



А.Д. Макацария  
Н.В. Долгушин

**Герпетическая инфекция  
Антифосфолипидный синдром  
и синдром потери плода**

акusher.ru

**А.Д. Макацария  
Н.В. Долгушина**

**Герпетическая инфекция  
Антифосфолипидный синдром  
и синдром потери плода**

akusher-lib.ru

Издательство «Триада-Х»  
Москва, 2002

**А.Д. Макацария , Н.В. Долгушина. «Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода».** Москва., «Триада-Х» — 2002 г. 80 с.

ISBN 5-8249-0060-4

В монографии рассмотрены современные взгляды на патогенез, диагностику и принципы терапии генитального герпеса во время беременности.

Впервые описывается взаимосвязь между вирусом простого герпеса, антифосфолипидным синдромом и, как следствие этого, синдромом потери плода.

Изложены критерии клинико-лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома и особенности ведения беременности при сочетании герпеса и антифосфолипидного синдрома.

Отдельная глава посвящена медикаментам, применяемым в различных ситуациях у беременных с генитальным герпесом.

Книга предназначена для практических врачей всех специальностей, акушеров-гинекологов, студентов старших курсов медицинских вузов, ординаторов и аспирантов.

ISBN 5-8249-0060-4

© А.Д. Макацария , Н.В. Долгушина, 2002

© Издательство «Триада-Х», 2002

© Оформление — «Издательский дом «Успех», 2002

ISBN 5-8249-0060-4



9 785824 900606 >

А.Д. Макацария , Н.В. Долгушина.  
«Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода».

«Триада-Х», г. Москва,

Лицензия ЛР № 066029 от 28.07.98 г.

Подписано в печать 26.11.01. Формат 60x90 1/16.

Печать офсетная. Усл. п.л. 5

Тираж 2 000 экз.

Заказ № 312.

Отпечатано в ООО «ГЕО-ТЭК»  
г. Красноармейск Московской области.  
Тел.: 584-16-23.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### **Макацария Александр Давидович**

Профессор, доктор медицинских наук.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, руководитель лаборатории патологии гемостаза медико-профилактического факультета Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова.

Автор около 400 научных работ, включая 10 монографий.

Под его руководством подготовлено 87 кандидатов и докторов медицинских наук.

### **Долгушина Наталья Витальевна**

Окончила факультет подготовки научных и научно-педагогических кадров Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова, клиническую ординатуру и аспирантуру. Врач акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук, ученица профессора А.Д. Макацария.

Автор 30 научных работ, включая 2 монографии.

**Рекомендовано к изданию бюро редакционно-издательского совета Московской медицинской академии им. Сеченова.**

### **Рецензенты:**

д.м.н. Е.М. Демидова

д.м.н. профессор В.А. Макаров

## Содержание

Список принятых сокращений .....	5
Введение .....	8
<b>Глава I. Герпетическая инфекция у беременных</b>	
1.1. Этиология ВПГ-инфекции .....	9
1.2. Патогенез развития герпетической инфекции. Изменения иммунной системы при герпесе .....	10
1.3. Эпидемиология и клиника генитального герпеса .....	15
1.4. Влияние герпетической инфекции на течение и исход беременности .....	18
1.5. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции .....	19
<b>Глава II. Молекулярные аспекты патогенеза антифосфолипидного синдрома и тромбофилических состояний у беременных с герпетической инфекцией</b>	
2.1. Антифосфолипидные антитела (АФА) и антифосфолипидный синдром (АФС). Роль АФС в развитии акушерских осложнений .....	24
2.2. Герпесвирусы как этиологический фактор развития АФС. Основы патогенеза .....	31
2.3. Влияние ВПГ на систему гемостаза и его роль в развитии тромбофилических состояний .....	37
2.4. Патогенез синдрома потери плода у больных с герпетической инфекцией и АФС .....	39
<b>Глава III. Основные принципы ведения беременности и родов у больных с генитальным герпесом, осложненным АФС</b>	
3.1. Особенности ведения беременности у больных герпесом и АФС .....	47
3.2. Особенности ведения родов и послеродового периода у больных генитальным герпесом и АФС .....	58
3.3. Особенности ухода за новорожденными от матерей с генитальным герпесом и АФС .....	60
3.4. Клиническая фармакология препаратов, применяемых у беременных с герпесом и АФС .....	62
Практические рекомендации .....	69
Заключение .....	72
Список основной литературы .....	74

## Список принятых сокращений

ABP	— активированное время рекальцификации
АГ	— антиген
АДФ	— аденозиндифосфат
АКА	— антикардиолипидные антитела
АМГФ	— альфа2-микроглобулин фертильности
антиХГЧ-АТ	— антитела к хорионическому гонадотропину человека
АТ	— антитела
АТ-III	— антитромбин-III
АФА	— антифосфолипидные антитела
а-ФИ	— антитела к фосфатидилинозитолу
а-ФС	— антитела к фосфатидилсерину
АФС	— антифосфолипидный синдром
а-ФХ	— антитела к фосфатидилхолину
а-ФЭ	— антитела к фосфатидилэтаноламину
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
ВА	— волчаночный антикоагулянт
в/в Ig	— иммуноглобулин для внутривенного введения
в/м	— внутримышечно
ВГЧ	— вирус герпеса человека
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВПГ	— вирус простого герпеса
в/у	— внутриутробно
ГГ	— генитальный герпес
ГК	— глюкокортикоиды
ГК ГС	— главный комплекс гистосовместимости
ГП	— гликопротеин
ГСПГ	— гепарансульфат протеогликан
ДВС	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
E <sub>3</sub>	— эстриол

ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИЛ	— интерлейкины
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИТП	— индекс тромбодинамического потенциала
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФН	— интерферон
КБ	— катионные белки
КЛ	— кардиолипиды
КС	— кесарево сечение
КТГ	— кардиотокография плода
ЛПРВ	— ложноположительная реакция Вассермана
ЛФ	— лактоферрин
МА	— максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов
МФА	— метод флюоресцирующих антител
НГ	— нейтрофильные гранулоциты
НМГ	— низко-молекулярные гепарины
НК	— нуклеиновая кислота
НФГ	— нефракционированный гепарин
ПАМГ-1	— плацентарный L1-микроглобулин
ПГ	— прогестерон
ПИ	— протромбиновый индекс
ПЛ	— плацентарный лактоген
ПДФ	— продукты деградации фибрина/фибриногена
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНК	— рибонуклеиновая кислота
с/в	— самопроизвольный выкидыш
СКВ	— системная красная волчанка
ТАТ	— комплексы тромбин-антитромбин
ТБГ	— трофобластический В1-гликопротеин
$T_{MA}, T_{BA}, T_{DA}$	— время максимальной, вторичной и дезагрегации тромбоцитов
$T_{LP}$	— время латентного периода при агрегации тромбоцитов
ТФ	— трансферрин
ТЭГ	— тромбоэластограмма
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФАТ	— ацетилглицериновый эфир фосфатидилхолина

ФИ	— фосфатидилинозитол
ФЛ	— фосфолипиды
ФНО	— фактор некроза опухолей
ФПК	— фетоплацентарный комплекс
ФС	— фосфатидилсерин
ФХ	— фосфатидилхолин
ЦАМФ	— циклоаденозинмонофосфат
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦНС	— центральная нервная система
ЦП	— церулоплазмин
ЦТЛ	— цитотоксические лимфоциты
$\beta$ 2-ГПИ	— $\beta$ 2-гликопротеин I
CD	— кластер дифференцировки (различных классов лимфоцитов)
dRVVT	— deluted Russell viper venom time (тест с разведением яда гадюки Рассела)
ELISA	— enzyme linked immunosorbent assay (иммуноферментный анализ)
EPR-1	— effector cell protease receptor (клеточный протеазный рецептор)
Ig	— иммуноглобулин
IgG	— иммуноглобулины класса G
IgM	— иммуноглобулины класса M
NK	— natural killers (клетки-естественные киллеры)
PAI-1	— plasminogene activator inhibitor I (ингибитор активатора плазминогена I)
t-PA	— tissue plasminogene activator (тканевой активатор плазминогена)
TF	— tissue factor (тканевой фактор)
TFPI	— tissue factor pathway inhibitor (ингибитор внешнего пути свертывания)
F1+2	— фрагменты 1+2 протромбина
vWF	— фактор фон Виллебранда

## Введение

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% и неуклонно растет с каждым годом. ВПГ является вторым по частоте после вируса краснухи тератогенным вирусным агентом, способствующим развитию различной внутриутробной патологии и неонатальной инфекции. Велика роль ВПГ (30—50%) в генезе самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, преждевременных родов и внутриутробной гибели плода. Кроме того, ВПГ, благодаря своей способности встраиваться в клеточный геном человека, пожизненно персистировать в нейрочитах и поражать клетки-иммуноциты, вызывает развитие онкологических заболеваний гениталий, иммунодефицитных состояний, и, как стало ясно в последнее время, аутоиммунных состояний и тромбоэмболических осложнений. Исследования последних лет доказали этиологическую роль ВПГ в генезе развития таких загадочных заболеваний как болезнь Альцгеймера, реакции «трансплантат против хозяина», иммуноглобулиновой нефропатии (вызванной гиперпродукцией IgA), атеросклероза. Проблема заключается в том, что уровень современной медицины не позволяет окончательно справиться с ВПГ и элиминировать эту инфекцию из организма. Современные противовирусные и иммуностимулирующие средства помогают лишь затормозить развитие герпеса при его активации или предотвратить рецидив инфекции. Кроме того, резистентность ВПГ к самым современным антигерпетическим препаратам также неуклонно растет с каждым годом.

Учитывая все это, а также появившиеся недавно данные о способности ВПГ встраиваться в генетический код человека по Менделевским законам генетики, делает проблему герпеса поистине всеобъемлющей и позволяет назвать герпетическую инфекцию эпидемией нашего времени.

# Глава I. Герпетическая инфекция у беременных

## 1.1. Этиология ВПГ-инфекции

ВПГ относится к семейству Herpesviridae, подсемейству L-Herpesvirinae, виду ВПГ. Различают I и II типы ВПГ. Вирион вируса состоит из ДНК-содержащего нуклеотида, что обуславливает его способность интегрироваться в генетический аппарат клетки хозяина и вызывать его злокачественную трансформацию (доказана связь рака шейки матки и ВПГ); белкового капсида, состоящего из капсомеров и наружной липопротеиновой оболочки. Нуклеокапсид (НК) и наружная оболочка содержат ряд рецепторов, которые являются антигенами, и антирецепторов, благодаря чему ВПГ обладает пантропизмом и может присоединяться к клеткам как энтодермального, так и эктодермального происхождения (коже, слизистой, клеткам центральной и периферической нервной системы, печени, эндотелию сосудов, клеткам крови — Т-лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам). Выраженный эритропизм ВПГ обуславливает его гематогенное распространение, которое наряду с нейрогенным путем имеет большое значение. Рецепторы ВПГ классифицируются как группоспецифичные (связанные с НК и общие для всех вирусов герпеса человека (ВГЧ)), типоспецифичные (связанные с НК и наружной оболочкой и общие для ВПГ I и II типов, например gG и gB) и гаплотипоспецифичные (связанные с НК и отражающие индивидуальные способности каждого штамма ВПГ, например gG, свойственный лишь ВПГ-2).

Всего в составе вирионов обнаружено более 30 белков (гликопротеидов — (ГП)), 7 из которых (gB, gC, gD, gE, gF, gG и gH) находятся на поверхности и вызывают образование вируснейтрализующих антител. 6 ГП входят в состав капсида. Многие десятки белков (например, тимидинкиназа) являются неструктурными и образуются в ходе жизненного цикла вируса. Синтез вирусных белков кодируется определенным набором генов ВПГ, которые условно разделены на 3 подгруппы:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Сегодня изучены свойства некоторых кодируемых белков герпесвирусов.  $\alpha$ -белок ICP участвует в установлении латентного состояния ВПГ-1 и его реактивации, а белок ICP-4 необходим для экспрессии второй группы генов  $\beta$ . Продукты  $\beta$ -генов — это вирусоспецифическая ДНК-полимераза и тимидинкиназа, необходимые для синтеза ДНК ВПГ. Белки, кодируемые группой  $\gamma$ -генов, являются структурными полипептидами вириона и в основном представлены мембранными ГП: А, В, С, D, Е, F, G; которые играют важную роль в иммунопатогенезе герпетической инфекции. gD является наиболее

антигеннозначимым белком и несет на своей поверхности группо- и типоспецифические антигенные детерминанты. В ответ на иммунизацию gD образуются специфические антитела, отличающиеся высокой аффинностью и выполняющие основную роль в нейтрализации ВПГ. Другой белок — gC представляет собой интерес, т.к. функционирует в качестве рецептора для С-3 фракции комплемента, блокируя его активацию и препятствуя лизису инфицированной клетки. Некоторые исследователи считают, что gC играют главную роль в адсорбции вируса на клетку и в инфекционности вируса. gE способен связывать Fc-фрагмент IgG, препятствуя осуществлению АТ-зависимого лизиса клетки-мишени.

## **1.2. Патогенез развития герпетической инфекции. Изменения иммунной системы при герпесе**

Патогенное действие ВПГ на уровне человеческого организма многогранно. Он является паразитом, инфицирующим, ауто- и суперинфицирующим вирусом, однако он убивает лишь незначительное количество клеток хозяина. После контакта с ним дальнейшее распространение инфекции зависит от состояния иммунной системы организма и обусловлено конкуренцией вирусного и клеточного геномов.

Развитие вирусной инфекции происходит по следующей схеме. После адсорбции ВПГ на рецепторах клеточной мембраны происходит его «раздевание», эндоцитоз и слияние мембран вирионов и клетки. В результате этого капсид освобождается от белков внешней оболочки, и в клетку проникает ДНК-белок вируса. После попадания в ядро вирионная ДНК выходит в нуклеоплазму и здесь транскрибируется клеточной РНК-полимеразой. Происходит репликация вирусной ДНК и формирование дочерних молекул. Полный цикл репродукции герпесвирусы проходят только в клетках эпителиального типа. Синтез ДНК в значительной степени зависит от клеточных систем репликации ДНК, хотя определенный вклад вносит и сам вирус, имеющий ряд ферментов синтеза ДНК (тимидинкиназа, ДНК-полимераза, продукты генов UL95, UL97 и др.). Затем незрелые нуклеокапсиды путем почкования выходят через ядерную мембрану в цитоплазму клетки и заканчивают свое полное формирование в эндоплазматическом ретикулуме клетки, после чего покидают ее. Гликопротеины ВПГ экспрессируются в инфицируемых вирусом клетках (в том числе и клетках иммунной системы) и вызывают изменение их фенотипических свойств, т.е. трансформацию. Кроме того, при встраивании генома вируса в клеточные хромосомы он может передаваться при делении клеток по Менделевским законам наследственности, что может привести к неопластической трансформации клетки. После выхода из клетки вновь сформированные вирионы контактно поражают окружа-

ющую ткань. Вне клетки вирус находится очень незначительное время. В большинстве случаев клетка погибает после продуцирования от 100 до 1000 микробных единиц, но в некоторых клетках чувствительных паравертебральных и церебральных ганглиев нервной системы развивается персистирующая инфекция в виде безоболочечных L- и PREP-частиц. В чувствительные ганглии вирус проникает из входных ворот инфекции эндоневрально, периневрально, интрааксонально или по шванновским клеткам.

Последующая реактивация инфекции происходит под действием провоцирующих факторов и может протекать как бессимптомно, так и с развитием поражений кожи и слизистых. Активизирующий эффект ряда факторов неизменно связан с нарушением содержания (уменьшением) в клетке цАМФ, роль которого велика в реализации разнообразных внутриклеточных процессов.

Различаются следующие формы взаимодействия ВПГ с организмом хозяина в зависимости от продолжительности пребывания возбудителя в последнем. При этом возможен переход одной формы инфекции в другую.

Во-первых, при непродолжительном (первичном) присутствии вируса инфекционный процесс может протекать:

- в острой (короткий инкубационный период с последующим развитием характерных симптомов) форме,
- в инapparантной (бессимптомной) форме.

Второй тип взаимодействия обусловлен длительной персистенцией вируса в организме хозяина и проявляется 3 основными формами инфекции:

- латентной: бессимптомная персистенция возбудителя, при которой нарушается полный цикл репродукции вируса и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур; при этом может происходить репродукция зрелого вируса и выделение его во внешнюю среду;
- хронической: персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени;
- медленной инфекции, которая характеризуется длительным инкубационным периодом (месяцы и годы) с последующим медленным прогрессивным течением, с развитием тяжелых клинических симптомов и смерти больного.

Итак, персистенция инфекции связана с колонизацией чувствительных ганглиев вегетативной нервной системы. Известны 2 альтернативные теории, предложенные для объяснения механизмов персистенции ВПГ, которые допускают развитие рецидивов на основе статического либо динамического состояния вируса. Согласно статической теории, ВПГ находится в клетках паравертебрального сенсорного ганглия в интегративном (свободном непродуктивном) состоянии. Под влиянием провоцирующего фактора он активизируется и переме-

щается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки, где реплицируется. Это происходит на фоне ослабления иммунологического контроля.

Динамическая теория предусматривает постоянную репликацию и выброс из ганглия небольших количеств вирусных частиц. Достигая по нерву кожи, ВПГ вызывает микрофокусы инфекции, сдерживаемые механизмами защиты, что предупреждает рецидивы или ослабляет их проявление. На развитие рецидивов оказывает влияние состояние местного иммунитета, при ослаблении которого происходит репликация достигшего кожи вируса.

Изменение иммунной системы у больных ГГ связаны как с первичным иммунодефицитом, так и с влиянием герпесвирусов на иммунные клетки. «Заслужено» ВПГ является подавление синтеза различных клеточных белков, блокирование действия интерферона, нарушение функции иммуноцитов при их непосредственном инфицировании, что приводит к развитию системного или местного иммунодефицита. Снижение синтеза интерлейкинов и экспрессия ранних генов в клетках, инфицированных герпесвирусами, приводит к развитию аутоиммунных состояний, о чем будет сказано позднее. Использование современных методов молекулярной иммунологии позволило установить 4 основных механизма формирования иммуносупрессии при герпесвирусных инфекциях:

1. Прямое повреждающее действие полной или abortивной репродукции вируса на структурную и функциональную полноценность лимфоцитов, макрофагов и NK-клеток.
2. Угнетающее влияние на иммунную систему растворимых факторов вирусного или клеточного происхождения, высвобождаемых из поврежденных клеток.
3. Уменьшение экспрессии HLA I на пораженной клетке, что приводит к формированию менее напряженного анти-ВПГ специфического CD8-ответа.
4. Неспецифическая иммунодепрессия. GE и GI ВПГ непосредственно связываются с FMC-частью молекул IgG на пораженной клетке или вирионе, что приводит к ослаблению опсонизации вследствие экранирования FMC-γ. gC может связываться с C3-компонентом комплемента, что предотвращает активацию системы комплемента по альтернативному и классическому пути.

Известно, что в противовирусной защите организма участвуют четыре системы клеток: цитотоксические Т-лимфоциты, NK-клетки, макрофаги и В-лимфоциты. Но, реально, главной силой противогерпетического иммунитета являются только 2 компонента иммунной системы — специфические антитела и Т-киллеры.

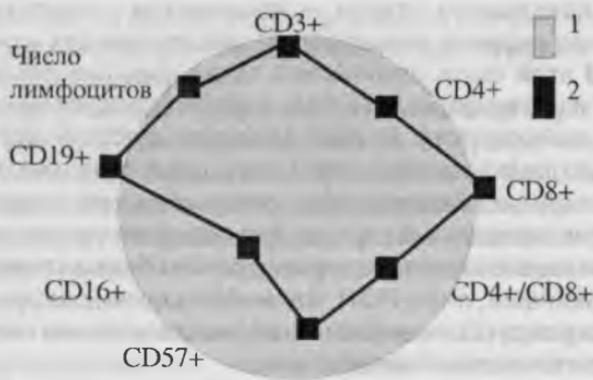
Развитие иммунного ответа на герпетическую инфекцию состоит из 2 этапов:

1. Фаза локального ответа — начинается с притока фагоцитов (ПЯЛ, моноцитов, макрофагов), поглощающих и разрушающих ВПГ. В этой фазе принимают также участие система комплемента и интерфероны (ИФН): L-ИФН (продукт неиммунных аллелей лейкоцитов), В-ИФН (продукт фибробластов) и J-ИФН (продукт лимфоцитов). ИФН повышают функции макрофагов и естественных киллеров (НК), которые в свою очередь разрушают инфицированные клетки. Для подавления репликации вируса перитонеальные макрофаги должны быть активированы либо лимфокинами, либо ИФН. Затем НК-клетки разрушают свободно циркулирующие вирионы, оболочка которых покрыта противогерпетическими антителами.
2. Фаза специфического иммунного ответа — начинается с обработки антигена и связанными с ним макрофагов Т- и В-лимфоцитами с образованием антител, и с секреции хелперных цитокинов активированными макрофагами (ИЛ-1, ФНО) и лимфоцитами (ИЛ-2, ИЛ-3 и др.).

Продукция и секреция специфических антител к ВПГ обеспечивает связывание внеклеточного вируса нейтрализующими (блокирующими) антителами. Определенную роль играют уже предсуществующие антитела к другому типу ВПГ. Эти антитела являются мощнейшим иммунным механизмом связывания герпесвирусов.

Т-клеточный ответ на ВПГ включает прямое разрушение инфицированных клеток специфичными к ВПГ цитотоксичными Т-лимфоцитами (ЦТЛ — CD4+ и CD8+) и индуцирование антигеном продукции цитокинов, которые прямо действуют на инфицированные клетки или активированные макрофаги.

При рецидивирующем герпесе происходит угнетение продукции лимфокинов, цитокинов, увеличение абсолютного количества Т-супрессоров и снижение CD4+-лимфоцитов, играющих центральную роль в контроле возвратной инфекции. Именно у больных с угнетенной Т-клеточной функцией развивается тяжелое герпесвирусное заболевание, что сочетается с преобладанием зрелых форм возбудителя (вирионов) и незавершенностью фагоцитоза, тогда как лица с иммуноглобулиновыми дефектами компетентны в контроле ВПГ-инфекции. Достаточно высокий уровень противогерпетических АТ у больных герпетической инфекцией стабилизирует персистенцию вируса, но не предупреждает рецидивов. Предпосылкой для возникновения часто рецидивирующих форм герпетической инфекции может быть наличие дефектов в системе клеток эффекторов цитотоксичности — факторов естественной резистентности к вирусным инфекциям. У больных рецидивирующей герпетической инфекцией уровень НК-клеток снижается, особенно при рецидивах, а также отмечается угнетение способности лейкоцитов к синтезу интерферона (см. рисунок 1).



1 — значения параметров клеточного иммунитета у здоровых лиц  
 2 — значения параметров клеточного иммунитета у ВПГ-больных

**Рисунок 1.** Клеточное звено иммунной системы у больных герпетической инфекцией по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц.

В настоящее время стало очевидным, что вирусные инфекции сопровождаются существенными нарушениями регуляции иммунного ответа в системе интерлейкинов. Причем, в одних случаях нарушается способность инфицированных иммунокомпетентных клеток синтезировать ИЛ, а в других — меняется реакция клеток-мишеней на ИЛ. Так, при ВПГ-инфекции снижается продукция ИЛ-1 и ИЛ-2, что связано также с усилением выработки простагландинов в очаге воспаления, которые ингибируют образование данных медиаторов.

ИЛ-1 играет в свою очередь роль в регуляции высвобождения белков острой фазы воспаления, таких как металлопротеиды церулоплазмин (ЦП), трансферрин (ТФ) и лактоферрин (ЛФ). Концентрация ТФ, являющегося «отрицательным острофазным белком» снижается в начале любого инфекционного заболевания. Однако, чем менее значительно снижение его концентрации, тем легче течение вирусной инфекции, и наоборот. ЛФ играет важную роль в межклеточной кооперации фагоцитирующих клеток. Рецепторы к ЛФ обнаружены на моноцитах, макрофагах, НГ, активированных Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах. При поглощении ЛФ мононуклеарными фагоцитами снижается их способность к образованию гидроксильного радикала, что защищает клетки от аутопероксидации мембраны. Т.о., повышение ЛФ в сыворотке больных ГИ является проявлением антиоксидантной защиты, осуществляемой НГ, и свидетельствует о наступлении фазы ремиссии герпетической инфекции. ЦП наряду с ЛФ является не только важнейшим компонентом антиоксидантной защиты, но и способствует усилению выработки антител, улучшает выработку ИЛ-1 активированными макрофагами, повышает пролиферацию цитотоксических Т-клеток и НК-клеток.

При герпетической инфекции нарушается также выработка различных катионных белков (КБ) нейтрофильными гранулоцитами (НГ). Выделяют ферментные (миелопероксидаза, лизоцим, катепсин G, эластаза) и неферментные (дифенсины, бактерицидный проницаемость увеличивающий протеин, лактоферрин) КБ, которые выполняют различные функции в воспалительной реакции (медиаторов воспаления, неспецифических опсоинов при фагоцитозе, модуляторов свертывания крови и фибринолиза и др.). Низкомолекулярные КБ дифенсины подавляют репродукцию ВПГ, действуя на оболочку вируса и лишая его мембранотропности. Острая фаза ГИ сопровождается падением суммарного содержания КБ. Дальнейшая положительная динамика инфекционного процесса сопровождается повышением их количества.

### **1.3. Эпидемиология и клиника генитального герпеса**

Герпес известен давно. Впервые упоминание о нем можно найти в древнегреческих источниках. Именно врачи Древней Греции предложили название «герпес», что в переводе означает «ползучий, стелющийся». Впервые же выделил ВПГ из герпетических поражений W.Gruter в 1912 г., но до 1960 года не были известны эпидемиологические и клинические различия между двумя типами ВПГ, когда они впервые были генетически исследованы и типированы. Термин «генитальный герпес» возник также в начале XX века и обозначал типичные везикуло-язвенные поражения на коже и слизистых наружных гениталий. В дальнейшем были распознаны и атипичные проявления этого заболевания, которые также были отнесены к ГГ. Сегодня к проявлениям ГГ по праву относятся и высыпания на смежных с половой системой органах — уретре, прямой кишке, ягодицах и бедрах. Механизм латенции ВПГ был предсказан еще в 1929 году R.Goodposture, но экспериментально был подтвержден 42 года спустя в 1971 году.

По данным ВОЗ заболевания, вызванные ВПГ, занимают II место (15,8%) после гриппа, как причина смерти от вирусных инфекций. Только в США ежегодно регистрируются от 300 до 500 тыс. вновь выявленных больных ГГ. В РФ нет обязательной регистрации заболеваний, вызванных ВПГ. Но, по неофициальной статистике приблизительно 10% женщин и 15% мужчин страдают от различных проявлений ГГ. Антитела же к ВПГ выявляются у более чем 90% взрослой популяции. В Европе ВПГ занимает II место после трихомониаза среди всех инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Большинство людей инфицируются ВПГ-1 в раннем детстве. В 99% такой контакт не вызывает появлений клинических симптомов, развивается лишь антительный ответ. У небольшого количества детей наблюдаются незначительные повреждения кожи или слизистых. Контакт с ВПГ-2 чаще всего происходит в период пубертата или вско-

ре после него (при начале половой жизни). В этот период инфицирование ВПГ-2 возрастает в 5 раз. Для сравнения: после 20 лет инфицирование ВПГ-2 увеличивается лишь в 2 раза. В возрасте до 15 лет антитела к ВПГ-2 имеют только 11% детей, тогда как к ВПГ-1 — 75%. У взрослых эти цифры соответственно составляют 73% и 99%, что подтверждает тот факт, что практически все люди имеют антитела к обоим типам вируса. В супружеских парах, где один из партнеров болен ГГ или является бессимптомным ВПГ-носителем, риск заражения второго партнера составляет 10% в год. ВПГ передается при контакте через кожу, слизистые оболочки рта и гениталий, сперму, глаза и легкие. При острой инфекции вирус выделяется из очагов поражения до 12 дня с начала инфицирования.

Различают 2 типа ВПГ. Традиционно считается, что ВПГ-1 вызывает поражения верхней части тела («до пояса»), а ВПГ-2 — нижней части тела («ниже пояса»). Однако в последние годы во многих Европейских странах и США отмечена тенденция к уравниванию этиологической роли ВПГ-1 и ВПГ-2 при всех локализациях заболевания. В Японии же ВПГ-1 уже стал основным возбудителем ГГ, что, по-видимому, связано с общим увеличением инфицированности населения ВПГ и широкой распространенностью орально-генитальных контактов. По данным статистики ВПГ-1 является причиной ГГ в 20—40% случаев вновь приобретенного ГГ. Течение ГГ, вызванного ВПГ-1 отличается меньшей агрессивностью и более редким рецидивированием. Также ВПГ-1 отличается меньшей вирулентностью, чем ВПГ-2 и реже передается при половых контактах.

Таким же образом и ВПГ-2 может быть причиной лабиального герпеса и в основном передается посредством орально-генитального секса. Очень редко можно наблюдать больного с лабиальным герпесом, вызванным ВПГ-2 при отсутствии у него при этом ГГ. Исследования подтверждают, что более 99% больных, инфицированных ВПГ-2, имеют ГГ. Как указывалось выше, чаще всего происходит инфицирование ВПГ-2 при наличии уже антител к ВПГ-1. Обратная картина встречается крайне редко. Описаны случаи одновременного инфицирования ВПГ-1 и ВПГ-2. При усилении и нарастании частоты рецидивов у больного с ГГ, вызванного ВПГ-1, следует заподозрить инфицирование ВПГ-2. Также для ВПГ-2-индуцированной инфекции характерен более высокий процент бессимптомного выделения вируса, чем для ВПГ-1, что делает его более опасным в прогнозе акушерских осложнений, т.к. наибольший процент неонатального герпеса встречается при бессимптомном его выделении. Частота инфицированности ВПГ-2 составляет 15% среди белых мужчин и 20% среди белых женщин. Для черного населения эти цифры составляют соответственно 35% и 55%.

Считается, что в 80% случаев инфекция, вызванная ВПГ-2, течет бессимптомно. Однако по-настоящему бессимптомной она является

лишь в 20% случаев. Остальные 60% относятся к нераспознанной инфекции или к стертому ее течению. Сегодня все реже можно встретить типичную картину ГГ с двусторонними везикуло-эрозивными высыпаниями на половых органах, региональной лимфаденопатией, лихорадкой и другими общими проявлениями инфекции. Чаще ГГ у женщин протекает стерто или атипично. К атипичным проявлениям ГГ у женщин относятся вульводиния, вульвовагиниты, эндометриты, сальпингоофориты, проктиты, уретриты и циститы герпетической этиологии при отсутствии в анамнезе типичных герпетических высыпаний на половых путях, а также зуд, отек и трещины наружных половых органов и перианальной области. Так же как и типичная форма атипичная форма ГГ может протекать бурно (развитие буллезного отека, язвенно-некротического вульвита и др.) и субклинически (наличие микротрещины). ВПГ-инфекция имеет склонность к развитию многоочаговости и распространению инфекции с наружных на внутренние половые органы. Особой атипичной формой ГГ является нейропатия. При этом не выявляется никакой другой симптоматики, кроме жалоб на боли различной интенсивности по ходу пораженных веток нервов наружных половых органов, ягодиц и нижних конечностей, усиливающихся при контакте с одеждой, физической нагрузке, переутомлении. Так называемый тазовый ганглионеврит, при котором больные предъявляют жалобы на диспареунию, ноющие боли в низу живота, иррадиирующие в промежность и прямую кишку, также часто связан с герпетической невралгией тазового нервного сплетения. Следует отметить, что эти формы ГГ очень трудно поддаются лечению и требуют больших доз противовирусных препаратов.

Инкубационный период герпеса составляет 2—14 дней. В течение 2 недель после заражения начинают вырабатываться IgM, срок жизни которых составляет 7 дней. Если при повторных исследованиях выявляется постоянный или возрастающий титр этих антител (АТ), значит, мы имеем дело с эпизодом истинно первичной инфекции. С 14 дня начинается продукция IgG, срок жизни которых 21 день. Несколько позднее вырабатывается IgA. При лабораторной диагностике, если с 4-й недели от начала инфицирования наблюдается четырехкратное возрастание концентрации IgG в парных сыворотках, полученных с интервалом в 10—14 дней, значит это также первичная инфекция. IgM и IgA недолго сохраняются в организме человека (около 2 месяцев), тогда как IgG остаются на всю жизнь. При рецидивирующем течении герпетической инфекции в крови больных постоянно выявляются повышенные титры IgG, которые многократно возрастают в периоды обострений заболевания и находятся на приблизительно базовом уровне в периоды ремиссий.

После эпизода первичной инфекции около 50% больных страдают от рецидивов ГГ. Именно частота и клиническая картина рецидивов определяет тяжесть течения ГГ. При легком течении ГГ рецидивы

возникают не чаще 2 раз в год, проявления ГГ фиксированы на одном месте и занимают небольшую площадь (около 1 см<sup>2</sup>). Кроме того, отсутствуют общие проявления герпетической инфекции. Тяжелое течение ГГ характеризуется частотой более 1 раза в квартал, разнообразной локализацией герпетических язв, сочетания типичных и атипичных проявлений ГГ, большой площадью поражения и наличием общих симптомов инфекции.

Особую опасность в плане развития тяжелой или даже генерализованной инфекции представляют новорожденные и лица с иммунодефицитом, ВИЧ-инфекцией. В этом случае облегчается проникновение ВИЧ в клетку-хозяина, т.к. ВПГ предоставляет ему CD4+-рецепторы на поверхности кератоцитов, в норме не содержащих эти рецепторы.

#### **1.4. Влияние герпетической инфекции на течение и исход беременности**

Обычной формой герпетической инфекции у беременных является локализованная генитальная. Чаще встречается рецидивирующая форма ГГ, которая является наиболее благоприятной в прогнозе беременности и составляет 2—3% от общего числа беременных. Первичное заражение женщины во время беременности, атипичное и бессимптомное течение герпеса ассоциируется с максимальным процентом внутриутробного инфицирования плода. Приблизительно 60—75% антителопозитивных беременных не знают о наличии у себя ГГ. Наиболее неблагоприятным считается первичное инфицирование беременной в поздние сроки беременности, когда защитный уровень антител для плода не успевает сформироваться к родам. Эти женщины имеют 40% риск инфицирования их детей.

Существует три способа проникновения ВПГ к плоду:

- 1) восходящий или трансцервикальный;
- 2) трансплацентарный;
- 3) трансовариальный (из брюшной полости по маточным трубам).

85% плодов поражается трансцервикальным способом во время родов или при преждевременном разрыве плодных оболочек. Внутриутробное инфицирование ВПГ встречается достаточно редко, примерно в 5% случаев. Клиническими симптомами внутриутробной герпетической инфекции являются: поражения кожи, хориоретинит, поражения ЦНС или диссеминированная форма инфекции.

При инфицировании плода на ранних сроках беременности высока вероятность самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности или задержки внутриутробного развития плода, что составляет около 15—34%. Также инфицирование плода в I триместре может приводить к поражениям, характерным и для других внутриут-

робных инфекций: микро- и гидроцефалии, внутричерепному кальцинозу, катаракте и другим порокам развития. Инфицирование во II и III триместрах беременности приводит к гепатоспленомегалии, анемии, желтухе, хориоретиниту, гипотрофии, пневмонии, менингоэнцефалиту, различным кожным поражениям у плодов и новорожденных. И, наконец, 5—10% приходится на постнатальное заражение новорожденных от матери, медицинского персонала или больных родственников. Остается неясным вопрос о возможности инфицирования здорового новорожденного через зараженное материнское молоко. Итак, передача инфекции плоду и развитие неонатального герпеса зависят от следующих факторов:

- 1) уровня материнских нейтрализующих антител;
- 2) длительности безводного промежутка (безводный промежуток более 4 часов следует считать опасным);
- 3) применения различных инструментов при родоразрешении, травмирующих плодный пузырь и головку плода;
- 4) количества влагалищных исследований в родах, способствующих развитию восходящей инфекции.

## **1.5. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции**

Вследствие отсутствия в большинстве случаев типичных проявлений ГГ лабораторные исследования при герпетической инфекции необходимы для постановки правильного диагноза и выбора метода лечения больных с ГГ. Предметом исследования может явиться цервикальная слизь или мазки-отпечатки с мест поражения на вульве, влагалище, шейке матки, уретре, а также других локализациях на наличие ВПГ. Кроме того, исследованию должны быть подвергнуты другие биологические среды, такие как кровь, слюна и моча. Чаще всего удается выявить ВПГ в отделяемом канала шейки матки, затем с убывающей частотой — из отделяемого влагалища, уретры и прямой кишки. Идеальным является забор содержимого везикул или мазки-отпечатки язвенных поражений промежности. Частота выявления ВПГ у женщин повышается во вторую фазу менструального цикла, а также под влиянием провоцирующих факторов (прием накануне алкоголя, внутримышечное введение пирогенала и др.).

Существуют следующие виды лабораторной диагностики герпесвирусной инфекции:

1. Выявление вируса *per se* (электронная микроскопия).
2. Выявление и идентификация вирусов посредством взаимодействующих с ними клеток (световая микроскопия, культуральный метод).

3. Вирусологические методы (обнаружение антигена вируса с помощью ИФА, МФА и др.).
4. Выявление ДНК инфекционного агента (ПЦР, метод дот-гибридизации).
5. Серологические методы диагностики (выявление специфических противогерпетических антител).

Электронная микроскопия, как метод для экспресс диагностики ВПГ-инфекций была предложена в 1972 году Kobayashi. Этот метод позволяет обнаружить в биопробах характерные по морфологии частицы ВПГ. Дифференциация ВПГ от других морфологически не отличимых представителей семейства герпесвирусов может быть выполнена при комбинации с иммунной электронной микроскопией с использованием специфических антител против соответствующих штаммов ВПГ, меченных электронно-плотными маркерами. Преимуществами данного метода являются быстрота выполнения (2—3 часа), способность обнаружить вирус и при бессимптомном течении инфекции. Недостатками метода являются его неспецифичность, невозможность дифференцирования первичной и рецидивизирующей инфекции и типа ВПГ, труднодоступность оборудования.

Световая микроскопия — метод диагностики, основанный на цитологическом исследовании пораженных герпесом клеток. При этом обнаруживается типичный метаморфоз клеток и ядер — гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями. В местах поражения тканей отмечается некроз, лимфоплазмоцитарная реакция различной степени выраженности. Преимуществами данного метода являются быстрота исследования (1—2 часа), доступность, методическая простота, достаточно значимая диагностическая ценность, в том числе и при бессимптомном течении инфекции, невысокая стоимость и безопасность для лабораторных работников. К недостаткам метода относятся его неспецифичность, невозможность дифференцирования первичной и рецидивизирующей инфекции, невозможность типирования ВПГ. Кроме того, диагностическая эффективность метода зависит и от количества полученных для анализа клеток и адекватности методических приемов.

Культуральный метод по-прежнему остается «золотым стандартом» диагностики ВПГ-инфекции. Он основывается на заражении клеточных культур для размножения и дальнейшей идентификации ВПГ. Максимальное накопление вируса в культуре происходит через 24—48 часов после заражения. Достоинствами этого метода являются высокая чувствительность и специфичность исследования. Недостатками — длительность выполнения, высокая стоимость, ограниченная доступность, а также то, что на чувствительность метода влияют время забора материала для исследования (выделение вируса резко сни-

жается уже через 4 дня после начала его выделения), правильность забора материала и задержки при проведении исследования. Также на ложноотрицательный результат могут повлиять недостаточное выделение вируса из эпителиальных клеток собранного материала и быстрый иммунный клиренс вируса у некоторых индивидуумов.

Выявление антигена ВПГ осуществляется сегодня с помощью наиболее распространенных методов: МФА- метода флюоресцирующих антител и ИФА — иммуноферментного анализа, с использованием специфических антител — флюоресцирующих иммуноглобулинов или моноклональных антител против ВПГ, конъюгированных с ферментом (пероксидаза хрена). В основе всех этих методов лежит реакция специфического связывания антиген-антитело. Их достоинствами являются высокая и контролируемая специфичность и чувствительность (при первичной инфекции — 50—75%, при хроническом рецидивирующем течении — 35—45%), быстрота выполнения (1—2 часа), возможность дифференцировки выделенных штаммов ВПГ по антигенным и биологическим свойствам, доступность оборудования, диагностических наборов, возможность автоматизации и простота выполнения. Недостатками этих методов являются высокая стоимость, недостаточно высокая чувствительность, зависимость диагностической эффективности от стадии заболевания, высокий уровень субъективности при учете результатов.

Выявление ДНК ВПГ — метод молекулярной гибридизации. Этот метод на сегодняшний день является наиболее приемлемым для определения ВПГ, чувствительность и специфичность которого достигает 100%. В основе метода лежит выявление вирусспецифических нуклеиновых кислот в исследуемом материале путем гибридизации меченым зондом. В качестве зонда используют рекомбинантные молекулы, содержащие специфические последовательности вирусного генома, т.е. уже клонированный фрагмент ДНК. Принцип основан на комплементарности азотистых оснований конкретного молекулярного зонда и определяемой ДНК ВПГ. Используются различные методы гибридизации *per se* (для выявления одного геномного эквивалента в клетке) и *in situ* (с клетками инфицированной ткани на срезах). Эти варианты различаются не самой процедурой гибридизации, а методами мечения зондов и способами их визуализации. Наибольшее распространение имеет способ радиоактивного мечения с помощью <sup>132</sup>J и биотина в реакции ник-трансляции с последующим выявлением метки методом автордиографии.

Серологические методы исследования обнаружения противогерпетических антител должны дополнять методы по идентификации антигенов или ДНК ВПГ. Противогерпетические антитела являются важными, но лишь дополнительными маркерами заболевания, имеющими диагностическое, но не прогностическое значение. Определение их показано при бессимптомном течении инфекции, подозрении на

наличие ВПГ-индуцированной инфекции, а также с целью контроля над течением инфекции и эффективностью проводимой терапии. В основе серологических методов лежит выявление антител к различным типам вируса. Антитела, как отмечалось выше, продуцируются в ответ на раздражение иммунной системы гликопротеинами, содержащимися в капсиде ВПГ. У всех типов герпесвирусов существуют группоспецифичный нуклеокапсидный антиген, а также несколько типоспецифичных антигенов, связанных как с нуклеокапсидом, так и с липопротеидной оболочкой. Некоторые типоспецифичные антигены дают перекрестные реакции. К недавно выделенным типоспецифичным антигенам относится гликопротеин gG, не дающий перекрестных реакций и являющийся уникальным для каждого типа ВПГ. Антитела к gG-1 (относящиеся к ВПГ-1) или к gG-2 (относящиеся к ВПГ-2) являются маркерами той или иной перенесенной герпетической инфекции. На сегодняшний день с помощью доступных серологических тестов можно выделить антитела к поверхностным гликопротеинам — gD и gB через 4 недели от начала инфекции. Антитела к gG могут быть обнаружены лишь спустя 1—3 месяца. Т.о., в настоящее время повсеместно в основном используются серологические тесты, определяющие нетипоспецифичные антитела к ВПГ. Однако созданные недавно на основе выявления антител к gG тесты (ИФА, иммуноблоттинг) позволяют абсолютно точно типировать вирус и выявлять заражение новым типом ВПГ при наличии антител к другому типу. Вестерн-блоттинг использует денатурированные выделенные протеины ВПГ-1 или ВПГ-2, фиксированные на полосках бумаги (блотах). Формирующиеся антитела связываются по меньшей мере с 15—18 белковыми мишенями. Этот тест является достаточно точным для определения типоспецифических антител, но дорогим и трудоемким для повсеместного применения. Тесты, основанные на выявлении gG, являются значительно более перспективными для быстрой диагностики при использовании ИФА, особенно его твердофазного варианта для gG-специфичных антител. Фирма Gull Laboratories выпустила на рынок США набор типоспецифичных сывороток для определения gG-антител. Чувствительность и специфичность этого метода высока. Однако могут встречаться ложноотрицательные результаты при слишком раннем исследовании (антитела к gG вырабатываются в течение нескольких месяцев) и при отсутствии выработки антител к gG у отдельных пациентов. Поэтому, следует помнить, что при выполнении серологических тестов необходимо исследовать парные сыворотки с интервалом в 2—3 недели с учетом нарастания титров антител. Нарастание титра антител в 4 раза и более является характерным признаком первичной инфекции.

Т.о., давая обобщенную характеристику методам выявления противогерпетических антител, к их преимуществам можно отнести вы-

сокую специфичность и чувствительность, техническую доступность, невысокую стоимость, возможность типирования антител и диагностики дополнительной инфекции другим типом ВПГ. К недостаткам этих методов относится отсутствие диагностической значимости в остром периоде (ретроспективная диагностика), выявление антител у большинства клинически здоровых лиц, большая продолжительность при выполнении метода парных сывороток (см. таблицы 1 и 2).

Таблица 1.

**Рекомендуемые исследования для лабораторной диагностики ВПГ**

Цель лабораторной диагностики	Рекомендуемые исследования
Определение этиологии возбудителя	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выявление вириона ВПГ</li> <li>• Выявление генома ВПГ</li> <li>• Выявление антигенов ВПГ</li> </ul>
Контроль над течением процесса	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выявление вириона ВПГ</li> <li>• Выявление генома ВПГ</li> <li>• Выявление антигенов ВПГ</li> <li>• Изучение динамики титров антител</li> </ul>

Таблица 2.

**Сравнительная характеристика различных лабораторных методов определения ВПГ**

Методика	Чувствительность	Специфичность	Время выполнения
Электронная микроскопия	10—80%		2—3 часа
Световая микроскопия	10—80%	Низкая	1—2 часа
Культуральный метод	80—100%	100%	2—7 дней
Выявление антигена ВПГ	35—75%	90%	1—2 часа
ПЦР-диагностика	95—100%	100%	3 часа
Дот-гибридизация	95—100%	100%	5—7 дней
Серологические тесты на выявление АТ к ВПГ	95—99%	99—100%	4—6 часов

Т.о., герпетическая инфекция является одной из наиболее опасных, возникающих во время беременности. С каждым годом процент

инфицированных неуклонно растет, причем в основном за счет популяции молодых половозрелых людей, значительную часть которых составляют беременные или потенциально беременные женщины. Помимо прямого цитотоксического действия на ткани плода и плаценты, ВПГ способен выраженно угнетать иммунную систему, тем самым нарушая сложившийся гомеостаз в организме беременной. При этом взаимосвязь вируса с иммунными клетками столь сложна, что не всегда удается выявить тот или иной дефект системы иммунитета. Кроме того, беременность сама по себе является супрессивным фактором, способствующим распространению и прогрессированию герпетической инфекции. Сегодня диагностика ВПГ-инфекции не представляет особых сложностей. В лабораторную практику внедрены различные технологии, позволяющие диагностировать ВПГ-инфекцию на различных этапах ее развития. Это особенно важно еще до наступления гестационного процесса, что позволяет подготовить иммунную систему будущей матери к борьбе с вирусом во время беременности и сохранить здоровье будущему ребенку. Ошибочно представление о том, что рецидивирующая ВПГ-инфекция мало опасна для плода. Ввиду того, что ВПГ способен вызывать поражение плаценты с ранних сроков беременности, как непосредственное влияние вируса на плод, так и опосредованное его влияние с развитием различных осложнений беременности является весьма очевидным. Уровень противовирусных антител, имеющих в большом количестве при рецидивирующем герпесе, играет лишь частичную роль в защите плода, т.к. основная принадлежит клеточным факторам иммунной системы. Кроме того, в последнее время стало возможным исследовать влияние вирусной инфекции и на другие системы организма и обосновать основной механизм поражения фето-плацентарного комплекса при герпесе, о чем пойдет речь ниже.

## **Глава II. Молекулярные аспекты патогенеза антифосфолипидного синдрома и тромбофилических состояний у беременных с герпетической инфекцией**

### **2.1. Антифосфолипидные антитела (АФА) и антифосфолипидный синдром (АФС). Роль АФС в развитии акушерских осложнений**

АФС — это мультисистемное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем АФА, артериальными и/или венозными тромбозами, иммунной тромбоцитопенией, синдромом потери плода и неврологическими расстройствами. Среди прочих проявлений АФС

возможны поражения клапанов сердца, поражения суставов, хронические язвы голеней, различные кожные поражения — сетчатое лицевое, некротизирующая пурпура, акроцианоз, дистальная ишемия, гангрена пальцев и др. Синдром может проявляться одним или несколькими клиническими признаками и протекать как в легкой, так и тяжелой форме вплоть до развития катастрофической формы АФС, которая характеризуется острой полиорганной недостаточностью: развитием респираторного дистресс-синдрома, поражением ЦНС, инфарктом миокарда, надпочечниковой недостаточностью и т.д.; и напоминает таковую при ДВС-синдроме. Диагностировать АФС можно лишь при сочетании лабораторных признаков и хотя бы одного клинического проявления.

Этиология АФС точно неизвестна. Условно АФС подразделяют на первичный и вторичный. Вторичный АФС встречается на фоне различных аутоиммунных заболеваний — СКВ, ревматоидный артрит и др., и заболеваний соединительной ткани. Первичный АФС наблюдается в отсутствие этих заболеваний и связывается исследователями с наличием острых и хронических бактериальных и вирусных инфекций (ВИЧ, герпесвирусные инфекции, микоплазмозы, детские инфекции, вирусные гепатиты, лепра, хламидиозы и др.), онкологическими заболеваниями, приемом определенного ряда фармакологических препаратов (фенитоин, фанзидар, хинидин, хинин, гидралазин, прокаинамид, фенотиазины,  $\alpha$ -интерферон, кокаин). Описаны случаи АФС у членов одной семьи и связь между гиперпродукцией АФА и носительством некоторых антигенов ГК ГС, а также генетическими дефектами комплемента. АФА могут встречаться и у небольшого количества здоровых лиц. Отмечено, что у многих людей АФА носят транзиторный характер и не проявляются клинически. Возможно, что появление их является универсальным ответом организма на различные патологические состояния.

В мембранах клеток имеются ФЛ двух типов — глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды. Сфинголипиды в основном встречаются в нервной ткани, а глицерофосфолипиды являются основным компонентом клеточных мембран. Их характерной особенностью является биполярность молекулы: одна часть имеет гидрофобные свойства, тогда как другая гидрофильна. Существует несколько подклассов ФЛ. Наиболее распространены нейтральные ФЛ — фосфатидилхолины (ФХ) и фосфатидилэтаноламины (ФЭ). Фосфатидилсерины (ФС) и фосфатидилинозитолы (ФИ) относятся к классу отрицательно заряженных (анионных) ФЛ. Кардиолипин (КЛ) является двойным ФЛ. ФС распространены менее всего, но именно им отводится основная роль в реализации патологического аутоиммунитета при АФС, о чем пойдет речь ниже. ФЛ служат универсальной матрицей для запуска коагуляционного каскада на поверхности мембран, а также протекания естественных антикоагулянтных процессов.

АФА представляют собой гетерогенную группу циркулирующих ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов: IgG, IgM и IgA, первично направленных против отрицательно заряженных и нейтральных ФЛ, а также фосфолипидсвязывающих белков. К аутоиммунным относят вторичные АФА и АФА, обусловленные приемом лекарственных средств. К аллоиммунным относят АФА, обусловленные наличием инфекционной патологии и злокачественных новообразований.

Ранее считалось, что причиной тромбозов при АФС является непосредственное воздействие АФА на анионные и нейтральные ФЛ. Однако позднее выяснилось, что это воздействие не прямое, а белок-опосредованное. В качестве белков-кофакторов при этом наиболее часто выступают  $\beta$ 2-гликопротеин I ( $\beta$ 2-ГПИ) или аполипопротеина Н, который, связываясь с ФЛ, образует истинный антиген для АФА, и протромбин. Реже в качестве белков-кофакторов выступают аннексин V, протеины С и S, высокомолекулярный кининоген, XI и XII факторы свертывания крови и тромбомодулин.

АФА разделяются на следующие большие группы на основании используемых для их выявления лабораторных методов:

1. Волчаночный антикоагулянт (ВА), который удлиняет *in vitro* фосфолипид-зависимые тесты коагуляции (каолиновое время свертывания, АЧТВ, тест свертывания крови с разведением яда гадюки Рассела). Он имеет большое значение в акушерской практике. Полагают, что выявление ВА в крови является качественным проявлением действия определенных уровней аутоантител к фосфолипидам на систему гемостаза.
2. Антитела, реагирующие с иммобилизованным на твердой фазе кардиолипином (КЛ) — антикардиолипины (АКА) и другими отрицательно заряженными фосфолипидами, для определения которых используется тест ELISA (enzyme linked immunosorbent assay).
3. Антитела, реагирующие со смесью КЛ, холестерина и фосфатидилхолина, определяемые с помощью реакции агглютинации (ложноположительная реакция Вассермана — ЛПРВ).
4. Антитела, реагирующие с нейтральным фосфолипидом — ФЭ, находящимся в гексагональной фазе. При этом необходимо превращение нормальной двухслойной структуры ФЛ в гексагональную и, возможно, наличие таких протеинов-кофакторов, как высоко- и низкомолекулярный кининогены, прекалликреин и фактор XI.

Диагностика АФС складывается из последовательных этапов, из которых первостепенное значение имеет определение АКА классов IgG и IgM и ВА методом разведения с ядом гадюки Рассела (deluted Russell viper venom time — dRVVT), что было предложено R.Bick как первый этап исследования. При отрицательных проведенных тестах

во вторую очередь необходимо провести исследование на антитела ко всему спектру ФЛ методом ELISA.

При проведении иммуноферментного метода (ELISA) в качестве антигена используется иммобилизированный на твердой фазе ФЛ. Результаты теста выражаются в единицах mрl или GPL. Один mрl эквивалентен 1 мг IgG. Если концентрация антител превышает 60 mрl U/ml или более 80 GPL, то это свидетельствует о высоко позитивном анализе. Если концентрация антител равна 20—60 mрl U/ml или 20—80 GPL, то результат средне позитивный. Если концентрация АФА менее 20 mрl U/ml или GPL, то результат низко позитивный. И если концентрация АФА не превышает 10 mрl U/ml (GPL), то результаты рассматриваются как отрицательные.

Определение ВА производится с помощью ФЛ-зависимых коагуляционных тестов и складывается из трех последовательных этапов:

- 1) I этап — скринирующие исследования, основанные на удлинении ФЛ-зависимых коагуляционных тестов (серийных тестов АВР с бестромбоцитарной и смеси бестромбоцитарной и дефибринированной (1:1) плазмы в присутствии гидроокиси алюминия и каолина; АЧТВ с минимальным количеством фосфолипидов; время разведения с ядом гадюки Рассела (dRVVT)). Однако на основании удлинения скрининг-тестов невозможно судить о наличии ВА, т.к. это удлинение может быть результатом циркуляции других антикоагулянтов, дефицита факторов свертывания или циркуляции в крови гепарина или варфарина.
- 2) II этап — коррекционная проба, основанная на смешивании исследуемой плазмы с нормальной, проводится при удлинении времени свертывания в тестах АВР и dRVVT. Укорочение времени свертывания свидетельствует о дефиците факторов свертывания, удлинение — об ингибиторной природе нарушений.
- 3) III этап — подтверждающая проба проводится путем смешивания исследуемой плазмы с лизатом тромбоцитов, липосомальными фосфолипидами, или гексагональным фосфолипидом в качестве фосфолипидного субстрата с целью выявления природы ингибитора. Укорочение времени свертывания свидетельствует о фосфолипидной природе ингибитора, удлинение — о специфических ингибиторах факторов свертывания крови.

Из всего спектра возможных кофакторов, задействованных в генезе развития АФС, наиболее изученным и распространенным является белок-кофактор  $\beta 2$ -ГП1. Предполагается, что он обладает естественной антикоагулянтной активностью вследствие своих ФЛ-связывающих свойств. Однако у больных с дефицитом  $\beta 2$ -ГП1 не было отмечено развитие тромбозов, и связывание  $\beta 2$ -ГП1 с кислыми ФЛ мембран намного слабее по сравнению с коагуляционными факто-

рами. Тем не менее, комплексы  $\beta 2$ -ГП1-антитело конкурирует за анионные ФЛ весьма успешно в связи с тем, что в них содержится 2 и более молекулы  $\beta 2$ -ГП1, мультивалентно связанных с ФЛ-мембраной. Эти комплексы уменьшают количество анионных ФЛ поверхностей, необходимых для образования протромбиназного комплекса и ингибируют ФЛ-зависимые коагуляционные реакции. Кроме того, возможно, что в патогенезе сосудистых изменений при АФС  $\beta 2$ -ГП1 может играть роль в связывании функциональных белков с анионными фосфолипидами. В этом случае, независимо от функции  $\beta 2$ -ГП1, самого по себе, АФА могут действовать на эти  $\beta 2$ -ГП1-связанные белки.

Другим распространенным кофактором в генезе развития АФС служит протромбин. Эти антипротромбиновые антитела объединены под общим названием ВА у больных с АФС. Эти АТ обладают большой связывающей активностью по отношению к анионным ФЛ и выигрывают в конкуренции с коагуляционными факторами и ФЛ-связывающими протеинами (аннексин V, аннексин II и др.) за мембранные матрицы. Но они также способны и напрямую взаимодействовать с протромбиназными комплексами и напрямую тормозить активацию протромбина в них. Это объясняет их способность удлинять *in vitro* фосфолипид-зависимые тесты коагуляции (каолиновое время свертывания, АЧТВ, тест свертывания крови с разведением яда гадюки Рассела).

Патогенез тромбофилии и тромбозов при АФС чрезвычайно сложен и недостаточно изучен. На сегодняшний день доказанными составляющими патогенеза тромбофилических осложнений, обусловленных АФА, являются пути, связанные с повреждением сосудистого эндотелия, а именно:

1. Подавление синтеза простаглицина. АФА снижают активность фосфолипазы А2 и нарушают связывание фермента с ФЛ поверхностью эндотелия. Повышенная продукция тромбоксана ведет к гиперагрегации тромбоцитов.
2. Снижение активности АТ-III, на долю которого приходится 75% антикоагулянтной активности, которая заключается в нейтрализации тромбина, факторов с IX по XII, калликреина и др.
3. Повышение экспрессии эндотелиальных прокоагулянтов — TF, vWF, фактора активации тромбоцитов, PAI-I и др.
4. Снижение активности протеина С, важнейшего антикоагулянта, инактивирующего факторы VIII и V, а также активацию ингибитора активатора плазминогена. Это происходит, т.к.:
  - Нарушение активации протеина С комплексом тромбомодулин-тромбин вследствие выработки прямых АТ к тромбомодулину и нейтрализации эффекта ФЛ в отношении усиления тромбомодулиновой активности АФА;
  - Уменьшение выработки тромбина, который вызывает активацию протеина С;

- Ингибирование активности протеина С напрямую через АТ к нему или при использовании его в качестве кофактора при связывания АФА с ФЛ;
  - Ингибирование активности протеина С через связывание его кофактора — протеина S;
  - Ингибирование сборки протеина С на ФЛ-матрице;
  - Снижение активации субстрата протеина С — факторов VIII и V — в связи с непосредственной выработкой АТ к ним, что обуславливает феномен протеина С — резистентности.
5. Изменение антигенных характеристик клеток и стимуляция прокоагулянтной активности моноцитов и эндотелия. АТ к  $\beta 2$ -ГП I индуцируют образование клетками эндотелия молекул адгезии — E-селектина, VCAM-1, ICAM-1 (сосудистые и внутриклеточные молекулы адгезии), а АКА стимулируют образование на поверхности моноцитов TF-подобный фактор. Это приводит к адгезии моноцитов на эндотелии и активации наружного пути свертывания крови.
  6. Еще одним характерным и важным гематологическим признаком АФС является тромбоцитопения, как правило, не выходящая за пределы  $50—150 \times 10^9$ /л, смешанного генеза: аутоиммунная и связанная с агрегацией тромбоцитов и убылью их в тромбы. Частота ее составляет в среднем 37%.
  7. Одно из ведущих мест в патогенезе АФС занимает аннексин V, обладающий мощной антикоагулянтной способностью *in vitro* (см. подглаву 2.4.). АФА разрушают слой аннексина V, и тромбофилия является как раз следствием уменьшения этого белка на апикальной поверхности плацентарных трофобластов и эндотелиоцитов. Именно недостаточное количество аннексина V и ФЛ-матриц в реакциях коагуляции *in vitro* объясняет феномен гипокоагуляции при наличии АФА, т.к. в этом случае высокоаффинные комплексы АФА с белками-кофакторами успешно конкурируют за ФЛ-поверхность в отсутствие защитного слоя аннексина V.

Т.о., характерной особенностью АФС является частое рецидивирование тромбозов, которое развивается с частотой от 36 до 58%. Существует предположение, что АФА, в большей степени изменяющие баланс простагладин I2/тромбоксан в эндотелии, способствуют развитию тромбозов артериальных сосудов, тогда как АФА, в большей степени ингибирующие превращения протеина С, связаны с развитием тромбозов в венозном русле.

В 1997 году R.L. Vick была разработана классификация тромбозов, обусловленных АФС, и рекомендуемая противотромботическая терапия при каждом виде тромбоза:

**Тип I.** Тромбозы глубоких вен верхних и нижних конечностей, нижней поллой вены, печеночных и почечных вен и/или легочную эмболию.

Лечение в острую фазу гепарином или НМГ, далее длительное применение НФГ/НМГ подкожно.

**Тип II.** Артериальные тромбозы, включая коронарные артерии, периферические артерии и аорту.

Лечение в острую фазу гепарином или НМГ, далее длительное применение НФГ/НМГ подкожно.

**Тип III.** Ретинальные и церебральные сосудистые тромбозы.

Длительная антиагрегантная терапия (аспирин/пентоксифиллин) и длительное применение НФГ/НМГ подкожно.

**Тип IV.** Сочетание вышеуказанных форм.

Терапия зависит от локализации и вида тромбоза.

**Тип V.** АФА и акушерская патология с синдромом потери плода. Плацентарный васкулит или сосудистый тромбоз имеет место, возможно, в сочетании с тромбоцитопенией у матери.

Аспирин в низких дозах до зачатия и добавление НФГ по 5000 ЕД подкожно 2 раза каждые 12 часов после зачатия.

**Тип VI.** Циркуляция АФА без клинических проявлений.

Нет определенных показаний к антитромботической терапии.

Одним из наиболее характерных клинических признаков АФС является акушерская патология, что выражается в рецидивирующих спонтанных абортах, неразвивающейся беременности, внутриутробной гибели плода, задержки внутриутробного развития плода, тяжелых гестозах, вплоть до эклампсии и т.д. Среди женщин с АФС частота акушерской патологии составляет 80%. Частота встречаемости АФС среди пациенток с привычным невынашиванием беременности составляет 27—42%. По данным различных исследователей, без лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 90—95% женщин, имеющих АФС. Известно, что в 30—40% случаев при привычном невынашивании беременности непосредственной причиной гибели плода является АФС. Потеря плода может наступить в любые сроки беременности, но несколько чаще в I триместре, чем во II и III. Кроме того, течение беременности у больных АФС нередко осложняется тяжелой гипертензией, отслойкой плаценты, преждевременными родами, задержкой внутриутробного развития плода. Наиболее тяжелым проявлением АФС при беременности является HELLP-синдром (повышение печеночных ферментов в плазме крови, тромбоцитопения, преходящая слепота, нарушение тактильной чувствительности). В послеродовом периоде у больных АФС нередко развивается характерный симптомокомплекс, связанный с циркулирующими АФА, в виде плевропневмонии, кардиомиопатии и тромбозов различной локализации.

Патогенетической причиной развития всех акушерских осложнений при АФС является плацентарная децидуальная васкулопатия, вызванная нарушением продукции простациклина, тромбозом и инфарктами плаценты и нарушением процесса имплантации, о чем будет сказано ниже.

В связи с тем, что в основе потери беременности при АФС лежит тромбоз сосудов трофобласта или плаценты, чрезвычайно важным является исследование системы гемостаза для диагностики заболевания и профилактики осложнений у этой группы больных.

Для АФС во время беременности характерно развитие гиперагрегации тромбоцитов в I триместре беременности, гиперкоагуляции, не соответствующей сроку гестации, во II и III триместрах с появлением маркеров ДВС-синдрома (ТАТ, ПДФ). Также отмечается снижение активности протеина С, особенно во II триместре и АТ-III — в I и II триместрах, что свидетельствует о недостаточности естественного противотромботического потенциала. Лабораторные критерии поражения плаценты при АФС выражаются в снижении гормональной и белково-синтетической функции плаценты, что отражает наличие плацентарной недостаточности различной степени выраженности: снижение ТБГ на 35—58%, АМГФ — в 2—5 раз, превышение ПАМГ-1 до 35 нг/мл, снижение эстриола и плацентарного лактогена.

## **2.2. Герпесвирусы как этиологический фактор развития АФС. Основы патогенеза**

В настоящее время в связи с высокой инфицированностью населения различными вирусными инфекциями, их роль в развитии аутоагрессии является лидирующей. По данным различных авторов АФС при хронической вирусной инфекции встречается в 20—51,5% наблюдений. В патогенезе этого задействованы два механизма, приводящие к срыву иммунологической толерантности к тканям собственного организма и поддержания аутореактивного процесса. Ими являются феномен молекулярной мимикрии и избыточная активация аутореактивных лимфоцитов.

По всей видимости, в инициации процесса основную роль играет молекулярная мимикрия антигенов вируса, общих с антигенами тканей хозяина. Примером тому является доказанный феномен мимикрии цитомегаловируса (ЦМВ) и специфичного поверхностного клеточного протеина CD13 (аминопептидаза N). CD13 присутствует на всех ЦМВ-чувствительных клетках, и патогенез подавления вирусной инфекции заключается как раз в выработке специфичных антител к этому белку. Во время сборки нуклеокапсидов вируса в комплексе Гольджи CD13 встраивается в его поверхностные структуры. Т.о., антитела, направленные против поверхностных вирусных гликопротеинов, становятся аутоантителами к собственному поверхностному белку организма. Это подтверждает предложенную в 1985 году Fujinami & Oldstone модель молекулярной мимикрии вирусов и специфичных аутоантигенов для развития аутоиммунитета. Иммуный ответ на эти антигены может разрушать иммунорегуляторный процесс, в норме предотвращающий аутореактивные ответы.

При развитии АФС выработка АФА также может быть спровоцирована  $\beta$ 2-ГП1-подобными-ФЛ-связывающими продуктами многих известных вирусов и бактерий. Некоторые вирусы (например, ЦМВ, ВПГ) способны напрямую поражать эндотелиоциты, что приводит к развитию васкулитов, тромбозов, тромбоцитопении и, возможно, является пусковым моментом развития атеросклероза.

В поддержании же аутоиммунного состояния основная функция отводится цитокинам, синтезируемым в избыточном количестве в очаге воспаления, и приводящим к потере толерантности к собственным аутоантигенам и деструктивной активации аутореактивных клеток. Кроме того доказана роль некоторых цитокинов (ИЛ-10) в сверхстимуляции В-клеточного клона лимфоцитов с выработкой аллоиммунных АФА. Повышенная выработка ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  неизбежно ведет к усиленному апоптозу эндотелиоцитов и выставлению на мембранах анионных ФЛ (ФС) с последующей выработкой на них аутоиммунных антител (анти-ФС).

Существует также гипотеза, что в генезе АФС при хронической вирусной инфекции центральную регулирующую роль играют гликопротеины, кодирующие главный комплекс гистосовместимости (ГКГС) — локусы DR3 и DR4, поэтому и существует связь между этими патологическими процессами.

В последние годы появились сведения о роли вакцинотерапии, например герпетической инфекции, в сверхстимуляции антителогенеза, следствием чего является развитие аутоиммунных состояний.

Интересным является изучение типа и кофакторной активности продуцируемых АФА у больных различными вирусными инфекциями, а также их роли в развитии тромботических и акушерских осложнений. Считается, что в сыворотке больных инфекционными заболеваниями присутствуют главным образом антитела, реагирующие с ФЛ в отсутствие кофактора ( $\beta$ 2-ГП1), поэтому они как бы не имеют тромбогенного значения, и их роль остается пока неразгаданной. Также не была выявлена кофакторная связь АФА у больных с инфекционными заболеваниями с протромбином, аполипотеином А1 или аннексином V. Однако, на фоне других вирусных и бактериальных инфекций, в частности парвовирусной инфекции и лепры, что доказано рядом исследователей, вырабатываемые АФА требуют присутствия кофактора  $\beta$ 2-ГП1 для связи с фосфолипидом. Но, даже опираясь на мнение тех исследователей, которые убеждены в отсутствии кофакторной зависимости АФА у больных инфекционными заболеваниями, нельзя не отметить повышенную частоту различных тромботических осложнений у таких больных.

Способность вирусов вызывать апоптоз клеток с возникновением на поврежденных мембранах очагов, богатых анионными ФЛ (ФС), обеспечивает связь с ними различных кофакторов с образованием антигенных мишеней. При этом, если эту роль не выполня-

ют наиболее распространенные из них —  $\beta$ 2-ГП1, протромбин или аннексин V, то ими вполне могут служить и другие белки, такие как протеин C, протеин S, тромбомодулин, фосфолипаза A2 или кининоген. При этом больные могут иметь антитела как к одному, так и к нескольким белкам плазмы крови. Кроме того, при соприкосновении экспрессированных ФС поврежденных мембран, возможен непосредственный запуск ими внутрисосудистого свертывания без участия АФА. Способность вирусов вызывать изменение конформации некоторых ФЛ с ламеллярной на гексагональную обеспечивает связь с ними ВА, имеющих тропность к гексагональным ФЛ без присутствия кофактора. И хотя гексагональные ФЛ не были обнаружены в мембранах живых клеток, возможно, что некоторые из них (ФЭ) под влиянием вирусной инфекции приобретают эту форму до возникновения апоптоза, в частности при активации эндотелия тромбоцитами.

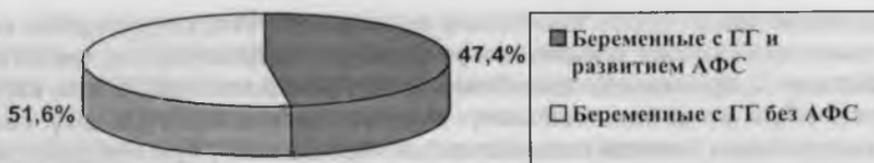
Именно связи ВА с ФЭ придается значение в подавлении активности протеина С у больных АФС, т.к. ФЭ является ФЛ, поддерживающим активацию протеина С тромбомодулин-тромбиновым комплексом, что было доказано в исследованиях по укорочению время свертывания крови у больных с наличием ВА с использованием ФЭ-липосом. Hassell K.L. (1994) была выявлена выраженная корреляция между наличием антител к гексагональным ФЭ и низким уровнем свободного протеина S у ВИЧ-инфицированных мужчин.

При изучении спектра АФА на фоне инфекционных заболеваний наблюдается преобладание антител к отрицательно заряженным ФЛ (КЛ, ФС) по сравнению с нейтральными ФЛ (ФЭ, ФХ) всех трех представленных классов (IgG, IgM, IgA). Некоторые авторы подчеркивают роль именно IgM АКЛ в генезе развития тромбозов у больных различными инфекциями, активность которых не является кофакторо-зависимой.

Т.о., при АФС, развивающимся на фоне вирусной инфекции, встречаются 2 вида антител. Антитела первой группы напрямую реагируют с ФЛ в гексагональной фазе. Другая группа антител взаимодействует с фосфолипидсвязывающими кофакторами плазмы, такими как протеин C, протеин S, гепарин-кофактор II и, возможно  $\beta$ 2-ГП I, протромбин и аннексин V. Им и отводится первостепенная роль в этиологии тромбозов при АФС.

На базе кафедры акушерства и гинекологии МПФ ММА им. И.М.Сеченова было проведено исследование по развитию АФС у беременных с герпетической инфекцией. Были получены следующие данные (см. рисунок 2).

У 114 обследованных женщин с ГГ АФС развился у 54, что составило 47,4% от общего числа обратившихся. Все они были взяты на учет и детально обследованы (см. таблицу 3).



**Рисунок 2.** Частота встречаемости АФС у больных рецидивирующей герпетической инфекцией.

Таблица 3.

**Алгоритм ведения беременных с ГГ и АФС**

Виды исследования	Кратность выполнения исследования	Время проведения исследования
Гемостазиограмма + ВА	1 раз в 4 недели при нормальном течении беременности. 1 раз в неделю при патологическом течении беременности. До и после назначения курсов НМГ, в/в Ig и антиагрегантов.	На протяжении всей беременности и на 3—5 сутки после родов.
Иммунограмма	1 раз в триместр при нормальном течении беременности и герпетической инфекции. 1 раз в месяц при патологическом течении беременности и тяжелом течении герпетической инфекции. До и после назначения курсов НМГ и в/в Ig.	На протяжении всей беременности.
Определение АФА	Однократно при обращении для уточнения диагноза.	При обращении.
Определение антиХГЧ-АТ	Однократно при обращении для уточнения диагноза.	При обращении.
Определение титра АТ к ВПГ и ЦМВ	1 раз в триместр при нормальном течении беременности и герпетической инфекции. 1 раз в месяц при тяжелом течении герпетической инфекции. До и после назначения курсов НМГ и в/в Ig.	На протяжении всей беременности.
Определение АГ или ДНК ВПГ и ЦМВ в отделя-	Однократно при обращении для уточнения диагноза и дважды в конце беременности, перед родами при нормальном течении беременности и герпетической инфекции.	При обращении. В 37 и 39 недель беременности. При угрозе преждевременных родов и преж-

Виды исследования	Кратность выполнения исследования	Время проведения исследования
емом моче-полового тракта	По показаниям при патологическом течении беременности, тяжелом течении ВПГ-инфекции, а также в случае угрозы преждевременных родов и преждевременном излитии околоплодных вод. До и после назначения курсов НМГ и в/в Ig.	двуровневом излитии околоплодных вод.
Исследование гормонов плаценты — ПЛ, E <sub>3</sub> и ПГ в сыворотке крови	1 раз в месяц при нормальном течении беременности. По показаниям при патологическом течении беременности. До и после назначения курсов НМГ и в/в Ig.	С 18 до 32 недель беременности.
Определение β-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови	Для диагностирования беременности — дважды с интервалом в 3—4 дня. Затем 1 раз в месяц и по показаниям. До и после назначения курсов НМГ и в/в Ig.	В самом начале беременности с целью диагностики. С 5 до 18 недель беременности.
УЗИ плода, плаценты	1 раз в 2—3 месяца при нормальном течении беременности. 1 раз в месяц и чаще при патологическом течении беременности. До и после назначения курсов НМГ и в/в Ig.	На протяжении всей беременности.
Допплерометрия	Одновременно с УЗИ.	С 18 до 37 недель беременности.
КТГ плода	1 раз в неделю и по показаниям.	С 30 до 40 недель беременности.

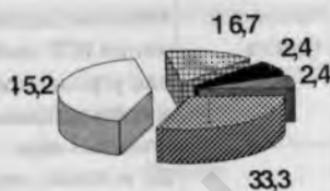
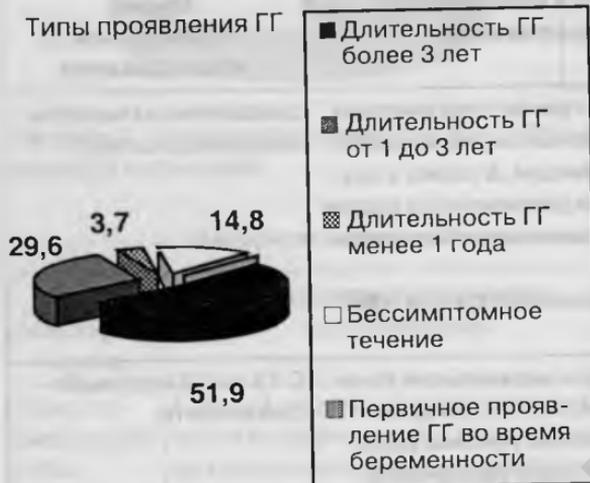
Все больные имели сходные данные анамнеза:

- 1) наличие в анамнезе 1 и более потери беременности в виде самопроизвольного выкидыша или неразвивающейся беременности, или внутриутробной гибели плода, а также беременностей, сопровождающихся угрозой прерывания, фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) и внутриутробной гипотрофией плода;

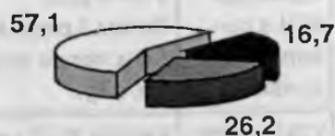
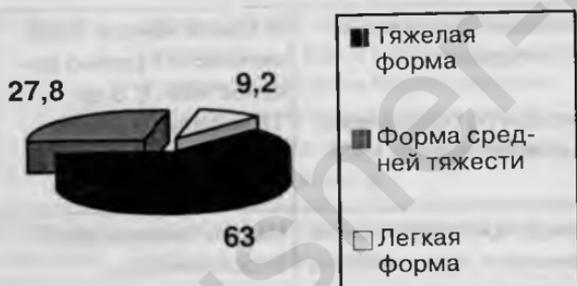
### Беременные с ГГ и АФС

### Беременные с ГГ без АФС

Типы проявления ГГ



Тяжесть течения ГГ



Проводимая вакцинотерапия ГГ в анамнезе

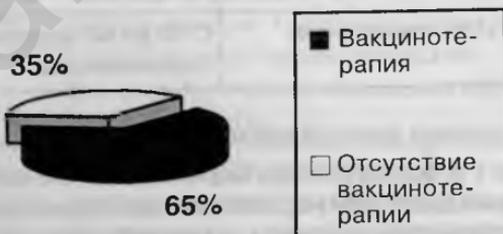


Рисунок 3. Влияние течения герпетической инфекции на развитие АФС.

- 2) наличие персистирующей герпетической инфекции;
- 3) наличие выявленного АФС (ВА и/или АФА);
- 4) отсутствие серьезных хронических экстрагенитальных заболеваний;
- 5) отсутствие анатомических дефектов половых органов;
- 6) отсутствие в большинстве случаев значимых для невынашивания беременности гинекологических заболеваний, а при их выявлении (гиперандрогения, дисфункция яичников) наличие проводимой адекватной терапии для их устранения.

При изучении особенностей герпетической инфекции у больных с выявленным АФС, было отмечено, что АФС чаще развивался на фоне длительной (более 3 лет) по сравнению с непродолжительной (менее 1 года) или бессимптомной инфекцией— 50—55%, 5,9% и 3—5% соответственно, тогда как у больных с ГГ без АФС чаще определялось бессимптомное вирусоносительство (в 45,2% наблюдений) или ГГ продолжительностью менее 1 года (в 33,3%). Также на частоту развития АФС влияла тяжесть течения ГГ: при тяжелом течении инфекции АФС выявлялся в 64,7% , при легком течении — в 8,8—10% случаев по сравнению с 16,7% и 57,1% соответственно в группе беременных без АФС, и проводимая в анамнезе вакцинотерапия герпетической инфекции (65,8% и 21,4% в группах больных с наличием и отсутствием АФС). Форма ГГ (типичная и атипичная) не имела существенного влияния на развитие АФС у наблюдаемых больных (см. рисунок 3).

### **2.3. Влияние ВПГ на систему гемостаза и его роль в развитии тромбофилических состояний**

Механизм тромбообразования на фоне хронической вирусной инфекции объясняется следующим образом. Доказано, что некоторые вирусы (в частности ВПГ, ЦМВ, ВВЗ) могут повреждать естественную тромборезистентность эндотелиоцитов 3 способами.

Во-первых, герпесвирусы ингибируют антикоагулянтные/анти-тромботические свойства сосудистого эндотелия. В норме эндотелиоциты синтезируют и экспрессируют на своей поверхности сложный комплекс гепаран-сульфат-протеогликан (ГСПГ), играющего важную роль в связывании и активации АТ-III, отвечающего за инактивацию нескольких факторов свертывания (тромбин и активированные факторы IX, X, XI и XII). ВПГ-инфекция уменьшает синтез и экспрессию ГСПГ эндотелием. Герпесвирусы снижают экспрессию эндотелиоцитами тромбомодулина, что ведет к уменьшению тромбомодулин-зависимой активации протеина С, и способствует повышенному тромбообразованию.

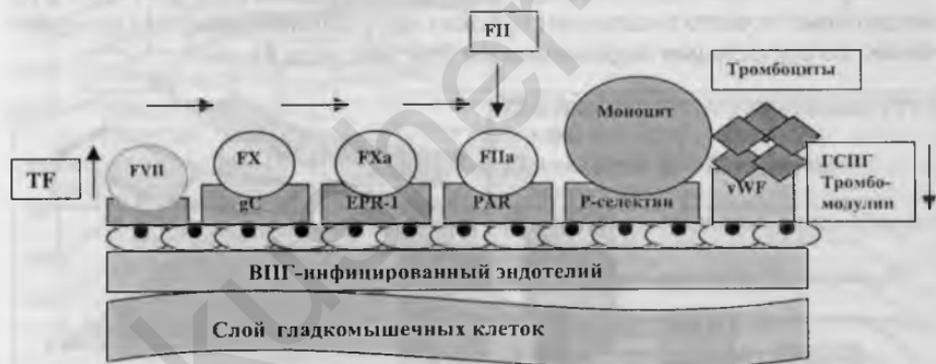
Во-вторых, герпесвирусы способны индуцировать прокоагулянтные/ протромботические свойства эндотелия. Это связано с изменением пространственной конфигурации фосфолипидов мембран под прямым влиянием вирусов. Так, ВПГ-инфицированные эндотелиальные клетки в присутствии очищенного протромбина, факторов Va и Ха, продуцируют в 2—3 раза больше тромбина, чем неинфицированные эндотелиоциты. Увеличение тромбинообразования, в свою очередь приводит к повышению агрегации тромбоцитов и снижению простаглицинсинтетической функции эндотелия. Также была предположена роль ВПГ в транзиторном повышении экспрессии тканевого фактора на поверхности эндотелиоцитов, который в норме не синтезируется этими клетками, но может быть индуцирован эндотоксином или цитокинами. Так, в ВПГ-инфицированных клетках по сравнению с интактными его экспрессия повышается в 3—4 раза, причем она не зависит от активности вируса и в равной степени встречается и при наличии вирусов с нарушением репликации. Некоторые вирусы, например ЦМВ, способны запускать коагуляционный каскад на своей поверхности, т.к. содержат необходимые прокоагулянтные ФЛ в составе своих мембран.

И, в-третьих, герпесвирусная инфекция эндотелия способна вызывать нарушение экспрессии молекул адгезии, приводящее к увеличенному связыванию эндотелиоцитами различных клеток — эф-фекторов воспаления, которые путем секреции цитокинов приводят к «переключению» антикоагулянтных свойств эндотелия на прокоагулянтные. ВПГ-инфицированные эндотелиоциты экспрессируют на своей поверхности Fc и C3b рецепторы. При этом вирусный гликопротеин E выполняет функцию Fc-Rp, а гликопротеин C действует как комплементарный C3bi-Rp. Антитела к ВПГ при этом выполняют функцию моста между gE (Fc-Rp) и гранулоцитами. А gC ВПГ образует комплекс с фактором X на поверхности инфицированной клетки, что приводит к активации этого фактора и синтезу тромбина, который, в свою очередь, играет значительную роль в нарушении экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов и способствует повышенному связыванию моноцитов. При этом рецептором X фактора на эндотелиальных и гладкомышечных клетках является клеточный протеазный рецептор (EPR-1: effector cell protease receptor). Роль рецептора для X и V факторов свертывания у герпесвирусов может выполнять также про-ФЛ, содержащийся в их мембранах, что было доказано в тестах прямой цитометрии и электронной микроскопии с использованием аннексина V и фактора Va в качестве про-ФЛ-специфичных зондов. В них была выявлена способность ВПГ I и II типа, а также ЦМВ — облегчать активацию X фактора в присутствии VII фактора и ионов кальция.

Эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности несколько лейкоцитарных рецепторов, а именно E-селектин и P-селек-

тин в ответ на воздействие некоторых цитокинов (ФНО и ИЛ-1), форболовых эфиров или других агонистов. Р-селектин является цитоплазматическим протеином, обнаруженным на мембранах телец Вебел-Палада неделящихся эндотелиальных клеток. На фоне стимуляции тромбином, гистамином или белками системы комплемента эти тельца быстро транслоцируются, и их мембраны оказываются включенными в плазматические мембраны клеток, что проявляется их наружной экспрессией. Помимо Р-селектина тельца Вебел-Палада также содержат в своем составе фактор Виллебранда (vWF). Повреждение клеток эндотоксинами или, например, риккетсиями, приводит к высвобождению этого фактора. В отличие от этого, ЦМВ-инфекция способствует исчезновению vWF из эндотелиоцитов. ВПГ-инфекция, в свою очередь, приводит к поверхностной экспрессии как Р-селектина, так и vWF. На ВПГ-инфицированном эндотелии Р-селектин является основным рецептором для моноцитов, а фактор Виллебранда способствует адгезии тромбоцитов.

Еще одним возможным механизмом тромбообразования при герпесвирусной инфекции является ее способность снижать синтез тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) пораженным эндотелием (см. рисунок 4).

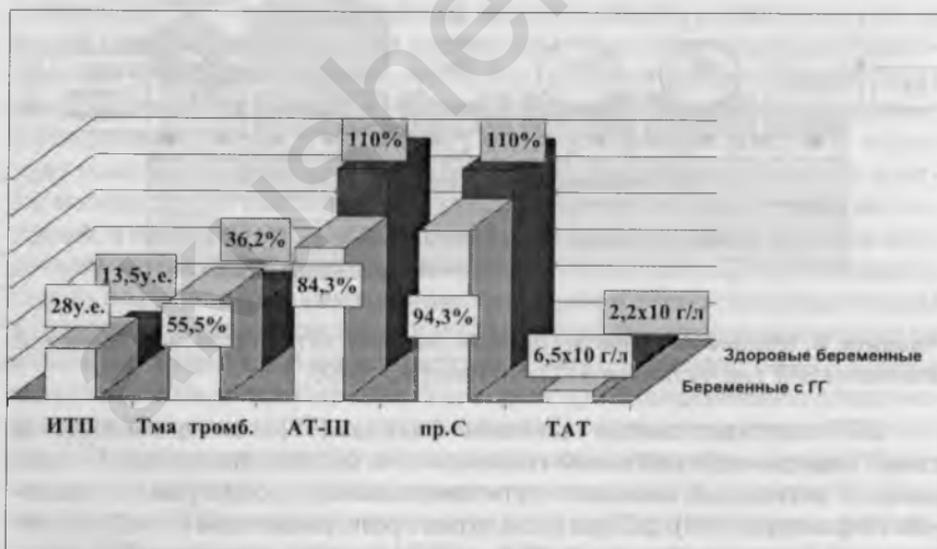


**Рисунок 4.** Механизм развития прокоагулянтной активности эндотелия под влиянием ВПГ (из Nicholson A.C., *Am Heart J.*, 1999).

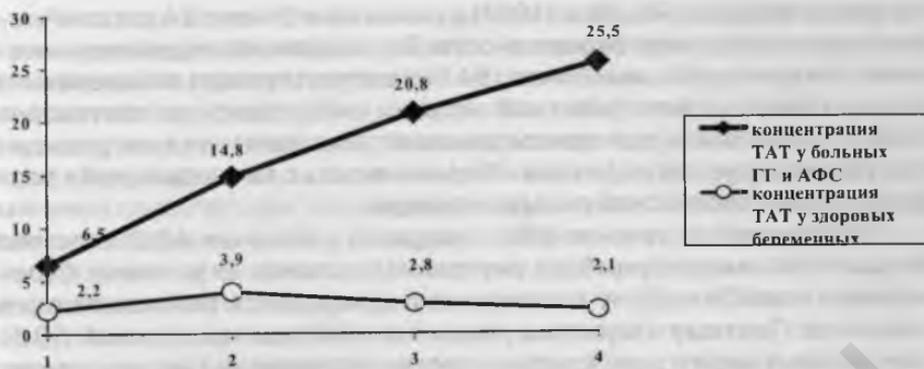
ВПГ запускает синтез тканевого фактора (TF) и экспрессирует на своей поверхности вирусный гликопротеин gC. Как следствие TF инициирует активацию внешнего пути свертывания крови путем связывания VII фактора (FVII). gC при этом играет роль рецептора Fc и C3b и является связующим звеном для X фактора свертывания крови (FX), который путем протеолитического расщепления на поверхности эндотелия превращается в активную форму — FXa. Затем Fxa присоединяется к своему поверхностному клеточному рецептору (EPR-1) и катализирует

превращение протромбина (FII) в тромбин (FIIa). Тромбин же обладает способностью вызывать экспрессию Р-селектина, рецептора для моноцитов и нейтрофилов, и фактора Виллебрандта (vWF), являющегося рецептором для тромбоцитов. Прикрепление клеток-эффекторов воспаления и тромбоцитов к поверхности эндотелия приводит к высвобождению большого количества цитокинов и медиаторов воспаления этими клетками, что в дальнейшем поддерживает коагуляционный каскад. ВПГ также способен усиливать поверхностную экспрессию ГСПГ и тромбомодулина (ТМ). Это снижает связывания АТ-III с эндотелием и тромбин зависимую активацию протеина С, что приводит к уменьшению естественного антикоагулянтного потенциала поврежденного эндотелия.

Т.о., исследование системы гемостаза у беременных с герпетической инфекцией имеет исключительное значение для выявления и профилактики тромбофилических осложнений. Нами были изучены особенности системы гемостаза у беременных с ГГ и АФС до назначения им противотромботической терапии. С ранних сроков беременности выявлялась гиперактивность тромбоцитов, гиперкоагуляция крови, не соответствующая сроку гестации, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности с развитием начальных этапов синдрома внутрисосудистого свертывания (максимальная концентрация ПДФ составляла  $(2-10) \times 10^{-3} \text{ г/л}$ ) с выявлением в большинстве случаев только ранних маркеров тромбофилии (ТАТ и F1+2)). Это свидетельствовало о наличии глубоких нарушений гемостаза по сравнению со здоровыми беременными (см. рисунок 5).



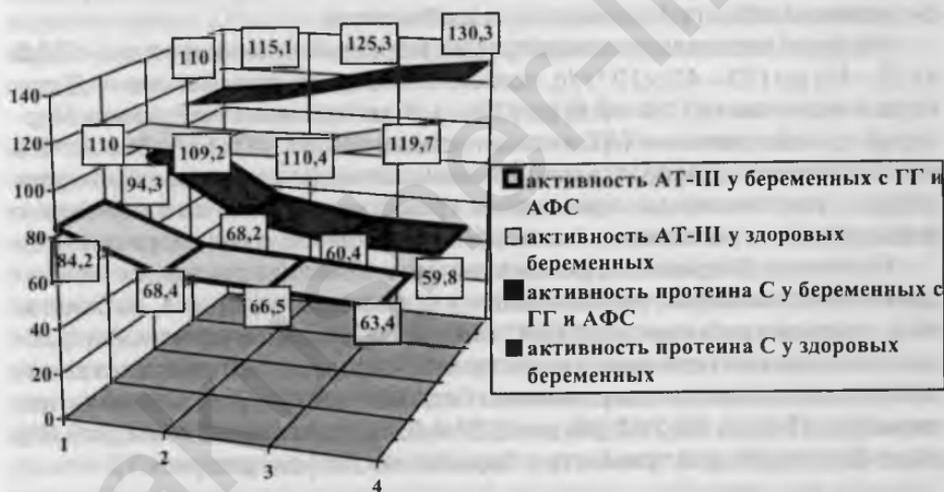
**Рисунок 5.** Особенности системы гемостаза у беременных с ГГ и АФС в I триместре до назначения им препаратов НМГ по сравнению с соответствующими показателями у здоровых беременных.



1 — I триместр беременности  
2 — II триместр беременности

3 — III триместр беременности  
4 — III—V сутки после родов

**Рисунок 6.** Изменение концентрации ТАТ в плазме крови у больных ГГ и АФС с прогрессированием беременности и в послеродовом периоде при отсутствии применения антикоагулянтной терапии.



1 — I триместр; 2 — II триместр; 3 — III триместр; 4 — III—V сутки после родов.

**Рисунок 7.** Изменение активности важнейших антикоагулянтов АТ-III и протеина С с прогрессированием беременности и в послеродовом периоде у больных ГГ и АФС при отсутствии применения антикоагулянтной терапии.

Это послужило основанием для раннего назначения патогенетической терапии у наблюдаемых больных даже при отсутствии каких-либо значимых изменений в гемостазе, т.к. на фоне АФС гиперкоагуляция крови и развитие тромбофилии без адекватного лечения быстро прогрессируют с развитием беременности. АФС у наших больных

по классификации R.L.Vick (1997) относился к 5 типу: ВА с хроническим невынашиванием беременности. Последние исследования показали, что даже у больных 6 типа (ВА без сопутствующих заболеваний) в отсутствие антикоагулянтной терапии риск тромбоза составляет 40%, и повышается при присоединении таких триггеров как рецидивирующая вирусная инфекция и беременность с ее тенденцией к развитию физиологической гиперкоагуляции.

Особенностью течения ДВС синдрома у больных АФС является мозаичность микротромбоза внутренних органов. В условиях беременности наибольшему поражению подвергается развивающаяся плацента. Поэтому отсутствие явных клинических проявлений ДВС-синдрома в виде тромбозомболических осложнений не исключает скрытой и постепенно развивающейся тромбофилии.

Во II триместре беременности без антикоагулянтной терапии отмечалось нарастание гиперкоагуляции крови с увеличением ИТП до  $39,2 \pm 1,97$  у.е., повышение  $T_{MA}$  тромбоцитов при стимуляции сильными индукторами до  $65,2 \pm 3,15\%$ , сопровождающееся появлением гиперфункциональных нетипичных агрегатограмм в 100% наблюдений, и достоверно значимым по сравнению с контрольной группой снижением общего количества тромбоцитов.

На фоне нарастания концентрации маркеров тромбофилии — ПДФ от (2—10) до  $(10—40) \times 10^{-3}$  г/л, появления поздних фрагментов — Д-димера в значении от (0,4—0,8) до (0,8—1,6) мг/л, выявлении ранних маркеров тромбофилии — ТАТ в концентрации  $(14,8 \pm 1,2) \times 10^{-6}$  г/л и F1+2 в концентрации  $(1,54 \pm 0,04)$  нмоль/л, эти изменения гемостаза были расценены, как начальные проявления тромбоцитопении потребления с повышением агрегационной способности тромбоцитов (см. рисунок 6).

Поэтому к III триместру беременности практически у всех наблюдаемых беременных, не получавших препараты гепарина, наблюдались признаки хронического ДВС-синдрома. Антикоагулянтный и фибринолитический потенциал крови у наблюдаемых больных постепенно снижался с прогрессированием беременности с уменьшением активности АТ-III от  $84,2 \pm 4,5\%$  до  $66,5 \pm 4,05\%$ , протеина С от  $94,3 \pm 5,3\%$  в I до  $60,4 \pm 4,0\%$  в III триместре беременности (см. рисунок 7).

## **2.4. Патогенез синдрома потери плода у больных с герпетической инфекцией и АФС**

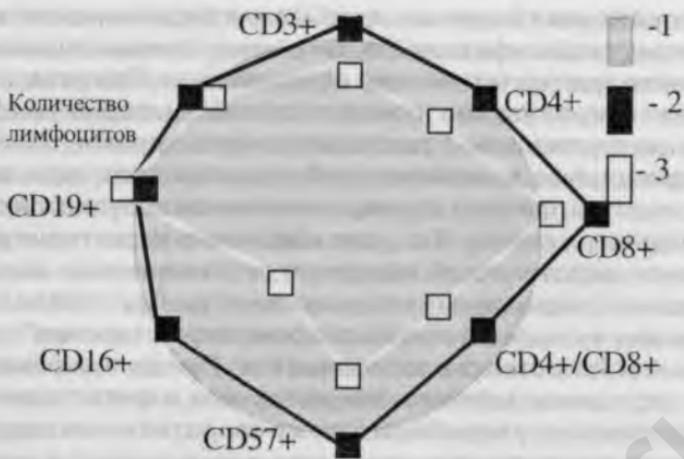
Синдром потери плода — это новый термин, появившийся в последнее время и включающий в себя:

- Один или более самопроизвольных выкидышей (с/в) или неразвивающихся беременностей на сроке 10 и более недель;
- Мертворождение;
- Неонатальная смерть;
- 3 и более с/в до 8 недель эмбрионального развития.

Риск поражения плода или прерывания беременности в результате герпетической инфекции связан с изменениями, происходящими в плаценте при герпетическом ее поражении. При этом в плаценте возникает некроз ворсин, появляются лейкоцитарные инфильтраты и крупные гистиоциты с распадающимися ядрами, обнаруживаются внутриядерные включения. Наблюдаются дистрофические изменения синцития, фиброз стромы и изменение сосудистой сети ворсин с утолщением стенок. Т.о., эти изменения характеризуются как продуктивно-некротический плацентит, что клинически выражается в хронической плацентарной недостаточности. При УЗИ наблюдается утолщение, кальциноз и преждевременное старение плаценты, уменьшение количества околоплодных вод. При доплерометрии отмечается нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, изменение периферического сопротивления сосудов плаценты. Патологическое изменение плаценты приводит к изменению содержания плацентарных белков в материнском кровотоке, что также может быть ценным диагностическим критерием для выявления поражения плаценты при ВПГ-инфекции. У беременных с ВПГ-инфекцией наблюдается снижение ТБГ, АМГФ и увеличение ПАМГ-1 в сыворотке крови. Определение этих белков может быть использовано с целью раннего выявления внутриутробного страдания плода и прогноза течения беременности.

Распространению герпетической инфекции во время беременности способствуют также определенные иммунные изменения в организме беременных женщин. Сама беременность вследствие своего иммуносупрессивного влияния (высокий уровень половых гормонов, угнетение клеточного иммунитета, наличие супрессивных факторов в плазме) может препятствовать естественной противовирусной резистентности. Согласно имеющейся на сегодняшний день литературе, посвященной течению герпетической инфекции у беременных, для женщин с рецидивирующим ГГ характерно снижение абсолютного содержания CD3+-лимфоцитов за счет значительного уменьшения CD4+-субпопуляции, а также снижение NK-клеток (CD16+) при нормальном уровне В-лимфоцитов (CD19+). Подавление Т-системы иммунитета во время беременности имеет отчасти защитное действие для предотвращения отторжения плода (см. рисунок 8). С этой же целью трофобластом плаценты вырабатываются местные иммунодепрессанты, и уменьшается количество антигенов гистосовместимости 1 и 2 классов.

Т.о., большое значение для прогноза инфицирования плода играет состояние специфического протективного иммунитета беременной, срока беременности и длительности контакта инфекции с плодом, а также степени повреждения физических (трофобласт плаценты) и функциональных (уровень и репертуар протективных антител) барьеров, которые имеют место при развитии аутоиммунных и тромбофилических осложнений беременности.



- 1 — значения параметров клеточного иммунитета у здоровых беременных
- 2 — значения параметров клеточного иммунитета у беременных с ГГ и АФС
- 3 — значения параметров клеточного иммунитета у беременных с ГГ без АФС

**Рисунок 8.** Клеточное звено иммунной системы у беременных с ГГ и АФС до проведения патогенетической терапии АФС по сравнению с аналогичными показателями у здоровых беременных.

Как было сказано ранее, повышенное образование ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ , наблюдаемое при ГИ, неизбежно ведет к усиленному апоптозу эндотелиоцитов и выставлению на мембранах анионных ФЛ (ФС) с последующей выработкой на них аутоиммунных антител (а-ФС). Фосфатидилсерин в норме располагаются во внутреннем слое плазматической мембраны клетки. Экстернализация их происходит в стареющих клетках, подвергающихся апоптозу (эритроцитах, лимфоцитах и др.); на миоблестах при формировании миотубул, что предшествует межклеточному слиянию их; при активации тромбоцитов, создавая тем самым матрицу для активации протромбиназы и запуска каскада свертывания крови. При этом процесс выставления ФС происходит очень быстро и заканчивается либо гибелью клетки (апоптоз) или последующей реинтернализацией ФС. Трофобласт при дифференциации и инвазии в экстрацеллюлярный матрикс также экспонирует на своей поверхности ФС. Т.к. слияние клеток и рост синцития продолжается почти всю беременность, клетки трофобласта являются единственными в организме человека, которые экспонируют на своей поверхности анионные ФЛ столь длительно. Синтезируемые в ответ на это АФА влияют на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии напрямую и опосредованно:

- АФА повышают экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и тканевого фактора (TF), что усиливает протром-

ботические механизмы и снижает активность фибринолиза, что ведет к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

- АФА снижают продукцию ФАТ, необходимого для инвазии трофобласта в спиральные артерии.
- Интересными являются сообщения о том, что причиной невынашивания беременности у больных АФС при наличии инфекционной патологии являются антитела к ФС и ФЭ класса М, которые, обладая способностью к адгезии, препятствуют слиянию клеток, и превращению цитотрофобласта в синцитиотрофобласт. В условиях эксперимента *in vitro* а-ФС и а-ФЭ (но не АКА) ингибировали нормальное формирование синцития. Это приводит к потерям беременности на ранних сроках гестации. Другие авторы придают значение лишь АКА класса G, считая их единственными, возможно задействованными в генезе развития потерь беременностей у больных АФС.
- АКА в эксперименте ингибируют выделение ХГ плацентой.
- АФА могут изменять поверхностные характеристики предимплантационного эмбриона (заряд и конфигурацию поверхностных гликопротеидов), обеспечивающих ему способность к адгезии.
- АФА и ВПГ снижают уровень ИЛ-3, который является активным фактором роста трофобласта, способствуя имплантации и развитию плаценты, и синтезируется активированными CD4-лимфоцитами. ИЛ-3 также способствует активации урокиназы, катализирующей превращение плазминогена в плазмин, и тем самым способствует фибринолитическим процессам в миометрии.

Причиной невынашивания на более поздних сроках при прогрессировании АФС является развитие тромботической васкулопатии спиральных артерий плаценты. Доказана роль аннексина V (плацентарного антикоагулянтного протеина — I) в генезе синдрома потери плода у больных АФС, снижение которого на поверхности ворсинок приводит к развитию тромбозов и инфарктов плаценты.

Аннексин V является кальций-зависимым ФЛ-связывающим протеином, представленным в большом количестве в эндотелиоцитах. Его антикоагулянтная роль заключается в способности связываться с прокоагулянтными ФЛ, тем самым, предотвращая их прокоагулянтную функцию. Сродство аннексина V к ФС в 1000 раз выше, чем протромбина или фактора Ха. Он покрывает ФС по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект. Поэтому во время физиологической беременности, не смотря на длительную экстернализацию анионных ФС на поверхности трофобласта, не происходит постоянного тромбообразования. У больных АФС, в том числе на фоне инфекци-

онного процесса, возможна выработка аутоантител к этому белку, что вызывает апоптоз в культуре эндотелиальных клеток *in vitro*. При этом некоторые антитела к аннексину V обладают ВА-активностью. Rand et al. предположили, что эти антитела вытесняют аннексин V с поверхности эндотелиоцитов и клеток трофобласта, что приводит к гиперкоагуляции и потери беременности. Кроме того, АФА могут блокировать транспорт аннексина V на поверхность апикальной мембраны трофобласта. АФА нарушают межмолекулярные связи аннексина V и удаляют его с гораздо большей поверхности, чем способны покрыть сами, из-за способности аннексина V образовывать сложные межмолекулярные комплексы по типу «ковра», оставляя при этом места для связывания ФЛ с протромбином. По мере прогрессирования беременности процессы тромбообразования в сосудах плаценты становятся все более значимыми.

Т.о., патология плаценты у больных с АФС включает в себя инфаркты и некрозы плаценты, скопления фибриноидных масс в межворсинчатом пространстве, атероз и тромбоз спиральных артерий, а также недостаточную трофобластическую конверсию (незавершенное эндovasкулярное разрушение трофобластом мышечных и соединительнотканых компонентов децидуальных спиральных артерий). При соединяющиеся к этому нарушения в развитии плаценты, характерные для ВПГ-инфекции, (дистрофические изменения синцития, фиброз стромы и изменение сосудистой сети ворсин с утолщением стенок, характеризующиеся как продуктивно-некротический плацентит) обуславливают удвоенный риск развития плацентарной недостаточности и различной патологии в развитии плода.

Благодаря развитию гемостазиологии в последнее время стало возможным исследовать и диагностировать различные нарушения системы гемостаза. Роль патологии гемостаза во время беременности нельзя недооценивать. Исполдволь развивающиеся тромбозы в системе микроциркуляции фетоплацентарного комплекса в конечном итоге приводят к выраженному тромбозированию плаценты, потери беременности, различным осложнениям гестационного процесса (в/у гипоксия и синдром задержки развития плода, гестозы и др.). При этом роль хронической вирусной инфекции чрезвычайно велика. Проведя многочисленные исследования, мы доказали, что рецидивирующий герпес вызывает развитие тромбофилических состояний как путем непосредственного влияния на гемостаз, так и опосредованно — через развитие аутоиммунных состояний, в т.ч. — антифосфолипидного синдрома. Это значительно облегчило понимание проблемы патологии беременности при герпетической инфекции и помогло обосновать патогенез синдрома потери плода при герпесе. Вызываемый вирусной инфекцией тромбоз сосудов плаценты способствует ее более легкому распространению, а изменения иммунной системы приводят к развитию аутоиммунного состо-

яния в организме беременной, и, как следствие, к тромбозу. Это составляет основу порочного круга патогенеза синдрома потери плода у беременных с рецидивирующей герпетической инфекцией. Кроме того, тромбофилия угрожает и непосредственно жизни и здоровью беременных, рожениц и родильниц с ВПГ-инфекцией, у которых велик риск развития тромбозов различных локализаций. Поэтому в сохранении беременности и профилактике материнской заболеваемости и смертности у больных герпетической инфекцией огромную роль имеет проводимая во время беременности антитромботическая и противовирусная терапия, речь о которой пойдет в следующей главе.

## **Глава III. Основные принципы ведения беременности и родов у больных с генитальным герпесом, осложненным АФС**

### **3.1. Особенности ведения беременности у больных герпесом и АФС**

АФС у беременных с ГГ в еще большей степени осложняет течение беременности вследствие патогенетического действия АФА на сосуды плаценты с развитием тромбозов и нарушением плацентарного кровотока, поэтому такие больные представляют группу двойного риска по невынашиванию беременности и перинатальным потерям. Известно, что тромбоз и ишемия сосудов плаценты у беременных с наличием АФА начинается с ранних сроков беременности, поэтому лечение и профилактика плацентарной недостаточности должны проводиться с I триместра беременности. Риск акушерских осложнений в отсутствие терапии, как было указано выше, составляет приблизительно 90%. Наряду с характерными и хорошо изученными изменениями в системе гемостаза у беременных с ГГ и АФС развиваются изменения в иммунной системе, отражающие как наличие герпетической инфекции, так и активного аутоиммунного процесса, изучение которых непосредственно обосновывает выбор вида терапии АФС у больных ГГ. Дело в том, что для терапии АФС во время беременности используются стандартные схемы ведения, включающие антикоагулянты и антиагреганты на фоне иммуносупрессивной глюкокортикоидной (ГК) терапии. Но при наличии рецидивирующей вирусной инфекции в условиях развивающегося иммунодефицита, назначение ГК противопоказано, т.к. приводит к усилению репликации ВПГ и, как следствие, к активации АФС. Поэтому препаратами выбора у беременных с ГГ и АФС являются антикоагулянты, позволяющие стабилизировать параметры гемостаза без отрицательного влияния на иммунную систему.

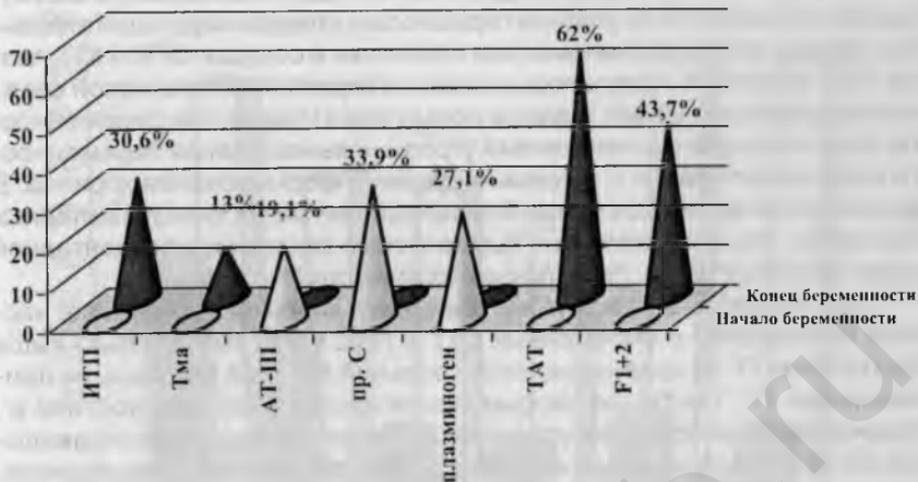
Ретроспективная оценка роли интенсивной гормональной терапии, применяемой у беременных с ГГ, показала значительность этого фактора в развитии внутриутробной герпетической инфекции. Гормональная иммуносупрессивная терапия, проводимая до и во время беременности, снижает уровень гуморального противовирусного иммунитета у беременных с герпесом. Следствием этого является более низкий уровень трансплацентарно переданных антител у новорожденных. Кроме того, отрицательная роль глюкокортикоидов у беременных с герпесом проявляется в высокой частоте преждевременного разрыва плодного пузыря вследствие нарушения процесса коллагенообразования и, т.о., повышенной частоте передачи вируса плоду трансцервикальным путем. Более того, считается, что назначение глюкокортикоидов для снижения титра АФА не оправдано, т.к. в малых дозах для этой цели они неэффективны (метипред — 4 мг, преднизолон — 5 мг/сутки), а в больших дозах чреваты в отношении развития побочных эффектов у матери (синдром Кушинга, артериальная гипертензия, диабет беременных, гестоз, преждевременные роды, подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с нарушением стрессорной адаптации, остеопороз, катаракта, депрессии, бессонница, кожные проявления — стрии и алопеция, язвы ЖКТ) и у плода (гипофункция коры надпочечников, задержка в/у развития, склонность к агрессивному поведению, нарушение адаптации в раннем неонатальном периоде и на более отдаленных этапах развития).

Нами было исследовано состояние систем гемостаза и иммунитета, а также оценка состояния ФПК у беременных с ГГ и АФС на фоне применения ГК.

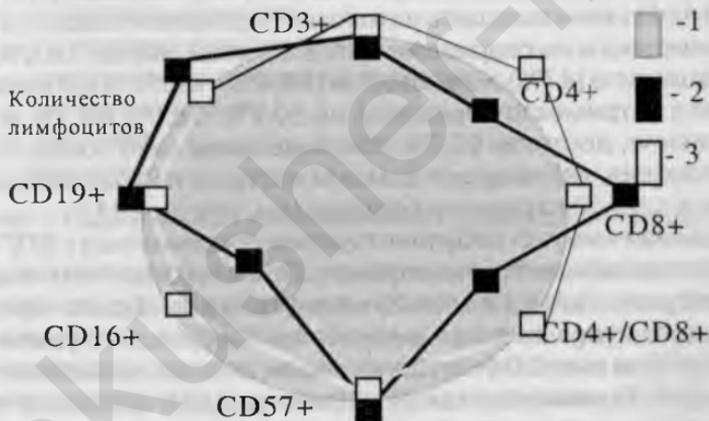
Отрицательное влияние ГК на систему гемостаза у больных ГГ и АФС подтверждается нарастанием патологических изменений с прогрессированием гестационного процесса при получении ГК-терапии на протяжении всей беременности. У этих больных отмечалось увеличение ИТП на 30,6%, усиление  $T_{MA}$  при стимуляции АДФ  $1 \times 10^{-3}$  М на 13%, увеличение частоты выявления патологических агрегатограмм — на 30%, снижение активности АТ-III на 19,1%, протеина С — на 33,9% и плазминогена — на 27,1%, что привело к нарастанию концентрации ТАТ в крови на 62%, а F1+2 — на 43,7% в III по сравнению с I триместром беременности (см. рисунок 9).

Оценивая состояние иммунной системы под влиянием ГК, было выявлено, что они вызывали резкое снижение количества Т-хелперов, и, как следствие, компенсаторное повышение относительного содержания Т-супрессоров, CD57+-клеток и снижение уровня продуцируемых антител. Также отмечалось повышение содержания клеток с цитотоксической активностью (см. рисунок 10).

Изменения в иммунной системе были прямо связаны с течением герпетической инфекции, о чем свидетельствовали данные определения ДНК в мазках-соскобах и осадке мочи и титра антител ВПГ в



**Рисунок 9.** Динамика изменений параметров гемостаза под влиянием ГК-терапии на протяжении беременности у больных ГГ и АФС.



- 1 — значения параметров клеточного иммунитета у здоровых беременных
- 2 — значения параметров клеточного иммунитета у беременных с ГГ и АФС, получающих ГК-терапию
- 3 — значения параметров клеточного иммунитета у беременных с ГГ и АФС, не получающих ГК-терапию

**Рисунок 10.** Отличительные особенности клеточного состава иммунной системы у беременных с герпетической инфекцией и АФС, получавших и не получавших ГК-терапию.

крови. При этом частота рецидивирования ГГ составила 52,4% по сравнению с 17,3% у беременных, не получавших ГК-терапию.

Наряду с проведением специальных методов исследования мы изучали состояние ФПК по анализу гормоносинтетической функции плаценты, данным УЗИ, доплерометрии кровотока в сосудах ФПК и КТГ плода. При приеме ГК отмечалось снижение гормоносинтетической функции плаценты до нижней границы нормы уже в I триместре беременности, что в сочетании с симптомами угрозы невынашивания беременности свидетельствовало о раннем нарушении формирования хориона. В дальнейшем происходило еще большее снижение уровня плацентарных гормонов, что в III триместре выразилось в симптомах плацентарной недостаточности у 93,7% больных, получавших ГК-терапию.

При УЗ-фето- и плацентометрии, выполняемой в динамике, частота осложнений у беременных с ГГ и АФС была значительно выше при приеме ГК по сравнению с контрольной группой больных, не принимавших ГК. Наиболее частым осложнением УЗИ-диагностики в I триместре были признаки угрожающего самопроизвольного выкидыша в виде гипертонуса миометрия (51,5%), наличия отслоек хориона, преимущественно в виде ретроплацентарных гематом (40,4%), и деформации плодного яйца, в/у задержки развития эмбриона (30,2%). Начиная со II и прогрессируя к концу беременности, при отсутствии адекватной терапии и на фоне приема ГК, у беременных с ГГ и АФС на первый план стала выходить патология поражения плаценты в виде преждевременного ее созревания (11,8%), кальциноза (16,6%), признаков плацентита (47%) и маловодия (29,4%), частота встречаемости которой к III триместру возросла на 50,7%, 38,6%, 46,7% и 64,3% соответственно, достигая 93,7% при выявлении симптомов плацентита и маловодия, являющихся самыми частыми и характерными УЗ-находками в данной категории больных (см. рисунок 11).

Проводимая иммуноглобулинотерапия у беременных с ВПГ и АФС производит противоположный эффект. При внутривенном введении иммуноглобулина (в/в Ig) в дозе 25 мл внутривенно 3 раза через день после каждого курса лечения выявляется тенденция к увеличению Т-лимфоцитов за счет CD4+-субпопуляции, а также повышение уровней IgG и IgM. Выявляется также незначительное снижение уровня CD8+. Доказано, что внутривенный иммуноглобулин снимает симптомы угрозы прерывания беременности, улучшает общее состояние. Положительное влияние внутривенного иммуноглобулина на течение беременности у больных АФС, которое проявляется в улучшении параметров гемостазиограммы и снижении уровня АФА на длительный период времени, связано с содержащимися в препарате антиидиотипическими АТ, связывающими АФА, что тем самым ускоряет их выведение из организма с помощью ретикулоэндотелиальной системы. По сходному механизму (идиотипическое-антиидиотипическое взаимодействие) нарушается функция Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов и их способность синтезировать антитела. Кроме того, в/в Ig оказывает модулирующий эффект на продукцию цитокинов и активацию си-



- 1 — гипертонус миометрия
- 2 — в/у задержка развития плода
- 3 — преждевременное созревание плаценты
- 4 — кальциноз плаценты
- 5 — плацентит
- 6 — маловодие

**Рисунок 11.** Данные УЗИ у беременных с ГГ и АФС, получающих ГК-терапию.

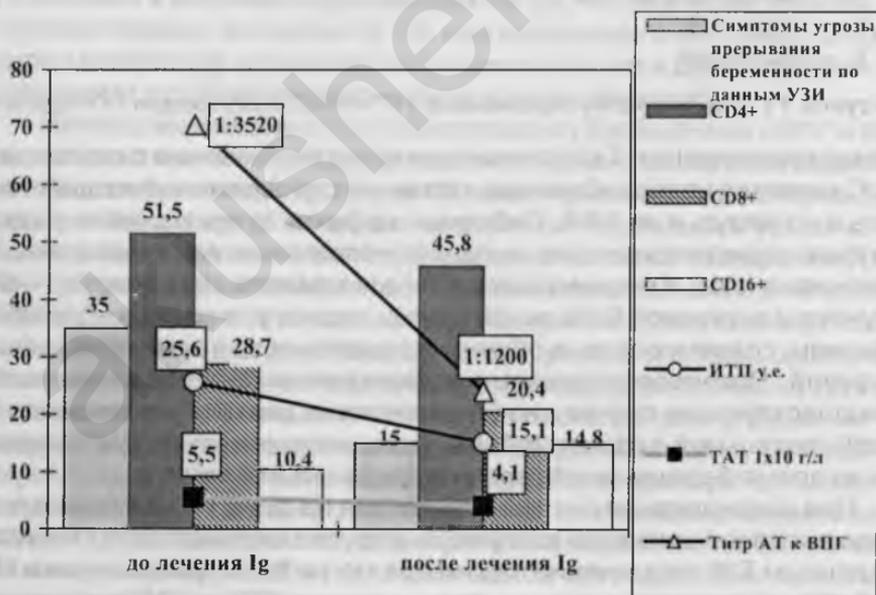
стемы комплемента. Т.о., назначение в/в Ig беременным с герпесом и АФС является целесообразным, позволяя одновременно воздействовать и на вирус, и на АФА. Побочные эффекты Ig чрезвычайно редки. Не было зарегистрировано ни одного осложнения или тератогенного влияния на плод. У беременных побочные эффекты возникают в 1—5% случаев и включают боль за грудиной, тошноту, лихорадку, ознобы, приливы, головную боль и общее недомогание во время проведения инфузий. Противопоказаниями к проведению Ig-терапии являются предшествующие случаи анафилактических реакций на введение Ig и избирательный дефицит IgA. Мы применяли введение в/в Ig курсами во время беременности всем наблюдаемым больным.

При исследовании системы гемостаза на фоне применения в/в Ig было выявлено снижение коагуляции в группе беременных с ГГ и АФС по данным ТЭГ (увеличение параметра r+k на 9,9%, уменьшением МА на 8,4%, достоверно значимым уменьшением ИТП на 41%); уменьшение гиперагрегации тромбоцитов ( $T_{MA}$ ) с различными индукторами с достоверно значимым снижением показателей агрегации тромбоци-

тов. При этом также отмечалась нормализация агрегатограмм при стимуляции АДФ  $1 \times 10^{-5}$ , адреналином и АДФ  $1 \times 10^{-7}$  и увеличение времени латентного периода при стимуляции коллагеном и арахидоновой кислотой. Важным явилось увеличение активности антикоагулянтной и фибринолитической систем: увеличение активности АТ-III на 4,6%, протеина С — на 4,7% и уменьшение времени лизиса эуглобулинового сгустка на 8,4%, что на фоне снижения гиперкоагуляции крови привело к достоверно значимому снижению маркеров тромбофилии, выявляемых у этих больных до применения Ig: ПДФ до  $2 \times 10^3$  г/л, ТАТ — на 25,5%.

При исследовании иммунной системы у беременных с ГГ и АФС непосредственно после проведения курсов Ig-терапии были выявлены значительные изменения в виде нормализации клеточного звена системы иммунитета. На фоне активного аутоиммунного процесса произошло снижение исходно повышенного содержания фракций CD3+, CD4+ и CD8+-лимфоцитов, что привело к нормализации иммунорегуляторного показателя до нормальных значений. Важным явилось увеличение популяции клеток — естественных киллеров у наблюдаемых беременных. Их уровень увеличился в среднем на 29,7%. Также после введения Ig отмечалась нормализация количества клеток с цитотоксической активностью (CD57+) и увеличение количества В-лимфоцитов.

После курса Ig отмечалось достоверно значимое выраженное снижение титра антител к ВПГ, что свидетельствует о подавлении герпетической инфекции, проявляющееся в снижении частоты и тяжести рецидивов ГГ у наблюдаемых больных (см. рисунок 12).



**Рисунок 12.** Влияние в/в Ig на состояние систем гемостаза, иммунитета и ФПК у больных ГГ и АФС в I триместре беременности.

В качестве антиагрегантов чаще всего назначается аспирин в дозе 100—150 мг/сутки (или реже), длительно, начиная с 6—8 недель гестации. Аспирин угнетает активность циклооксигеназы, и т.о. подавляет синтез тромбксана A2 и простаглицлина одновременно. Но тромбоциты не способны ресинтезировать циклооксигеназу, а клетки эндотелия и трофобласта наоборот быстро восстанавливают синтез простаглицлина, поэтому при приеме малых доз аспирина преимущественно подавляется продукция тромбксана при сохранении продукции простаглицлина. Также аспирин является мощным индуктором синтеза цитокинов (например, ИЛ-3), усиливающих имплантацию и развитие эмбриона.

Из антиагрегантов рекомендуется также использование курантила в дозе 150—225 мг/сутки, теоникола в дозе 0,1—0,7 мг 3 раза в сутки. Дипиридабол (курантил) ингибирует фосфодиэстеразу, метаболизирующую цАМФ; потенцирует антиагрегантную активность простаглицлина; блокирует поступление аденозина в клетки эндотелия, увеличивая его плазменную концентрацию. Аденозин в свою очередь ингибирует функцию тромбоцитов за счет стимуляции аденилатциклазы. Следует обязательно оценивать общую интенсивность агрегации тромбоцитов (АДФ, коллаген, адреналин-агрегации), которая не должна превышать 30—45%. При повышении агрегации более 50% показано применение аспирина, необратимо связывающегося с циклооксигеназой тромбоцитов. При назначении аспирина следует ориентироваться на снижение коллаген и арахидон-агрегации, которая должна составлять не более 30%. При наличии стойкой гиперактивности, тромборезистентности к антиагрегантам рекомендуется вводить реополиглюкин внутривенно капельно 400,0 мл курсами 3—5 раз. Контроль гемостаза должен проводиться 1 раз в 2 недели.

Гиперкоагуляция в сочетании с признаками ДВС-синдрома является прямым показанием для назначения гепаринотерапии — главного способа терапии у беременных с АФС. Препараты гепарина отменяются перед родами (за 8—12 часов или с началом родовой деятельности) и возобновляются в послеродовом периоде на протяжении 10—20 дней с оценкой гемостаза на 3—5 сутки после родов, затем 1 раз в 10 дней путем определения АЧТВ или, реже, антиХа-активности. Основной антикоагулянтный эффект гепарина обусловлен выраженной способностью связываться с АТ-III, изменяя его конфигурацию и тем самым усиливать его способность инактивировать тромбин, фактор Ха и фактор IXa. Инактивировать тромбин способны молекулы с длиной цепи более 18 сахаридных остатков. Более короткие молекулы проявляют свое влияние через Ха-фактор свертывания крови. При АФС гепарин предотвращает тромбоз и децидуальную васкулопатию, снижает способность АФА связываться с отрицательно заряженными ФЛ, связывает некоторые белки плазмы (витронектин, фибронектин, фибриноген) и белки, высвобождаемые из тром-

боцитов (фактор 4, низкомолекулярная субъединица vWF) и эндотелия (высокомолекулярная единица vWF).

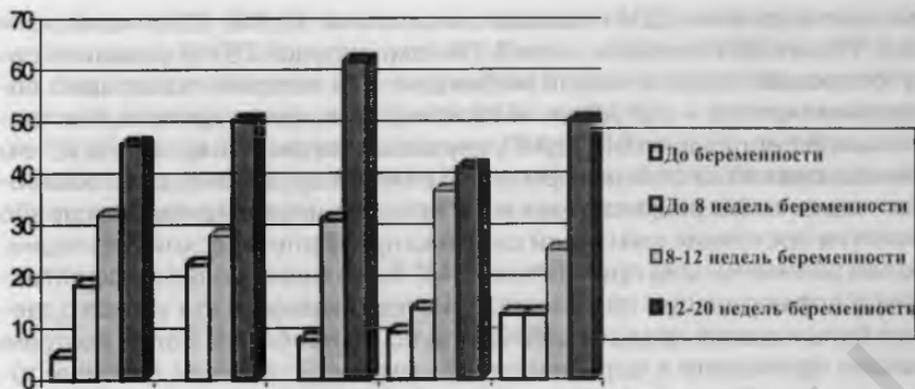
Сейчас, благодаря успехам в области клинической фармакологии, появилась возможность применения новых, более эффективных антикоагулянтов — низкомолекулярных гепаринов (НМГ), практически лишенных побочных эффектов гепарина и обладающих большей по сравнению с нефракционированным гепарином противотромботической активностью.

В нашем исследовании мы применяли НМГ — фраксипарин (надропарин) (Sanofi, Франция). Он выпускается в шприцах со специальной подкожной иглой, что делает его введение безболезненным и не вызывает развитие синяков. Введение и контроль фраксипарина очень удобны, потому что не требуется систематического контроля доз, а лишь оценка его эффективности по уровню ТАТ, F1+2, ПДФ и количеству Д-Д-димера вследствие того, что противотромботический эффект фраксипарина достигается без гипокоагуляции в отличие от гепарина. Исчезновение или снижение этих маркеров свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Контроль возможен 1 раз в 14 дней или даже реже. При необходимости же проведения контроля доз наиболее точным методом становится не АЧТВ (как у гепарина), а анти-Ха активность.

Введение фраксипарина возможно на протяжении всей беременности или курсами по 10—14 дней несколько раз в триместр в зависимости от тяжести тромботического процесса, параметров гемостазиограммы и клинических симптомов. Отменяется фраксипарин непосредственно перед родами естественными или оперативными с последующим возобновлением терапии в послеродовом периоде.

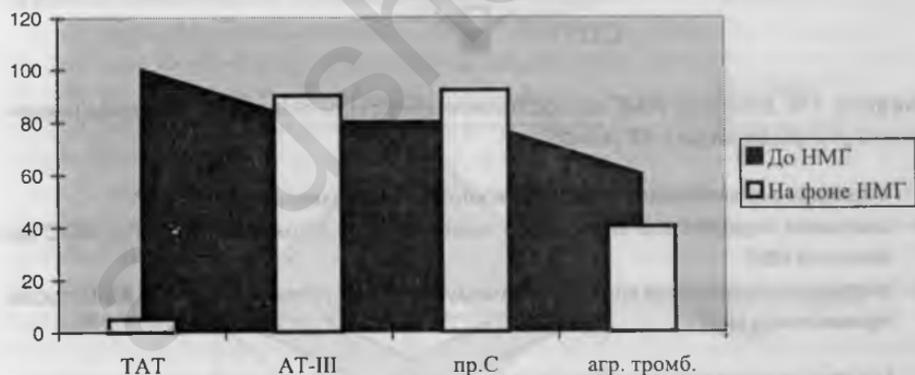
Мы применяли фраксипарин на протяжении беременности с оценкой параметров гемостаза, иммунитета и состояния ФПК до и после проведения терапии. Препарат вводился в профилактических дозах в зависимости от веса тела пациентки: при весе до 50 кг — в дозе 0,3 мл; при весе от 50 до 70 кг — в дозе 0,4 мл; при весе более 70 кг — в дозе 0,6 мл; 1 раз в сутки подкожно в околопупочную область курсами по 10—14 инъекцией 1—3 раза в триместр в зависимости от степени выраженности тромбофилии и ФПН у беременной. Интересно, что частота развития осложнений и успех беременности напрямую зависели от срока начала применения НМГ (см. рисунок 13).

Изменения в системе гемостаза у беременных с ГГ и АФС без назначения антикоагулянтной терапии, как отмечалось выше, прогрессировали с течением беременности и соответствовали хронической форме ДВС-синдрома на фоне снижения антикоагулянтного и фибринолитического потенциала крови. По сравнению с этим при назначении фраксипарина с ранних сроков беременности выше описанные патологические изменения гемостаза не развивались вообще, а при назначении в более поздние сроки (с конца I триместра) не прогрес-



**Рисунок 13.** Зависимость частоты осложнений беременности от времени начала патогенетической терапии АФС.

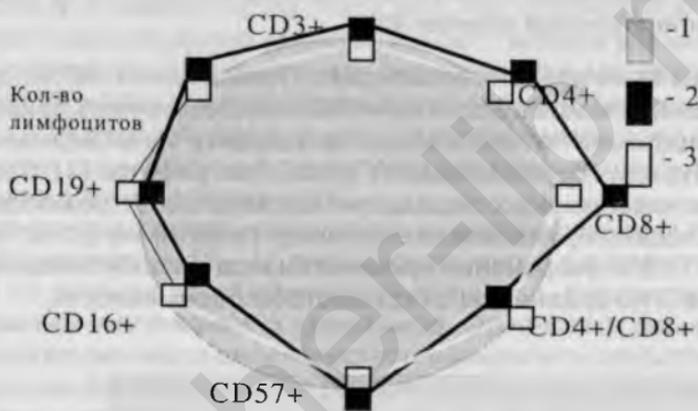
сировали на фоне введения препарата. Применение НМГ, по данным исследований гемостаза, доказали 100% эффективность применения НМГ в купировании патологической активации и тромбофилического состояния крови у беременных с ГГ и АФС (см. рисунок 14). Наблюдалось исчезновение всех определяемых маркеров тромбофилии в 100% наблюдений, увеличение активности АТ-III на 9,1%, протеина С — на 11,5%, укорочение времени лизиса эуглобулинового сгустка на 9% в III по сравнению с I триместром беременности.



**Рисунок 14.** Сравнительные показатели системы гемостаза до и на фоне применения НМГ у больных ГГ и АФС.

Также на фоне введения НМГ, не оказывающего непосредственного влияния на параметры иммунитета, наблюдалась постепенная нормализация повышенного содержания Т-хелперов, Т-супрессоров и клеток с цитотоксической активностью. От I к III триместрам бере-

менности уровень CD4+-клеток снизился на 10,9%, CD8+-клеток — на 8,1%, а CD57+-клеток — на 3,7% (см. рисунок 15). В условиях сопутствующей герпетической инфекции, для которой характерно подавление клеток — естественных киллеров, и, как следствие, бесконтрольной репликации ВПГ, НМГ, улучшая сосудистый кровоток и, тем самым, снижая застойные процессы в тканях организма, способствовал подавлению размножения и распространения вируса и косвенно влиял на состояние иммунной системы при герпетической инфекции. Более раннее начало применения НМГ было максимально эффективным в нормализации параметров системы иммунитета у наблюдаемых больных всех представленных групп. И, наоборот, более позднее начало приводило к нормализации иммунной системы в более поздние сроки беременности.



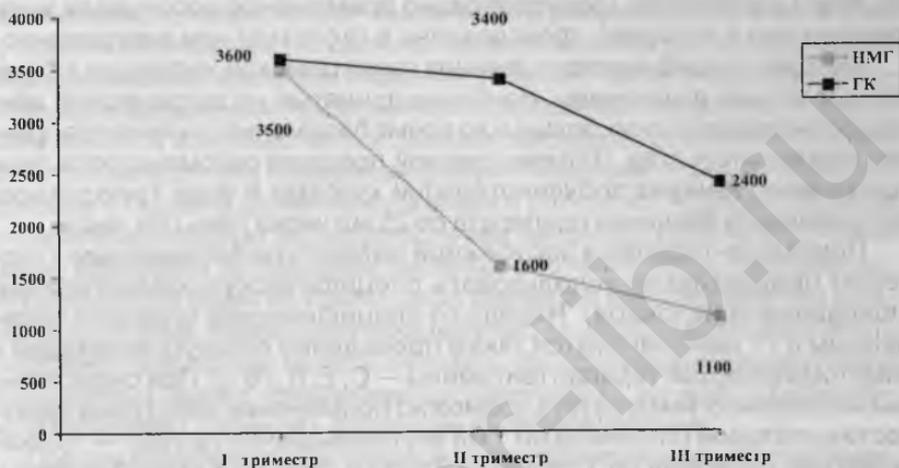
**Рисунок 15.** Влияние НМГ на состояние клеточного состава системы иммунитета у беременных с ГГ и АФС.

- 1 — нормальные значения параметров клеточного иммунитета
- 2 — значения параметров клеточного иммунитета у беременных с ГГ и АФС до лечения НМГ
- 3 — значения параметров клеточного иммунитета у беременных с ГГ и АФС после применения НМГ.

На фоне нормализации системы иммунитета частота обострения ГГ составила  $17,3 \pm 3,7\%$  и снижалась с течением гестационного процесса, а частота выявления ДНК ВПГ методом ПЦР составила 45% в I и 0% в III триместре беременности. Титр специфических противогерпетических антител при этом снизился от начала к концу беременности с  $1:3520 \pm 1299,8$  до  $1:1163,6 \pm 398,1$  (см. рисунок 16).

После каждого введения препарата наблюдалось значительное улучшение в состоянии ФПК в виде снижения патологических изме-

нений в плаценте и нормализации развития плода, что было подтверждено данными УЗИ, доплерометрического исследования и КТГ плода. Так, во II триместре после курса НМГ отмечалось уменьшение частоты встречаемости нарушений ФПК на 27,2%, а в III триместре — на 22,8%, а также снижение тяжести нарушений ФПК до легких степеней, которые после введения НМГ выявлялись в 100% наблюдений. Состояние плода улучшалось в 2,7 раз (см. рисунок 17).



**Рисунок 16.** Динамика противогерпетических антител у беременных с ГГ и АФС в зависимости от вида получаемой терапии (НМГ и/или ГК).



**Рисунок 17.** Данные УЗИ у беременных с ГГ и АФС на фоне терапии НМГ.

Из других методов терапии, используемых при АФС, сообщается об эффективности плазмафереза, препаратов простаглицина, фибринолитических препаратов, препаратов рыбьего жира у женщин с акушерской патологией. Также используется симптоматическая терапия, направленная на лечение плацентарной недостаточности у этой группы больных. Применяются: левамин внутривенно капельно, альвезин 400,0 мл через 2 дня 3—5 раз, курсы метаболической терапии, актовегин внутривенно в дозе 5 мл в 250,0—400,0 мл физраствора, всего 5 вливаний. Целесообразно применение эссенциале внутривенно или в капсулах, троксевазина в таблетках или внутривенно.

Методы специфического лечения герпетической инфекции у беременных весьма ограничены. Наиболее принятым на сегодняшний день способом ведения таких больных во время беременности является принцип невмешательства. В отечественной практике рекомендуется лишь применение иммуноглобулинотерапии курсами в виде трехкратного внутривенного введения препарата по 25 мл через день (см. выше).

Помимо Ig-терапии в зарубежной литературе беременным с герпесом предлагается использовать специфическую химиотерапию (препараты ацикловира). Наряду со специфической терапией беременным с ГГ рекомендуется также проведение общеукрепляющей и симптоматической терапии (витамины — С, Е, В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub>). При существенных изменениях иммунитета возможно применение некоторых иммуностимуляторов (спленина по 1 мл внутримышечно на курс — 10 инъекций или дибазола по 1 таблетке 2 раза в день по 4 дня с 3-дневными перерывами — всего 4 курса). Некоторые авторы рекомендуют применять лазеротерапию, иглокальвание, гомеопатию и другие нетрадиционные методы лечения.

В отечественной литературе к применению ацикловира во время беременности в основном относятся отрицательно, ссылаясь на токсичность и недостаточную изученность применения препарата у беременных и влияния его на плод. Однако в последние годы появились сообщения и в отечественной литературе о целесообразности назначения препарата перед родами (в дозе 200 мг 4 раза в день в течение 2-х недель) беременным с наличием активных элементов в области родовых путей, а также беременным с бессимптомным выделением вируса, что снижает инфицированность ВПГ в 10 раз, предотвращает развитие неонатального герпеса и позволяет отказаться от операции кесарева сечения, если она выполняется по одному только этому показанию. Применение ацикловира показано также при преждевременных родах и длительном безводном промежутке (более 6 часов).

### **3.2. Особенности ведения родов и послеродового периода у больных генитальным герпесом и АФС**

Что касается акушерской тактики при ГГ, то большинство авторов рекомендуют проводить кесарево сечение всем беременным, у кото-

рых ВПГ выделяется из половых путей или имеются активные элементы герпеса в области половых путей в последние недели беременности и накануне родов, при условии, что время после разрыва плодного пузыря, если такое произошло, не превысил 4—6 часов. Одни авторы ограничивают показания к кесареву сечению, другие — расширяют их. Все зависит от степени трансмиссии вируса от матери к плоду, а это связано со стадией герпетического процесса. Так, первичное инфицирование герпесом во время беременности, особенно на поздних сроках, представляет высочайший риск инфицирования плода, и, по всей видимости, должно служить абсолютным показанием для родоразрешения путем кесарева сечения. Также высок риск неонатального заражения герпесом при проявлении клинических симптомов герпеса впервые на последнем месяце беременности, даже если это и не истинно первичная форма инфекции, а эпизод рецидивирующего герпеса, ранее протекавшего латентно. Родоразрешение в этом случае следует проводить путем операции кесарева сечения и, если возможно, до разрыва плодных оболочек. Если же проведение кесарева сечения по каким-либо причинам невозможно или имеется длительный безводный промежуток, то необходимо назначить ацикловир. Некоторые авторы считают, что применение ацикловира у беременных даже с первичным заражением ГГ во время беременности позволяет избежать операции кесарева сечения.

При рецидивирующем герпесе риск развития неонатальной инфекции составляет 0,01—5%. В этом случае вопрос о кесаревом сечении может стоять лишь при наличии высыпаний герпеса на последней неделе беременности и во время родов.

Известно, что почти 70% случаев инфицирования новорожденных происходит от матерей с бессимптомным выделением вируса. Поэтому выше описанное применение ацикловира перед родами можно считать оптимальным, что снижает частоту осложнений и оперативных родоразрешений.

Способ родоразрешения зависит также от серотипа выделенного вируса (ВПГ-1 или ВПГ-2). По мнению некоторых авторов, выделение ВПГ-1 из мазков даже накануне родов не является показанием к кесареву сечению, а выделение ВПГ-2 из герпетических элементов на половых путях требует оперативного родоразрешения, т.к. ВПГ-2 значительно чаще передается плоду, чем ВПГ-1.

Также рекомендуется избегать применения травмирующих кожу плода манипуляций в родах и проводить обработку половых путей раствором полудана во время влагалищных исследований.

Т.о., на основе полученных нами данных следует, что в/у инфицирование ВПГ-инфекцией происходит чаще при развитии АФС (10% в нашем исследовании по сравнению с 0,4—8% у беременных с ГГ без АФС по данным литературы), что, по-видимому, связано с усилением репликации и облегчением трансплацентарной

трансмиссии вируса на фоне повышенного тромбообразования и стаза крови в условиях АФС.

В/у инфицирование ВПГ-инфекцией у беременных с ГГ и АФС происходит чаще на фоне приема иммуносупрессивных препаратов (ГК) и отсутствия назначения «защитной» антикоагулянтной терапии (НМГ), о чем свидетельствуют следующие цифры: 25% инфицирования в группе больных с ГГ и АФС, получавших ГК-терапию; 8,3% инфицирования в группе больных с ГГ и АФС, получавших сочетанную терапию ГК и НМГ; и 0% инфицирования в группе больных с ГГ и АФС, получавших терапию НМГ, а также 7,4% потерь беременностей в группе, получавшей ГК, по сравнению с 0% в группе, получавшей НМГ, что связано со снижением трансплацентарного перехода противогерпетических антител (IgG).

Ведение послеродового периода у больных ГГ и АФС сводится к следующему:

1. Обязательное исследование гемостаза накануне родов и на 2—3 сутки после родов с целью раннего выявления тромбофилии и ДВС-синдрома.
2. Назначение гепаринотерапии в профилактических дозах всем родильницам с ГГ и АФС даже на фоне умеренных или незначительных изменений гемостаза и в лечебных дозах родильницам с развитием тромбофилии, ДВС-синдрома или тромбозов различной локализации как минимум в течение 10—14 дней послеродового периода.
3. С целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде на фоне высокого инфекционного индекса и характерной для герпетической инфекции иммуносупрессии, а также характерного для АФС повышенного тромбообразования назначение антибиотиков широкого спектра действия в профилактических дозах в течение 3—5—7 дней послеродового периода.

### **3.3. Особенности ухода за новорожденными от матерей с генитальным герпесом и АФС**

Герпетическая инфекция новорожденных клинически может проявляться в следующем:

- Поражения кожи и слизистых оболочек, являющаяся наиболее частой и легко протекающей формой заболевания;
- Поражение ЦНС с развитием герпетического энцефалита, для которого характерны судороги, снижение аппетита, вялость, лихорадка. Летальность в отсутствие лечения достигает 50%.
- Развитие диссеминированных форм инфекции с поражением паренхиматозных органов, легких, надпочечников, кожи. Летальность в отсутствие терапии достигает 90%.

Тяжесть проявлений в/у герпетической инфекции у новорожденного зависит от проведения иммуностимулирующей и специфической противовирусной терапии во время беременности у матери, направленной на увеличение иммунного ответа у плода и снижение репликации вируса, а также терапии, направленной на снижение тромбообразования и улучшения реологических свойств крови (антикоагулянты и антиагреганты), о чем свидетельствует отсутствие тяжелых и диссеминированных форм герпеса у инфицированных новорожденных от матерей с ГГ и АФС, получавших выше указанную терапию во время беременности. Важную роль в облегчении тяжести течения герпетической инфекции у наблюдаемых нами детей сыграл и тот факт, что инфицирование, по-видимому, произошло на поздних сроках беременности (в III триместре), о чем свидетельствует отсутствие пороков развития, характерных для инфицирования в I триместре беременности, наличие достаточного противогерпетического иммунитета к концу беременности, обеспечивающего легкость протекания инфекции и наличие характерных для инфицирования в III триместре беременности проявлений герпетической инфекции в виде гепатоспленомегалии, кожных проявлений, пневмонии.

По данным литературы основной вид инфицирования герпетической инфекцией является интранатальный, на долю которого приходится 80—85 %. Мы проводили наблюдение за новорожденными в течение 6 месяцев после родов (инкубационный период интранатальной герпетической инфекции длится до 3—4 недель). Однако в нашем наблюдении не было диагностировано ни одного случая интранатального инфицирования, что связано с применением ацикловира в родах у всех больных ГГ, за исключением родивших преждевременно. Важным явилось также сокращение к минимуму влагилицных исследований с использованием раствора полудана, исключение травмирующих кожу плода манипуляций в родах и расширение показаний к кесареву сечению в случае преждевременного излития вод у беременных с ГГ.

Сразу после рождения необходимо взять пуповинную кровь плода для исследования на антиген и антитела к ВПГ и сравнить с таким титром у матери. Повышенный титр IgG к ВПГ у плода по сравнению с матерью, или выявление IgM к ВПГ, свидетельствует о в/у инфицировании плода. С целью исключения интранатального инфицирования необходимо исследовать слюну и слезную жидкость на антиген ВПГ спустя 2—3 суток после родов и повторить анализ с дополнительным исследованием мочи и, по-возможности крови, через 2—3 недели при отрицательном его результате.

Дальнейшее наблюдение за новорожденными с признаками инфицирования и без таковых является чрезвычайно важным для предотвращения дальнейших осложнений ВПГ-инфекции. В комплекс обязательных диагностических мероприятий входит нейросоногра-

фия головного мозга в динамике, УЗИ внутренних органов, консультации невропатолога и окулиста.

При появлении симптомов ВПГ-инфекции в позднем послеродовом периоде (которые могут появиться и спустя несколько месяцев после родов, но чаще в первые 2 недели постнатального периода), к которым помимо характерных кожных проявлений, относятся нервно-мышечные нарушения, повышенная сонливость или гипервозбудимость ребенка, отказ от еды, повышение температуры тела, необходимо немедленное исследование крови на антиген и антитела к ВПГ и параллельное назначение ацикловира внутривенно в дозе 5 мг/кг 3 раза в сутки в течение 5/10 дней или per os в дозе 100 мг (1/2 таблетки) 5 раз в день в течение 5 дней в зависимости от тяжести заболевания. При в/в введении ампулу с препаратом (250 мг) разводят в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят капельно медленно.

Особенно важным является грудное вскармливание новорожденных с признаками или риском развития неонатальной герпетической инфекции. Исключение составляют родильницы с высыпаниями герпеса в области сосков, и, по-видимому, родильницы с первичной герпетической инфекцией во время беременности незадолго до родов и интактности новорожденного, вследствие того, что такие женщины не успевают сформировать специфический противовирусный иммунитет и передать плоду достаточное количество противогерпетических антител (IgG) к моменту родов. Поэтому для них остается возможным инфицировать новорожденного через грудное молоко, хотя этот вопрос еще требует дальнейшего исследования.

### **3.4. Клиническая фармакология препаратов, применяемых у беременных с герпесом и АФС**

**НМГ (фраксипарин (Sanofi, Франция), фрагмин, клексан)** в настоящее время является препаратом выбора при лечении различных тромбоэмболических осложнений АФС, в том числе и во время беременности. Фраксипарин (надропарин), хоть и является НМГ (молекулярная масса = 4855 Дальтон), не проникает через плаценту и, т.о., не влияет на плод. Кроме того, он практически лишен многих побочных эффектов гепарина, таких как кровотечение, тромбоцитопения вследствие внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, «рикошетные» тромбозы, остеопороз, повышение печеночных ферментов в сыворотке крови, гипоальдостеронизм, аллергические реакции, гепарининдуцированные некрозы кожи вследствие несколько иного механизма действия:

1. При взаимодействии с АТ-III он характеризуется выраженной активностью в отношении фактора Ха и слабой активностью в инактивации тромбина. Анти-Ха активность НМГ более выра-

жена, чем их влияние на АЧТВ, что отличает их от стандартного гепарина. Уровень анти-Ха/IIa у фраксипарина=3,2:1. Это связано с тем, что молекулы гепарина, содержащие менее 18 сахаридов, не способны связываться одновременно и с тромбином, и с АТ-III и, как результат, не способны катализировать процесс ингибирования тромбина. Т.о., НМГ не вызывают гипокоагуляции.

2. НМГ меньше связывается с различными белками плазмы, что обеспечивает их более предсказуемый антикоагулянтный ответ и высокую биодоступность (более 90% при подкожном введении).
3. Кроме того, НМГ действуют на ингибитор тканевого пути свертывания (TFPI), способствуя его высвобождению, т.е. воздействуют и на внешний путь свертывания крови, что обеспечивает 70% его активности. Наряду со способностью незначительно связываться с макрофагами и клетками эндотелия это обеспечивает больший период выведения и пролонгированное действие.
4. НМГ способствуют активации фибринолиза путем высвобождения из эндотелия тканевого активатора плазминогена (t-PA).
5. Как и гепарин НМГ связываются с гепарин-кофактором II (непосредственное воздействие на тромбин) и подавляют прокоагулянтную активность лейкоцитов, что значительно усиливает его антикоагулянтное действие.
6. НМГ оказывает ингибирующий эффект на АДФ-, коллаген- и ристомидин-агрегацию тромбоцитов вследствие воздействия на эндотелий.

Все это объясняет более высокую эффективность НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ).

7. НМГ практически не взаимодействуют с F4 тромбоцитов, что объясняет низкую частоту иммунной тромбоцитопении — самого опасного осложнения гепаринотерапии, развивающегося, как правило, на 3—5 день лечения. Это приводит к необратимой агрегации тромбоцитов, следствием чего является тромбоцитопения и тромбозы.
8. Меньшая связывающая способность НМГ с vWF объясняет более низкий процент кровотечений, не связанных с тромбоцитической тромбоцитопенией.
9. НМГ меньше связываются с остеобластами, меньше активируют остеокласты и поэтому не вызывают остеопороза.
10. Фраксипарин вводится 1 раз в сутки и обладает пролонгированным действием. Доза его в 3 раза меньше, чем гепарина, поэтому нет опасности снижения уровня АТ-III, т.е. нет опас-

ности рикошетной гиперкоагуляции вследствие быстрого удаления из циркуляции комплексов ТАТ (тромбин-антитромбин).

Т.к. во время беременности, послеродовом и послеоперационном периодах, при инфекционной патологии, гнойно-септических заболеваниях, АФС при развитии тромбоза огромную роль играет, а иногда и преобладает, активация внешнего пути свертывания крови (через выделение ТФ), то преимущественное воздействие НМГ на этот путь через активацию ТФPI обеспечивает его терапевтический эффект на развивающиеся при этих состояниях эндотелиальные повреждения и делают его препаратом выбора при лечении больных с герпетической инфекцией и АФС. Вообще при АФС НМГ влияют именно на те пути нарушения системы гемостаза, которые характерны для этого синдрома и связаны с повреждением эндотелия, а именно на нарушение активации и действия протеина С, высвобождения АТ-III, ТФPI, простациклина и т.д.

Противопоказаниями к применению фраксипарина являются повышенная чувствительность к препарату в виде аллергических реакций, тромбоцитопения с положительным тестом агрегации *in vitro* в присутствии фраксипарина, острый бактериальный эндокардит, кровоизлияние в головной мозг, органические заболевания с потенциальной возможностью развития кровотечения, прогрессирующая дуоденальная язва. Не рекомендуется сочетание фраксипарина с аспирином и другими антиагрегантами, декстранами и непрямыми антикоагулянтами вследствие потенцирования действия фраксипарина.

**Ацикловир (коммерческое название — зовиракс, виролекс, лизавир)** — синтетический ациклический аналог гуанозина (ациклогуанозин) был синтезирован на британской фирме Wellcome Foundation (Великобритания) в 1974 году и с тех пор является препаратом первоочередной важности в лечении герпетической инфекции человека. Дело в том, что гуанозин является одним из самых частых концевых и внутренних нуклеозидов ДНК герпесвирусов. При попадании ацикловира в инфицированный ВПГ организм происходит следующее:

1. Ацикловир вследствие своей повышенной тропности к ферментам герпесвирусов в большой концентрации попадает именно в инфицированные клетки, и в минимальной концентрации — в другие клетки организма, что обуславливает его низкую токсичность мутагенность и тератогенность.
2. После попадания в клетку происходит связывание тимидинкиназы ВПГ (гуанилаткиназа) с ацикловиром с образованием фосфорилированной формы ацикловира. Для сравнения: в неинфицированной клетке содержание его составляет менее 1%.
3. Далее происходит дальнейшее фосфорилирование ацикловира путем связывания с клеточной тимидинкиназой.

4. Вирусная ДНК-полимераза заканчивает процесс, встраивая этот псевдонуклеозид в цепи вновь строящихся ДНК дочерних вирусных частиц.
5. Применение ацикловира эффективно на любом этапе развития инфекционного процесса. В связи с тем, что ацикловир не имеет в своем составе 3-гидроксильной группы, свойственной для его аналога — гуанозина, и необходимой для присоединения к нему последующего нуклеозида для сборки цепи вириона, этот процесс обрывается в самом начале: сборка цепи останавливается, и дочерние ДНК не синтезируются. Если же поступление ацикловира в организм происходит не в самом начале развития инфекции (первые 2 суток от начала заболевания или рецидива его), он встраивается в состав в состав других фрагментов ДНК дочерних герпесвирусов. При этом формируются неполноценные вирионы, не способные к самостоятельной репликации.

Эффективность применения ацикловира чрезвычайно высока. Для инфекции, вызванной ВПГ, она составляет 75—90%. Применяется препарат как перорально, так и внутривенно. Рекомендуемые дозы per os в случае острой инфекции составляют 200 мг (1 таблетка) 5 раз в день на протяжении 5 дней. Внутривенно препарат применяется при тяжелых инфекциях и у больных с нарушениями в системе иммунитета в дозе 5—10 мг/кг 3 раза в сутки на протяжении 5—10 дней. Далее возможен прием поддерживающих доз: по 1 таблетке от 2 до 4 раз в день в зависимости от тяжести инфекции и длительности предполагаемой терапии. Беременным перед родами рекомендуется профилактический прием препарата в дозе 200 мг 3—4 раза в день за 10—14 дней до предполагаемого срока родоразрешения. В случае развития острой инфекции дозы соответствуют таковым у небеременных. При тяжелых формах инфекции с наличием сопутствующего иммунодефицита возможен парентеральный путь введения ацикловира.

Побочные эффекты при применении ацикловира чрезвычайно редки и заключаются в появлении гастроинтестинальных нарушений, головной боли, кожных аллергических реакций, повышенной утомляемости, а при в/в применении, кроме того, в увеличении содержания мочевины, креатинина и билирубина в сыворотке крови, повышении активности ферментов печени. Противопоказанием к применению служит индивидуальная непереносимость препарата.

В последние годы увеличивается количество больных, резистентных к приему ацикловира (около 5—10% популяции), что может быть объяснено 3 способами:

1. Генетической мутацией тимидинкиназы некоторых штаммов герпесвирусов;

2. Недостаточной выработкой тимидинкиназы герпесвирусами, которая встречается наиболее часто;
3. Мутацией ДНК-полимеразы некоторых штаммов герпесвирусов.

Поэтому с целью повышения биодоступности были созданы новые препараты на основе ацикловира, среди которых безусловным лидером является **валацикловир (валтрекс)** (Wellcome Foundation, Великобритания) — L-валиловый эфир ацикловира. Биодоступность этого препарата увеличена в несколько раз в результате наличия эфирной надстройки в его составе, обеспечивающей ему высокий уровень всасываемости при приеме per os. Механизм действия валтрекса отличается от ацикловира только на 1 этапе, когда происходит его гидролиз под действием валацикловир-гидролазы кишечника с превращением в ацикловир. Валтрекс применяется 2 раза в день per os в дозе 500 мг (1 таблетка) в течение 5 дней. Поддерживающие дозы составляют 500 мг в день однократно длительно. Беременным женщинам прием валтрекса противопоказан в связи с отсутствием рандомизированных исследований по применению препарата с оценкой его безопасности и атоксичности. Однако уже существует опыт его применения у беременных, резистентных к действию ацикловира, накануне родов с целью предотвращения интранатального инфицирования плода. При этом рекомендуются поддерживающие дозы по 500 мг 1 раз в сутки за 10 дней до предполагаемого срока родоразрешения.

Еще одним важным препаратом, используемым при лечении беременных с герпетической инфекцией и АФС, как указывалось выше, является **иммуноглобулин для в/в введения**. Проведенные исследования показали его высокую эффективность в подавлении тяжести герпетической инфекции и активности АФС у наблюдаемых больных. Препарат вводится от 3 до 6 раз за беременность (1—2 раза в триместр) курсами по 3 в/в капельных введения через день в дозе 25 мл. Увеличение числа курсов до 6 раз рекомендуется больным с тяжелым течением ГГ на фоне диагностированной иммуносупрессии, а также больным, получавшим ГК-терапию на протяжении всей беременности. После проведения курса Ig-терапии у большинства больных отмечается улучшение общего состояния, исчезновение угрозы прерывания беременности, нормализация показателей ФПК. Это связано со стимулирующим влиянием Ig на компенсаторно-приспособительные возможности плаценты в результате частичной нейтрализации цитопатогенной вирусной активности. Известно, что Ig способен вызывать агглютинацию и преципитацию патогенных возбудителей, нейтрализовать токсины, усиливать фагоцитарную активность макрофагов, что было подтверждено морфологическим исследованием последов от

родильниц с ГГ, леченных и не леченных препаратами Ig. Отсутствие проведенной Ig-терапии приводило к более развернутой морфологической картине поражения последа, что оказало неблагоприятное влияние на течение беременности и состояние плода. Другим важным свойством в/в Ig является способность связывать аутоантитела, содержащиеся в крови беременных с АФС. Многочисленные исследования в этой области подтвердили роль в/в Ig в купировании симптомов ФПН у беременных с АФС.

Помимо Ig-терапии мы проводили иммуностимулирующую терапию у пациенток с частыми и тяжелыми обострениями ГГ на фоне лабораторно диагностированного иммунодефицита. Мы использовали **спленин** по 1 мл внутримышечно в течение 10—14 дней, **дибазол** по 1/2 таблетки 2 раза в день курсами по 4 дня с 3-дневным перерывом в течение 4 недель, ректальные **свечи с реафероном или вифероном** по 1 свече 500 тыс. ЕД на ночь в течение 20—30 дней или по 1 свече по 500 тыс. ЕД 2 раза в день в течение 10 дней, влагалищные **тампоны с раствором полудана** по 1 тампону на ночь в течение 10—20 дней, **КИП** — по 1 свече на ночь per vaginum в течение 20 дней. Как правило, иммуностимуляторы назначались в комплексе с метаболической терапией: **аскорбиновая кислота** 5% 5 мл внутримышечно 1 раз в сутки № 10, **витамин Е** по 1 капсуле 2 раза в день — 10 дней, **эссенциале** по 1 капсуле 3 раза в день 10—14 дней и **метионин** по 1 драже 3 раза в день — 10 дней. Интересным и перспективным является использование энзимотерапии у беременных с ГГ и АФС.

**Полудан** — является синтетическим индуктором ИФН. Он давно применяется в клинике глазных болезней в виде глазных капель и инъекций в подконъюнктивальный мешок при лечении офтальмогерпеса и других вирусных заболеваний глаз. Сейчас доказана его высокая эффективность и при применении в случае других форм герпетической инфекции. Мы рекомендовали его применение в родах в виде орошений и обработки рук акушеров при влагалищных осмотрах. Для приготовления раствора необходимо растворить препарат в следующей пропорции: 400 мкг (2 флакона) в 10 мл дистиллированной воды.

За последние годы в отечественной и зарубежной литературе появились данные о положительном влиянии **вобэнзима** на течение как хронической вирусной инфекции, так и различных аутоиммунных нарушений в связи с его противовоспалительным, иммуномодулирующим и фибринолитическим действием, а также способностью расщеплять и элиминировать из организма патологию.

ческие иммунные комплексы. При развитии тромбофилических состояний препарат вобэнзим способен растворять фибриноидные наложения на стенках сосудов и восстанавливать периферический кровоток. При назначении вобэнзима на фоне основной проводимой терапии наблюдаемым больным на любом сроке беременности в дозе 5 драже 3 раза в день (за 1 час до еды) в течение 2—3 недель нами было отмечено снижение тяжести и частоты рецидивов ГГ на 30—35%, улучшение параметров иммунограмм в виде нормализации иммунорегуляторного индекса и гемостазиограмм в виде уменьшения гиперкоагуляции и снижения концентрации маркеров тромбофилии в сыворотке крови по сравнению с беременными, не получавшими этот препарат.

akusher-lib.ru

## Практические рекомендации

1. Всем беременным или планирующим беременность больным герпетической инфекцией показано обязательное **обследование на выявление ВА и/или АФЛ-АТ** в виду высокой угрозы развития у них АФС.
2. Беременных с герпетической инфекцией следует относить к группе высокого риска по перинатальным потерям, развитию различных осложнений гестационного процесса, родов, послеродового периода и в/у инфицированию плода ВПГ-инфекцией, поэтому при выявлении у них АФС, а также при его отсутствии на данный момент времени (отрицательные значения ВА и АФЛ-АТ) вне зависимости от наличия клинической картины АФС в анамнезе или в настоящей беременности рекомендуется проводить **динамическое наблюдение** за беременной с исследованием системы гемостаза с повторным определением ВА, системы иммунитета с повторным обследованием на наличие АФЛ-АТ (при их отсутствии при первом обращении) и состояния ФПК, включающее контроль гормонопродуцирующей функции плаценты, УЗИ-, доплер- и КТГ-контроль.
3. Беременным с ГГ и АФС следует назначать **патогенетическую терапию** с самых ранних сроков беременности, даже при отсутствии у них клинической картины АФС, которая в зависимости от состояния системы гемостаза должна включать:
  - а) **фраксипарин**, который в зависимости от степени выраженности тромбофилического состояния, назначается постоянно или курсами по 10—14 инъекций 1—3 раза в триместр. Профилактические дозы фраксипарина в зависимости от массы тела женщины составляют: 0,3 мл — при весе до 50 кг; 0,4 мл — при весе от 50 до 70 кг; 0,6 мл — при весе более 70 кг. Фраксипарин вводится 1 раз в сутки подкожно в околопупочную область. Контроль эффективности его введения осуществлялся 1 раз в 3—4 недели, или после курса его применения. Терапия считается эффективной при исчезновении всех исследуемых маркеров тромбофилии.
  - б) **антиагреганты** вне применения фраксипарина и при выраженной агрегации тромбоцитов: аспирин 81 мг 1 раз в 24—48 часов; трентал 0,1 г 3 раза в сутки; курантил 150—250 мг в сутки; теоникол 0,1—0,7 мг 3 раза в сутки; реополиглюкин 400,0 в/в капельно через 24—48 часов 3—5 раз. Терапию сле-

дует начинать с 6—8 недель беременности под контролем функции тромбоцитов 1 раз в неделю. Терапия считается эффективной при снижении агрегации тромбоцитов до 30—40%.

в) переливания **свежезамороженной плазмы** 400,0 в/в с последующим введением низких доз гепарина или профилактических доз НМГ при прогрессировании ДВС-синдрома с развитием коагулопатии потребления.

**4. ГК-терапия** должна быть относительно **противопоказана** беременным с герпетической инфекцией и АФС и назначаться лишь при наличии строгих показаний к ее применению: гиперандрогении, системных и аутоиммунных заболеваний.

**5. Терапия герпетической инфекции** у больных с ГГ и АФС во время беременности должна обязательно включать в себя:

а) назначение **в/в Ig** в дозе 25 мл через день №3 на 1 курс, всего — минимально 3 курса за беременность;

б) **иммуностимулирующую терапию** при частых рецидивах ГГ на фоне имеющегося иммунодефицита, включающую: спленин 1мл в/м — 10 дней, дибазол 0,02 г 2 раза/сутки по 4 дня с 3-х дневным перерывом в течение 4 недель, свечи с реафероном или вифероном per rectum по 1 свече 2 раза/сутки в течение 10 дней после 16 недель беременности; метаболическую терапию с применением аскорбиновой кислоты 10% 5 мл в/м 1 раз/сутки, эссенциале по 1 капсуле 3 раза в сутки, витамина Е по 1 капсуле 3 раза/сутки в течение 7—10 дней и вобэнзим по 3 драже 3 раза в сутки в течение 2—3 недель на 1 курс;

в) препараты **ацикловира** (виролекс, лизавир) в дозе 200 мг 4 раза/сутки за 10—14 дней до срока родоразрешения, а также в случае преждевременного разрыва плодного пузыря и подтекания околоплодных вод;

г) **местное лечение** в области высыпания ГГ в виде аппликаций 5% крема виролекс 4—5 раз/сутки и раствора полудана 1 раз/сутки № 10;

**6.** При развитии ФПН показано применение **симптоматических средств, улучшающих маточно-плацентарный кровоток**, включающих альвезин 400,0 в/в капельно 1 раз в 3 дня № 3—5, но-шпу 2,0 в/м 2—3 раза/сутки — 7-10 дней, эуфиллин 0,15 г 2—3 раза/сутки — 7-10 дней.

**7. Родоразрешение** больных с рецидивирующим ГГ и АФС следует проводить через естественные родовые пути при отсутствии противопоказаний на фоне приема профилактических доз ацикловира и обработки родовых путей раствором полудана. Специфическими показаниями к операции кесарева сечения у

таких больных являются наличие активных герпетических высыпаний в области родовых путей во время или непосредственно накануне родов и преждевременный разрыв плодного пузыря с отсутствием регулярной родовой деятельности в течение 6 и более часов после его разрыва на фоне выявления ВПГ в мазках или указания на рецидивы ГГ в конце беременности. В родах необходимо избегать травмирующей кожу плода манипуляций. При прогрессировании ДВС-синдрома с развитием коагулопатии потреблению больным с ГГ и АФС в родах следует применять свежезамороженную плазму, реополиглюкин и гепарин. После родов необходимо проводить исследование пуповинной крови плода на наличие герпетической инфекции (в/у инфицирования) с определением титра специфических противогерпетических антител и сравнить с таковыми у роженицы. Послеродовым рекомендуется подвергать специальному морфологическому исследованию с целью составления прогноза о возможности в/у инфицирования плода.

**8. В послеродовом периоде** всем без исключения больным ГГ и АФС рекомендуется назначение профилактических доз НМГ в течение 10—14 дней после родов под контролем гемостаза. Целесообразным следует также считать профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия в течение 5—7 дней послеродового периода. Состояние новорожденного следует контролировать в течение 5—6 недель после родов (времени инкубационного периода возможного интранатального ВПГ-инфицирования) с обязательной консультацией невропатолога и проведением нейросонографии головного мозга плода.

## Заключение

Беременные с рецидивирующей герпетической инфекцией имеют высокий риск развития антифосфолипидного синдрома, приводящего к развитию ДВС-синдрома, тромбозам, осложнениям и невынашиванию беременности. При пролонгировании беременности у больных АФС герпетическая инфекция принимает тяжелый характер вследствие создания оптимальных условий для ее репликации и трансплацентарной трансмиссии (застойно-тромботических изменений в плаценте). Поэтому главным при ведении таких больных становится своевременно начатая непрерывная терапия, направленная на устранение тромбофилического изменения крови.

Препаратами выбора при этом являются низкомолекулярные гепарины, благодаря которым сегодня стало возможным сохранение беременности и рождение здоровых детей без признаков ВПГ-инфекции у 100% больных, получающих его во время беременности. Также хорошие результаты получены при назначении внутривенного иммуноглобулина, обладающего супрессивным действием как в отношении вирусной инфекции, так и антифосфолипидных антител. Глюкокортикоидная терапия, ранее широко используемая при лечении АФС у беременных, противопоказана при наличии сопутствующей рецидивирующей вирусной инфекции, т. к. приводит к усилению репликации вируса и, следовательно, к еще большей активации аутоиммунного процесса (АФС).

При ведении беременности у больных генитальным герпесом мы рекомендуем использовать алгоритм обследования и лечения, разработанный на кафедре акушерства и гинекологии МПФ ММА. Помимо контроля за развитием герпетической инфекции важным является исследование системы гемостаза сразу при взятии беременной на учет и в дальнейшем неоднократно на протяжении беременности. Другими важными методами исследования состояния ФПК являются УЗИ-контроль, доплерометрия сосудов плаценты, КТГ плода на поздних сроках беременности, а также исследование параметров иммунной системы и определение титра противогерпетических антител, отражающих течение ВПГ-инфекции.

В качестве противотромботической терапии при выявлении нарушений в системе гемостаза и состоянии ФПК препаратом выбора являются низкомолекулярные гепарины (например, фраксипарин), хорошо зарекомендовавшие себя при назначении беременным с па-

тологией гемостаза. Благодаря их применению сегодня стало возможным сохранение беременности и рождение здоровых детей без признаков ВПГ-инфекции у 100% больных, получающих его во время беременности. Безопасность для плода, удобство в применении и контроле, отсутствие побочных эффектов — вот неполный список достоинств этих препаратов.

Еще одним незаменимым препаратом в терапии беременных с ВПГ-инфекцией является иммуноглобулин для в/в введения. Механизм его действия направлен не только на подавление вирусной инфекции, но и уменьшение активности аутоиммунного процесса благодаря содержащимся в препарате антиидиотипическим антителам, связывающим аутоиммунные (АФА) антитела. Его роль повышается также и в связи с тем, что использование различных иммуностимуляторов во время беременности весьма ограничено.

Терапия непосредственно герпетической инфекции осуществляется также с помощью противогерпетического препарата ацикловира, применение которого перед родами помогает существенно снизить риск интранатального инфицирования плода и делает возможными роды *per vias naturales* даже у беременных с проявлениями генитального герпеса накануне родов.

Глюкокортикоидная терапия, ранее широко используемая при лечении АФС у беременных, противопоказана при наличии сопутствующей рецидивирующей вирусной инфекции, т.к. приводит к усилению репликации вируса и, следовательно, к еще большей активации аутоиммунного процесса (АФС).

## Список основной литературы

1. Александровский А.В. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных с герпесвирусной инфекцией. Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук, 1996, Москва.
2. Алкеева А.Б. Особенности иммунологических нарушений при рецидивирующей инфекции *Herpes simplex* и сравнительная оценка эффективности различных методов терапии. Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук, 1992. Москва.
3. Атаева Г.Б. Особенности течения беременности и родов у женщин с генитальным герпесом. Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук, 1992, Москва.
4. Басова Е.П. Возможности рационального ведения беременных с циркуляцией АВТ в амбулаторных условиях. Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук, 1998, Москва.
5. Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Патогенетическое обоснование и возможности применения НМГ в акушерской практике. Ак. гин., 1999; 1:37—41.
6. Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Применение низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике. Русс. мед. журнал, 2000; 18:772—777.
7. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. Н.Новгород. Изд. НГМА, 2001.
8. Гребенюк В.Н. Рецидивирующий генитальный герпес. Клиника, особенности иммунореактивности, лечения. Дисс. на соиск. уч. ст. докт. мед. наук, 1993. Москва.
9. Громыко Г.Л. Роль антифосфолипидного синдрома в развитии акушерских осложнений. Проблемы репродукции, 1997; 4: 13—17.
10. Долгушина Н.В. Ведение беременности и родов у больных генитальным герпесом и антифосфолипидным синдромом. Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. Москва, 2000.
11. Зайдиева З.С. Состояние ФПК при герпетической инфекции (клинико-морфологические параллели). Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук, 1997, Москва.
12. Зудин Б.И., Кисина В.И. и др. Генитальный герпес. ЗППП, 1995; 3:73—75.
13. Зуева Э.А. Влияние ВПГ-инфекции на течение беременности и состояние плода. Метод комплексного лечения рецидивирующей ВПГ-инфекции. Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук, 1996, Санкт-Петербург.
14. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика. Санкт-Петербург, 1999.
15. Кидралиева А.С. Тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности и АФС. Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук, 1994. Москва.
16. Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., Коломиец Н.Д. Многоликий герпес: клинико-патогенетический полиморфизм герпетической инфекции. 1988, Минск.
17. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у беременных с потерями плода в анамнезе. Ак. гин., 1999; 1:13—17.
18. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г., Долгушина Н.В. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. Москва, 2000.
19. Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение). Дисс. на соиск. уч. ст. докт. мед. наук, 1997. Москва.
20. Насонов Е.Л. АФС: диагностика, клиника, лечение. Русс. мед. журнал, 1998; 6(18):1184—1188.
21. Никонов А.П. Генитальный герпес и беременность. ЗППП, 1995; 3:12—15.
22. Павлюк А.С. Методы лабораторной диагностики заболеваний, вызванных ВПГ. ЗППП 1995; 3:3—7.

23. Сапина Т.Е., Мищенко А.Л. Клиническое значение раннего выявления АВТ и противотромботической терапии у беременных с потерями плода в анамнезе. Ак. гин., 1999; 1:30—33.
24. Селиванов Е.В. Иммунные нарушения и особенности лабораторной диагностики АФС. Дисс на соиск. уч. ст. канд. мед. наук, Москва, 1998.
25. Семенова Т.Б. Генитальный герпес у женщин. Русс. мед. журнал, 2001; 6:237—242.
26. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес. НЦАГи П РАМН, 1997, Н. Новгород — Москва.
27. Хахалин Л.Н. Этиопатогенетическое обоснование современной терапии генитального герпеса. ЗППП, 1995; 3:18—22.
28. Хахалин Л.Н. Успехи и проблемы современной терапии герпесвирусных инфекций. Терап. архив, 1997; 11:81—86.
29. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. Санкт-Петербург. СОТИС, 1993.
30. Чернуха Е.А., Когиева С.К., Короткова Н.А. Течение послеродового периода у родильниц с АФС. Ак. гин., 1996; 4:11—14.
31. Яковлев В.М., Новиков А.И. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция. Москва, «Медицина», 2000.
32. Abuaf N. Autoantibodies to phospholipids and to the coagulation proteins in AIDS. Thromb Haemost 1997; 77(5): 856—61.
33. Alarcon-Segovia D., Granados J. Genetic factors in the development of ACL antibodies and APL syndrome. Book Plenary Lectures, Proc Int League Against Rheum, 1989.
34. Andrew M., Cade J, Buchanan MR, et al. LMWH does not cross the placenta. Thromb Haemost 1983; 50:225.
35. Annunziato P.W., Gershon A. HSV infection. Pediatr in Review 1996; 17(12):415—424.
36. Arnout J., Spitz B., et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment of a pregnant patient with APL syndrome: immunological changes associated with a successful outcome. Thromb Haemost 1994; 71:741—747.
37. Asherson R.A., Khamashta M.A., Hughes GRV. APL antibodies and thrombosis[letter]. Lancet 1988; 2:272.
38. Asherson R.A., Doherty D.G., Vergani D., et al. Major histocompatibility complex associations with primary APL syndrome. Arthritis Rheum 1992; 35:124—125.
39. Ashley R. Laboratory techniques in the diagnosis of herpes simplex infection. Genitourin Med 1993; 64:174—183.
40. Bick R.L. APL thrombosis syndrome: etiology, pathophysiology? Diagnosis and management. Inte J Hematol 1997;65:193—213.
41. Bick R.L., Baker W.F. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. Seminars in Thrombosis and Hrmostasis 1999; 25(3):333—350.
42. Boda Z., Laszlo P., et al. LMWH in the prevention of thromboembolism in pregnant thrombophilic patients. Orv Hetil 1996; 137(4):183—185.
43. Bok R.A. HSV decreases endothelial cell plasminogen activator inhibitor. Thromb Haemost 1993; 69(3):253—8.
44. Boshkov L.K., Warkentin T.E., Hayward C.P.M., et al. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: Clinical and laboratory studies. Br J Haematol 1993; 84:322—328.
45. Brocklehurst P. Should acyclovir prophylaxis be used in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection? How to use a clinical decision analysis. Genitourin Med 1997;73(4):314—319.
46. Brown Z.A., Selke S., Zeh J., et al. The acquisition of HSV during pregnancy. N Engl J Med 1997; 337:509—515.
47. Bruggeman C. CMV is involved in vascular pathology. Am Heart J 1999; 138(5):473—475.

48. Cailleux N. Are antiphospholipid antibodies thrombogenic in the course of human immunodeficiency virus infection? *J mal Vasc* 1999; 24(1):53—6.
49. Carreras L.O., Perez G.N., et al. LA and recurrent fetal loss: successful treatment with gammaglobulin. *Lancet* 1988; 2:393—394.
50. Chaouat G., Imakawa K., King A., et al. Early embryo development, uterus preparation and role of cytokines in implantation and labour. *Lyon*, 1994; 67—115.
51. Clark A.L., Gall S.A. Clinical uses of intravenous immunoglobulin in pregnancy. *Am J Obst Gynec* 1997; 176(1):241—250.
52. Colaco C.B., Mackie I.J., Irving W., et al. ACL antibodies in viral infection[letter]. *Lancet* 1989; 1:622.
53. Cone R.W., hobson A.C., Brown Z.A., et al. Frequent detection of genital HSV DNA by PCR among pregnant women. *JAMA* 1994; 272:792—796.
54. Coulam C.B., Stern J.J., Bustillo M. Ultrasonographic findings of pregnancy losses after treatment for recurrent pregnancy loss: intravenous immunoglobulin versus placebo. *Fertil Steril* 1994; 61:248—251.
55. Cowchock S.F., Reece A.E., et al. Repeated fetal losses associated with APL antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obst Gynec* 1992; 166:1318—1323.
56. Cunningham F.G., McDonald P.C., Gant N.F., et al. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham F.G., et al, editors. *Williams obstetrics*. 19th ed. Norwalk, Connecticut: appeton and Lange, 1993; 763—817.
57. Dahlman T., Sjoberg H.E., Ringertz H. Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obst Gynec* 1994; 170:1315—1320.
58. Davies G.E., Triplett D.A. Corticosteroid-associated blue toe syndrome: role of APL antibodies. *Ann Intern Med* 1990; 113:893—895.
59. De Larranaga G.F. Different types of aPL in AIDS: a comparison with syphilis and the APS. *Thromb Res* 1999; 96(1): 19—25.
60. Di Rosa F. Persisting viruses and chronic inflammation: understanding their relation to autoimmunity. *Immunol Rev* 1998; 164: 17—27.
61. Dulitzki M., Pauzner R., et al. LMWH during pregnancy and delivery. *Obst Gynec* 1996; 87(3):380—383.
62. Eidelberg D. Thrombotic cerebral vasculopathy associated with herpes zoster. *Ann Neurol* 1986; 19(1):7—14.
63. Esplin M.S., Branch D.W. Immunosuppressive drugs and pregnancy. *Obst Gynecol Clinics* 1997; 24(3):601—613.
64. Exner T., Triplett D.A., Taberner D., et al. Guidelines for testing and revised criteria for LA. *Thromb Haemost* 1991; 65:320—322.
65. Forestier F., Daffos F., et al. LMWH does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy. *Thromb Pes* 1984; 34:557—560.
66. Fraser N.W., Valyi-Nagy T. Viral, neuronal and immune factors which can influence HSV latency and reactivation. *Microb Pathog* 1993; 15:83—91.
67. Friedman H.M. Virus infection of endothelial cells. *J Infect Dis* 1981; 143(2):266—73.
68. Gabler-Sandberger E. Herpes neonatorum — prevention and therapy. Which newborn infants are at risk? When cesarean section, when acyclovir? *Fortschr Med* 1996; 114(30):393—394.
69. Galli M., Cortelazzo S., Barbui T. In vivo efficacy of intravenous gammaglobulins in patients with LA in not mediated by an anti-idiotypic mechanism. *Am J Haematol* 1991; 38:184—188.
70. Gharavi A.E. Origin of aPL: induction of aPL by viral peptides. *Lupus* 1998; 7 Suppl 2: S52—4.
71. Gianani R. Viruses, cytokines, antigens, and autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(6): 2257—9.
72. Gold J.E., Haubenstock A., Zalusky R. LA and AIDS. *N Engl J Med* 1986; 314:1252—1253.

73. Gold D., Corey L. Acyclovir prophylaxis for HSV infection. *J Antimicrob Chemother* 1987; 31:361—367.
74. Goldberg L.H., Kaufman R., Kurtz T., et al. Long-term suppression of recurrent herpes with acyclovir. *Arch Dermatol* 1993; 129:582—587.
75. Gonzalez C. Antiphosphatidylserine antibodies in patients with autoimmune diseases and HIV-infected patients. *J Clin Lab Anal* 1999; 13(2):59—64.
76. Guerin J., et al. Antibodies to prothrombin in APS and inflammatory disorders. *Br J Haematol* 1998; 102(4):896—902.
77. Haddad J. Oral acyclovir and recurrent genital herpes during late pregnancy. *Obstet Gynec* 1993; 82(1):102—104.
78. Hanly J.C., Hong C., James H., et al. Requirement of B-2-GP 1 as cofactor in the binding of IgM and IgA ACL antibodies. *J Rheumatol* 1995; 22:1091—1096.
79. Harris E.N., Chan J.K., Aserson R.A. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1986; 146:2153—2156.
80. Harris E.N. Immunology of APLAs. In: Lahita R. ed. *Systemic Lupus Erythematosis*. 2nd ed. London, 1992:305—340.
81. Hassell K.L. Correlation of antiphospholipid antibodies and protein S deficiency with thrombosis in HIV-infected men. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5(4):455—62.
82. Herrath M.G., Oldstone MBA. Virus-induced autoimmune disease. *Current Opinion in Immunol* 1996; 8: 878—85.
83. Hirsh J., Raschke R., et al. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995; 108:258S—275S.
84. Horwitz M.S. Viruses, host responses, and autoimmunity. *Immunol Rev* 1999; 169: 241—53.
85. Kaja R., Julkunen H. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant women with recurrent pregnancies losses associated with APL antibodies. *Acta Obst Gynec Scand* 1993; 72:62—66.
86. Kammer A.R. Molecular mimicry of human cytochrome P450 by hepatitis C virus at the level of cytotoxic T cell recognition. *J Exp Med* 1999; 190(2): 169—76.
87. Katz Z.L., Thorp J.M., Watson W.J., et al. Human immunoglobulin therapy of preeclampsia associated with LA and APL antibody. *Obst Gynec* 1990; 76:986—987.
88. Kelly M. Disseminated thrombosis in HIV infection. *Annu Conf Australas Soc HIV Med* 1994; 6:215.
89. Khiatti M., Menezes J. The effect of indometacin, prostaglandin E2 and interferon on the multiplication of HSV type 1 in human lymphoid cells. *Antiviral Res* 1990; 14:161—172.
90. Kinghorn G.R. Epidemiology of genital herpes. *J Int Med Res* 1994; 22(suppl 1):14A—23A.
91. Kochenour N.K., Branch D.W., Rote N.S. A new postpartum syndrome associated with APLAs. *Obstet Gynecol* 1987; 69:460—468.
92. Kol A., Libby P. Molecular mediators of arterial inflammation: a role for microbial products? *Am Heart J* 1999; 138(5):450—452.
93. Koutsky L.A., Stevens C.E., et al. Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral isolation procedures. *N Engl J Med* 1992; 326:1533—1539.
94. Kulhanjian J.A., Soroush U., Au DS, et al. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with HSV type 2 during pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:916—20.
95. Kutteh W.H. APL antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obst Gynec* 1996; 174(5):1584—1589.
96. Labarca J.A. APS associated with CMV-infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24(2):197—200.
97. Lockshin M.D., Druzin M.L. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with APL syndrome. *Am J Obst Gynec* 1989; 160:439—443.

98. Lockwood C.J., Rand J.H. The immunobiology and obstetrical consequences of APL antibodies. *Obst Gynec Surg* 1994; 49:432—441.
99. Loizou S., et al. Similarities of specificity and cofactor dependence in serum aPL from patients with human parvovirus B19 infection and from those with SLE. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 103—8.
100. Lubbe W.F., Liggins G.C. Role of LA and autoimmunity in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Endocrinol* 1988; 2:181—190.
101. Malia R.G., Kitchen S. Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by APL antibodies. *Br J Haematol* 1990; 76:101—107.
102. Manns M.P. Hepatotropic viruses and autoimmunity 1997. *J Viral Hepat* 1997; 4 Suppl 1: 7—10.
103. Manns M.P. Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology. *J Viral Hepat* 1997; 4 Suppl 2: 42—7.
104. McIntyre J.A., Taylor C.G., et al. Heparin and pregnancy in women with a history of repeated miscarriages. *Haemostasis* 1993; 23 (suppl 1):202—211.
105. McMurray R.W. Hepatitis C-associated autoimmune disorders. *Rheum Dis Clinics of N Am* 1998; 24(2):353—368.
106. McNeil H.P., Simpson R.J., et al. APL antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta-2-glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4120—4124.
107. McNeil H.P. Immunology and clinical importance of APL antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49:193—280.
108. Melissari E., Parker C.J., Wilson N.V., et al. Use of LMWH in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68:652—656.
109. Mertz G.J., Benedetti J., Ashley R., et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992; 116:197—202.
110. Morahan P.S., Morse S.S. Virus-lymphocyte interactions: implications for disease. Editor Prof-fitt M. N.Y., 1979; 17.
111. Mori T., Takeya H., et al. B-2-GPI modulates the anticoagulant activity of activated protein C on the phospholipid surface. *Thromb Haemost* 1996; 75:49—55.
112. Nahass G.T. APL antibodies and APL antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(2):149—161.
113. Naucier C.S. A novel mechanism for virus-induced autoimmunity in humans. *Immunol Rev* 1996; 152: 175—92.
114. Nicholson A.C., Hajjar D.P. Viral activation of coagulation cascade. *Am Heart J* 1999; 138(5):461—464.
115. Nieto F.J. Viruses and atherosclerosis: a critical review of the epidemiologic evidence. *Am Heart J* 1999; 138(5):453—460.
116. Oosting J.D., Derksen R.H.W.M., Bobbink I.W.G., et al. APL antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: An explanation for their pathogenic mechanism? *Blood* 1993; 81:2618—2625.
117. Ordi Ros J., Tirado F.C., et al. Anti-B2-GPI antibodies. Relationship with APL antibodies and thrombosis. *Med Clin (Barc)* 1995; 104(7):245—248.
118. Out H.J., Kooijman C.D., Bruinse H.W., et al. Histopathological findings in placenta from patients with intra-uterine fetal death and APL antibodies. *Eur J Obst Gynec* 1991; 41:179—186.
119. Paradowska E., Bach-Ciszewska Z., et al. Antiviral nonspecific immunity of human placenta at term: possible role of endogenous tumor necrosis factors and interferons. *J Interferon Cytokine Res* 1996; 16(11):941—948.
120. Parke A., Maier D. Intravenous gammaglobulin, APL antibodies, and pregnancy. *Ann Intern Med* 1989; 110:495—496.

121. Pattison N.S., Chamley L.W., McKay E.J., et al. APL antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obst Gynec* 1993; 100:909—913.
122. Pereira F.A. Herpes simplex: Evolving, concepts. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(4):503—520.
123. Petri M. Pathogenesis and treatment of APS. *Med Clinics of N Am* 1997; 81(1):1—10.
124. Pineo G.F., Hull R.D. Unfractionated and LMWH. Comparisons and current recommendations. *Medical Clinics of North America* 1998; 82:587—595.
125. Prieto J., et al. ACL in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the APS. *Hepatology* 1996; 23(2):199—204.
126. Prober C.G., Hensleigh P.A., et al. Use of routine viral cultures at delivery to identify neonates exposed to HSV. *N Engl J Med* 1988; 318:887—891.
127. Prober C.G. Epidemiology and transmission of herpes simplex virus in pregnancy and the neonate. *Herpes* 1995; 2(1):13—15.
128. Rand J.H., et al. Deficiency of annexin V (placental anticoagulant protein I) on the surface of placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent abortion. *Thromb Haemost* 1993; 69:953.
129. Randolph A.G. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy to prevent neonatal herpes: a cost-effectiveness analysis. *Obst Gynec* 1996; 88(4 Pt 1):603—610.
130. Roizman B. Introduction: objectives of HSV vaccines seen from a historical perspective. *Rev Infect Dis* 1991; 13(suppl 11):3892—3894.
131. Rojas-Poceros G., et al. Recurrent fetal death and APL syndrome. *Gynec Obst Mex* 1997; 65:523—528.
132. Romero C. Chronic hepatitis C virus positive hepatitis and APS. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21(9):437—8.
133. Rosove M.H., Tabsh K., et al. Heparin therapy for pregnant women with LA or ACL antibodies. *Obst Gynec* 1990; 75:630—634.
134. Roubey R.A.S. Review: immunology of APS. *Arthr and Rheum* 1996; 39(9):1—19.
135. Schattner A., Rager-Zisman B. Virus-induced autoimmunity. *Rev Infect Dis* 1990; 12(2): 204—22.
136. Schiffenbauer J., et al. The possible role of bacterial superantigenes in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Immunol Today* 1998; 19(3): 117—20.
137. Schomogyi M., Wald A. et al. HSV-2 Infection. An emerging disease? *Infections Dis-Clinics of N.Am.* 1998;12(1):47—58.
138. Schousboe I., Rasmussen M.S. Synchronized inhibition of the phospholipids mediated auto-activation of factor XII in plasma by B-2-GPI and anti-B-2-GPI. *Thromb Haemost* 1995; 73:798—804.
139. Scotet E. Frequent enrichment for CD8 T cells reactive against common herpes viruses in chronic inflammatory lesions: towards a reassessment of the physiopathological significance of T cell clonal expansions found in autoimmune inflammatory processes. *Eur J Immunol* 1999; 29(3): 973—85.
140. Scott L.L. Obstetrical management strategies in perinatal herpes. *Ped Inf Dis J* 1995; 10: 827—832.
141. Scott L.L., Sacher P.J., et al. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first — episode genital herpes. *Obst Gynec* 1996; 87:69—73.
142. Scott L.L. Cost-effectiveness of acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes in term pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15(1):57—62.
143. Shornick J.K., Stastny P., Gilliam J.N. High frequency of histocompatibility antigens HLA-DR3 and DR4 in herpes gestationis. *J Clin Invest* 1981; 68:553—555.
144. Shornick J.K., Black M.M. Secondary autoimmune disease in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:563—566.

145. Silvestris F., et al. Antiphosphotidylserine antibodies in human immunodeficiency virus-1 with evidence of T-cell apoptosis and mediate antibody-dependent cellularcytotoxicity. *Blood* 1996; 87(12):5185—95.
146. Sorice M., et al. Protein S and HIV infection. The role of ACL and anti-protein S antibodies. *Thromb Res* 1994; 73(3—4):165—75.
147. Spangler J.G. Uses and safety of acyclovir in pregnancy. *J Fam Pract* 1994; 38(2):186—191.
148. Spinnato J.A., Clark A.L., Harris E.N. Intravenous immunoglobulin therapy for APL syndrome in pregnancy. *Am J Obst Gynec* 1995; 172(2):690—694.
149. Spiro T.E. Clinical use of LMWHs. *Thromb Haemost* 1997; 1:327—373.
150. Sthoeger Z.M., Mozes E., Tartakovsky B. ACL antibody induce pregnancy failure by impairing embrionic implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:6464—6467.
151. Stray-Pedersen B. Acyclovir in late pregnancy to prevent neonatal herpes simplex. *Lancet* 1990; 336—756.
152. Stworidge F., DeSwiet M., Letsky E. The of LMWH for thromboprophylaxis in pregnancy. *Br J Obst Gynec* 1994; 101:69—71.
153. Sutherland M.R. Coagulation initiated on herpesviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(25):13510—4.
154. Thiagarajan P., Shapiro S.S. LA and APL. *Hematol/oncol Clinics of N Am* 1998; 12(6):P1167—83.
155. Toulon P. Hemostasis and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Biol Clin (Paris)* 1998; 56(2):153—60.
156. Triplett D.A. APL antibodies and recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1989; 20:52—67.
157. Triplett P.A., Brandt J. Laboratory identification of the LA. *Br J Haematol* 1989; 73:139—142.
158. Turpie A.G.G. Pharmacology of the LMWHs. *Am Heart J* 1998; 135:6.
159. Vaarala O., Palosuo T., et al. ACL response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;41:8—15.
160. Valensise H., Vaquero E., DeCarolis C., et al. Normal fetal growth in women with APL syndrome treated with high-dose intravenous immunoglobulin. *Prenat Diagn* 1995; 15:509—517.
161. Vercellotti G.M. Effects of viral activation of the vessel wall on inflammation and thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;2:3—6.
162. Von Muralt G., Sidiropoulos D. Prenatal and postnatal prophylaxis of infections in preterm neonates. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7:S72—S78.
163. Wahlberg T.B., Kher A. LMWH as thromboprophylaxis in pregnancy: A retrospective analysis from 14 European clinics. *Haemostasis* 1994; 24:55—56.
164. Wald A., Zeh J., et al. Suppression of subclinical shedding of HSV 2 with acyclovir. *Ann Intern Med* 1996; 125:776—779 and 124:8—15.
165. Wald A., Corey L., Cone R., et al. Frequent genital HSV 2 shedding in immunocompetent women: effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest* 1997; 99:1092—1097.
166. Warkentin T.E., Levine M.N., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with LMWH or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330—1335.
167. Whitley R., Arvin A. Predictors of morbidity and mortality in neonates with HSV infection. *N Engl J Med* 1991; 324:450—4.
168. Whitley R.J., Gnann J.W. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992;327:782—789.
169. Yamasaki M. Transient LA induced by Epshtein-Barr virus infection. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2(6):771—4.