



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61837 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61B 5/00  
G01N 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ НЕЙРОІНФЕКЦІЇ

1

(21) u201102291  
(22) 28.02.2011  
(24) 25.07.2011  
(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.  
(72) КАЗМІРЧУК ВІРА ЄВСТАФІЇВНА, МАЛЬЦЕВ  
ДМИТРО ВАЛЕРІЙОВИЧ  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ  
(57) Спосіб діагностики персистуючої герпесвірус-  
ної нейроінфекції шляхом серологічного дослі-

2

дження сироватки крові і ліквору, який **відрізня-  
ється** тим, що визначають концентрації специфіч-  
них IgG в сироватці крові і лікворі до 4-х герпесві-  
русів різних видів, розраховують коефіцієнти  
співвідношення і діагностують персистуючу герпе-  
свірусну нейроінфекцію при коефіцієнті співвідно-  
шення, що вдвічі менший за аналогічні показники.

Корисна модель, що заявляється, належить до  
галузі медицини, зокрема клінічної імунології, і  
може бути застосована для верифікації діагнозу  
персистуючої герпесвірусної нейроінфекції в скла-  
дних клінічних випадках.

Як відомо, герпесвіруси мають унікальну стра-  
тегію паразитування в людському організмі, яка  
включає можливість формування латентної, пер-  
систуючої або реактивованої форми інфекції за-  
лежно від ефективності імунного нагляду [2]. Якщо  
реактивовану герпесвірусну нейроінфекцію можна  
виявити шляхом полімеразної ланцюгової реакції з  
видоспецифічними праймерами цих інфекційних  
агентів, досліджуючи сироватку крові, культуру  
моноклеарних клітин крові або спинномозкову  
рідину [3], то у разі персистенції, результати таких  
досліджень можуть виявитися псевдонегативними у  
зв'язку з суто внутрішньотканинною, інтрацереб-  
ральною репродукцією патогену без формування  
віремії і надходження віріонів до ліквору [2]. Подо-  
лати цю діагностичну проблему дозволяють порів-  
няльні серологічні дослідження, вперше розроб-  
лені і апробовані для виявлення васкулітів  
церебральних судин, викликаних вірусом герпесу  
3 типу [1]. Ці методики дозволяють визначити  
аномальний перерозподіл специфічних антитіл  
класу G до вірусу між сироваткою крові і спинно-  
мозковою рідиною, що свідчить про інтрацереб-  
ральну продукцію імуноглобулінів, яка має місце при  
персистенції патогену in situ.

Найбільш близьким до способу, що заявляється,  
є спосіб діагностики, вибраний за прототип,

який передбачає дослідження сироватки крові і  
ліквору, де визначають концентрації специфічних  
антитіл класу G до вірусу і порівнюють їх з анало-  
гічними концентраціями загального IgG [1].

Однак даному способу притаманні наступні  
недоліки По-перше, даний спосіб є технічно скла-  
дним і затратним, що створює серйозні труднощі  
для впровадження її в практичну медицину Украї-  
ни. По-друге, результати можуть виявитися псев-  
донегативними у разі продукції до персистуючого  
герпесвірусу IgG лише певного підкласу, вміст яко-  
го мало відбивається на загальному пулі IgG. Крім  
того, такий спосіб діагностики не враховує можли-  
вість селективного імунодефіциту до персистуючо-  
го герпесвірусу, що полягає у зниженій продукції  
специфічних IgG до цього інфекційного агента на  
тлі нормального вироблення імуноглобулінів до  
інших збудників.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заяв-  
ляється, полягає у підвищенні точності діагностики  
персистуючих герпесвірусних інфекцій ЦНС, які  
можуть мати тяжкі клінічні наслідки, зокрема, при-  
зводити до розвитку епілептичного синдрому.

В основу корисної моделі поставлено принцип  
виявлення аномального співвідношення концент-  
рацій специфічних антитіл у сироватці крові і лік-  
ворі, що свідчить про інтрацеребральну продукцію  
імуноглобулінів у відповідь на персистуючий вірус-  
ний агент.

Технічний результат - підвищення якості діаг-  
ностики, а значить, своєчасне призначення прави-  
льного лікування великому контингенту пацієнтів з

(19) UA (11) 61837 (13) U

клінічно маніфестними формами персистуючих герпесвірусних нейроінфекцій і, як наслідок, покращення якості і тривалості життя таких пацієнтів.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі діагностики шляхом серологічного дослідження сироватки крові і ліквору, згідно з корисною моделлю визначають концентрації специфічних IgG в сироватці крові і лікворі до 4-х герпесвірусів різних видів, розраховують коефіцієнти співвідношення і діагностують персистуючу герпесвірусну нейроінфекцію при коефіцієнті співвідношення, що вдвічі менший за аналогічні показники.

Відмінною особливістю способу, що заявляється, є те, що здійснюють порівняння між коефіцієнтами співвідношення концентрацій антитіл до різних герпесвірусів, а не між коефіцієнтом співвідношення до одного герпесвірусу і аналогічного показника для загального IgG або альбуміну, що робить методику більш економічно виправданою, технічною простішою та інформативнішою.

Спосіб здійснюють наступним чином:

Пацієнту з підозрою на персистуючу герпесвірусну нейроінфекцію роблять забір 1-2 мл венозної крові і аналогічного об'єму спинномозкової рідини в один день, і в досліджуваних зразках біологічних рідин визначають концентрацію специфічних імуноглобулінів класу G до чотирьох герпесвірусів (найчастіше - до вірусу герпесу 1, 4, 5 і 6 типів) і розраховують коефіцієнти співвідношення шляхом поділу величини концентрації IgG в сироватці крові на аналогічну концентрацію в лікворі, отримані значення коефіцієнтів співвідношень порівнюють між собою, причому позитивним вважають той результат (або результати), що вдвічі нижчий за інші, а у разі майже однакового рівня розрахованих коефіцієнтів співвідношення роблять висновок про негативні результати діагностики.

Приклад конкретного виконання.

Хворий 15 років страждає на скроневу епілепсію з 9-річного віку, перший епілептичний напад стався на тлі фебрильної температури тіла. На МРТ головного мозку виявлені початкові ознаки темпорального мезіального склерозу, а також симптоми дизкінезії кісток черепа і мозку. Скроне-

вий характер епілепсії, наявність темпорального склерозу, дебют хвороби на тлі високої температури тіла свідчать на користь перистуючої герпесвірусної інфекції 6 типу, однак ознаки дизкінезії не виключають також персистенцію цитомегаловірусу, відомого своєю здатністю порушувати внутрішньотривний розвиток нервової системи у разі зараження протягом антенатального періоду. Дані ПЛР сироватки крові і ліквору з видоспецифічними праймерами герпесвірусів негативні. Проведені порівняльні серологічні дослідження за розробленим нам способом, які дали такі результати: коефіцієнти 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 у.о. На підставі отриманих переконливих результатів виставлено діагноз персистуючої герпесвірусної мікст-нейроінфекції, викликаній цитомегаловірусом і вірусом герпесу 6 типу. Призначено лікування валацикловіром (специфічний противірусний препарат) і імуноглобуліном для в/в введення (зважаючи на селективний дефіцит в продукції імуноглобулінів G до цих вірусних агентів).

Спосіб діагностики персистуючих герпесвірусних нейроінфекцій був застосований на 30 хворих в Інституті імунології та алергології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Отримані позитивні результати дозволяють рекомендувати спосіб, що заявляється, для впровадження в клінічну практику.

Джерела інформації:

1. 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.
2. Steiner L, Kennedy Peter G.E., Pachner A.R. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella zoster // *Lancet Neurol.*-2007. - Vol.6. - P.1015-1028.
3. 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.