

УДК 616. 396.06:616-151.5-085

© В. И. Линников, Н. И. Бондаренко, 2011.

## ГЕРПЕСВИРУСЫ КАК ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА И ТРОМБОФИЛИИ

**В. И. Линников, Н. И. Бондаренко***Кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав. кафедрой – проф. А. А. Зелинский),  
Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса.*

### HERPEVIRAL INFECTION AS ETIOPATOGENETIC FACTOR OF DEVELOPMENT ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROM AND THROMBOPHILIA

**V. I. Linnikov, N. I. Bondarenko**

#### SUMMARY

In article considered questions of determination interrelation between various obstetric complications at pregnant women with APS and herpetic infection. Determined most effective variants and terms of application of LMG Flenoxa for treatment of acquired thrombophilia, fetoplacental insufficiency caused by presence APS associated with herpetic infection as etiopathogenetic factor these complications.

### ГЕРПЕСВІРУСИ ЯК ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР РОЗВИТКУ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ ТА ТРОМБОФІЛІЇ

**В. І. Лінніков, Н. І. Бондаренко**

#### РЕЗЮМЕ

В статті розглядаються питання взаємозв'язку між різними акушерськими ускладненнями у вагітних з АФС та герпетичною інфекцією. Визначені найбільш ефективні варіанти та терміни застосування низькомолекулярного гепарину (НМГ) Фленокса для лікування набуті тромбофілії, фетоплацентарної недостатності, яка обумовлена наявністю антифосфоліпідного синдрому при герпесвірусній інфекції як етіопатогенетичного фактору цих ускладнень.

**Ключевые слова:** герпесвирусы, антифосфолипидный синдром, тромбофилия, антикоагулянтная терапия, Фленокс.

В настоящее время в связи с высокой инфицированностью населения различными вирусными инфекциями их роль в развитии аутоагрессии является лидирующей. По данным различных авторов, антифосфолипидный синдром (АФС) при хронической вирусной инфекции встречается в 20,0-51,5% наблюдений [1].

Известно, что вирус простого герпеса (ВПГ) является одним из наиболее распространенных возбудителей, играющих важную роль в патологии беременности и структуре перинатальной смертности. Частота встречаемости генитального герпеса (ГГ) среди женщин репродуктивного возраста составляет приблизительно 25,0% [3].

Однако, лишь в незначительном количестве отечественных и зарубежных публикаций имеется ссылка на связь рецидивирующей герпетической инфекции и спровоцированных ею аутоиммунных состояний, в том числе АФС, и вытекающих из этого изменений в системе гемостаза, хотя она более чем очевидна [2]. АФС у беременных с ГГ в еще большей степени осложняет течение беременности вследствие патогенетического действия антифосфолипидных антител (АФА) на сосуды плаценты с развитием тром-

бозов и нарушением плацентарного кровотока, поэтому такие больные представляют группу двойного риска по невынашиванию беременности и перинатальным потерям.

Цель и задачи исследования: определение взаимосвязи между разными акушерскими осложнениями у беременных с АФС и герпесвирусной инфекцией. Обоснование необходимости ранней профилактики и лечения акушерских осложнений у пациенток с АФС и герпесвирусной инфекцией.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проведены исследования у 110 беременных женщин с симптомами рецидивирующего генитального герпеса. Всем им были проведены исследования по выявлению в крови волчаночного антикоагулянта (ВА) и АФА. У 52 женщин был диагностирован АФС с ГГ, что составило 42,4% от всех обратившихся. Для выполнения поставленных задач все 52 женщины были взяты нами на учет и тщательно обследованы.

В зависимости от вида выбранной нами терапии АФС все они были разделены на 3 группы: I группа (n=30) – беременные с ГГ и АФС, получавшие гепаринотерапию; II группа (n=11) – беременные с ГГ

и АФС, получавшие сочетанную гепарино- и ГК-терапию; III группа (n=11) – беременные с ГГ и АФС, получавшие терапию ГК; IV (контрольная) группу составили истории болезней и родов 22 женщин с ГГ без наличия АФС.

Диагностика тромбофилического состояния крови включала выявление растворенных комплексов мономеров фибрина (РКМФ), молекулярных маркеров тромбофилии – ТАТ (фрагментов тромбин-анти тромбин), F1+2 (фрагментов протромбина), D-димера (полимеризации фибрина).

Определение антикардиолипидных антител (АКА) осуществляли на иммуноферментном плащечном анализаторе Антос с помощью диагностических тест-систем фирмы Органтек (Германия). Волчаночный антикоагулянт (ВА) определяли с помощью трех-этапных фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении особенностей герпетической инфекции у больных с выявленным АФС было отмечено, что первичный АФС чаще развивался на фоне длительной (более 3 лет) по сравнению с непродолжительной (менее 1 года) или бессимптомной инфекцией – 48,5%, 5,2% и 3,5% больных соответственно, тогда как при ГГ без АФС чаще определялось бессимптомное вирусоносительство (в 43,8% наблюдений) или ГГ продолжительностью менее 1 года (30,8%). Также на частоту развития АФС влияли тяжесть течения ГГ (при тяжелом течении инфекции АФС выявлялся в 67,4%, при легком течении – в 7,3% случаев по сравнению с 18,2% и 54,4% соответственно в группе беременных без АФС) и проводимая в анамнезе вакцинотерапия ВПГ-инфекции (63,3% и 22,8% в группах больных с наличием и отсутствием АФС).

При АФС у беременных, как правило, используется антикоагулянтная (Гепарин) и антиагрегантная терапия (Аспирин, Курантил) на фоне введения ГК, подавляющих выработку АФА и одобряемых многими исследователями. Однако при наличии рецидивирующей вирусной инфекции их назначение является неоправданным и даже противопоказанным в условиях уже имеющегося у этих больных иммунодефицита, что приводит к усилению репликации вируса и, как следствие, к выработке все большего количества АФА. Кроме того, снижение уровня гуморального противовирусного иммунитета у матери под влиянием ГК приводит к уменьшению трансплацентарно передаваемых плоду защитных противовирусных антител [4]. Это послужило основанием для раннего назначения патогенетической терапии у наблюдаемых больных даже при отсутствии каких-либо изменений в гемостазе, так как на фоне АФС гиперкоагуляция крови и развитие тромбофилии без адекватного лечения быстро прогрессируют с развитием беременности.

Антикоагулянтная терапия была одной из основных направлений в лечении тромбофилии при ГГ. Применялся при этом НМГ Фленокс (Эноксапарин), обладающий наиболее выраженным среди других гепаринов ингибированием фактора Ха, в профилактических дозах (0,4-0,6 мл), зависящих от массы тела пациентки, курсами по 10-15 инъекций 1-3 раза за триместр с учетом степени выраженности тромбофилии и фетоплацентарной недостаточности, а также времени обращения беременной под наблюдение.

При назначении Фленокса с ранних сроков беременности вышеописанные патологические изменения гемостаза не развивались вообще, а при назначении в более поздние сроки (с конца первого триместра) не прогрессировали на фоне введения препарата. Исследования гемостаза свидетельствуют о 100% эффективности применения НМГ в купировании патологической активации и тромбофилического состояния крови у беременных с ГГ и АФС I группы. Наблюдалось исчезновение всех определяемых маркеров тромбофилии в 100% наблюдений, увеличение активности АТ III на 9,1% ( $p < 0,05$ ), протеина С – на 11,5% ( $p < 0,05$ ) в третьем триместре беременности по сравнению с первым триместром. Однако, на фоне одновременного применения ГК (II группа) положительные изменения гемостаза, вызванные патогенетическим действием НМГ, имели не столь выраженный и длительный характер (концентрация ТАТ снизилась на 44,0; 66,8; 59,3%; F1+2 – на 56,5; 58,2; 44,0% в первом, втором и третьем триместрах соответственно). Отрицательное влияние ГК на систему гемостаза у больных ГГ и АФС подтверждалось при получении ГК-терапии на протяжении всей беременности (III группа). Была выявлена прямая и полная корреляционная связь между временем назначения НМГ и нормализацией параметров гемостаза ( $r=1$ ) и обратная полная корреляционная связь между длительностью ГК-терапии и успехом антикоагулянтной терапии ( $r=1$ ).

При анализе особенностей родов у наших пациенток было отмечено, что самопроизвольные своевременные роды произошли у 27 (79,9%) женщин I группы, 15 (66,7%) – II группы и 35 (89,7%) – III группы. Операции кесарева сечения составили 20,5% – в I и 33,3% – во II группе, что не является высоким для беременных с ГГ.

### ВЫВОДЫ

1. Беременные с генитальным герпесом и АФС представляют группу повышенного риска с перинатальными потерями, к которым относятся угроза прерывания беременности, особенно в первом триместре, развитие фетоплацентарной недостаточности, внутриутробная гипоксия плода, внутриутробная гипотрофия плода.

2. Патогенетически обоснованная профилактика с использованием НМГ (Фленокса) как базового

препарата, витаминов и антиоксидантов у пациенток с тромбофилиями с ранних сроков беременности позволяет улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы.

Клинический пример. Беременная Н., 28 лет, была направлена из женской консультации участковым врачом с диагнозом: беременность третья, 14 нед. Двойня, индуцированная, ЭКО. Отягощённый акушерско-гинекологический анамнез. Угроза прерывания беременности.

Из анамнеза выявлено, что первая беременность имела физиологическое течение и закончилась родами в срок десять лет тому назад от первого брака. В повторном браке 4 года. На протяжении 1 года брака половая жизнь без контрацепции, но желанная беременность не наступала. За это время отмечала появление генитального герпеса с 2-3-разовыми рецидивами в год. Лечилась приемом Ацикловира. После интенсивного лечения вторичного бесплодия на протяжении 6 мес. наступила беременность, которая при сроке 10-11 нед. закончилась самопроизвольным выкидышем. Повторные попытки беременности не дали положительного результата при консервативном лечении бесплодия. Неудачей закончилась и первая попытка ЭКО. Через 6 мес. после курса иммуномодулятора Изопринозина, ингибирующего репликацию герпесвируса, наступила беременность после повторного ЭКО, двумя эмбрионами.

К сроку 12 нед. беременности на фоне приема Утрожестана беременность протекала без осложнений. На протяжении последних 10 дней появились ноющие боли внизу живота, в области поясницы. Постельный режим с гормональной и спазмолитической терапией не улучшили состояния беременной, появилось кровомазание. В день госпитализации в женской консультации было проведено УЗИ, при котором выявлено незначительное отслоение низко расположенной плаценты одного плода. Второй плод находился у дна матки. УЗИ плодов соответствовали сроку ЭКО – 14,5 нед. Отмечалось ритмичное сердцебиение у обоих плодов.

Учитывая проявления угрозы прерывания беременности, при госпитализации был проведен весь комплекс клинико-лабораторных исследований. Иммуноферментный анализ на антитела к ВПГ показал высокий титр IgG и IgM., высокий титр кардиолипидных антител IgG – 90 GPL. По всем трем скрининговым тестам выявлен волчаночный антикоагулянт. Уровень АТ III, протеина С был в пределах нормы.

Маркеры тромбофилии были повышены в 4-5 раз: ФДП – 39,7 мг/л; РКМФ – 30,6 мг%, молекулярных маркеров: ТАТ – 28,4 мкг/л; F1+2 – 4,2 нмоль/л, D-димера – 4,5 мкг/л. Количество тромбоцитов – 122 тыс., при выраженной их агрегационной активности при стимуляции АДФ и ристомиицином. Проведенное УЗ исследование выявило отсутствие сердцебиения у плода, расположенного у дна матки, и низкое

расположение плаценты первого плода при 15-недельном гестационном сроке.

Поставлен диагноз: беременность 15 нед., генитальный герпес в стадии ремиссии, антифосфолипидный синдром, тромбофилия. Отягощенный анамнез синдромом потери плода. Индуцированная беременность, ЭКО, двойня, замершая беременность одного плода.

Стал вопрос о возможности пролонгирования гестации живого плода, учитывая высокий риск развития ДВС-синдрома с коагулопатией потребления при дальнейшем продолжительном пребывании мертвого плода в матке.

Пациентка и ее муж настаивали на пролонгировании беременности. Принятое нами решение пролонгировать беременность предусматривало динамическое наблюдение за системой гемостаза, регулярное пополнение прокоагулянтных факторов и фибринолиза крови инфузией криоплазмы на фоне терапии тромбофилии Фленоксом в постоянном терапевтическом режиме – 0,6-0,4 мл (250 ICU/кг) подкожно 1 раз в сутки, приема Аспекарда 100 мг, Утрожестана 400 мг в сутки, витаминов E, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, полиненасыщенных жирных кислот: омега-3, омега-6, эпадол.

На 10-й день терапии было отмечено значительное снижение уровня маркеров тромбофилии и нормализация агрегационной активности тромбоцитов. Каждые 2 недели проводилась инфузия 200-250 мл криоплазмы. Такая тактика дала возможность развиваться беременности согласно сроку беременности до 38 недель, когда появились симптомы гипоксии плода (по данным КТГ). В связи с этим беременная была родоразрешена путём операции кесарева сечения.

Извлечен доношенный зрелый мальчик, закричал сразу. Оценка по шкале Апгар 7-8 баллов, масса тела – 3200 г, рост – 49 см. Плацента при визуальном осмотре – без патологических изменений. Погибший плод и его плацента с признаками глубокого аутолиза, массой 200 г. При визуальном осмотре и пальпации тело матки без патологических изменений. Общая кровопотеря – 600 мл. Через 6 ч после операции были возобновлены инъекции Фленокса в дозе 0,4 мл в сутки на протяжении 10 дней с последующим приёмом Варфарина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушина Н. В. Вирусные инфекции у беременных : [руководство для врачей] / Н. В. Долгушина, А. Д. Макацария. – М.: Триада-Х, 2004. – 139 с.
2. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике / Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. – М.: МИА, 2007. – 1064 с.
3. Сухих Г. Т. Иммуитет и генитальный герпес / Сухих Г. Т., Ванько Л. В., Кулаков В. И. – Н. Новгород-Москва: НЦАГиП РАМН, 1997. – 221 с.
4. Antsaklis A. J. Prenatal diagnosis of fetal primary CMV infection / A. J. Antsaklis, G. J. Daskalakis // Br. Obstet. Gynaecol. – 2000. – Vol. 107. – P. 84–87.