

УДК 616.831-022.7:578.825.11]-078:57.083.33

Д.В. Мальцев, В.Є. Казмірчук

**МОДИФІКОВАНА МЕТОДИКА
ПОРІВНЯЛЬНИХ СЕРОЛОГІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ
ПЕРСИСТУЮЧОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ
НЕЙРОІНФЕКЦІЇ**

*Інститут імунології та алергології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України*

Як відомо, герпесвіруси мають унікальну стратегію паразитування в людському організмі, яка включає можливість формування латентної, персистуючої або реактивованої форми інфекції залежно від ефективності імунного нагляду з боку організму-хазяїна [20, 29]. Якщо реактивовану герпесвірусну нейроінфекцію можна виявити на підставі результатів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з видоспецифічними праймерами цих інфекційних агентів, досліджуючи сироватку крові, культуру мононуклеарних клітин крові або спинно-мозкову рідину [31], то у разі персистенції цих патогенів результати молекулярно-генетичних досліджень можуть виявитися пседонегативними у зв'язку з виключно інтрацеребральною (внутрішньотканинною) репродукцією вірусу без формування віремії і надходження віріонів до ліквору [29]. Визначення високої кон-

центрації специфічних IgG у спинно-мозковій рідині дозволяє покращити діагностику персистуючих герпесвірусних нейроінфекцій [5], однак слід пам'ятати, що у разі патологічно підвищеної проникності гематоенцефалічного бар'єру високий вміст таких антитіл у лікворі може не вказувати на наявність локальної імунної відповіді проти вірусу [25], а бути результатом дифузії імуноглобулінів з сироватки крові [29].

В нормі гематоенцефалічний бар'єр (рис. 1) майже непроникний для молекул імуноглобулінів, тому концентрація IgG у лікворі у здорових людей складає лише 0,2% від такої у сироватці крові [28]. Однак при інфекційно-запальних хворобах ЦНС проникність гематоенцефалічного бар'єру може суттєво підвищуватися, причому причиною цього є дія низки прозапальних цитокінів, які вивільняються у вогнищах церебрального запалення [8, 32]. При епілепсії також відзначається патологічне підвищення проникності анатомічного бар'єру між кров'ю і нервовою системою, що обумовлено феноменом постіктального вивільнення прозапальних цитокінів [27]. У таких пацієнтів значно підвищується концентрація IgG лікворі і, водночас, змінюється перерозподіл імуноглобулінів між сироваткою крові і спинно-мозковою рідиною, що може обумовити псевдопозитивні результати традиційних серологічних досліджень, застосовуваних для діагностики нейроінфекцій.

Методика парних сироваток, що широко використовується в інфектології та епідеміології [34], є неінформативною для діагностики хронічних герпесвірусних інфекцій, оскільки в таких випадках не відзначається суттєвого приросту титру специфічних антитіл за відносно короткі проміжки часу.

Подолати діагностичну проблему, пов'язану з труднощами у виявленні персистуючих герпесвірусних нейроінфекцій, дозволяють порівняльні серологічні дослідження, вперше розроблені і апробовані для діагностики васкулітів церебральних судин, викликаних вірусом герпесу 3 типу (VZV) [18]. Ці методики дозволяють визначити аномальний перерозподіл специфічних антитіл класу G до вірусу між сироваткою крові і спинно-мозковою рідиною у порівнянні з аналогічним

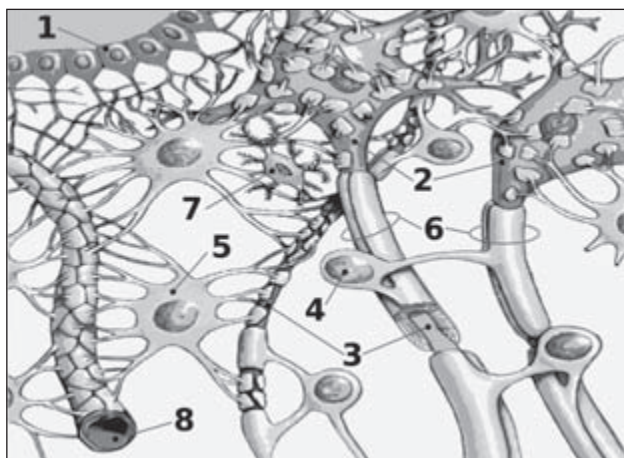


Рис. 1. Структура гематоенцефалічного бар'єру людини: 1 — епендима; 2 — нейрон; 3 — аксон; 4 — шванівська клітина; 5 — астроцит; 6 — мієлін; 7 — мікроглія; 8 — капіляр

перерозподілом для деяких подібних молекул, що свідчить про інтрацеребральну (інтратекальну) продукцію імуноглобулінів, яка має місце при персистенції патогену *in situ*. Сутність застосовуваної методики полягає у вичисленні індекса співвідношення, який отримують шляхом поділу величини вимірної концентрації специфічних IgG до VZV у сироватці крові до такої у лікворі. Потім отриману величину індекса співвідношення порівнюють з аналогічним показником для загального IgG або альбуміну, продукція яких здебільшого здійснюється поза межами ЦНС. Якщо індекси однакові, то роблять обґрунтований висновок, що підвищена концентрація специфічних IgG у лікворі є результатом дифузії цих молекул через гематоенцефалічний бар'єр, однак у разі вірогідно нижчого рівня індексу співвідношення для IgG до VZV, ніж для загального IgG або альбуміну, формулюють заключення щодо позитивних результатів діагностики, тобто про наявність персистуючої VZV-нейроінфекції [18, 29].

Однак даний спосіб є технічно складним і затратним, що створює певні труднощі для впровадження його в практичну медицину України. Клінічні й інструментальні симптоми нейроінфекції, викликані різними видами герпесвірусів, часто є ідентичними [7, 29], тому в практиці виникає потреба у включенні до переліку потенційних збудників кількох герпесвірусних агентів, які з однаковою ймовірністю можуть бути етіологічним чинником даної форми нейроінфекції. Також можливі мікст-форми герпесвірусних нейроінфекцій, коли відбувається одночасна реактивація або персистенція представників одразу двох або навіть трьох видів герпесвірусів [7]. Результати запропонованої діагностики можуть виявитися псевдонегативними у разі продукції до персистуючого герпесвірусу лише певного підкласу IgG, вміст якого мало відображається на загальному пулі IgG, а перерозподіл IgG і альбуміну між сироваткою крові і ліквором часом дещо відрізняється, зважаючи на різницю у молекулярній масі цих субстанцій [25]. Крім того, такий спосіб діагностики не враховує можливість селективного імунодефіциту до персистуючого герпесвірусу, що полягає у зниженій продукції специфічних IgG до цього інфекційного агента на тлі нормального синтезу імуноглобулінів до інших збудників [6, 26]. В той самий час, ідентифікація такої форми імунодефіциту має важливе практичне значення, оскільки дозволяє

оптимізувати лікування за рахунок імунотерапевтичних втручань.

У зв'язку з цим нами розроблено модифіковану методику порівняльних серологічних досліджень, задача якої полягає у підвищенні доступності, точності й інформативності діагностики персистуючих герпесвірусних інфекцій ЦНС, які можуть мати тяжкі клінічні наслідки, зокрема, призводити до розвитку прогресуючого темпорального медіанного склерозу [11] і рефрактерного скроневого епілептичного синдрому [30].

В основі розробленої методики покладено принцип діагностування на підставі виявлення аномального співвідношення концентрації специфічних антитіл до певного вірусу у сироватці крові і лікворі у порівнянні з аналогічним перерозподілом IgG, специфічних до інших герпесвірусних агентів, що свідчить про інтрацеребральну продукцію імуноглобулінів у відповідь на персистуючий в тканині ЦНС вірусний агент.

Технічним результатом впровадження даної методики є підвищення якості та доступності діагностики, а значить, своєчасне призначення правильного лікування великому контингенту пацієнтів з клінічно маніфестними формами персистуючих герпесвірусних нейроінфекцій і, як наслідок, покращення якості і тривалості життя таких пацієнтів.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі порівняльних серологічних досліджень згідно модифікованої методики одночасно визначають концентрацію специфічних IgG в сироватці крові і лікворі, принаймні, до 4-х герпесвірусів різних видів, і на підставі отриманих даних розраховують індекси співвідношення, діагностуючи персистуючу герпесвірусну нейроінфекцію, викликану вірусом того виду, індекс співвідношення концентрацій антитіл до якого нижче одиниці або, як мінімум, вдвічі менший за аналогічні показники для інших герпесвірусів.

Відмінною особливістю цієї методики є те, що здійснюють порівняння між індексами співвідношення концентрації антитіл до різних герпесвірусів, а не між індексом співвідношення для одного герпесвірусу і аналогічним показником для загального IgG або альбуміну, що робить методику економічно виправданішою, технічною простішою, точнішою та інформативнішою. Така методика не лише дозволяє діагностувати герпесвірусну нейроінфекцію в складних клінічних випадках, але й забезпечує можливість

виявлення селективного гуморального імунодефіциту до персистуючого вірусу, що полягає у низькій продукції специфічних імуноглобулінів класу G. Діагностика цієї поширеної форми імунодефіциту є вкрай важливою, так як імуноскомпрометовані пацієнти мають отримувати замісну імуноглобулінотерапію, яка дозволяє покращити імунний нагляд за ендемічним вірусним агентом [26].

Спосіб здійснюють таким чином: пацієнту з підозрою на персистуючу герпесвірусну нейроінфекцію роблять забір 1–2 мл венозної крові і аналогічного об'єму спинно-мозкової рідини в один день, і в досліджуваних зразках біологічних рідин визначають концентрацію специфічних імуноглобулінів класу G до чотирьох герпесвірусів (найчастіше — до вірусів герпесу 1, 4, 5 і 6 типів) з використанням твердофазного імуоферментного аналізу і розраховують індекси співвідношення шляхом поділу величини концентрації IgG в сироватці крові на аналогічну величину концентрації в лікворі. В подальшому отримані значення індексів співвідношень порівнюють між собою, причому позитивним вважають той результат (або результати), який менше 1,0 або, принаймні, вдвічі нижчий за інші, а у разі невірогідної різниці або майже однакових рівнів індексів співвідношення, значення яких вище 1,0, роблять висновок про негативні результати діагностики (табл. 1).

Значення індексу співвідношення менше 1,0 свідчить про те, що концентрація лікворних специфічних антитіл вища, ніж сироваткових, що безпосередньо вказує на інтратекальний

Таблиця 1

Інтерпретація результатів порівняльних серологічних досліджень за модифікованою методикою для діагностики герпесвірусних нейроінфекцій

| № | Результат | Діагноз щодо інфекції, викликаній ВГ1 |
|---|------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | $IC_{ВГ1} < 1,0$ | Вірогідний |
| 2 | $IC_{ВГ1} < 0,5 \cdot IC_{ВГ2-4}$ | Ймовірний |
| 3 | $IC_{ВГ2-4} > IC_{ВГ1} > 0,5 \cdot IC_{ВГ2-4}$ | Сумнівний |
| 4 | $IC_{ВГ1} > IC_{ВГ2-4}$ | Негативний |

Примітка. IC — індекс співвідношення (результат поділу величини концентрації специфічних IgG до вірусу в сироватці крові до величини концентрації специфічних IgG до цього ж вірусу в лікворі); ВГ — вірус герпесу (номери є умовними, а не позначеннями виду вірусу).

синтез імуноглобулінів до вірусу, який є проявом імунореактивності у відповідь на репродукцію патогену у ЦНС, оскільки такий перерозподіл не може бути пояснений лише дифузиею імуноглобулінів до спинно-мозкової рідини із сироватки крові.

Порівняльний аналіз є інформативним лише у випадку отримання хоча б одного негативного результату. З власного досвіду та наукових повідомлень з'ясовано, що можливі мікст-нейроінфекції, викликані одночасно трьома, однак не чотирма герпесвірусами різних видів [29]. Саме тому мінімальний інформативний перелік патогенів для проведення порівняльних серологічних досліджень за модифікованою методикою має складатися з 4–х позицій. Враховуючи відмінності у поширеності патогенів як причин нейроінфекції у людей, найбільш доцільним є вивчення концентрації антитіл до HSV-1, EBV, HHV-6 і HHV-7, які є найбільш поширеними збудниками інфекцій ЦНС [7], однак на ринку України все ще відсутні реактиви для визначення IgG до HHV-7, тому раціональна комбінація патогенів, адаптована до поточних українських умов, має включати HSV-1, EBV, CMV і HHV-6. З економічних міркувань розширювати зазначений перелік доцільно лише за наявності додаткових показань. Зокрема, діагностика HSV-2 інфекції виправдана у хворих, що страждають на рецидивний генітальний герпес, або у разі ураження попереково-крижового відділу спинного мозку, що анатомічно пов'язаний з люмбальними і сакральними спінальними гангліями, де зазвичай перебуває латентний патоген [12]. Визначення антитіл до VZV може бути показане при анамнестичних повідомленнях щодо дебюту неврологічного дефіциту на тлі вітряної віспи або незабаром після епізоду оперізувального герпесу, а також у пацієнтів, що страждають на невралгії [18]. Включати до рекомендованого переліку HHV-8 слід у хворих на СНІД, а також у пацієнтів з симптомами саркоми Капоші [7] або хвороби Кастлемана [22]. В цілому, чим ширший перелік патогенів, до яких визначається концентрація специфічних IgG, тим потенційно точнішими є результати порівняльних серологічних тестів.

У дітей першого півріччя життя результати порівняльних серологічних досліджень є неінформативними, так як немовлята не здійснюють належної продукції імуноглобулінів, а використовують материнські антитіла, отримані транс-

плацентарним шляхом протягом антенатального розвитку. У період з 3 до 6 місяця позаутробного існування зазвичай спостерігається так звана транзиторна гіпоімуноглобулінемія немовлят, що також впливає на інформативність серологічних досліджень. У окремих дітей цей період може подовжуватися до 9 або навіть 11-місячного віку, тому такі тести можна обґрунтовано використовувати лише після досягнення дитиною віку 1 року [6, 26].

У пацієнтів з хворобою Брутона (Х-зчепленою агамаглобулінемією) [10] та загальним варіабельним імунодефіцитом [6] також можуть відзначатися неадекватні результати порівняльних серологічних досліджень, що пов'язано з глибоким дефіцитом імуноглобулінів, який спостерігається при цих захворюваннях імунної системи. Поширеність хвороби Брутона складає 1:200 тис. населення, причому хворіють майже виключно представники чоловічої статі, а загального варіабельного імунодефіциту — від 1:50 тис. до 1:150 тис. мешканців [26], що в десятки разів менше, ніж поширеність герпесвірусних нейроінфекцій, які призводять до розвитку неврологічного дефіциту у людини. Зокрема, лише частота реактивованої нейроінфекції, викликаной HSV-1, дорівнює 3 нових випадки на 100 тис. населення щороку [20], тому імунодефіцити, в основі яких лежить тотальна гіпоімуноглобулінемія, становлять незначну перешкоду для ефективного застосування порівняльних серологічних досліджень в широкій клінічній практиці. Паралельне здійснення імунологічних обстежень при проведенні серологічних тестів хворим з герпесвірусною нейроінфекцією є запорукою уникнення діагностичних помилок, пов'язаних з гіпоімуноглобулінемією.

Іншими перешкодами для здійснення зазначеної діагностики є проведення сеансів плазмаферезу, а також курсів терапії препаратами імуноглобулінів для в/в введення, плазми або сироватки крові. Після плазмаферезу зазвичай відзначаються псевдопозитивні результати діагностики у зв'язку з штучним вилученням великої кількості імуноглобулінів з сироватки крові, однак не з спинномозкової рідини, що змінює співвідношення концентрації антитіл в досліджуваних біологічних рідинах [16]. Одразу після імуноглобулінотерапії, навпаки, мають місце псевдонегативні результати порівняльних серологічних тестів у зв'язку зі зростанням концентрації сироваткових антитіл до гер-

песвірусів, оскільки такі молекули містяться у великій кількості в препаратах нормального імуноглобуліну, зважаючи на широке поширення герпесвірусів у людській популяції [15]. Аналогічні зміни відбуваються після введення препаратів сироватки і плазми крові, які також містять значну кількість молекул імуноглобулінів у своєму складі [4]. Враховуючи швидкість продукції імуноглобулінів класу G (32 мг/кг на добу) та їх період напіврозпаду (від 11 до 70 діб, в середньому — 23 доби) у людському організмі [25], порівняльні серологічні дослідження доцільно проводити лише через 3 місяці після завершення цих лікувальних процедур.

Активна імунізація проти герпесвірусних інфекцій, зокрема застосування живої ослабленої вакцини проти VZV, може змінити результати серологічних тестів, однак така вакцинація застосовується у сучасній практичній медицині вкрай обмежено, тому мало впливатиме на інформативність запропонованих діагностичних методик. Вважається, що серологічні тести дають адекватні результати тільки через 1 рік після проведеної вакцинації, причому протягом перших 2-х тижнів після щеплення відзначаються псевдопозитивні результати, пов'язані з феноменом споживання специфічних антитіл сироватки крові, а протягом наступного періоду до 3-х місяців, а у деяких хворих — до 1 року з моменту вакцинації, — псевдонегативні результати, обумовлені активацією гуморальної імунної відповіді проти антигенів вакцини, яка призводить до поступового зростання титру специфічних сироваткових антитіл [23].

Цитостатична терапія, яка широко застосовується для лікування вірус-індукованих лімфом ЦНС [9], може бути причиною як псевдопозитивних результатів серологічних тестів у зв'язку з розвитком вторинного імунодефіциту з явищем гіпоімуноглобулінемії, так і псевдонегативних даних з огляду на вибіркове накопичення цитостатичних препаратів, застосовуваних для лікування лімфом ЦНС, в нервовій тканині. Тому серологічну діагностику герпесвірусних інфекцій, які є типовими етіологічними чинниками лімфопроліферативних неоплазій нервової системи у імунокомпетентних та імуноскомпрометованих осіб, необхідно проводити до початку курсу лікування цитостатичними хіміопрепаратами.

Препарати глюкокортикоїдів і наталізумаб зменшують проникність гематоенцефалічного бар'єру [13], що також може вплинути на ре-

зультати порівняльних серологічних досліджень у осіб, що застосовують вказані медикаменти, зокрема, у пацієнтів з розсіяним склерозом, які приймають гуманізовані моноклональні антитіла до α_4 -інтегрину з метою вторинної профілактики загострень, а також у хворих з інфекційними ураженнями ЦНС, які отримують стероїди для зменшення набряку мозку.

У пацієнтів зі СНІДом псевдопозитивні результати серологічних досліджень відзначаються лише за умови розвитку гіпоімунноглобулінемії, що спостерігається не завжди навіть при глибокому зниженні кількості $CD4^+$ -Т-лімфоцитів у крові [24], тому цій категорії пацієнтів також показано проведення імунологічних досліджень для уникнення діагностичних помилок, пов'язаних з патологічними змінами в гуморальній ланці адаптивного імунітету.

Приклад конкретного виконання.

Хворий О. віком 15 років страждає на скроневу епілепсію з нюховими галюцинаціями, явищами дереалізації, деперсоналізації та *déjà vu*. Перший епілептичний напад стався на тлі фебрильної температури тіла в 9-річному віці; напередодні пацієнту було виконано апендектомію, тобто видалення імунного органу, що могло викликати вторинний імунодефіцит і послаблення контролю над ендегенними вірусами. На КТ і МРТ головного мозку виявлені симптоми дизгінезії кісток черепа і тканини мозку (рис. 2), аномалію розвитку сагітального венозного синусу (патологічна звивистість), а також початкові ознаки темпорального медіанного склерозу (рис. 3). При ультрасонографії зареєстровано ретроградний тік крові по правій яремній вені.

ЕЕГ демонструвала епілептиформну біоелектричну активність у відведеннях від скроневих часток в інтеріктальний період.

Скроневий характер епілепсії, наявність темпорального медіанного склерозу [14, 17], дебют хвороби на тлі високої температури тіла [11] свідчать на користь персистуючої герпесвірусної інфекції 6 типу (HHV-6) [33], однак ознаки дизгінезії головного мозку і оточуючих тканин не виключають також персистенцію цитомегаловірусу (CMV), відомого своєю здатністю порушувати внутрішньоутробний розвиток нервової системи у разі зараження протягом антенатального періоду [19, 21].

Дані ПЛР сироватки крові і ліквору з видоспецифічними праймерами герпесвірусів були негативними, що свідчило про відсутність реактивованої інфекції [31]. У зв'язку з цим проведено порівняльні серологічні дослідження за розробленою нами методикою, які дали такі результати: індекси співвідношення для вірусу герпесу 1 типу — 49,5, вірусу герпесу 4 типу — 25,2, вірусу герпесу 5 типу — 2,9, вірусу герпесу 6 типу 0,379 (табл. 2).

Таблиця 2

Результати серологічних тестів хворого О.

| Вид вірусу | Концентрація IgG у сироватці крові, у.о. | Концентрація IgG у лікворі, у.о. | Індекс співвідношення |
|------------|------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| HSV-1 | 1,750 | 0,035 | 49,5 |
| EBV | 1,640 | 0,065 | 25,2 |
| CMV | 0,740 | 0,250 | 2,9 |
| HHV-6 | 0,335 | 0,880 | 0,379 |

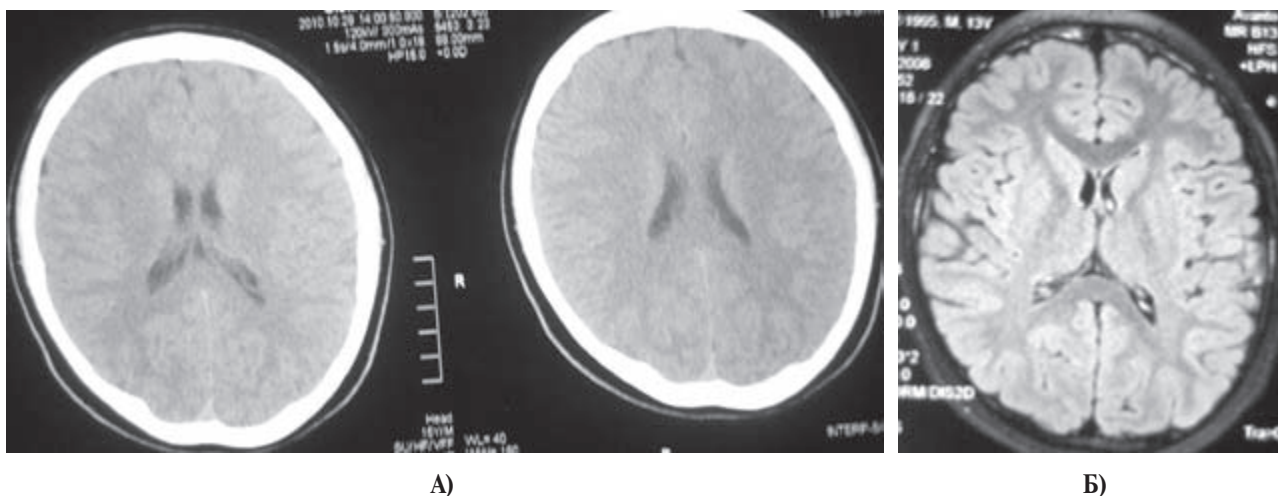


Рис. 2. Ознаки дизгінезії мозку і кісток черепа хворого О. на КТ (А) і МРТ (Б) знімках у горизонтальній площині

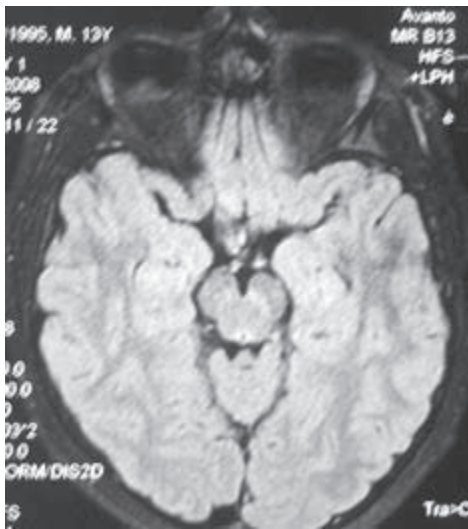


Рис. 3. Ознаки темпорального медіанного склерозу у хворого О. на МРТ головного мозку в режимі FLAIR у горизонтальній площині

На підставі отриманих переконливих результатів виставлено діагноз персистуючої герпесвірусної мікст-нейроінфекції, викликаной цитомегаловірусом і вірусом герпесу 6 типу, тобто відзначалася повна відповідність між клініко-інструментальними даними і результатами порівняльних серологічних досліджень. Призначено противірусне лікування валацикловіром в дозі 3 г/добу і базисну терапію імуноглобуліном для в/в введення в дозі 200 мг/кг [15], зважаючи на діагностований селективний дефіцит в продукції імуноглобулінів класу G до CMV і HHV-6 на тлі нормального синтезу IgG до HSV-1 і EBV [6]. Можливо, причиною розвитку такого імунодефіциту був постапендектомічний синдром, оскільки час виконання хірургічної операції з видалення червоподібного відростку збігається з дебютом вірус-індукованої епілепсії.

Модифікована методика порівняльних серологічних досліджень для діагностики персистуючих герпесвірусних нейроінфекцій була застосована на 60 хворих в Інституті імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України в рамках дослідження “Вивчення імунопатогенезу та розробка рекомендацій щодо лікування ускладнених форм герпесвірусних інфекцій у вигляді судомного синдрому” [1–3]. При цьому в 61% випадків герпесвірусну нейроінфекцію вдалося верифікувати на підставі результатів порівняльних серологічних досліджень в 39% випадків — за даними ПЛР сироватки крові або ліквору.

Отримані позитивні дані, які свідчать про відповідність між клініко-інструментальними симптомами і результатами проведених серологічних тестів, що зустрічалася у 84% випадків, дозволяють рекомендувати запропоновану методу для впровадження в клінічну практику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В. Діагностика первинних імунодефіцитів у хворих з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією, ускладненою судомним синдромом // *Укр. неврол. журнал.* — 2010. — № 4. — С. 42–59.
2. Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В., Зільберблат Г.М., Грицик В.Ф., Ілюк Ю.І., Недопако Я.Я., Макомела Н.М., Забудька Л.Р., Ящук Ю.І., Закоморний О.С. МРТ у діагностиці герпесвірусної нейроінфекції, асоційованої з епілептичним синдромом // *Укр. неврол. журнал.* — 2010. — № 3. — С. 5–22.
3. Мальцев Д.В. Діагностика вторинних імунодефіцитів у хворих на герпесвірусну нейроінфекцію, ускладнену епілептичним синдромом // *Імунол. та алергологія.* — 2010. — № 2 (2). — С. 76–90.
4. Мартин Т.Д. Вопросы применения вводимого внутривенно иммуноглобулина // *Терапевт. архив.* — 1996. — № 10. — С. 83–88.
5. Aurelius E., Johansson B., Skoldenberg B., Forsgren M. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2 as determined by type-specific polymerase chain reaction and antibody assays of cerebrospinal fluid // *J. Med. Virol.* — 1993. — Vol. 39. — P. 179–186.
6. Ballou M, Notarangelo L, Grimbacher B, et al. Immunodeficiencies // *Clin. Exp. Immunol.* — 2009. — Vol. 158 (1). — P. 14–22.
7. Bergstrom T. HHV 6, 7 and 8. Recently discovered herpesviruses explain the etiology of well-known diseases // *Lakartidningen.* — 1999. — Vol. 96. — P. 3161–3165.
8. Berkhout B. Infectious diseases of the nervous system: pathogenesis and worldwide impact // *Drugs.* — 2008. — Vol. 11(11). — P. 791–795.
9. Borisch B., Ellinger K., Neipel F., et al. Lymphadenitis and lymphoproliferative lesions associated with the human herpes virus 6 // *Virchows Arch. B. Cell. Pathol. Inci Mol. Pathol.* — 1991. — Vol. 61. — P. 179–187.
10. Bruton O.C. Agammaglobulinemia // *Pediatrics.* — 1952. — Vol. 9. — P. 722–728.
11. Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis // *Curr. Opin. Neurol.* — 2004. — Vol. 17(2). — P. 161–164.
12. Chan T., Barra N.G., Lee A.J., Ashkar A.A. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa // *J. Reprod. Immunol.* — 2011. — [Epub ahead of print].
13. Doggrell S. Is natalizumab a breakthrough in the treatment of multiple sclerosis // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2003. — Vol. 4(6). — P. 999–1001.
14. Donati D. Akhiani N., Fogdell-Hahn A. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical resections // *Neurology.* — 2003. — Vol. 61 (10). — P. 1405–1411.
15. Favre O., Leimgruber A., Nicole A., Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency // *Allergy.* — 2005. — Vol. 60 (3). — P. 385–390.
16. Fine J.M., Marneux M., Sayarath V. Electrophoretic control of serum proteins in donors designated for plasmapheresis.

- Initial evaluation of the analysis of 3500 donors // Rev. Fr. Transfus. Immunohematol. — 1985. — Vol. 28 (2). — P. 125–136.*
17. Fotheringham J., Donati D., Akhyani N. et al. Association of human herpesvirus-6—B with mesial temporal lobe epilepsy // *PLoS Med.* — 2007. — Vol. 4 (5). — P. 180.
 18. Gilden Don, Cohrs J., Mahalingam R., Nagel M.A. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis and treatment // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 731–740.
 19. Ho M. *Cytomegalovirus: biology and infection.* — New York: Plenum, 1991. — 440 p.
 20. Jay V., Becker L.E., Blaser S., Hwang P., et al. Pathology of chronic herpes infection associated with seizure disorder: a report of two cases with tissue detection of herpes simplex virus 1 by the polymerase chain reaction // *Pediatr. Pathol. Lab. Med.* — 1995. — Vol. 15 (1) — P. 131–146.
 21. Lutz von Muller, Mertens T. Human cytomegalovirus infection and antiviral immunity in septic patients without canonical immunosuppression // *Med. Microbiol. Immunol.* — 2008. — Vol. 197. — P. 75–82.
 22. Lv J., Zhang H., Zhou F., et al. Antiglomerular basement membrane disease associated with Castleman disease // *Am. J. Med. Sci.* — 2009. — Vol. 337 (3). — P. 206–209.
 23. Mann M., Guns D., Chaves S.S., et al. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* — 2007. — 56 (RR-4). — P. 1–40.
 24. Oksenhendler E., Clauvel J.P., Pringuet R., et al. Reversal of polyclonal hypogammaglobulinemia after HIV infection in a patient with myeloma // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318 (23). — P. 1540.
 25. Padlan E. Anatomy of the antibody molecule // *Mol. Immunol.* — 1994. — Vol. 31 (3). — P. 169–217.
 26. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group // *Clin. Exp. Immunol.* — 1997. — Vol. 109 (1). — P. 1–28.
 27. Rao R.S., Prakash A., Medhi B. Role of different cytokines and seizure susceptibility: a new dimension towards epilepsy research // *Indian. J. Exp. Biol.* — 2009. — Vol. 47 (8). — P. 625–634.
 28. Saunders N.R., Knott G.W., Dziegielewska K.M. Barriers in the immature brain // *Cell Mol Neurobiol.* — 2000. — № 20. — P. 29–40.
 29. Steiner I., Kennedy Peter G.E., Pachner A.R. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella zoster // *Lancet Neurol.* — 2007. — Vol. 6. — P. 1015–1028.
 30. Uesugi H., Shimizu H., Maehara T., et al. Presence of human herpesvirus 6 and herpes simplex virus detected by polymerase chain reaction in surgical tissue from temporal lobe epileptic patients // *Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2000. — Vol. 54 (5). — P. 589–593.
 31. Van Guilder H.D., Vrana K.E., Freeman W.M. Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis // *Biotechniques.* — 2008. — Vol. 44. — P. 619–626.
 32. Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P.O. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — Vol. 1788. — P. 842–857.
 33. Yamashita N., Morishima T. HHV-6 and seizures // *Herpes.* — 2005. — Vol. 12 (2). — P. 46–49.
 34. Zhu Z., Zhu S., Guo X., et al. Retrospective seroepidemiology indicated that human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 circulated widely in central and southern China before large-scale outbreaks from 2008 // *Virol. J.* — 2010. — Vol. 4(7). — P. 300.

МОДИФИЦИРОВАННАЯ МЕТОДИКА СРАВНИТЕЛЬНЫХ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ НЕЙРОИНФЕКЦИИ

Д.В. Мальцев, В.Е. Казмирчук

Разработанный способ диагностики персистирующей герпесвирусной нейроинфекции отличается тем, что в известном способе диагностики путём сравнительных серологических исследований согласно предложенной методике одновременно определяют концентрацию специфических IgG к 4-м герпесвирусам различных видов в сыворотке крови и ликворе методом твердофазного иммуоферментного анализа, рассчитывая в дальнейшем индексы соотношения путём деления величины сывороточной концентрации на ликворную и диагностируя персистирующую герпесвирусную нейроинфекцию при индексе соотношения, который ниже единицы или, по крайней мере, вдвое меньше, нежели аналогичные показатели для других герпесвирусов.

MODIFIED METHODS OF COMPARATIVE SEROLOGICAL TESTING TO DIAGNOSE A PERSISTENT HERPESVIRUS NEUROINFECTION

D.V. Maltsev, V.Ye. Kazmirchuk

The method developed to diagnose a persistent herpesvirus neuroinfection is different in the fact, that with the known diagnosis method by comparative serologic testing, according to the proposed methods a concentration of specific IgG is simultaneously determined for up to four different herpesvirus species in blood serum and liquor by enzyme-linked immunosorbent assay technique with further estimation of correlation coefficients. They are calculated by dividing a serum concentration index by that of the liquor to establish a diagnosis of the persistent herpesvirus neuroinfection with a correlation coefficient being less than one or at least twice as small as the analogous indices for other herpesviruses.

УДК 616.096.578.828

**Т.Ю. Трохимчук, Л.О. Ганова,
С.В. Міхалап, Н.В. Іванська**

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ТЕСТ-СИСТЕМ РІЗНИХ ГЕНЕРАЦІЙ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Науково-виробнича компанія
“Діапроф-Мед”

ВІЛ-інфекція стала однією з найважливіших та найактуальніших медико-соціальних проблем нашої країни. Боротьба з ВІЛ-інфекцією та синдромом набутого імунного дефіциту (СНІД) в Україні давно вже отримала статус загально-