

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

13. Human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination / Marina S. et al. // *Fertility and Sterility*. – 1998. – Vol. 70, N 1. – P. 35-39.

14. Henkell R.R. Sperm preparation for ART / R.R. Henkell, W.B. Schill // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2003. – Vol. 14, N 1. – P. 108.

15. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children / Pasquier C. et al. // *AIDS*. – 2000. – Vol. 14, N 14. – P. 2093-2099.

16. Наказ МОЗ України від 23.12.2008 №771 «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій».

17. Наказ МОЗ України від 29.11.2004 №589 «Про затвердження Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти».

APPLYING REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES FOR PREVENTING HIV-INFECTION

N.Y. Potokiy, A.M. Shcherbinska

SUMMARY. Here are presented the results of studying of the fertility of HIV-positive men, and of the influence of different methods of sperm washing upon the reproductive quality of the sperm itself.

Key words: HIV-infection, prevention, assisting reproductive technologies.

Отримано 12.06.2013 р.

© Веприк Т.В., Матейко Г.Б., 2013
УДК 578.27+616.98:578.828

Т.В. Веприк, Г.Б. Матейко

СПОСІБ УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Вивчено діагностичну інформативність серологічних і вірусологічних маркерів ВІЛ-асоційованої герпетичної інфекції з врахуванням стадії ВІЛ-інфекції. У хворих виявлено феномен відсутності діагностичного росту протигерпетичних антитіл класу IgG та відсутності антитіл класу IgM на тлі імунодефіциту. Не встановлено прямої кореляції між висотою рівнів специфічних IgG і активністю інфекційного процесу. Реплікативні форми герпетичної інфекції діагностували у хворих як з високими рівнями IgG (I-II стадії ВІЛ-інфекції), так і з низькими (III-IV стадії ВІЛ-інфекції). Дуже рідко (3,0 % випадків) при активній герпетичній інфекції виявляли специфічні IgM. Метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) підтверджує найвищу інформативність матеріалу із піхви і цервікального каналу при генітальному герпесі (відповідно 37,5 і 31,2 % позитивних результатів) та з крові і стравоходу при генералізованих формах (відповідно по 62,5 % позитивних результатів) герпетичної інфекції. При дослідженні ліквору методом ПЛР гер-

петична етіологія енцефаліту підтверджена у 100 % хворих. У зв'язку з низькою діагностичною інформативністю серологічних маркерів для оптимізації діагностики ВІЛ-асоційованої герпетичної інфекції запропоновано двоетапний алгоритм, який дозволяє підвищити ефективність її діагностики порівняно із протокольним дослідженням на 13,0 %.

Ключові слова: герпетична інфекція, діагностика, ВІЛ-інфіковані пацієнти.

Частота виявлення серед ВІЛ-інфікованих осіб герпетичної інфекції (ГІ), розвиток якої обумовлений імунодефіцитом і є його індикатором, становить від 15 до 25 % [1-7]. Герпетична інфекція виступає ко-фактором прогресування ВІЛ, нерідко є першою опортуністичною інфекцією, яка маніфестує СНІД [4, 7, 8]. Значення вірусів простого герпесу (ВПГ) як ко-фактора прогресування ВІЛ-інфекції визнається багатьма авторами [5, 9, 10].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Труднощі лабораторної діагностики активної ГІ на тлі ВІЛ-імунодефіциту обумовлюють актуальність пошуку шляхів її оптимізації [6, 11]. Тому вивчення специфічних лабораторних маркерів активної ГІ в залежності від стадії ВІЛ-інфекції має важливе діагностичне значення.

Мета роботи – оптимізувати діагностику ГІ у ВІЛ-інфікованих осіб на підставі аналізу інформативності серо- і вірусологічних маркерів та на основі отриманих результатів розробити її алгоритм.

Пацієнти і методи

Обстежено 100 ВІЛ-інфікованих віком 19-40 років, у яких діагностовано ГІ. Аналізували результати їх лабораторного обстеження: імуноферментного аналізу (ІФА), ПЛР. Використовували вітчизняні тест-системи фірми «Dia-Prof» для визначення методом ІФА антигерпетичних ІgM, ІgG. Досліджено методом ПЛР різноманітний біологічний матеріал від хворих (кров, ліквор, зішкріби з місць генітальної та екстрагенітальної лока-

лізації уражень) в лабораторії обласного центру профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом (м. Івано-Франківськ).

Результати досліджень та їх обговорення

Частота клінічних форм хронічної активної ГІ у ВІЛ-інфікованих відображена в табл. 1.

У хворих з I стадією хвороби герпес шкіри і слизових реєстрували майже в 4 рази частіше порівняно з ГГ (відповідно 79,2 і 20,8 %), а в II стадії – в 3 рази частіше (відповідно 75,7 і 24,3 %). У хворих з III стадією частота вищевказаних форм ГІ не відрізнялась (відповідно 50,0 і 50,0 %). Найчастіше у пацієнтів з IV стадією діагностували генералізовану ГІ (47,1%) при дещо нищій частоті ГГ та мінімальній частоті герпесу шкіри і слизових (відповідно 41,2 і 11,8 %). Серед клінічних форм ВІЛ-асоційованої ГІ переважав герпес шкіри і слизових – 60,0%, значно рідше діагностували ГГ – 32,0 % і тільки у 8 % випадків – генералізовану ГІ.

Таблиця 1

Частота клінічних форм ВІЛ-асоційованої ГІ

Клінічна форма ГІ	Група хворих за клінічними стадіями ВІЛ-інфекції									
	I		II		III		IV		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Герпес шкіри і слизових	19	79,2	28	75,7	11	50,0	2	11,8	60	60,0
Генітальний герпес	5	20,8	9	24,3	11	50,0	7	41,2	32	32,0
Генералізована ГІ	-		-		-	-	8	47,1	8	8,0
Всього	24	24,0	37	37,0	22	22,0	17	17,0	100	100,0

Специфічні ІgG при серологічному обстеженні хворих на ГІ виявлені в 100 % випадків. Специфічні ІgM як маркер активної інфекції виявили тільки у 3,0 % хворих у I і II стадіях ВІЛ-інфекції. Одночасно із серологічними обстеженнями виявляли ДНК ВПГ 1/2 типів. Герпес шкіри і слизових підтверджували методом ПЛР у 10,0 % пацієнтів з ураженням слизової ротоглотки і порожнини рота та у 15,0 % пацієнтів з нетиповим ураженням шкіри (ерозивно-виразковим, геморагічно-некротичним, імпетігоподібним). У 75 % випадків при типовому характері висипки у вигляді везикул діагноз не викликав сумніву. У хворих на ГГ найчастіше отримували позитивні результати ПЛР при дослідженні матеріалу із піхви і цервікального каналу (відповідно 37,5 і 31,2 %), значно рідше – із прямої кишки і уретри (відповідно 12,5 і 9,4 %). Отже, при ВІЛ-асоційованому ГГ найчастіше уражаються піхва і цервікальний канал (68,7 %).

Позитивні результати ПЛР при дослідженні крові, що підтверджували вірусемію і свідчили про реплікацію ВПГ 1 на системному рівні, отримали у 62,5 % хворих з генералізованою ГІ. Вірусемія супроводжувалась герпетичним езофагітом (62,5 %), пневмонією (37,5 %), проктитом (25,0 %). Уражались не тільки стравохід, легені, пряма кишка, але і ЦНС. Герпетична етіологія енцефаліту підтверджена у 100,0 % хворих з генералізованою ГІ при дослідженні ліквору методом ПЛР.

При аналізі серологічних маркерів встановлено, що титри ІgG до ВПГ 1/2 у пацієнтів з ВІЛ-асоційованою ГІ у більшості випадків були помірними (50-100 МО/мл) – 51,0 %, значно рідше низькими (<50 МО/мл) – 27,0 % і високими (>100 МО/мл) – 22,0 %. Виявлено залежність рівнів ІgG у хворих на ГІ від клінічної стадії ВІЛ-інфекції. Так, в осіб з I стадією хвороби найчастіше визначали помірні їх рівні (16,0 із 24,0 %), рідко високі і низькі (відпо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

відно 6,0 і 2,0 %). В осіб з II стадією хвороби частота високих і помірних титрів IgG майже не відрізнялась (відповідно 16,0 і 18,0 %), а частота низьких була мінімальною (3,0 %). У хворих з III стадією хвороби високих титрів IgG не було, низькі і помірні виявляли практично з однаковою частотою (відповідно 10,0 і 12,0 %). Всі хворі (17,0 %) з IV стадією хвороби мали низькі титри IgG. Отже, реплікативні форми ГІ діагностували як у хворих з високими, так і з низькими титрами IgG.

Таким чином, діагностика ВІЛ-асоційованої ГІ супроводжується значними труднощами. Вони пов'язані із складністю верифікації діагнозу за допомогою специфічних серологічних маркерів на тлі імунодефіциту. Пригнічення синтезу протигерпетичних антитіл класу IgG, низькі їх титри у ВІЛ-позитивних осіб маскують істинну частоту активних форм ГІ. Вивчення специфічних лабораторних маркерів ГІ у ВІЛ-інфікованих показало, що на підставі тільки серологічних обстежень неможливо встановити активність інфекційного процесу і визначити тактику лікування хворих.

Аналізуючи значимість серологічних лабораторних методів діагностики ГІ, можна зробити висновки про неоднозначність трактування їх результатів. Виникає необхідність виконувати велику кількість різноманітних тестів із повторюванням у динаміці, що підвищує вартість обстежень, які не завжди гарантують достатню інформативність. Для діагностики активної ГІ найчастіше застосовують метод ПЛР, за допомогою якого досліджують кров або інший матеріал від хворого (слину, сечу, ліквор, зішкріби із цервікального каналу) в залежності від локалізації уражень. Однак через політропність збудника, локалізація обумовленого ним патологічного процесу в організмі не завжди відома. У таких випадках для верифікації діагнозу ГІ необхідно досліджувати методом ПЛР усі біологічні рідини, в яких може знаходитись вірус, що також значно підвищує вартість дослідження і робить його мало доступним для ВІЛ-позитивних осіб (такі дослідження не належать до обов'язкових протокольних обстежень). Однак, при наявності в клінічній практиці багатьох методів діагностики активних форм ГІ досі не вироблений чіткий алгоритм діагностичного процесу з оптимальним переліком досліджень та з мінімальним терміном, необхідним для верифікації діагнозу. Запропонований алгоритм клініко-лабораторної діагностики активних форм ГІ у ВІЛ-інфікованих дасть можливість оптимізувати діагностичний процес ВІЛ-асоційованої ГІ.

Двоетапний алгоритм клініко-лабораторної діагностики ВІЛ-асоційованої ГІ, який дозволяє підвищити ефективність її діагностики порівняно із протокольним дослідженням на 60,0 %, полягає в наступному. На першому етапі визначають специфічні антитіла класів IgG та IgM до ВПГ 1/2 типів. Серед пацієнтів виділяють осіб із серологічними маркерами ймовірної активної ГІ, в яких рівень протигерпетичних IgG > 100 МО/мл чи < 50 МО/мл або виявлено IgM. На другому етапі незалежно від наявності серологічних маркерів ГІ для діагностики відбирають осіб, які мають один або більше симптомів ймовірної активної ГІ (ерозивно-виразкові висипання на шкірі і слизових оболонках, у тому числі геніталіях, тривалий субфебрилітет нез'ясованого походження чи фебрильну температуру, невмотивоване схуднення, прояви гінгівостоматиту, фаринготонзиліту, уретриту, проктиту, тазового гангліоневриту, езофагіту, пневмонії, енцефаліту) та з підвищеним ризиком активації ГІ, у яких мали місце рецидиви ГІ до інфікування ВІЛ та виявляли низькі показники CD4+Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл. Таким пацієнтам проводять підтверджуючі дослідження методом ПЛР на ДНК ВПГ 1/2 в крові, при позитивних результатах яких діагностують генералізовану форму ГІ, а локалізовані чи дисеміновані шкірно-слизові форми ГІ – на підставі позитивних результатів зішкрібів з місць уражень генітальної чи екстрагенітальної локалізації.

Висновки

1. На підставі тільки серологічних обстежень неможливо встановити активність ВІЛ-асоційованої ГІ для визначення тактики лікування хворих. У ВІЛ-інфікованих з активною ГІ встановлено феномен відсутності протигерпетичних антитіл класу IgM та наявність як високих, так і низьких титрів IgG. Високі титри протигерпетичних IgG (> 100 МО/мл) можна розцінити як серологічний маркер хронічної активної ГІ у хворих без імунодефіциту – частіше в II (16,0 %), рідше в I стадії (6,0 %) ВІЛ-інфекції. Низькі титри IgG (< 50 МО/мл) є серологічними маркерами активної ГІ у 45,5 % хворих з III стадією та у 100 % хворих з 4 стадією ВІЛ-інфекції.

2. Тільки метод ПЛР при дослідженні різноманітного біологічного матеріалу залежно від локалізації патологічного процесу у хворого забезпечує своєчасну діагностику ВІЛ-асоційованої ГІ. Дослідження проводять на другому етапі діагностики в осіб із серологічними маркерами ймовірної активної ГІ, в яких рівень протигерпетичних IgG > 100 МО/мл чи < 50 МО/мл або виявлено IgM.

Література

1. Бабій Н.О. Ко-інфекції вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію / Н.О. Бабій, А.М. Щербинська // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 2. – С. 23-26.
2. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века / И.Ф. Баринский // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 202-204.
3. Медико-профілактичні аспекти ВІЛ-інфекції та СНІДу в лікарській практиці / [Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, А.М. Щербинська та ін.]. – Івано-Франківськ: Видавництво ІФДМУ, 2007. – 236 с.
4. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряев. – 2-ге видання, перероб. і доп. – Київ: Здоров'я, 2004. – 636 с.
5. Казмирчук В.Е. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев. – Киев: Феникс, 2009. – 247 с.
6. Казмирчук В.Е. Клінічна імунологія та алергологія / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 526 с.
7. Лабораторна діагностика герпесвірусної інфекції людини / [Л.О. Панченко, І.І. Торяник, Н.Г. Попова та ін.]. // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 3. – С. 62-66.
8. Маричев І.Л. Герпетична інфекція у ВІЛ-інфікованих осіб / І.Л. Маричев // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 2. – С. 15-17.
9. Маричев І.Л. Герпесвіруси – СНІД маркерні захворювання / І.Л. Маричев // Сучасні інфекції. – 2005. – № 3-4. – С. 55-59.
10. Калюжна Л.Д. Асоціації інфекцій, що передаються статевим шляхом у ВІЛ-інфікованих / Л.Д. Калюжна, Л.В. Гречанська // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2004. – № 1. – С. 78-80.
11. Малий В.П. СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии / В.П. Малий, И.С. Кратенко. – Харьков: Фолио, 2007. – 287 с.

THE METHOD OF HIV-ASSOCIATED HERPETIC INFECTION DIAGNOSIS IMPROVEMENT

T.V. Vepryk, H.B. Mateyko

SUMMARY. The diagnostic information content of serological and virological markers of HIV-associated herpesvirus infection was studied taking into account the stage of HIV infection. The phenomenon of absence of antiherpetic IgG antibodies diagnostic growth and absence of IgM antibodies on the background of immunodeficiency was found in patients. Direct correlation between the levels of specific IgG and infection activity wasn't detected. Replicative forms of herpetic infection were diagnosed in patients with both high levels of IgG (stages I and II of HIV infection) and low levels (III-IV stages of HIV infection). Specific IgM in active herpetic infection were detected very rarely (3.0 % of cases). Polymerase chain reaction (PCR) method confirms the highest informational content of the material from vagina and cervix in case of genital herpes (respectively 37.5 and 31.2 % of positive results) and from blood and esophagus in generalized forms of herpetic infection (respectively 62.5 and 62.5 % of positive results). By the cerebrospinal fluid PCR test herpetic encephalitis etiology was confirmed in 100 % of patients. Because of low diagnostic information content of serological markers two-stage algorithm is proposed for optimizing of the HIV associated herpetic infection diagnosis. It allows to improve the effectiveness of diagnosis comparatively with the protocol tests on 13.0 %.

Key words: herpetic infection, diagnostics, HIV-infected patients.

Отримано 8.07.2013 р.