высокой, чем у эритроцитов, адгезивной способности желатиновых частиц, связывание IgM с антигенами в TP-PA происходит лучше.

Несмотря на то, что определение противотрепонемных IgM является эффективным дополнительным методом диагностики в случае подозрения на первичный сифилис, использование его для скрининга нецелесообразно. В 6 случаях при диагностике первичной инфекции IgM не были выявлены, хотя TP-PA-тест и иммуноблот дали положительный результат во всех этих случаях, скрининговый ИФА—в 5 случаях и тест VDRL—в 3 случаях. Значимой разницы в чувствительности скринингового теста и теста для обнаружения IgM при первичной и других стадиях сифилиса выявлено не было, однако в случае неизвестной длительности заболевания чувствительность скринингового теста была значительно выше.

Хотя иммуноблот продемонстрировал высокие показатели на всех стадиях инфекции, его применение оправдано при относительно небольшом количестве образцов. Тест TP-PA является подходящим для скринингового исследования, однако из-за отсутствия автоматизации метода при проведении большого числа исследований трудозатраты увеличиваются. Поэтому для больших лабораторий оптимальным методом остается ИФА, который возможно автоматизировать; кроме того, существует возможность генерации отчетов в электронной форме.

Существующие несерологические методы, позволяющие повышать чувствительность и ускорять диагностику первичного сифилиса, не получили широкого распространения.

ТПМ является ценным методом диагностики при наличии местных симптомов, однако метод технически сложен, зависит от клинического опыта персонала и от локализации сифилидов. В настоящем исследовании ТПМ была применена в 14 случаях (во всех случаях—одним опытным специалистом); результаты оказались позитивными лишь в 44%. В другом недавнем исследовании чувствительность ТПМ при первичном сифилисе составила 88%.

Метод ПЦР имеет преимущество, поскольку может использоваться для исследования образцов биоматериала из очагов поражений слизистой оболочки ротовой полости. Однако недостатком этого метода является то, что он не стандартизирован, недостаточно широко распространен, и до момента получения результатов лабораторных исследований клиницистами обычно проходит несколько дней. Согласно результатам исследования, проведенного в Великобритании, чувствительность ПЦР при первичном сифилисе составила 94,7% (обследовано 19 пациентов), что сравнимо с результатами метода TP-PA, полученными в настоящем исследовании.

Исследование показало, что основную часть больных (80%) составили гомосексуалисты, причем около 30% — пациенты с неизвестным ВИЧ-статусом. Эти данные согласуются с результатами других подобных исследований. Уровень распространенности ВИЧ-инфекции оказался ниже по сравнению с исследованиями, проведенными в других странах, что можно объяснить тем, что в Великобритании часто встречается заражение сифилисом при оральном сексе (от 18 до 46%).

Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод, что для повышения эффективности серологической диагностики первичного сифилиса следует определять специфические IgM с помощью ИФА, а также применять метод TP-PA при клиническом подозрении на первичный сифилис. Это особенно важно, когда для скрининга применяется только один диагностикум (аналогичный Murex ICE), обладающий меньшей чувствительностью по сравнению с TP-PA при диагностике первичного сифилиса. Пациентов с негативными результатами, относящихся к группе риска, необходимо обследовать повторно с интервалом в 2—3 недели.

47/349 Отсутствие факторов риска возникновения ложноположительных результатов у доноров крови с положительным результатом на сифилис в трепонемном автоматизированном тесте.

Absence of risk factors for false-positive test results in blood donors with a reactive test result in an automated treponemal test (PK-TP) for syphilis.

S.I. Orton, R.Y. Dodd, A.E. Williams
Transfusion, 2001, 41(6): 744-750
PMID: 11399813

Известно, что скрининговые и подтверждающие тесты на сифилис могут давать ложнопозитивные результаты (ЛПР) при обследовании контингентов низкого риска, к которым относятся доноры крови. В предшествующих исследованиях были установлены факторы, способствующие возникновению ЛПР. Так называемые "хронические" ЛПР могут быть связаны с различными состояниями организма, такими как диабет, ревматоидный артрит, волчанка, беременность, при проведении афереза. "Острые" или транзиторные ЛПР серологических тестов на сифилис могут быть связаны с выраженными реакциями иммунной системы в ответ на острую бактериальную или вирусную инфекцию, а также при введении некоторых вакцин. В этих случаях ЛПР могут наблюдаться при применении и трепонемных, и нетрепонемных тестов.

Еще в 1965 году было установлено, что 50% положительных результатов, полученных при обследовании контингентов с низким риском ИППП с помощью нетрепонемных тестов, являются ЛПР. Выявлено, что при обследовании населения в целом доля ЛПР для теста RPR составляет 0,75%, для РПГА—0,96% и для РИФ_{abc}—1,3%. В пилотном исследовании, проведенном Американским Красным крестом и посвященном выявлению сифилиса у доноров, установлено, что число инфицированных доноров крайне мало. Это подтверждает существующую теорию о том, что все положительные результаты на сифилис у доноров теоретически являются ЛПР либо свидетельствуют об инфекции, перенесенной и протекшей в прошлом.

Цель исследования. Определить значимость факторов, приводящих к ЛПР, для тестирования доноров на сифилис в настоящее время, а также оценить долю доноров с сифилитической инфекцией в анамнезе.

Дизайн исследования. В исследовании, проведенном методом "случай-контроль", приняли участие доноры с положительными и отрицательными результатами автоматизированного трепонемного теста (PK-TP, Olympus Corp.), применяющегося для скрининга. Оценивали факторы, приводящие к возникновению ЛПР, а также при помощи анонимного почтового опроса выяснялось наличие сифилиса в анамнезе. Случаи сифилиса анализировали при помощи РИФ_{абс.} (FTA-ABS, Zeus Scientific). Все образцы, положительные в иммунофлуоресцентном тесте, в дальнейшем тестировались с помощью нетрепонемного RPR теста с целью исключения текущей или недавней инфекции. Частота инфицирования в исследуемой популяции была неизвестной, поэтому при оценке результатов была использована традиционная ориентировочная величина 5%.

Результаты исследования

Значение скорректированного отношения шансов (ОШ) при 95% ДИ для факторов, способствующих возникновению ЛПР, составило 1,3 (0,8-2,1) для образцов, позитивных в иммунофлуоресцентном тесте, и 0,8 (0,3-1,9)—для образцов, негативных в иммунофлуоресцентном тесте. Среди обследованных доноров сифилис в анамнезе зарегистрирован у 78 (51%) из 153 доноров, позитивных в РИФ_{абс.} и у 3 (0,4%) из 716 доноров, негативных в скрининговом тесте; у 142 доноров, негативных РИФ_{абс.}, сифилис в анамнезе отсутствовал.

При построении модели зависимости между позитивным серологическим статусом по РИФ_{абс.} и факторами риска удалось выявить следующие факторы: донорский статус, обучение в учебных заведениях, не имеющих лицензии и аккредитации, низкий образовательный статус (не выше средней школы), принадлежность к афроамериканской расе, возраст старше 20 лет, сифилис в анамнезе. При построении модели зависимости между негативным серологическим статусом по РИФ_{абс.} и факторами риска обнаружен единственный предиктор—обучение в некоторых вузах, не имеющих лицензии и аккредитации. Таким образом, в данной выборке наличие ЛПР не являлось фактором риска инфицирования (наличия положительного серологического результата в скрининговом тесте на сифилис). Возможная перекрестная реактивность, вызванная непатогенными спирохетами, входящими в состав нормальной флоры ротовой полости, не была статистически значимым фактором в обеих группах доноров (и РИФ-позитивных, и РИФ-негативных). Все РИФ-позитивные перенесли инфекцию и были пролечены более чем за 6 месяцев до донации. Большинство из них были афроамериканцами и имели низкий образовательный статус.

Выводы. Результаты проведенного исследования не выявили значимых различий у РК-TP-позитивных и РК-TP-негативных доноров в развитии ЛПР в зависимости от определенных факторов. В то время как другие исследования, проведенные среди специфических контингентов, продемонстрировали повышенный уровень ЛПР на сифилис в связи с определенными состояниями/факторами

(такими как волчанка, ревматоидный артрит, диабет). ЛПР, полученные в группе здоровых доноров, не могут быть объяснены этими же факторами. Более того, у 51% доноров с подтвержденным положительным результатом РИ-Фабс. в анамнезе—пролеченный сифилис. Это также важно, поскольку не выявлено ни одного донора с наличием сифилиса в анамнезе, у которых был бы положительный результат скринингового теста при отрицательном результате РИФ. РИФ_{абс.} не имеет диагностической ценности при дифференциации противотрепонемных антител после инфекции от ЛПР.

В данном исследовании проведена оценка демографических характеристик и различных состояний у доноров с ЛПР, связанных с маркерами других инфекционных заболеваний. Авторы сделали вывод, что, по-видимому, ЛПР при использовании разных тестов связаны с различными демографическими характеристиками, причины чего неизвестны.

Регистрация всех доноров с положительными серологическими результатами на сифилис является обязательной в США. В некоторых случаях регистрация донора как позитивного на сифилис в случае отсутствия явных клинических проявлений заболевания приводит к возникновению сложных ситуаций с негативным эффектом с медицинской точки зрения. В данном исследовании 15 (10%) доноров с подтвержденными результатами РИФ_{абс.} известили координатора проекта о том, что, по свидетельству учреждений здравоохранения или службы, первичной медицинской помощи, они не болели сифилисом ни в момент исследования, ни когда-либо ранее. Многие из них были рассержены, и лишь двоим удалось убедить принять участие в проекте. Также следует отметить, что извещение донора о том, что его серореактивность, возможно, связана с различными состояниями организма, приводящими к ЛПР на сифилис, может также привести к стрессовой ситуации, поскольку данный факт может быть расценен как признак какого-либо серьезного заболевания. Поэтому правильность/уместность такого подхода является дискуссионной при отсутствии научно доказанных фактов в поддержку.

Возможно, полезной является практика предоставления донорам (до сдачи крови) информации о вероятности положительного результата при наличии сифилиса или позитивного результата на сифилис в анамнезе.

Безопасность крови и гемотрансфузий является предельно важной. Однако пока существует неопределенность в вопросе клинической значимости положительных серологических результатов на сифилис, донорам следует предоставлять дополнительную информацию относительно результатов этого тестирования. Доноры должны быть заранее информированы о значении тестирования на сифилис и возможных результатах, что позволит им самостоятельно (добровольно) принимать решение об отказе от кроводачи. Также информация, касающаяся здоровых доноров с ЛПР на сифилис, должна доводиться до врачей для корректного трактования своим пациентам ЛПР и связи их с различными заболеваниями. Данные меры позволят повысить уровень информированности доноров и приобрести дополнительные знания и навыки в этой области.



Авторы: Чепурченко Н.В.,
Обрядина А.П.,
Уланова Т.И.,
Бурков А.Н.

План семинаров и конференций с участием ООО "НПО "Диагностические системы" на январь—март 2008 г.

№	Время проведения	Место проведения	Название мероприятия
1	21—25 января	Саратов	Сертификационный курс. Семинар "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
3	13 февраля	Волгоград	Семинар "Диагностика вирусных гепатитов. Возможности современных методов иммуноферментной диагностики ВИЧ-инфекции. Современные методы лабораторной диагностики сифилиса".
4	18—22 февраля	Пермь	Семинар "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
5	27 февраля	Брянск	Семинар "Диагностика вирусных гепатитов. Возможности современных методов иммуноферментной диагностики ВИЧ-инфекции. Вакуумные системы забора крови "BD Vacutainer"
6	21 (или 28) февраля	Калининград	Семинар "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
7	3—14 марта	Ярославль	Семинар "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
8	10 марта	Екатеринбург Курган	Семинар "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
9	12 марта	Курск	Семинар "Клиническое значение и трудности диагностики латентной HBV-инфекции. Новая иммуноферментная тест-система для выявления HBsAg с повышенной чувствительностью "ДС-ИФА- HBsAg -0,01"
10	17—21 марта	Мурманск	Семинар "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
11	18—21 марта	Чита	Конференция. "Возможности современных методов иммуноферментной диагностики ВИЧ-инфекции. Диагностика вирусных гепатитов. Новые возможности иммуноферментных методов в диагностике ToRCH-инфекций".
12	19—20 марта	Москва	Конференция в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
13	21 марта	Казань	Сертификационный курс. Семинар "Неонатальный скрининг и определение онкомаркеров. Система внешнего и внутреннего контроля качества лабораторных исследований".
14	22 марта	Абакан	Семинар "Возможности современных методов иммуноферментной диагностики ВИЧ-инфекции".
15	24—25 марта	Зеленогорск	Семинар "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
16	27 марта	Киров	Семинар "Основы иммуноферментного анализа. Новые возможности иммуноферментных методов в диагностике ToRCH-инфекций. Диагностика вирусных гепатитов. Вакуумные системы забора крови "BD Vacutainer"
17	27—28 марта	Житомир	Конференция. "Безопасность крови. Лабораторная диагностика"

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Региональные предприятия	
Москва	ООО "Диагностические системы—Столица" 117405, Москва, ул. Дорожная, д. 60 Б тел. (495) 411-96-84, 411-96-85, 411-96-86 e-mail: ds-stolica@bk.ru kvd@npods.ru
Санкт-Петербург	ООО "Диагностические системы—СПб" 194044, Санкт-Петербург, пр. Большой Сампсониевский, д. 66, литер А тел./ факс (812) 702-17-13, 702-17-14 systema@telros.net
Красноярск	ООО "Диагностические системы—Сибирь" 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 16 д тел./ факс (3912) 78-19-83, 54-16-55, 54-14-66, 54-17-58 ds-siberia@scn.ru
Республика Украина	ООО "Диагностические системы—Украина" 04210, Киев, а/я 119 тел. (10-380-44) 501-90-80, тел./факс (10-380-44) 501-91-00 ua@npods.ru
Республика Казахстан	ТОО "Диагностические системы—Казахстан" 050034, Алматы, ул. Бродского, д. 37 а, офис 227 тел./факс (3272) 27-37-68, 27-37-69 ds-kazakhstan@mail.kz
Республика Узбекистан	ООО "Диагностические системы—Бактрия" 100015, Ташкент, ул. Ойбек, д. 32 тел./факс (998 71) 152-23-15, 152-23-16 тел.: (998 97) 704-06-40, 704-06-30 ds-baktria@mail.ru
Ростов-на-Дону	Обособленное подразделение 344068, г. Ростов-на-Дону пр. М. Нагибина, д. 33 а/47, 3 этаж, офис 5 тел./факс (863) 292-41-01, моб. 8-918-555-66-22 RostovDon@npods.ru
Чита	Обособленное подразделение 672000, г. Чита, ул. 9 января, д. 6, офис 103 тел. (3022) 35-27-91, chitanpods@mail.ru classik_info@mail.ru
Региональные дистрибьюторы	
Благовещенск	ООО "Вира" тел. (4162) 53-62-94, 37-21-33 факс (4162) 53-63-77 vira@tsl.ru
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) 254-18-93, 210-98-52, 210-98-54
Пермь	ООО "БИОТЕХ" тел. (3422) 37-17-65, 37-16-73, 34-45-28
Республика Беларусь	СООО "Хема-Тест" Минск тел. (0172) 11-80-39
Республика Молдова	DAC-Spectromed s.r.l, 2025, Кишинев, ул. Тестемичану, д. 20 тел. (+37322) 73-99-61, 73-99-68, факс (+37322) 72-75-22 office@dacspectromed.com www.dacspectromed.com
Республика Кыргызстан	СКР ОсОО "Юни-Т-Реактив-Фарма" 720026, Бишкек, ВДНХ СЭЗ "Бишкек", пр. Мира, д. 303 тел./факс (996-312) 55-11-90, 55-13-98 unit_rf@mail.elcat.kg
Республика Таджикистан	ООО "Диагностикум" Душанбе тел./факс (992-372) 21-68-74, тел. 8-10-992-917-780-807 ds57@mail.ru
Республика Узбекистан	НПП "INSEP" 700090, Ташкент, ул. М. Таробий, д. 29 а тел./факс (998-71) 152-54-84 barlas@mail.ru

Нижний Новгород



Главный офис:

ООО «НПО «Диагностические системы»
603093, Нижний Новгород
ул. Яблоневая, д. 22
тел. (831) 434-86-83

Департамент продаж:

ул. Н-В. Набережная, д. 9
тел. (831) 461-92-02
тел./факс (831) 461-92-15, 461-92-16, 461-92-17
info@npods.nnov.ru selling@npods.ru
http://www.npods.ru

Региональные медицинские представители

Белгород	Калатура Игорь Анатольевич	тел. (4722) 32-94-29 моб. 8905-040-68-04 kialab@belmail.ru
Воронеж	Лежнина Ирина Васильевна	тел. (4732) 75-78-94, факс (4732) 26-52-06 моб. +7910-749-78-94, lrena17965@yandex.ru
Воронеж	Генералов Кирилл Вадимович	тел./факс (4732) 71-39-37, ds-vrn@mail.ru
Екатеринбург	Капизова Альбина Салимовна	тел. 8-922-206-28-06, albinads@yandex.ru
Ижевск	Кузьмин Алексей Евгеньевич	моб. 8-912-856-47-11, npods@udmnet.ru
Казань	Шигабудинов Айрат Исламович	тел. (843) 238-76-55 моб. 8-917-254-80-14 ds-kazan@mail.ru
Краснодар, Майкоп	Михайлова Ирина Николаевна	тел. (861) 252-22-90 моб. 8-918-488-35-35 lrina0114@yandex.ru
Курск	Гапонов Владимир Станиславович	тел. 8 920 263 96 41, тел. дом. +7 (4712) 50-44-76 garonov1979@yandex.ru
Липецк, Тамбов	Останин Игорь Сергеевич	тел. (4742) 37-76-53 моб. 8-903-643-76-53 ostanin@lipetsk.ru
Новосибирск	Наумова Светлана Владимировна	тел. (3832) 20-32-84 моб. 8-903-903-32-75 novosib-ds@ngs.ru
Оренбург	Гильмутдинов Рустам Гаптрауфович	тел. (3532) 55-32-82, dsrust@yandex.ru
Омск	Злобина Алла Анатольевна	тел./факс (3812) 36-63-88 моб. 8-913-961-02-35 Alla-zl@yandex.ru
Республика Беларусь	Ильенков Юрий Валерьевич	тел. (+37529) 399-49-92 mymba@tut.by
Самара	Викторова Елена Александровна	тел. (846) 264-00-38 моб. 8-927-207-63-70 vikelena@yandex.ru
Саратов	Измайлова Елена Александровна	тел. (8452) 55-10-24 моб. 8-917-201-85-56 helenai@mail.ru
Ставрополь	Корольков Сергей Анатольевич	тел./факс (8652) 32-22-56 моб. 8-918-740-56-56 desana@mail.ru
Тюмень	Полуэктова Светлана Юрьевна	тел./факс (3452) 42-80-57, тел. 8-922-269-31-35 dstmn@mail.ru
Улан-Удэ	Хамаев Борис Иосифович	тел./факс (3012) 42-58-98, 64-88-93, ds-bur@mail.ru
Уфа	Анисимов Олег Анатольевич	тел. 8-901-442-39-05 naufal@ufanet.ru
Уфа	Бурханова Гузель Фанилевна	тел. (347) 232-91-07 моб. 8-927-23-900-83 guzel_mur@mail.ru
Челябинск	Юлдашев Ринат Ахметжанович	тел. 8-351-725-95-59 моб. +7912-793-95-59 t4free@mail.ru