

Влияние герпесвирусной инфекции у женщин с привычным невынашиванием беременности на показатели эндотелиально-тромбоцитарного звена гемостаза

А. И. Новиков, Е. Б. Рудакова, Ю. И. Тирская
Омская государственная медицинская академия, г. Омск

Резюме

Цель: изучить состояние эндотелиально-тромбоцитарного звена гемостаза у пациенток с привычным невынашиванием беременности при различном течении герпетической инфекции до и после специфического лечения. Наблюдались две группы пациенток. I группа (n=40) с рецидивирующей формой генитального герпеса и II группа (n=40) с атипичным течением инфекции. Группа контроля — практически здоровые женщины без самопроизвольных репродуктивных потерь (n=25). Оценивалась спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, плазменный уровень фактора Виллебранда. С помощью фотоплетизмографа, регистрировался индекс ригидности артерий SI. Получены следующие результаты: в контрольной группе спонтанная агрегация тромбоцитов $1,09 \pm 0,22$; в I группе — $1,91 \pm 0,33$; во II группе — $1,43 \pm 0,18$. Исследование индуцированной агрегации тромбоцитов выявило следующие изменения: в контрольной группе $28,2 \pm 7,6$; в I группе $49,26 \pm 17,3$; во II группе $37,58 \pm 9,8$. Уровень фактора Виллебранда в плазме составил: в I группе $149,59 \pm 9,8$, во II группе $133,6 \pm 12,03$, что достоверно выше по отношению к контрольной ($96,4 \pm 9,6$) ($p < 0,001$). Уровень SI базальная: в группе контроля $6,05 \pm 0,6$; в I группе — $8,0 \pm 0,4$; во II группе — $6,85 \pm 0,8$. SI на сальбутамол в I группе $7,53 \pm 0,5$; во II группе $6,53 \pm 0,7$; контроль — $5,52 \pm 0,3$. Таким образом, у пациенток с привычным невынашиванием беременности на фоне герпетической инфекции отмечается усиление агрегационной функции тромбоцитов и дисфункции эндотелия, максимально выраженные при рецидивирующем типе течения инфекции. Этиотропная противовирусная терапия не обеспечивает полной коррекции выявленных нарушений гемостаза.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, дисфункция эндотелия, герпетическая инфекция.

Введение

Основной задачей современного акушерства является снижение числа репродуктивных потерь, и актуальность невынашивания беременности (НБ) не вызывает сомнения, так как является наиболее частым осложнением беременности. Частота данной патологии остается стабильно высокой. Согласно данным литературы, 20-25% диагностированных беременностей заканчиваются спонтанным прерыванием, при этом на долю первого триместра приходится до 75-80% [1, 7, 8, 12].

В последние годы многие исследователи, на первое место среди причин НБ выносят инфекции [7, 8, 10]. Особое внимание уделяется вирусным инфекциям, персистенция которых в организме приводит к изменениям в иммун-

ной системе, развитию хронического тромбофилического состояния, аутоиммунных заболеваний.

Среди вирусных инфекций в НБ наибольшее значение имеют герпес-вирусные инфекции. Вирус простого герпеса (ВПГ) является одним из наиболее распространенных возбудителей, играющих важную роль в патологии беременности. У пациенток с невынашиванием беременности персистирующая герпетическая инфекция встречается до 74% случаев [8, 12].

В настоящее время наибольший интерес вызывает изучение влияния ВПГ на систему гемостаза и его роль в развитии тромбофилических состояний [3, 6, 14].

В тоже время роль вирусной инфекции остается недостаточно изученной, о чем свидетельствуют неудачи после проведенного комплексного лечения с включением этиотропной терапии при выявлении инфекционных агентов.

А. И. Новиков — д. м. н. профессор;
Е. Б. Рудакова — д. м. н. профессор

Сегодня абсолютно доказано, что ВПГ способен индуцировать прокоагулянтные/протромботические свойства эндотелия. ВПГ-инфицированные клетки продуцируют в 2-3 раза больше тромбина, чем неинфицированные эндотелиоциты, что в свою очередь приводит к повышению агрегации тромбоцитов, снижению простациклинсинтетической функции эндотелия, активации свертывающей системы крови и развитию гиперкоагуляции [6]. Формирующиеся при этом микротромбы нарушают гемодинамику в сосудах малого калибра, особенно в сосудах эндометрия, при хроническом эндометрите, вызванном персистенцией ВПГ в полости матки [7, 8, 10]. При возникновении беременности в этих условиях, происходит тромбоз сосудов формирующейся плаценты, нарушается процесс имплантации, что приводит к потере беременности. Возникающий при беременности физиологический иммунодефицит способствует обострению вирусной инфекции, и, как следствие, тромбозу. Это составляет основу порочного круга патогенеза потери плода у беременных с рецидивирующей герпетической инфекцией.

Проблема заключается в том, что уровень современной медицины не позволяет окончательно справиться с ВПГ и элиминировать эту инфекцию из организма. Современные антивирусные и иммуномодулирующие средства помогают лишь затормозить развитие герпеса при его активации или предотвратить рецидив инфекции. Кроме того, последними исследованиями подтверждено, что на первое место стали выходить субклинические и латентные формы герпес-вирусной инфекции. А между тем, данных об эффективности специфического лечения ацикловиром и его производными, бессимптомных форм генитального герпеса в литературе практически нет. Также в литературе не освещены вопросы функционального состояния эндотелия при различных формах течения герпетической инфекции, не проводилась оценка состояния эндотелия на фоне проводимого этиотропного лечения.

Учитывая вышесказанное, изучение функционального состояния эндотелия у больных с герпес-вирусной природой НБ актуально с целью расширения возможностей профилактики данного осложнения беременности.

Цель работы: изучить состояние эндотелиально-тромбоцитарного звена гемостаза у пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) при различном течении герпетической инфекции до и после специфического лечения.

Задачи исследования:

1. Оценить агрегационную функцию тромбоцитов у пациенток с ПНБ при различных формах течения герпетической инфекции.

2. Оценить эндотелиальную функцию сосудов у пациенток с ПНБ при различных формах течения герпетической инфекции.

3. Охарактеризовать состояние эндотелия у пациенток с ПНБ при различных формах течения герпетической инфекции.

4. Рассмотреть влияние противогерпетической терапии на показатели гемостаза и эндотелиальную функцию сосудов.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач были набраны две группы пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе возрасте от 18 до 35 лет. I группа (n=40) с рецидивирующей формой генитального герпеса и II группа (n=40) с атипичным течением генитального герпеса. Набор клинического материала осуществлялся на базе ГУЗОО ОКБ г. Омска. Диагноз устанавливался на основании анамнестических данных, клинических проявлений, с помощью ПЦР — диагностики (обнаружение ДНК ВПГ в цервикальном канале, эндометрии), ИФА (обнаружение специфических антител в сыворотке крови). Пациентки с острыми или обострением хронических воспалительных заболеваний, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, почечной недостаточностью, псориазом, ожирением, а так же получающие медикаментозную терапию по поводу сопутствующих заболеваний в исследование не включались. Контрольную группу составили практически здоровые женщины, сопоставимые по возрасту, с группой больных с благоприятным исходом первых родов и без самопроизвольных репродуктивных потерь (n=25).

Методы оценки эндотелиально-тромбоцитарного звена гемостаза:

1. Определение спонтанной и АДФ — индуцированной агрегации тромбоцитов (САТ и ИАТ). Исследование проводилось на лазерном анализаторе Biola 230 LA при помощи ФПС метода. Оценивались максимальный размер агрегатов (R max) при САТ (относительные единицы) и светопропускание плазмы (LT max) при ИАТ (%) [16].

2. Определение фактора Виллебранда в плазме крови при помощи ристоцетин-кофакторного метода на лазерном анализаторе Biola 230 LA. Активность фактора Виллебранда выражалась в процентах от таковой в нормальной донорской плазме, принятой за 100%.

3. Оценка эндотелиальной функции сосудов приводилась с помощью фотоплетизмографа PulseTrace PCA фирмы «Micro Medical». Определялся индекс ригидности артерий SI с помощью регистрации цифровой пульсовой волны (DVP). Проводилась регистрация измерений формы кривой пульсовой волны на фоне эндо-

Таблица 1. Оценка индекса жесткости (SI) у пациенток с привычным невынашиванием беременности при различном течении герпетической инфекции

Показатель	Рецидивирующий генитальный герпес, (n=40)	Атипичное течение генитального герпеса, (n=40)	Группа контроля, (n=25)
SI базальная	8,0±0,4 $p_{1-3} < 0,001$	6,85±0,8 $p_{1-2} < 0,001$	6,05±0,6
SI на сальбутамол	7,53±0,5 $p_{1-3} < 0,001$	6,53±0,7 $p_{1-2} < 0,001$	5,52±0,3

телей-зависимого стимула. Настоящий протокол базируется на пробе с сальбутомолом, эндотелий-зависимым вазодилататором, который вводится ингаляционно. Данный протокол разработан для проведения фотоплетизмографии при использовании прибора Micro Medical Pulse Trace PCA.

Системный эффект β_2 адrenoблокатора сальбутамола частично осуществляется через высвобождение L-arginine-NO. Снижение фотоплетизмографических цифровых параметров объема пульса на фоне ингаляции сальбутамола может быть использовано для оценки сосудистой эндотелиальной дисфункции у пациентов.

Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере в программах Microsoft Excel и Primer of Biostatistics (Version 4.03), данные представлялись как средние — стандартное отклонение. Достоверность полученных данных оценивалась при помощи t-теста Стьюдента. Значения p больше 0,05 считались не достоверными.

Результаты и обсуждение

При изучении САТ путем лазерной агрегатометрии нами были получены следующие результаты: в контрольной группе 1,09±0,22; при рецидивирующем типе генитального герпеса — 1,91±0,33; при атипичном течении герпетической инфекции — 1,43±0,18. Анализируя приведенные результаты, обращает на себя внимание увеличение показателей в зависимости от типа инфекции, которые достоверно ($p < 0,001$) отличаются от соответствующих показателей в контрольной группе. При сравнительной оценке при атипичном течении генитального герпеса уровень САТ был более низким, чем при рецидивирующей инфекции.

Индукцированная агрегация отражает интенсивность реакции высвобождения или потенциальную «готовность» кровяных пластинок к гемостатическим взаимодействиям. Исследование агрегационной функции тромбоцитов путем добавления АДФ в дозе 1,25 мкг/мл выявило следующие изменения: в контрольной группе 28,2±7,6; в I группе 49,26±17,3; во II группе 37,58±9,8. Изменения ИАТ во всех группах носили достоверный характер ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. При этом

четко просматривается выявленная ранее тенденция роста показателей в I группе с рецидивирующим герпесом, чем в группе с атипичным течением инфекции.

Анализируя активность фактора Виллебранда, отмечено сохранение зависимости увеличения показателей от типа инфекционного процесса. В I группе 149,59±9,8, во II группе 133,6±12,03. Вместе с тем, достоверность повышения уровня ФВ в клинических группах по отношению к контрольной (96,4± 9,6) сомнений не вызывает ($p < 0,001$).

Результаты оценки эндотелиальной функции сосудов с помощью фотоплетизмографа Pulse Trace PCA Micro Medical приведены в табл. 1.

Результаты проведенных исследований показали достоверное увеличение как SI базальной, так и SI на пробу с сальбутомолом по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Показатели SI коррелируют с показателями агрегации тромбоцитов. Сохраняется тенденция к более высоким цифрам в первой группе по сравнению со второй.

Нами проведена оценка влияния традиционной противогерпетической терапии на показатели эндотелиально-тромбоцитарного звена гемостаза.

В соответствии с рекомендациями МИНЗДРАВА СОЦРАЗВИТИЯ РФ от 2006 года проводилась супрессивная противовирусная терапия в течении 4 месяцев валацикловиrom 500 мг 2 раза в сутки. Стимуляция неспецифической резистентности организма проводилась препаратом «циклоферон» (меглумина акридоноцетат) внутримышечно 0,25 мг 1 раз в сутки через день 10 инъекций. Все пациентки получали однотипное лечение.

После проведенного лечения критериями эффективности служили — отсутствие ДНК возбудителя в отделяемом цервикального канала, эндометрии, снижение титра специфических антител в сыворотке крови, отсутствие рецидивов инфекции в I группе. Однако при сравнении показателей гемостаза в начале и в конце лечения картина оказалась не столь радужной, т.к. не удалось нормализовать показатели ни в одной из групп, хотя отмечалась положительная динамика.

Таблица 2. Оценка индекса жесткости (SI) у пациенток с привычным невынашиванием беременности при различном течении герпетической инфекции после этиотропного лечения

Показатель	Рецидивирующий генитальный герпес, (n=40)	Атипичное течение генитального герпеса, (n=40)	Группа контроля, (n=25)
SI базальная	7,09±0,5 p ₁₋₂ < 0,01	6,64±0,6 p ₁₋₃ < 0,01	6,05±0,6
SI на сальбутамол	6,52±0,6 p ₁₋₂ < 0,01	6,34±0,4 p ₁₋₃ < 0,01	5,52±0,3

В первой группе после лечения САТ составила 1,64±0,31; ИАТ=40,64±8,2; ФВ=139,39±7,1. Во второй группе снижение данных показателей происходило в меньшей степени САТ=1,38±0,22; ИАТ=34,5±10,6; ФВ=130,15±12,4.

Данные оценки функционального состояния эндотелия после лечения приведены в табл. 2.

Более высокие исходные данные в первой группе можно объяснить тем, что при рецидивах инфекции, эндотелий оказывается более уязвимым, так как ВПГ, попадая в системный кровоток при гематогенном пути распространения, инфицирует эндотелиальные клетки, приводит к их более выраженному повреждению. Соответственно, после проведенной супрессивной терапии, при длительном отсутствии обострений, положительная динамика у данных пациенток более выражена, хотя показатели остаются достоверно выше, чем в группе контроля.

При атипичном течении герпетической инфекции наблюдается менее выраженная дисфункция эндотелия, о чем можно судить по более низким исходным показателям активности эндотелия, но и показатели в меньшей степени корректируются проводимой терапией. Возможно данная ситуация связана с системным иммунодефицитом у данных пациенток или неполноценным специфическим иммунитетом.

При оценке функционального состояния эндотелия отмечается та же тенденция. Выявлено достоверное повышение SI базальной в обеих группах, которое более выражено при рецидивирующем типе течения инфекции. После проведения пробы с эндотелий-зависимым вазодилататором сальбутамолом получено увеличение SI так же в обеих исследуемых группах, что говорит о функциональном нарушении эндотелия. После проведенного этиотропного лечения более выраженное снижение показателей SI отмечается в первой группе, хотя цифры остаются достоверно выше, чем в группе контроля. Во второй группе динамика показателей после лечения менее выражена.

Таким образом можно сделать вывод, что специфическое этиотропное лечение не оказывает существенного влияния на функцио-

нальные свойства эндотелия, что ВПГ выступает в роли пускового звена в развитии дисфункции эндотелия, а проведенная терапия не приводит к нормализации функции сосудистых клеток, несмотря на достижения ремиссии в течении вирусной инфекции. При наступлении следующей беременности сохраняется эндотелиальная дисфункция и риск активации первичного звена гемостаза, своевременная коррекция которого даст возможность выносить беременность [9].

Ранее считалось, что наиболее опасен первичный эпизод герпетической инфекции при беременности или накануне родов. Сегодня, неоспоримо доказано, что вирус простого герпеса способен длительно бессимптомно находиться в организме женщины и задолго до самой беременности вызывать развитие дезадаптации системы гемостаза, что усиливается при наступлении беременности под воздействием определенных физиологических процессов, происходящих в организме беременной.

Таким образом, профилактировать репродуктивные потери при герпетической инфекции достаточно сложно, это указывает на необходимость обследования женщины до беременности для выявления последствий воздействия ВПГ в виде дисфункции эндотелия и нарушений в системе гемостаза, что необходимо для своевременного назначения антикоагулянтов и антиагрегантов под контролем коагулограммы и фотоплетизмографии.

Литература

1. Башмакова Н.В. Проблемы беременности 2000; 1: 52-59
2. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Междун. мед. журнал. 2001; 3: 12-16.
3. Воробьев А. А., Абакумова Ю. В. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства. Вестник РАМН, 2003; 4: 3-10.
4. Доброхотова Ю. Э., Савченко Т. Н. Незрелая беременность: Учебно-методическое пособие. Под ред. О.В. Макарова. М: РГМУ 2002; 5-10.
5. Доброхотова Ю. Э., Сухих Г. Т., Очан Л. З., Джобава Э. М. Роль геостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2004; 4; 3: 11-15.
6. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция антифосфолипидный синдром и синдром потери плода 2004.

Полный список литературы см. на сайте www.urmj.ru