

**ПРОГНОЗ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН,
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ***В.В. Васильев, М.Н. Кутарева*

(Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург)

Резюме. Одним из значимых проявлений хронического токсоплазмоза (в 25-50% случаев) является нарушение репродуктивной функции у женщин. Авторы изучили особенности клинических проявлений и основных иммунологических показателей у женщин с хроническим токсоплазмозом (120 наблюдений), разработали прогностические критерии нарушений репродуктивной функции.

Ключевые слова: хронический токсоплазмоз, нарушение репродуктивной функции.

THE PROGNOSIS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN WITH CHRONIC TOXOPLASMOSIS*V.V. Vasilev, M.N. Kutareva*

(Military-Medical Academy, St. Petersburg, Russia)

Summary. One of the main manifestation of women's chronic toxoplasmosis — the reproductive disorder had been observed in 25-50% of cases. The authors investigated clinical and some immunological characteristics of women's chronic toxoplasmosis (120 cases) and developed criteria to prognosticate reproductive disorders clearly linked with this disease.

Key words: chronic toxoplasmosis, reproductive disorder.

Токсоплазмоз — одно из наиболее распространенных паразитарных заболеваний. По разным данным токсоплазмами инфицировано от 500 тысяч до 1,5 млрд. людей [1, 2]. У лиц с иммунным дисбалансом развиваются манифестные формы болезни с поражением ретикулоэндотелиальной системы и ЦНС, а также прочих органов и систем различной степени выраженности вплоть до тяжелых полиорганных нарушений с летальным исходом [3, 5, 7].

Одним из наиболее социально значимых аспектов хронического токсоплазмоза у женщин является формирование бесплодия или невынашивания беременности. Частота этих нарушений репродуктивной функции весьма велика и, по данным разных авторов, колеблется от 25 до 52,7% [4-6]. В связи с тем, что хронический токсоплазмоз может манифестировать до достижения детородного возраста, значительный интерес представляет создание модели прогноза вероятности развития нарушений репродуктивной функции у женщин больных хроническим токсоплазмозом, у которых на момент диагностирования этого заболевания репродуктивная функция не определена. Однако сведений о подобных исследованиях в литературе не приводится.

Используя многолетний опыт изучения проблемы токсоплазмоза в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, нами предпринята попытка изучить данный аспект проблемы.

Цель исследования: Разработать алгоритм прогноза вероятности развития нарушений репродуктивной функции у женщин, больных хроническим токсоплазмозом, на основании комплексной оценки клинико-иммунологических проявлений заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 120 женщин, больных хроническим токсоплазмозом в период обострения заболевания. Диагноз «хронический токсоплазмоз,

период обострения» устанавливался на основании критериев, разработанных Ю. В. Лобзиным и В. В. Васильевым [7].

В исследование **не были включены** больные с любыми другими заболеваниями (соматическими, эндокринными гинекологическими, инфекционными и т.д.), непосредственно влияющими на репродуктивную функцию женщин.

Клинические исследования проводились по обычной программе. Все женщины обследованы акушером-гинекологом, гинекологом-эндокринологом. Иммунологические исследования включили в себя определение основных показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Выделены 3 группы больных. Первую составили 55 женщин с нормальной репродуктивной функцией, вторую — 37 пациентов с нарушением репродуктивной функции (с невынашиванием беременности или бесплодием), третью — 28 женщин у которых на момент обследования репродуктивная функция была неизвестна («не пытались забеременеть»). Статистическая обработка проводилась с использованием критериев. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате сравнительного изучения клинических проявлений заболевания выявлено, что в группе пациентов с нарушением репродуктивной функции значительно реже встречались проявления хронической интоксикации (62,2% по сравнению с 89,1% в группе больных с нормальной репродукцией; $p < 0,05$), а также нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (40,5% против 72,7% соответственно; $p < 0,05$) и желудочно-кишечного тракта (37,8% против 63,6% соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, в данной группе больных отмечалась выраженная тенденция к более редким нарушениям со стороны ЦНС и опорно-двигательного аппарата ($p > 0,05$). Гепатолиенальный синдром, напротив, несколько чаще регистрировался у боль-

ных с нарушением детородной функции ($p > 0,05$). Частота встречаемости синдрома лимфаденопатии в указанных группах пациентов практически не отличалась.

Сравнение частоты сочетания синдромов выявило, что в группе больных с нормальной детородной функцией наиболее часто встречались полисиндромные поражения (от пяти до восьми синдромов в 58,2% случаев по сравнению с 24,3% у пациентов с нарушением репродуктивной функции, $p < 0,05$). И, наоборот, у больных с патологией репродуктивной функции значительно чаще отмечались проявления одного-двух синдромов (21,6% по сравнению с 1,8%, $p > 0,05$).

Поражение лимфатических узлов наблюдалось в 92,7% случаев в группе больных с нормальной репродуктивной функцией и в 91,9% случаев в группе женщин с нарушением репродукции. Наиболее часто отмечались поражение более двух групп лимфоузлов, причем в группе больных без патологии репродуктивной функции это встречалось в 72,5% случаев, а в группе с нарушениями репродукции лишь в 55,9% случаев ($p > 0,05$). У 86,3% больных с нормальной репродуктивной функцией и у 73,5% ($p > 0,05$) больных с патологией репродукции, размеры пораженных лимфоузлов были больше 1 см в диаметре, но в целом, увеличение лимфоузлов было невыраженным, их размеры не превышали в диаметре 3 см. Умеренная болезненность лимфатических узлов при пальпации отмечена в 64,7% случаев в группе больных без нарушений детородной функции, и только в 47% случаев в группе больных с патологией репродукции ($p > 0,05$).

Таким образом, в группе больных с нарушением репродуктивной функции синдром лимфаденопатии являлся менее выраженным, хотя частота встречаемости лимфаденопатии одинакова в обеих группах.

При комплексной оценке иммунологических сдвигов в период обострения хронического токсоплазмоза у больных с нарушением репродуктивной функции выявлено снижение относительного и абсолютного числа лимфоцитов ($p > 0,05$); числа фагоцитирующих клеток и активности отдельных фагоцитов ($p > 0,05$); понижение функционального резерва активности нейтрофилов ($p < 0,05$); более низкие уровни неспецифических иммуноглобулинов класса М ($p < 0,05$), G, D, C3-фракции комплемента, общего интерферона и интерферона-альфа ($p > 0,05$). Выявлены повышение количества CD4+ и, особенно, CD8+ лимфоцитов ($p > 0,05$), повышение уровня интерферона- γ ($p > 0,05$).

Повышение уровня интерферона-гамма приводило к стимуляции фагоцитов с целью завершения фагоцитоза, что, вероятно, и обуславливало рост показателя завершения фагоцитоза ($p < 0,05$). Повышение уровня интерферона- γ , возможно, являлось ведущим в активации фагоцитоза, так как у данной группы больных регистрировалось снижение других показателей стимулирующих фагоцитарную активность (C3-фракция комплемента, неспецифические IgM).

Прогностическая модель развития нарушений репродуктивной функции

С целью построения модели был использован дискриминантный анализ, позволяющий отнести объект с определенным набором признаков к одному из известных классов.

В ходе разработки многомерной диагностической модели решались следующие частные задачи:

— определение группы наиболее информативных признаков для возможности прогнозирования нарушений репродуктивной функции;

— построение математической модели прогноза развития нарушений репродуктивной функции.

Для построения прогностической модели методом дискриминантного анализа использовались только переменные, измеренные в количественной и порядковой шкале. Вся матрица использовалась в качестве обучающей информации, группирующим служил признак наличия нарушений репродуктивной функции (1 — нарушений нет; 2 — есть нарушения репродуктивной функции).

Для выявления группы наиболее информативных признаков, включаемых в конечную модель, оценена информативность каждого из них в дисперсионном однофакторном анализе, произведена их экспертная оценка, опробован ряд моделей с различным набором признаков.

Дисперсионный анализ показал, что окончательная дискриминантная модель содержала 4 переменных, указанных в таблице 1. Полученная модель оказалась информативна и статистически значима (критерий $F=4,89$; $p < 0,0017$).

Таблица 1
Информативность признаков, вошедших в модель

Название признака	Значение F-критерия	Уровень значимости, p
НСТ-стимулированный	5,50	0,022165
Фракция C-3 комплемента	2,50	0,119006
Ig G-tox	2,82	0,098100
R-белок	2,72	0,104123

Наиболее информативными признаками для прогнозирования развития нарушений репродуктивной функции у женщин, больных хроническим токсоплазмозом, являются неспецифические иммунологические показатели: стимулированный НСТ-тест и наличие в крови антител класса Ig G к *T. gondii*. Эти переменные имеют наибольшие отношения межгрупповой и внутригрупповой дисперсий.

Получена каноническая линейная дискриминантная функция (ЛДФ) с уровнем значимости $p=0,0016$ (критерий хи-квадрат Пирсона — 17,35, число степеней свободы $df=4$).

$ЛДФ = 2,022 + 2,758 \cdot NSTST + 1,51 \cdot COMPL - 0,971 \cdot IGG - 0,0001 \cdot RPROT$.

где NSTST — показатель стимулированного НСТ-теста;

COMPL — уровень фракции C-3 комплемента;

IGG — наличие в крови антител класса Ig G к *T. gondii* (0-нет, 1 — есть);

RPROT — титр R-белка.

Таблица 2
Категория решения и координаты центроидов

Категория прогноза	Координаты центроидов по ЛДФ
1. Низкая вероятность нарушений репродуктивной функции	0,44
2. Высокая вероятность нарушений репродуктивной функции	-0,68

При использовании данной модели рассчитывается показатель канонической ЛДФ для каждого пациента. Если полученное значение ЛДФ находится ближе к центроиду -0,68, то принимается прогностическое решение о высокой вероятности развития нарушений репродуктивной функции. Значение канонической линейной дискриминантной функции -0,12 является разграничительной величиной для принятия решения о прогнозе развития нарушений детородной функции у женщин больных хроническим токсоплазмозом.

Результаты распознавания обучающей выборки свидетельствуют о достаточной чувствительности полученной дискриминантной модели, а также о приемлемых показателях её качества (табл. 3).

Таблица 3

Показатели качества полученной дискриминантной модели

Показатель	Значение, %
Чувствительность	62,9
Специфичность	71,4
Диагностическая эффективность	68,1

Теоретическая диагностическая эффективность полученной модели составила 68,1%, что подтверждает возможность прогнозирования развития нарушений репродуктивной функции у женщин больных хроническим токсоплазмозом по результатам иммунологического обследования.

Показатели качества полученной модели на экзаменационной выборке

Нарушения репродукции	Число пациентов, n	Результаты распознавания полученной модели	
		Классифицировано правильно	Классифицировано не правильно
Имелись	4	3 (75%)	1 (25%)
Отсутствовали	17	16 (94,1%)	1 (5,9%)
Всего	21	19 (90,5%)	2 (9,5%)

Верификация модели прогноза

Практическая эффективность разработанной модели оценивалась на тестирующей матрице, подготовленной по результатам изучения катам-

неза у 21 женщины с диагнозом «хронический токсоплазмоз», у которых на момент обследования репродуктивная функция была не установлена (экзаменационная выборка).

Результаты распознавания экзаменационной выборки представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы, из 4 женщин, имеющих по катамнестическим данным нарушения репродуктивной функции, у 3 эти нарушения были прогнозированы правильно, и из 17 больных с отсутствием нарушений репродукции у 16 прогноз оказался верным.

Таким образом, окончательно, чувствительность полученной модели составила 75%, специфичность — 94,1%, при общей диагностической эффективности — 90,5%, что подтверждает ее работоспособность и возможность прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим токсоплазмозом.

Установлено, что клиническая картина периода обострения хронического токсоплазмоза с нарушением репродуктивной функции характеризуется стертой клинической симптоматикой, «олигосимптомностью», что может иметь диагностическое и прогностическое значение. Иммунологические сдвиги характеризуются тенденцией к иммуносупрессии на уровне гуморального звена и факторов неспецифической резистентности и активацией клеточного звена (сдвиг дифференцировки в сторону цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов, переключение иммунного ответа по Th1-типу и

Таблица 4

как следствие активация фагоцитоза). Наиболее значимыми показателями риска развития нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим токсоплазмозом являются: показатель стимулированного НСТ-теста, уровень фракции С-3 компонента, наличие в крови антител класса Ig G к *T. gondii*, титр R-белка. Учет этих показателей позволяет осуществлять прогноз нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим токсоплазмозом с точностью до 90,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В. В., Васильева И. С. Токсоплазмоз // Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей. Под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб: Фолиант, 2005. — С. 581-596.
2. Казанцев А. П. // Санкт-Петербург. врач. ведомости. — 1993. — № 3. — С. 30-34.
3. Казанцев А. П. Токсоплазмоз. — Л., 1985.
4. Колесникова-Тартынских Л. А. // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 1. — С. 45-48.
5. Лобзин Ю. В., Васильев В. В. // Рос. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 43-45.
6. Тищенко М. С., Станкевич Л. Н., Серебряков М. Ю., Беляева В. А. Токсоплазмоз. Клиника, диагностика, лечение: Методические рекомендации для врачей.
7. Zuber P.L., Jacquier P. Epidemiologie de la toxoplasmose: situation au niveau mondial // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1995. — Vol.65. — P. 19-22.