

Новые возможности пренатальной диагностики врожденного токсоплазмоза и цитомегаловирусной инфекции

Hans Ijpelaar

Diagnostic Product Corporation

Впервые представлено на V ежегодном семинаре пользователей IMMULITE, проводимом компанией «ОМБ», Россия

Введение

Внутриутробное инфицирование токсоплазмой (*Toxoplasma gondii*) и цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) принято считать одной из ведущих причин внутриутробной смерти плода и фактором риска развития целого ряда тяжелых врожденных патологий, таких как внутриутробная задержка роста и развития, слепота или глухота. По статистике, ЦМВИ является одной из основных причин задержки умственного развития ребенка, и по праву может считаться следующей по вероятности причиной подобной патологии после синдрома Дауна. Поэтому в последнее время проблемы, связанные с внутриутробным инфицированием ЦМВ и токсоплазмой, относят не только к медицинским, но и к социально-экономическим.

Основной проблемой диагностики ЦМВИ и токсоплазмоза является тот факт, что у большинства людей с нормальным иммунитетом инфекция протекает в латентной форме, что не позволяет выявить наличие первичной инфекции по результатам клинического обследования. Именно поэтому ключевую роль в диагностике врожденного токсоплазмоза и ЦМВИ играет лабораторное исследование. Современные методы серологического скрининга и вирусологических исследований позволяют выявлять пациенток с риском внутриутробного инфицирования плода микроорганизмами или вирусами на ранних стадиях беременности. Но, несмотря на успехи, достигнутые в области молекулярной диагностики, чаще всего рутинное лабора-

торное исследование останавливается на этапе определения специфических антител (IgG и IgM), благодаря чему универсальность скрининга ЦМВИ продолжает оставаться спорной.

Многие женщины узнают о наличии у них ЦМВ непосредственно от работников лаборатории, где выявляется ЦМВ-специфичный IgM, и иногда это происходит до подтверждения и анализа полученного результата специалистом. До сих пор не наработано однозначной статистики по количеству случаев беременности, прерванной на ранних (до 12 недель) сроках вследствие положительного результата определения ЦМВ-IgM, поэтому, к сожалению, невозможно полностью оценить вклад неадекватной или ошибочно интерпретированной информации.

Использование для выявления токсоплазмоза и ЦМВИ относительно недавно появившихся методов — оценка авидности IgG, иммуноблоттинг, качественная и количественная ПЦР привело к прорыву в диагностике этих инфекций, позволив не только повысить аналитическую точность, но и увеличить клиническую адекватность оценки получаемого результата. Для больных, первично инфицированных токсоплазмой или ЦМВ, предложен специальный алгоритм пренатальной диагностики. Количественная ПЦР-диагностика ЦМВИ в амниотической жидкости, полученной на 21–22 неделе беременности, позволяет с высокой степенью точности дифференцировать ЦМВ-инфицированных беременных от пациенток с цитомегаловирусным заболеванием плода и новорожденного.

Таким образом, новый уровень развития серологии и количественной вирусологии позволяет с большей степенью точности диагностировать, дифференцировать и прогнозировать тяжесть последствий токсоплазмоза и ЦМВИ у матери и ребенка.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Серология

В настоящее время самым распространенным методом выявления токсоплазмоза и ЦМВИ и оценки стадии инфекционного процесса является серологическое определение специфических антител классов М и G. Оценка уровней специфических иммуноглобулинов обоих классов и их примерного соотношения при одновременном выявлении IgM и IgG позволяет не только определить возбудителя инфекции, но и оценить этап, на котором находится заболевание. Специфические антитела класса М (sIgM) образуются при первичном инфицировании, и у иммунокомпетентных лиц могут быть обнаружены уже в первую неделю заболевания. По мере развития процесса, sIgM находятся на достаточно высоком, однозначно регистрируемом уровне в течение нескольких месяцев, а затем их уровень снижается практически до порогового. Однако у целого ряда лиц в течение нескольких месяцев и даже лет может быть зарегистрировано присутствие IgM-антител в концентрациях, незначительно превышающих пороговые значения.

Специфические IgG, в свою очередь, появляются в сыворотке крови через неделю-две после первичного инфицирования, в течение нескольких последующих недель их уровень нарастает, а потом снижается, однако доступные регистрации концентрации сохраняются пожизненно. Классическая динамика специ-

ческих IgG и IgM-антител на разных стадиях развития инфекции представлена на рис.1 на примере динамики антител к *Toxoplasma gondii* при клинически выраженном токсоплазмозе.

Таким образом, определение концентрации антител используется как для диагностики первично инфицированных больных (IgM-положительные образцы), так и для выявления лиц, имеющих активный иммунитет вследствие перенесенной ранее инфекции (IgG-положительные образцы).

Существует целый ряд методов определения антител к цитомегаловирусу — иммуноферментный анализ (ИФА), иммунофлуоресценция, вестерн-блоттинг. Самым распространенным на настоящий момент является ИФА, но, к сожалению, он имеет целый ряд особенностей, ограничивающих его использование в этих целях.

□ Степень остроты и продолжительность IgM-опосредованного иммунного ответа может варьировать в значительных пределах. Даже у иммунокомпетентных лиц в течение нескольких лет после первичного инфицирования могут наблюдаться персистирующие низкие концентрации IgM. Кроме того, при реактивации латентных ЦМВИ или токсоплазмоза также возможно значимое возрастание концентрации IgM, правда в этом случае острота IgM-ответа

будет выражена в гораздо меньшей степени, чем при первичной инфекции.

□ При использовании *in vitro* методов определения IgM к токсоплазме и ЦМВ отмечалась перекрестная реактивность с другими вирусами семейства герпесов. Так, например, при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра продуцируются IgM-антитела, обладающие перекрестной реактивностью с анти-ЦМВ IgM, что может привести к ложноположительному результату анализа ЦМВ-антител.

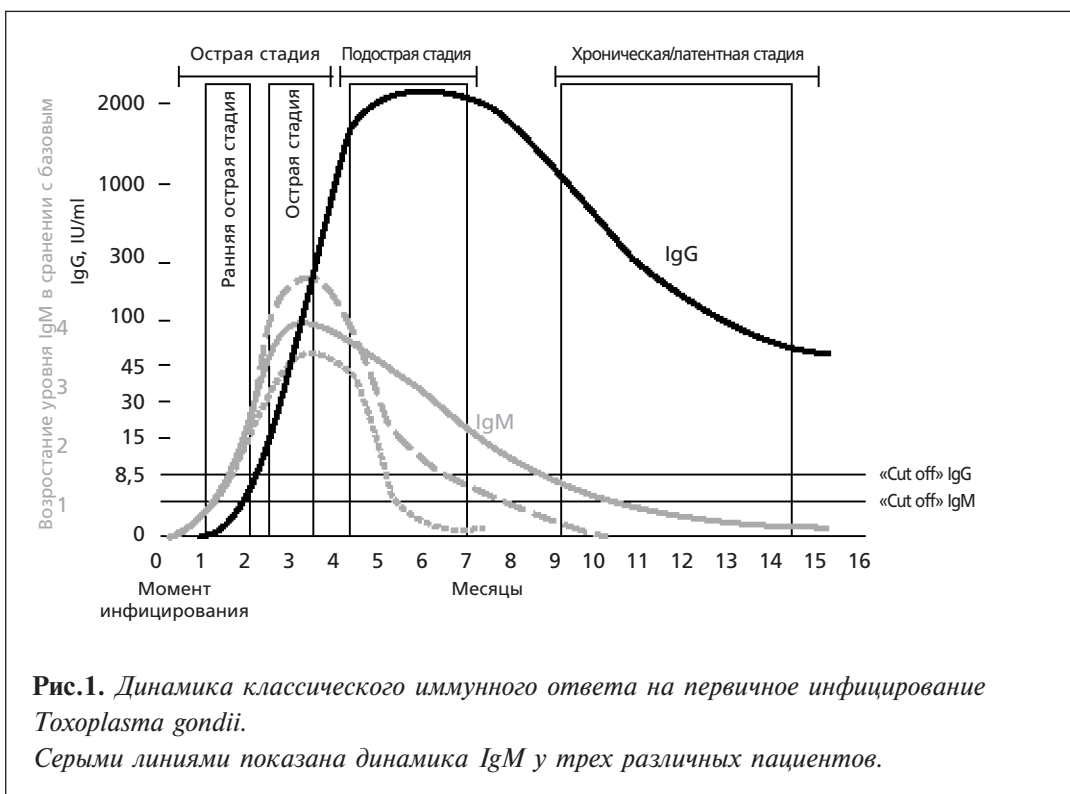


Рис.1. Динамика классического иммунного ответа на первичное инфицирование *Toxoplasma gondii*. Серыми линиями показана динамика IgM у трех различных пациентов.

□ Ревматоидный фактор (РФ, антитела класса М к собственным IgG человека) также может интерферировать при определении вирус-специфических IgM. Кроме того, наличие в плазме крови РФ может приводить к неспецифическому связыванию анти-ЦМВ IgG, искажая результаты определения последнего. При последующем добавлении меченых антител к вирус-специфическим IgM человека может произойти связывание РФ, приводящее к получению ложноположительного результата определения IgM.

□ Антиядерные антитела также могут приводить к ложноположительным результатам ИФА-тест-системы.

□ Высокие концентрации анти-ЦМВ IgG могут конкурировать с анти-ЦМВ IgM, приводя к ложноотрицательным значениям последних, что особо опасно при дифференцировании образцов первично инфицированных больных во втором периоде острой или в подострой стадии и больных, имеющих активный иммунитет вследствие ранее перенесенной инфекции. Поэтому во многих ИФА-наборах для определения анти-ЦМВ IgM особое внимание уделяется способам удаления конкурирующих анти-ЦМВ IgG на стадии считывания оптической плотности. Это помогает избежать как занижения результатов вследствие прямого конкурентирования анти-ЦМВ IgG и IgM, так и минимизировать риск получения ложноположительных результатов вследствие интерференции с РФ и антиядерными антителами в пробах больных аутоиммунными заболеваниями.

Но самым главным ограничением является тот факт, что по результатам единичного исследования невозможно установить продолжительность инфекционного процесса и точное соответствие той или иной его стадии, тогда как для оценки риска внутриутробного заражения плода этот вопрос является основополагающим. Женщины, перенесшие инфекцию до зачатия, практически застрахованы от риска внутриутробного инфицирования плода, тогда как беременные, инфицированные в первом или в начале второго триместра, составляют основную группу риска.

Описанные выше особенности оценки специфического иммунного ответа у беременных и потенциальных матерей несколько не умаляют важности ИФА-определения IgM-антител к токсоплазме и ЦМВ, для большинства других групп пациентов этот метод продолжает играть ведущую роль в диагностике первичной инфекции.

Однако следует помнить, что выявление и подтверждение наличия IgM-антител к этим инфекциям у беременных НЕ является однозначным показателем к прерыванию беременности. Для клинической верификации полученных результатов разработана целая группа дополнительных алгоритмов и методов, позволяющая снизить риск неточного диагноза, ложноотрицательного прогноза и связанных с этим клинических, этических и материальных проблем.

Перспективные технологии верификации положительных результатов серологических тестов для выявления специфических IgM

В мировой литературе приведены, подробно описаны, оценены и сравнены различные методы диагностики первичных ЦМВИ и токсоплазмоза. В некоторых опубликованных исследованиях рассматривались аспекты и преимущества дополнительных методов верификации положительных результатов серологических тестов на sIgM. Новые технологии ИФА-анализа позволяют получать более точный диагноз и выявлять женщин из истинной группы риска, нуждающихся в пренатальной диагностике и мониторинге течения ЦМВИ и токсоплазмоза.

Определение индекса avidности IgG

Определение avidности IgG позволяет оценить связывающую способность антител класса G и степень развития инфекции. В течение первых нескольких недель с момента инфицирования продуцируются антитела IgG низкой avidности, затем, по мере развития процесса avidность антител постепенно повышается. Поэтому мониторинг avidности IgG можно использовать для дифференциальной диагностики первичной и хронической инфекции, в особенности — при спорных результатах присутствия IgM/IgG или наличии описанных выше клинических показаний (например — у больных аутоиммунными заболеваниями). На рис.2 представлен алгоритм диагностики и мониторинга токсоплазмоза у беременных женщин. Как видно из рисунка, определение avidности IgG занимает центральное положение в схеме приведенного алгоритма, являясь обязательным шагом для оценки сероположительных образцов, особенно при одновременном получении положительных результатов как для IgM, так и для IgG.

В качестве наглядного примера можно привести результаты исследования, проведенного Vlaspolde et al. Результаты определения IgM к токсоплазме с

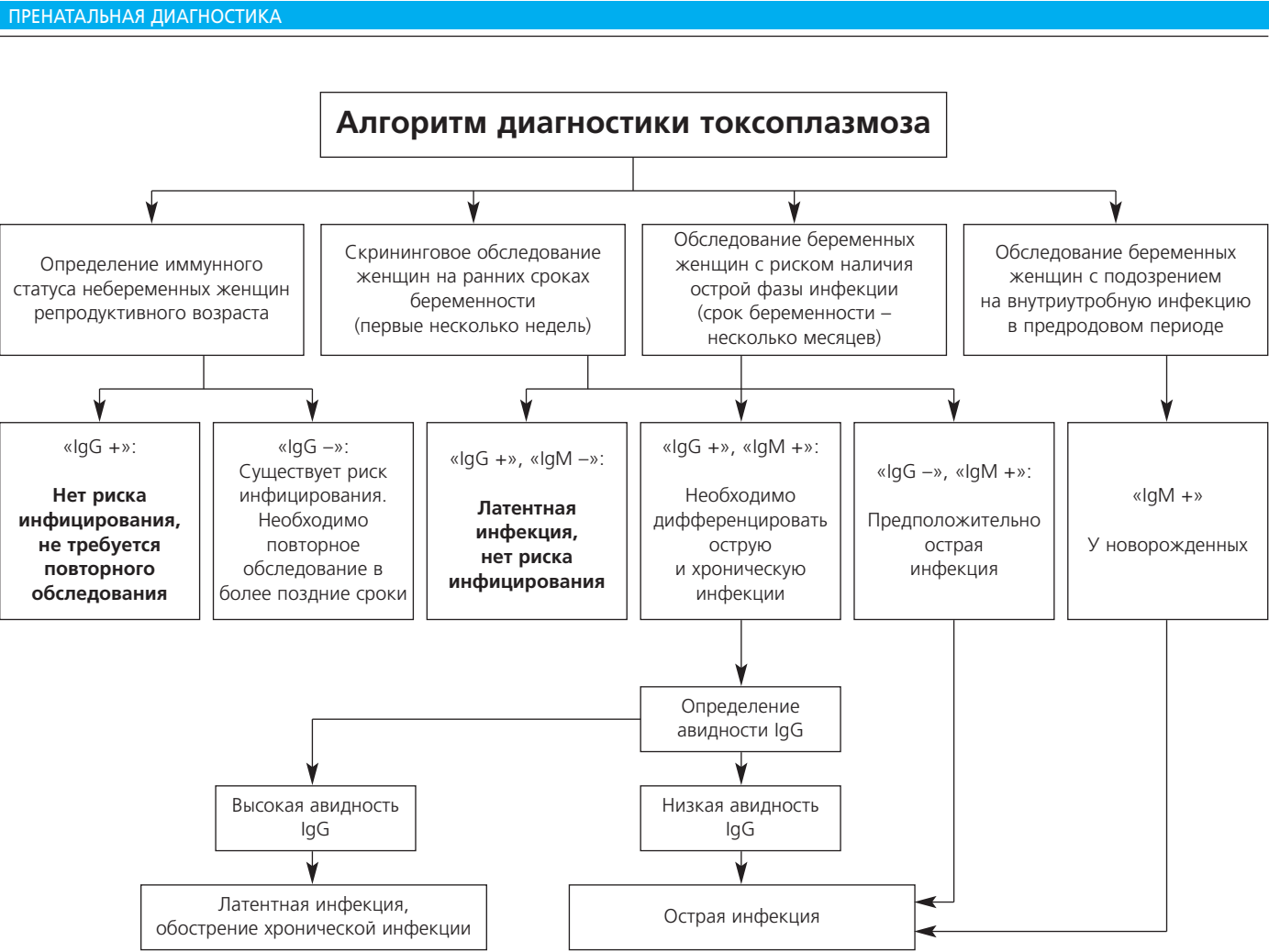


Рис.2. Алгоритм диагностики токсоплазмоза, включающий в себя исследование avidности IgG для дифференцирования острой фазы первичной и обострения хронической инфекции.
По материалам исследования Dr. Vlaspolder et al, Медицинский центр г. Алькамааре, Нидерланды

использованием системы IMMULITE 2000 в 500 случаях дополнили оценкой avidности IgG-антител к токсоплазме. Согласно полученным данным, в 11 из 14 IgM-положительных и/или спорных об-

разцов была выявлена высокая avidность IgG, что позволило исключить этих пациентов из группы первично инфицированных (Табл.1). Такой подход к диагностике прогрессивен именно с точки зре-

Таблица 1.
Комплексные результаты исследования образцов сыворотки крови больных до и после исследования на avidность IgG*

До исследования на avidность IgG			После исследования на avidность IgG		
IMMULITE, Набор для определения анти-Тохо-IgM, n=500			IMMULITE, Набор для определения анти-Тохо-IgM, n=500 + тест на avidность IgG		
Положительные результаты	Спорные результаты	Отрицательные результаты	Положительные результаты	Спорные результаты	Отрицательные результаты
12	2	486	2	1	497

* В таблице представлены результаты по материалам исследования Vlaspolder et al. В исследование было включено 500 образцов от беременных женщин в первом и втором триместрах. Результаты показывают, что из 11 образцов, показавших первоначально положительный результат определения анти-Тохо-IgM, после дополнительного исследования на avidность IgG однозначно положительными было признано всего 2 образца.

ния клинициста, поскольку, например, в данном случае это позволило достоверно исключить вероятность первичного инфицирования *T. gondii* на ранних сроках (первые 5 месяцев) у 11 беременных, невзирая на то, что результаты анализа анти-Тохо-IgM были положительные. Более того, представленное количество образцов составило 79% от общего количества беременных женщин, показавших IgM-положительные результаты. Таким образом, верификация результата по оценке avidности IgG полностью избавила их от необходимости применения антибактериальной терапии или проведения дополнительных исследований.

Результаты дополнительных исследований трех IgM-положительных образцов с низкой avidностью IgG, проведенных в референсном центре по расширенному алгоритму, показали, что только одна из пациенток действительно являлась первично инфицированной *T. gondii*.

На основании представленных данных можно заключить, что включение в алгоритм данного исследования дополнительного теста на avidность IgG-антител к *T. gondii* имеет большое значение для выявления момента инфицирования, стадии развития инфекции и иммунного ответа на нее, что, в свою очередь, позволяет назначить адекватное лечение, снизив таким образом как риск побочных реакций и осложнений, так и затраты на него.

Использование Вестерн-блоттинга в качестве подтверждающего теста на наличие специфических IgM
Метод Вестерн-блоттинга с использованием вирусных или бактериальных полипептидов, выделенных из очищенных частиц, также подтвердил свою репутацию надежного и чувствительного метода определения специфических IgM к токсоплазме и ЦМВ. Единственным «узким местом» по сей день является отсутствие единого «золотого стандарта» приготовления антигенного материала, состоящего из отдельных белков. Кроме того, имеются данные о риске возникновения ложноположительных результатов вследствие перекрестного реагирования с некоторыми белками семейства герпесвирусов, ряд из которых гомологичен белкам ЦМВ и токсоплазмы.

Новая модификация методики Вестерн-блоттинга основана на введении в состав антигенного материала как природных белков, входящих в структуру вируса, так и двух основных внеструктуральных рекомбинантных белков. В такой модифика-

ции метод является достаточно многообещающим, в особенности — в роли подтверждающего теста для оценки риска внутриутробного инфицирования. Однако для признания нового способа в качестве стандартизованного лабораторного метода необходимо проведение дополнительных масштабных клинических испытаний.

Выделение вируса из амниотической жидкости

Поскольку специфические анти-ЦМВ IgM-антитела могут продуцироваться не только при первичном инфицировании, само по себе выявление анти-ЦМВ IgM не может являться однозначным маркером риска внутриутробного инфицирования зародыша. Поэтому следующим этапом обследования пациенток с выявленной первичной ЦМВИ, наступившей в первом или в начале второго триместра беременности, является проведение амниоцентеза и анализа амниотической жидкости, которые проводят, чтобы убедиться, что передача инфекции от матери к плоду действительно имеет место. Кроме того, наличие инфекции у матери еще не означает однозначного инфицирования плода. Поэтому даже обнаружение вируса в амниотической жидкости методом ПЦР не обязательно свидетельствует о том, что эмбрион инфицирован.

Новые модификации количественных методов определения вирусов, разработанные относительно недавно специально для обследования беременных женщин и новорожденных, позволили выявить корреляцию между вирусной нагрузкой и риском развития клинических признаков заболевания, вызванного ЦМВ.

Lazzarotto и Landini разработали алгоритм пренатальной диагностики, сочетающий в себе количественный и качественный ПЦР-анализ амниотической жидкости (рис. 3). По мнению авторов, на основании данного алгоритма можно провести четкую границу между отсутствием инфекции, наличием ЦМВИ и развитием ЦМВ-опосредованного заболевания плода или новорожденного.

Основанием для амниопункции является регистрация первичной ЦМВИ у беременной, полученная в результате группы анализов, проведенных по алгоритму, описанному ранее (рис.2). Использование теста на avidность IgG сводит к минимуму риск напрасного назначения амниоцентеза, способного возникнуть в результате гипердиагностики первичной ЦМВИ у больных, реально находящихся на более по-

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

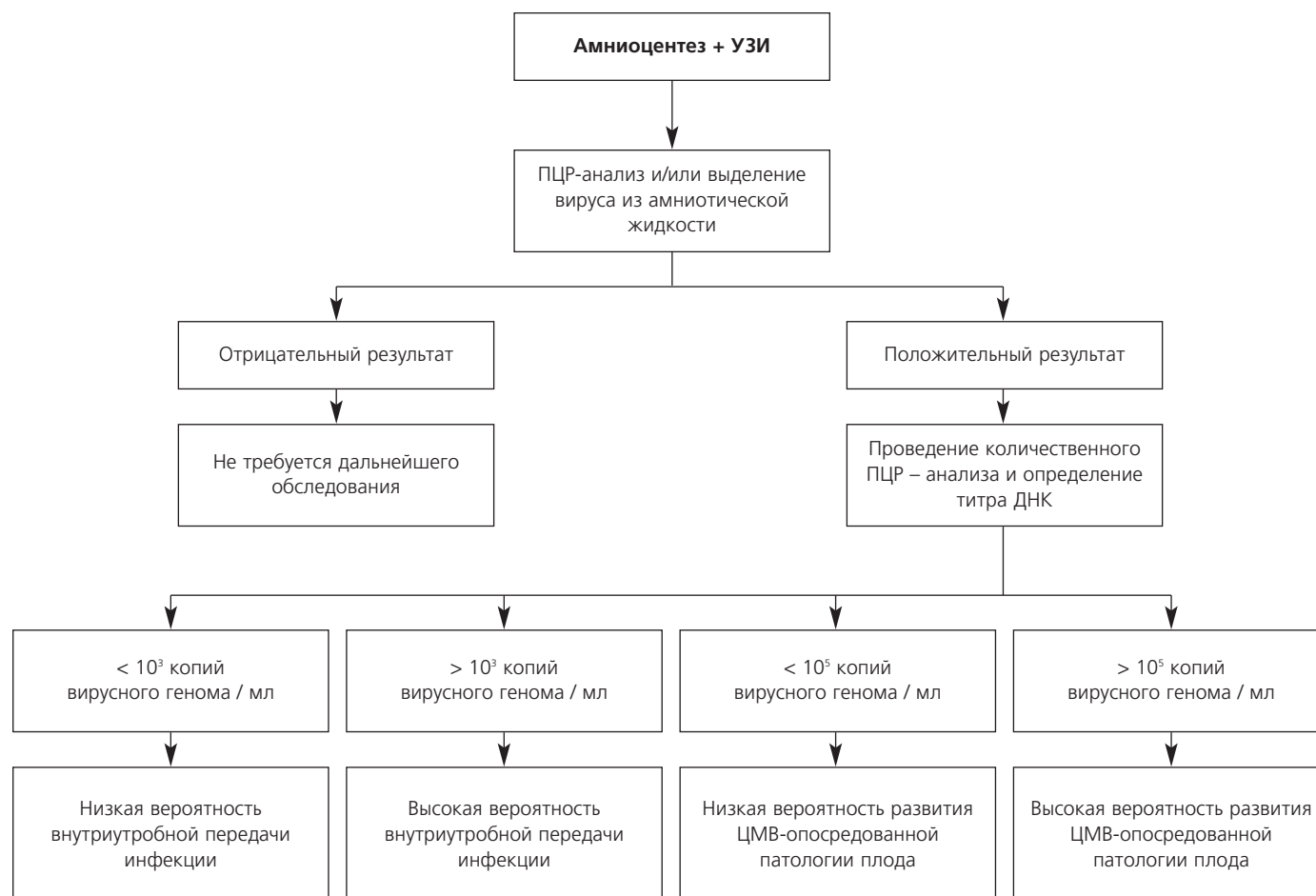


Рис. 3. Алгоритм пренатальной диагностики ЦМВИ и токсоплазмоза по Lazzarotto и Landini.

здних стадиях инфекционного процесса и не создающих угрозы инфицирования плода.

По методу, предложенному Lazzarotto и Landini, амниоцентез осуществляют на 21–22 неделе беременности, во избежание получения ложноотрицательных результатов, которые встречаются при назначении анализа на более ранних сроках (до 20 недели беременности). Как показано на рис. 3, при получении положительного результата в качественном ПЦР-исследовании, образец направляется на количественный ПЦР-анализ. По результатам количественного анализа оценивают потенциальную угрозу ЦМВИ для плода. Исследователи предлагают считать значение 10^3 копий в мл пороговым для оценки риска инфицирования плода. Результат в 10^5 копий на мл является пороговым значением для разграничения инфицирования ЦМВ и развития ЦМВ-опосредованных патологий плода. Таким образом, исследование на ЦМВИ амниотической жидкости, полученной на 21–22 неделе беременно-

сти, позволяет не только оценить риск инфицирования, но и с той или иной степенью точности прогнозировать исход беременности.

ПЦР-анализ может быть использован не только для пренатальной диагностики, но и для оценки вероятности развития ЦМВ-опосредованных осложнений у новорожденных из группы риска на первой неделе жизни. В этом случае, при получении отрицательного результата ПЦР-анализа необходимо провести повторное исследование на наличие вируса в моче, взятой на второй неделе жизни. В случае повторно полученного отрицательного результата новорожденный исключается из группы риска, а его ведение более не требует никаких превентивных мер, направленных против ЦМВИ. Если же хотя бы один из двух последовательно полученных результатов положительный, то существует достаточно высокий риск развития ЦМВ-опосредованной утраты слуха и/или зрения, поэтому таким больным рекомендуется профилактическое введение ганцикловира.

Сочетание методов лабораторной и функциональной диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)

Как было показано выше, пренатальная диагностика внутриутробных инфекций базируется, в основном, на качественном и количественном ПЦР-анализе амниотической жидкости. Однако, по данным некоторых опубликованных исследований, при использовании в качестве дополнительного диагностического инструмента методов функциональной диагностики (в частности — УЗИ), удавалось выявить наличие токсоплазмоза и ЦМВ-опосредованных патологий развития плода у пациенток, показавших отрицательные результаты при ПЦР-анализе амниотической жидкости. Можно предположить две причины получения таких результатов. Во-первых, функциональная чувствительность и клиническая достоверность результатов ПЦР-анализа по-прежнему не достигает 100%, таким образом, получение отрицательных результатов при ПЦР-анализе амниотической жидкости не является гарантией отсутствия внутриутробной инфекции. Во-вторых, ложно отрицательные результаты ПЦР-анализа могут быть получены, если амниоцентез осуществили ранее, чем на 20 неделе беременности. Наиболее серьезные ЦМВ-опосредованные заболевания развиваются при внутриутробном внедрении вируса в первые недели беременности, а между началом заболевания у матери и моментом, начиная с которого вирус можно обнаружить в околоплодных водах, обычно существует интервал величиной в 6–9 недель.

Поэтому некоторые авторы советуют продолжать ежемесячные УЗИ-обследования беременных с отрицательными результатами ПЦР-анализа определения ЦМВИ и токсоплазмоза, если при первичном анализе существовал высокий риск инфицирования.

Заключение

Эта статья позволяет получить представление об эволюции лабораторных технологий, направленных на получение своевременной и достоверной информации о риске заражения ЦМВИ и/или токсоплазмозом.

Разработка антигенов повышенной чувствительности для Вестерн-блоттинга в сочетании с новыми алгоритмами оценки результатов ИФА-анализа специфических IgM-антител к этим воз-

будителям у беременных (рис.1) имеют целью обеспечить наиболее полное и адекватное обследование беременных (рис.3). Это, в свою очередь, позволяет получить более правдивое представление о наличии инфекции у матери, степени риска передачи ее плоду и степени риска развития у плода или новорожденного ЦМВ-опосредованных патологий высокой и средней тяжести. Правильное понимание и разграничение этих представлений в сочетании с верным диагностическим подходом позволит как свести к минимуму количество излишних диагностических или лечебных мероприятий (амниоцентез, антибактериальная или противовирусная терапия), так и минимизировать количество беременностей, прерываемых в соответствии с перечисленными выше медицинскими показаниями.

В настоящее время серологические исследования доступны практически любой рутинной лаборатории, и этот анализ необходим хотя бы для выделения первичной группы риска среди беременных. Остальные методы, включая принципиально новые алгоритмы и модификации ранее известных аналитических технологий, желательно проводить централизованно, поскольку они не только достаточно дорогостоящи, но и требуют специального оборудования и дополнительной квалификации персонала.

Несмотря на то, что вопрос создания универсальной методики скрининга ЦМВИ и токсоплазмоза был и пока что остается открытым, представленные лабораторные технологии и алгоритмы диагностики этих инфекций показывают нам, что:

□ сочетание серологических методов диагностики с новыми технологиями и алгоритмами верификации результатов позволяет не только повысить точность и клиническую достоверность диагностики ЦМВИ, но и свести к минимуму напрасное проведение таких диагностических процедур как амниоцентез;

□ использование количественного ПЦР-исследования амниотической жидкости, полученной на 21–22 неделе беременности, является наиболее адекватным способом дифференциации риска инфицирования, наличия инфекции или развития связанных с ней патологий плода;

□ совершенствование методов скрининга беременных способно помочь снизить число случаев рождения детей с риском последующего снижения слуха вследствие перенесенной внутриутробно ЦМВИ.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Поэтому с учетом того, что:

- рутинные технологии выявления ЦМВ и оценки иммунного статуса теперь становятся доступны и относительно недороги,
- существуют профилактические меры ведения серонегативных больных, направленные на предотвращение риска заражения во время беременности,
- разработана тактика пренатальной диагностики и дифференцирования ЦМВИ и ЦМВ-опосредованных патологий плода,
- наиболее распространенной мерой решения проблемы по-прежнему является прерывание беременности,

вопрос введения в клиническую практику новых алгоритмов скрининга ЦМВ и токсоплазмоза является безотлагательным.

Однако для осуществления этого проекта необходимы еще две немаловажных составляющих:

□ наиболее срочными и необходимыми видятся образовательные мероприятия, направленные на переподготовку персонала как в объеме дополнительного, так и на уровне базового образования;

□ особо важным как с клинической, так и с социальной точки зрения является своевременное информирование женщин, планирующих беременность, о необходимости проведения исследования на ЦМВ и *Toxoplasma gondii* до момента зачатия.

Итак, оптимальным решением проблемы пре- и неонатальных патологий, связанных с внутриутробными инфекциями, является сочетание своевременного информирования населения, повышения уровня медицинского обслуживания в области диагностики и консультирования, а также введение в диагностику новейших алгоритмов, направленных на повышение клинической достоверности получаемого результата.

Литература

1. Donner. C, Liesnard. C. Accuracy of amnion fluid testing before 21 weeks gestation prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenatal Diagnosis* 1994, 14, p. 1055-1059.
2. Diepersloot, R.J.A, Dunnewold-Hoekstra.J, Kruit-Den Hollander.J Antenatal Screening for Hepatitis B and Antibodies to *Toxoplasma gondii* and Rubella Virus: Evaluation of Two Commercial Immunoassay Systems *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2001 p. 785-787
3. Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, Sournies G, Drier de Laforte T, Peyron F. Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Prenat Diagn.* 2003; 23(7):558-60.
4. Grazzia Revello. M, Gerna. G *Clinical Microbiology reviews.* 2002 p680-715.
5. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Gundersen AG. Improved diagnosis of primary *T. gondii* infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity. *J Clin Microbiol* 1997; 35(8):1972-7.
6. Jones. J.L Congenital toxoplasmosis: a review CME review article *Obstetrical and gynecological survey* volume 56 number 5 2001.
7. Lazzarotto. T, Guerra. B., Landini M.P *Prenatal diagnosis of congenital Cytomegalovirus infection. Journal of clinical microbiology.* 1998 p3540-3544.
8. Lazzarotto. T, Maine G.T., Landini M.P *Development of a New Cytomegalovirus (CMV) Immunoglobulin M (IgM) Immunoblot for Detection of CMV-Specific IgM. Journal of Clinical Microbiology.* 1998 p3337-3341.
9. Liesenfeld O, Montoya JG, Tathineni NJ, Davis M, Brown BW Jr, Cobb KL, et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma immunoglobulin M* antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(2):140-5.
10. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(2):296-300.
11. Vlasplolder.F, Singer.P, Smit. A, and Diepersloot. R.J.A *Comparison of Immulite with Vidas for detection of infection in a low-prevalence population of pregnant women in the Netherlands. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology,* 2001, p. 552-555.
12. Vlasplolder. F, Singer.P. *Comparison of IMMULITE system with Vidas system for the detection of CMV immunoglobulin M antibodies. Poster presented during the ASM New Orleans, 2004.*