



УКРАЇНА

(19) UA (11) 65728 (13) U
(51) МПК
G01N 33/53 (2006.01)
A61B 5/05 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ГЕРПЕСВІРУСНОГО УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

1

(21) u201107022

(22) 03.06.2011

(24) 12.12.2011

(46) 12.12.2011, Бюл.№ 23, 2011 р.

(72) БЕРЕСТОВА ТЕТЯНА ГЕННАДІЇВНА, РУДЕНКО АНТОНІНА ОЛЕКСІЇВНА, АНДРЕЄВА ОЛЕНА ГЕННАДІЇВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ІМ. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб діагностики герпесвірусного ураження нервової системи, що включає проведення МРТ головного та спинного мозку, вивчення клініко-неврологічного статусу пацієнта, а також визначення етіології захворювання шляхом виявлення маркерів реплікативної активності методами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і імуноферментного аналізу (ІФА), який **відрізняється** тим, що додатково проводять імунологічне дослідження крові і, якщо відбувається підвищення кількості CD-20 лімфоцитів від 13,50 до 42 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $11,35 \pm 0,47$ ($N=8-10$ %), спонтанної проліферації лімфоцитів в реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) від 0 до 4,14 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $4,14 \pm 0,32$ ($N=0-2$ %), В-мітогенної про-

2

ліферації лімфоцитів від 17,4 до 76,06 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $52,82 \pm 1,57$ ($N=30-45$ %), спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів на 1,2 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $258,56 \pm 4,68$ ($N=255 \pm 8,2$ у.о.), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) від 49,7 до 71,1 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $119,75 \pm 4,44$ ($N=70-80$ у.о.), сенсibiliзації нейтрофілів альбуміном від 65,7 % до 3-х разів від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $16,57 \pm 1,43$ ($N=5-10$ %), сенсibiliзації до загального білка мієліну (ЗБМ) вище норми від 2-х разів до 3-х від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $15,36 \pm 1,29$ ($N=5-7$ %), сенсibiliзації NSE від 3 разів до 5,7 разів від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $16,97 \pm 1,57$ ($N=3-6$ %) та зниження CD-16 від 11,5 %-25 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $15,05 \pm 0,54$ ($N=17-20$ %), спонтанної цитотоксичності мононуклеарів на 36 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $19,21 \pm 1,62$ ($N=30,0 \pm 4,1$ %), антитіло залежної цитотоксичності мононуклеарів на 50 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $22,95 \pm 1,91$ ($N=46,05 \pm 4,2$ %) - діагностують герпесвірусне ураження нервової системи.

Корисна модель належить до медицини, а саме до клінічної інфектології і може бути використана для діагностики герпесвірусного ураження нервової системи.

Герпесвірусні інфекції належать до найбільш розповсюджених вірусних захворювань людини. Понад 90 % дорослих в усіх країнах світу інфіковані одним або кількома сероваріантами вірусів герпесу [1]. Широке розповсюдження, часте ураження осіб найбільш працездатного віку, широкий спектр клінічних проявів, висока частота хронізації процесу, значний відсоток інвалідизації та несприятливих наслідків надають цій патології характер важливої проблеми сучасної інфектології [2-6]. Це обумовлює необхідність подальшого вдосконалення методів діагностики та лікування хворих з

герпесвірусними ураженнями нервової системи. Недостатньо вивченими залишаються на теперішній час імунологічні показники, які можуть бути використані для діагностики уражень нервової системи [7]. Сучасні методи нейровізуалізації комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія (МРТ) відіграють важливу роль в його діагностиці, прогнозі і корекції лікування [8]. Етіологія захворювання визначається шляхом виявлення маркерів реплікативної активності методами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і імуноферментний аналіз (ІФА). Визначальним для встановлення етіології захворювання, вважалось виявлення фрагментів ДНК вірусів в лікворі і в крові методом ПЛР і/або антитіл класу IgM до антигенів ГВ методом

U
(13)
65728
(11)
UA
(19)

ІФА в діагностичних титрах, за умови сероконверсії в майбутньому [9-12].

Відомий спосіб діагностики уражень нервової системи за допомогою МРТ головного та спинного мозку людини, клініко-неврологічного статусу пацієнта [8]. Недоліком даного способу є те, що неможливо визначити чи є ураження герпесвірусами нервової системи.

Відомий спосіб визначення етіології захворювання шляхом виявлення маркерів реплікативної активності методами ПЛР і ІФА [10]. Цей спосіб дозволяє запідозрити наявність інфекційного ураження нервової системи, але не дає можливість сказати, де відбулось ураження нервової системи, тобто які структури головного чи спинного мозку уражені.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб діагностики герпесвірусного ураження нервової системи, який дозволяє встановити точний клінічний діагноз уражень нервової системи за рахунок додаткового виконання імунологічного дослідження крові та аналізу його показників.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб діагностики герпесвірусного ураження нервової системи включає проведення МРТ головного та спинного мозку, вивчення клініко-неврологічного статусу пацієнта, а також визначення етіології захворювання шляхом виявлення маркерів реплікативної активності методами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і імуноферментного аналізу (ІФА). Відповідно до корисної моделі додатково проводять імунологічне дослідження крові і, якщо відбувається підвищення кількості CD-20 лімфоцитів від 13,50 до 42 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $11,35 \pm 0,47$ ($N=8-10$ %), спонтанної проліферації лімфоцитів в реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) від 0 до 4,14 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $4,14 \pm 0,32$ ($N=0-2$ %), В-мітогеаної проліферації лімфоцитів від 17,4 до 76,06 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $52,82 \pm 1,57$ ($N=30-45$ %), спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів на 1,2 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $258,56 \pm 4,68$ ($N=255 \pm 8,2$ у.о.), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) від 49,7 до 71,1 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $119,75 \pm 4,44$ ($N=70-80$ у.о.), сенсibilізації нейтрофілів альбуміном від 65,7 % до 3-х разів від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $16,57 \pm 1,43$ ($N=5-10$ %), сенсibilізації до загальної білку мієліну (ЗБМ) вище норми від 2-х разів до 3-х від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $15,36 \pm 1,29$ ($N=5-7$ %), сенсibilізації NSE від 3 разів до 5,7 разів від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $16,97 \pm 1,57$ ($N=3-6$ %) та зниження CD-16 від 11,5 %-25 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $15,05 \pm 0,54$ ($N=17-20$ %), спонтанної цитотоксичності мононуклеарів на 36 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $19,21 \pm 1,62$ ($N=30,0 \pm 4,1$ %), антитілозалежної цитотоксичності мононуклеарів на 50 % від середнього арифметичного значення ($M \pm m$) $22,95 \pm 1,91$ ($N=46,05 \pm 4,2$ %) - діагностують герпесвірусне ураження нервової системи.

Приклад 1. Хвора Н., жін., 22 роки, госпіталізована 16.04.2009 року.

Вперше захворіла 2007 році, коли вперше було виявлено і діагностовано енцефаліт. В 2009 році після психоемоційного перевантаження з'явилась головна біль, відчуття тиску в ділянці потилиці, запаморочення, загальна слабкість, яка посилюється при нахилах, серцебиття. Діагноз: Хронічний арахноенцефаліт з лікворогіпертензивним, лікворо-динамічним, вестибулопатичним синдромами на фоні активації герпесвірусної (HHV-7+HSV) інфекції, середнього ступеня важкості. МРТ головного мозку: в лівому мостомозжечковому куті - утворення 9 на 12 мм поліморфної форми з гіперінтенсивним сигналом T2W та гіпоінтенсивним T1W. В сироватці крові ПЛР HHV-7(+), ПЛР HSV (+). В об'єктивному статусі - менінгеальних знаків немає, сухожильні рефлекси на верхніх та нижніх кінцівках - знижені, черевні - достатні. с. Россолімо. Атаксія мозочкова, шакість в п. Ромберга. В аналізі крові: лейкоцити $5,8 \times 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли - 2 %, сегментоядерні нейтрофіли - 49 %, лімфоцити - 43 %, моноцити 6 %, ШОЕ - 14 мм/годину. В імунному статусі - кількість CD-3 клітин - 72,9 %, кількість CD-4 клітин - 42 %, кількість CD-8 клітин - 33,4 %, імунорегуляторний індекс-1,3, кількість CD-20 клітин - 12,4 %, кількість CD-16 клітин - 15,3 %, спонтанна проліферація лімфоцитів в РБТЛ- 3 %, Т-мітогена проліферація лімфоцитів - 65 %, простагландинзалежна проліферація лімфоцитів - 64 %, В-мітогенна проліферація лімфоцитів - 32 %, спонтанна фагоцитарна активність нейтрофілів 237,5 у.о., індукована фагоцитарна активність нейтрофілів - 68 %, адгезивна активність нейтрофілів - 61 %, ЦІК - 135 у.о., аутоантиген (ЗБМ) індукована проліферація в РБТЛ - 5 %, сенсibilізація нейтрофілів альбуміном - 6 %, сенсibilізація до ЗБМ - 19 %, сенсibilізація NSE-21 %, ІФА рівень аутоантитіл (ЗБМ) - 18 у.о. Хвора отримувала цимевен, ербісол, а також судинні препарати, гормональний препарат (дексаметазон), вітаміни, антиоксиданти, дегідратуючі засоби. Після лікування: запаморочення зникло, зник головний біль, відчуття тиску в ділянці потилиці, загальна слабкість, яка посилювалась при нахилах, серцебиття, сухожилкові та черевні рефлекси нормалізувалися. Зник с. Россолімо, мозочкова атаксія, шаткість в п. Ромберга. В сироватці крові на момент виписки зі стаціонару: ПЦР HHV-7(-), ПЛР HSV (-).

Приклад 2. Хвора Є., жін., 43 р. госпіталізована 3.11.2008 року. Вперше захворіла 2000 року. Під час госпіталізації скаржилась на загальну слабкість, швидку втому, підвищення температури тіла до 37,2 градусів, підвищення потовиділення, біль в кістках, великих суглобах, поганий сон, сухість в очах, зниження пам'яті, головний біль. Діагноз: Арахнополінейропатія на фоні герпесвірусної інфекції (EBV) в стадії активації, середнього ступеня важкості. МРТ головного мозку: вогнищевих уражень немає. В сироватці крові ПЛР EBV (+). В об'єктивному статусі - менінгеальних знаків немає, сухожильні рефлекси на верхніх та нижніх кінцівках - підвищені, черевні - відсутні. с.Марінеску зліва. Шаткість в п.Ромберга. В аналізі крові: лейко-

цити $11,4 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні нейтрофіли - 1 %, сегментоядерні нейтрофіли - 52 %, лімфоцити - 42 %, моноцити - 5 %, ШОЕ - 10 мм/годину. В імунному статусі - кількість CD-3 клітин - 64,1 %, кількість CD-4 клітин - 35,5 %, кількість CD-8 клітин - 30,6 %, імунорегуляторний індекс - 1,2, кількість CD-20 клітин - 14,0 %, кількість CD-16 клітин - 10,3 %, спонтанна проліферація лімфоцитів в РБТЛ - 6 %, Т-мітогена проліферація лімфоцитів - 40 %, простагландинзалежна проліферація лімфоцитів - 53 %, В-мітогенна проліферація лімфоцитів - 34 %, спонтанна фагоцитарна активність нейтрофілів - 238,5 у.о, індукована фагоцитарна активність нейтрофілів - 43 %, адгезивна, активність нейтрофілів - 61 %, ЦІК - 140 у.о., аутоантиген (ЗБМ) індукована проліферація в РБТЛ - 16 %, сенсibiliзація нейтрофілів альбуміном - 11 %, сенсibiliзація до ЗБМ - 14 %, сенсibiliзація NSE - 15 %, ІФА рівень аутоантитіл (ЗБМ) - 36,9 у.о. Хвора отримувала цимевен, галавіт, а також судинні препарати, гормональний препарат (дексаметазон), вітаміни, антиоксиданти, десенсибілізуючі та дегідратуючі засоби. Після лікування: зникла загальна слабкість, швидка втома, сухість в очах, зниження пам'яті, головний біль. Температура тіла нормалізувалась, але залишається підвищене потовиділення, біль в кістках, великих суглобах, поганий сон. Сухожилкові та черевні рефлекси нормалізувалися. Зник с. Марінеску зліва, шаткість в п. Ромберга. В сироватці крові на момент виписки зі стаціонару: ПЦР EBV (-).

Джерела інформації:

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3 т. - К.: Здоров'я, 2001. - Т. 2. - С. 538-542.

2. Мищенко В.А., Торяник І.І. Роль і місце инфекцій, вызваних вирусом простого герпеса (ВПГ) в структуре смертности детей (по данным ретроспективного анализа) // Материалы VI российского съезда врачей-инфекционистов 29-31 октября 2003г., Санкт-Петербург. - С. 255-256.

3. Гриневич О.В., Астапов А.А., Логотко В.А., Ясинская Л.Н. Организация реабилитации детей после перенесенных нейроинфекций // Материалы VI российского съезда врачей-инфекционистов 29-31 октября 2003г., Санкт-Петербург. - С. 96.

4. Протас И.И. Герпетический энцефалит - клиника, патогенез, терапия. Руководство для врачей. Минск. - 2000. - 175с.

5. Заводнова О.С. Динамика неврологической симптоматики у детей первых месяцев жизни с поздним неонатальным герпетическим менингоэнцефалитом // Материалы VI российского съезда врачей-инфекционистов 29-31 октября 2003г., Санкт-Петербург. - С. 141.

6. Деконенко Е.П., Лобов М.А., Индрисова Ж.Р. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами герпеса // Неврологический журнал. - 1999. - №4. - С. 46-51.

7. Лысяный Н.И., Маркова О.В., Гнедкова И.А. и соавт. Особенности иммунных нарушений при герпесвирусной инфекции. // Герпесвирусні інфекції - клініка, лікування, діагностика. Наук.-практ. конф. 15-16 жовтня 2002р., м. Київ.

8. Роль современной диагностики и терапии в исходах герпетического энцефалита / Е.П. Деконенко, Ю.П. Рудометов, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова // Неврол. журн.-2005. - №5. - С. 18-23.

9. Богадельников И.В. Герпесвирусные инфекции в организме - недостаток или утонченное совершенство? / И.В. Богадельников, Ю.В. Вальцева, Л.В. Березина // Современ. педиатр. - 2006. - № 2. - С. 96-98.

10. Зозуля І.С. Ураження нервової системи герпетичної етіології / І.С. Зозуля, Л.В. Муравська // Укр. мед. часопис. - 2001. - №2. - С. 30-34.

11. Acosta E.P. Acyclovir for treatment of postherpetic neuralgia: efficacy and pharmacokinetics / E.P. Acosta, H.H. Balfour // Antimicrob. Agents Chemother. - 2001. -Vol.45. - P. 2771-2774.

12. Rose M.A. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management / M.A. Rose, P.C. Kam // Anaesthesia. - 2002. - Vol.57. - P. 451-462.