

МОРОЗ НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С КЛЕЩЕВЫМИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯМИ**

14. 00. 01 – акушерство и гинекология

14. 00. 16 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск 2003

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете

Научные руководители:

доктор медицинских наук Тихоновская Ольга Анатольевна
заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор Новицкий Вячеслав Викторович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Кох Лилия Ивановна
доктор медицинских наук, профессор Агафонов Владимир Иванович

Ведущая организация: Новосибирская государственная медицинская академия

Защита состоится «__» _____ 2003 г. в «__» час на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научной медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «__» _____ 2003 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Герасимов А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: В настоящее время значительная роль в патогенезе заболеваний репродуктивной сферы отводится проблемам нейроэндокринных нарушений, которые связывают с усилением агрессивности среды обитания человека (Зеленина Н.В., Долгов Г.В., Ильин А.Б., 2002).

Клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) занимают одно из ведущих мест среди трансмиссивных инфекций с природной очаговостью по уровню заболеваемости и имеют эпидемический характер распространения на территории более 40 субъектов Российской Федерации (Шаповал А.Н., 1981; Asbrink E., Novmark A., 1988; Duray P.H., 1989; Steere A.C., 1989; Cimerman J., Maraspin V., Lotric C. et al., 1994; Hansen K., 1994; Pavia C.S., 1994; Горин О.З., Злобин В.И., Арбатская Е.В., 1996; Лесняк О.М., 1999; Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С., 2000; Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н., 2000; Иерусалимский А.П., 2001). Для Томской области, эндемичной по КЭ и ИКБ, эта проблема является особенно актуальной (Шаповал А.Н., 1981; Коренберг Э.И., Калинин М.И., 1990; Бондаренко А.Л., Аббасова С.В., Тихомолова Ю.Г., 1997; Матушенко А.А., Ястребов В.К., 1998; Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С., 2000; Нафеев А.А., Меркулов А.В., 2000; Ошеревич А.М., Калошина Л.А., Кюреган А.А., 2000; Иерусалимский А.П., 2001; Кондратьев В.Г., Быкова Л.А., Полторацкая Т.Н., 2001; Субботин А.В., Чебаненко Н.В., Зинчук С.Ф., 2001; Жукова Н.Г., 2002).

Нейроинфекция представляет собой разновидность инфекционного процесса, особенностью которого является преимущественное поражение различных отделов центральной и периферической нервной системы (Гавришева Н.А., Антонова Г.В., 1998; Антонов П.В., Цинзерлинг В.А., 2001). Ведущим фактором развития процесса является возникновение дегенеративно-воспалительных изменений в головном мозге, значительную роль в формировании которых, помимо непосредственного действия возбудителя, играют нарушения микроциркуляции, нарастание процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и дисбаланс биологически активных веществ (Макаревич Н.И., 1971; Шаповал А.Н., 1981; Berger V.M., Clemmensen O.J., Ackerman A.V., 1983; Ерман Б.А., 1984; Asbrink E., Novmark A., 1987; Johnson R.C., 1987; Duray P.H., 1989; Duffy J., 1991; Woolf P.K., Loursung E.M., Edvards K.S. et al., 1991; Конев В.П., 1992; Grollier G., Galateau F., Scanu P. et al., 1992; Reimers C.D., De Koning J., Neubert U. et al., 1993; Ахмедов Д.Р., 1994; Chashtin V. et al., 1994; Смирнов В.Д., 2000; Фисенко А.Ю., 2000; Иерусалимский А.П., 2001).

При инфекционном поражении нервной системы структурные изменения в головном и спинном мозге подчиняются понятию топико-этиологической приуроченности, которая определяется характером возбудителя. Вместе с тем обосновано, что в пределах ЦНС существуют отделы наиболее предрасположенные к воспалительной реакции при самых разнообразных воздействиях (Гращенко Н.И., 1963; Уманский К.Г., 1977; Крыжановский Г.Н., 2002). К числу таких отделов относится диэнцефальная область (Краевский Я.М., 1958; Носов С.Д., Ладодо К.С., 1964; Панов А.Г., Портнов А.А., Лобзин В.С., Поляков В.П., 1996).

Особенности топографического расположения, открытые связи со всеми отделами мозга, богатство кровоснабжения, интимная связь с ликворными путями

и чрезвычайная чувствительность ядер к физико-химическим колебаниям окружающей среды обуславливают крайнюю уязвимость данного отдела к воздействию токсических продуктов ПОЛ и последствиям дисциркуляторных нарушений (Краевский Я.М., 1958; Гращенков Н.И., 1963; Гольдельман М.Г., Соскин Л.С., 1964; Файзуллаев А.Х., 1976; Акмаев И.Г., 1979; Журнаджи Ю.Н., 1991; Панов А.Г., Портнов А.А., Лобзин В.С., Поляков В.П., 1996; С.С.К. Йен, Р.Б. Джаффе, 1998).

По данным В.Н. Серова и соавт. (1995), Н.В. Зелениной и соавт. (2002), дисфункциональные изменения со стороны центральных звеньев регуляторного контура влекут за собой изменение процессов фолликулогенеза и овуляции, что лежит в основе клинических проявлений нарушений менструальной и репродуктивной функций. Данные изменения, как правило, детерминированы неблагоприятными окружающими условиями, которые приводят к истощению адаптационных резервов.

Вовлечение в патологический процесс при нейроинфекциях диэнцефальной области, тесная функциональная связь гипоталамуса и гипофиза предполагают возможность поражения системы гипоталамус-гипофиз-эндокринные железы, и, в том числе, регуляторных звеньев овариально-менструального цикла (Краевский Я.М., 1958; Гращенков Н.И., Севостьянова Г.А., 1959; Архангельский Г.В., 1960; Грибачева Е.В., 1974; Макаренко А.Ф., Динабург А.Д., Тарло В.И., 1978; Четверикова Л.К., Крамская Т.А., Иноземцева Л.И., 1994). Это предположение подтверждается данными о высоком инфекционном индексе у пациенток, страдающих нарушениями менструального цикла (НМЦ) и эндокринным бесплодием в рамках диэнцефальной патологии, частой манифестацией различных нейроэндокринных синдромов после перенесенного инфекционного заболевания (Гращенков Н.И., 1963; Шефер Д.Г., 1971; Макаренко А.Ф., Динабург А.Д., 1971; Пилявская Л.Д., Булеца Б.А., Пашенко А.Е., 1978; Лукьянчикова В.С., Балаболкина М.И., 1985; Улятовская Л.Н., 1986; Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др., 1995; Данилевич И.Н., 2000; Сутурина Л.В., Колесникова Л.И., 2001).

Несмотря на длительное и широкомасштабное изучение проблемы КНИ в мире, многократные указания на поражение диэнцефальной области при данных инфекциях, в доступной литературе практически отсутствуют данные по изучению нарушений со стороны женской половой сферы, ассоциированных с данной патологией. Обнаружены лишь отдельные упоминания в фундаментальных монографиях первоисследователей КЭ о НМЦ у женщин в виде кровотечений в остром периоде заболевания и длительном отсутствии "регул" после перенесенного КЭ (Глазунов В.С., 1940; Кантер В.М., 1942; Бельман Х.Л., 1946; Серафимов Б.Н., 1946; Шаповал А.Н., 1961; 1976; Панов А. Г., 1965; Евсеев Н.Ф., 1969; Команденко Н.И., 1974).

Среди современных исследований, в рамках обсуждаемой проблемы, привлекает внимание работа О.Ю. Шиловой (1998), обследовавшей 70 женщин в отдаленном периоде КЭ, однако малый объем и разнонаправленные результаты исследования не позволяют классифицировать обнаруженные нарушения в рамках гинекологической патологии, ассоциированной с КНИ. При ИКБ данная проблема не рассматривалась.

Таким образом, эпидемическая ситуация, сложившаяся в Томской области в отношении КНИ, преобладание среди заболевших лиц молодого возраста, половина из которых женщины, патогенетически обоснованная возможность

вовлечения в патологический процесс диэнцефальной области обуславливают актуальность изучения менструальной и репродуктивной функций у женщин с КНИ.

Цель исследования – установить характер и механизмы формирования гинекологической патологии, ассоциированной с клещевыми нейроинфекциями, разработать методы профилактики ее развития.

Задачи:

1. Выявить гинекологическую патологию, ассоциированную с клещевыми нейроинфекциями, и установить зависимость ее развития от нозологической формы, стадии и особенностей клинического течения инфекционного процесса.
2. Определить характер нарушений менструальной и репродуктивной функций у женщин в различные периоды клещевых нейроинфекций.
3. Дать оценку изменений основных показателей, характеризующих процессы ПОЛ и состояние антиоксидантной системы, установить их роль в патогенезе нарушения овариально-менструального цикла и репродуктивной функции при клещевых нейроинфекциях.
4. Определить характер и степень нарушения показателей иммунного статуса у женщин с клещевыми нейроинфекциями.
5. Оценить характер корреляционных взаимоотношений между изменениями со стороны антиоксидантной системы, иммунными и гормональными нарушениями, патологией овариально-менструального цикла и репродуктивной дисфункцией у женщин при клещевых нейроинфекциях.
6. Произвести анализ эффективности применения антиоксидантного комплекса и циклической витаминотерапии с целью профилактики развития гинекологической патологии, ассоциированной с клещевыми нейроинфекциями по непосредственным и отдаленным результатам.

Научная новизна работы. Впервые изучены частота и характер гинекологической патологии, ассоциированной с КНИ. Выявлена зависимость развития данных изменений от вида и особенностей клинического течения инфекционного процесса.

Установлено, что формирование гинекологической патологии, ассоциированной с КНИ, связано с функциональными нарушениями со стороны центральных регуляторных звеньев овариально-менструального цикла и клинически проявляется гипоменструальным синдромом и эндокринным бесплодием, в структуре которого доминирует хроническая ановуляция.

Обнаруженные изменения со стороны основных показателей, характеризующих систему ПОЛ-антиоксидантная защита (АОЗ), иммунный и гормональный статус, а также зависимость частоты изучаемых исходов от степени выраженности данных нарушений, позволили предположить значительную роль оксидативного стресса в патогенезе развития гинекологической патологии, ассоциированной с КНИ.

На основании полученных результатов разработан новый, патогенетически обоснованный способ профилактики НМЦ и эндокринного бесплодия у женщин с КНИ, заключающийся в дополнительном назначении антиоксидантного комплекса и циклической витаминотерапии.

Практическая значимость. В результате проведенного исследования установлено, что женщины, имеющие в анамнезе КНИ, достоверно чаще страдают НМЦ по типу олигоменореи и эндокринным бесплодием или относятся к группе

риска по их возникновению, что связано с функциональными нарушениями со стороны центральных звеньев овариально-менструального цикла.

Значительная роль в развитии данных нарушений, а также иммунодисрегуляторного состояния Т-клеточного звена иммунитета, усугубляющего возможный риск, принадлежит оксидативному стрессу. В связи с этим предложен патогенетически обоснованный способ профилактики развития НМЦ и бесплодия, ассоциированных с КНИ, который представлен дополнительным включением в стандартную терапию активной фазы инфекционного процесса антиоксидантного комплекса в сочетании с циклической витаминотерапией.

Высокая частота и социальная значимость обнаруженных нарушений диктуют необходимость диспансерного наблюдения женщин молодого репродуктивного возраста с КНИ. Особое внимание необходимо уделять диагностике и коррекции хронического ановуляторного синдрома.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, а также их сочетанное течение относятся к причинным факторам риска формирования гинекологической патологии, ассоциированной с клещевыми нейроинфекциями, которая у женщин репродуктивного возраста развивается в течение 1 года с момента инфицирования и представлена гипоменструальным синдромом и эндокринным бесплодием, в структуре которого доминируют нарушения менструальной функции и/или овуляции.
2. Формирование гинекологической патологии, ассоциированной с клещевыми нейроинфекциями, обусловлено вовлечением в патологический процесс диэнцефальной области и функциональными нарушениями со стороны центральных регуляторных звеньев овариально-менструального цикла, в механизмах поражения которых на этапе манифестации инфекции значительная роль отводится оксидативному стрессу, в отдаленном периоде – гипоксическому состоянию ЦНС.
3. Дополнительное назначение антиоксидантного комплекса в сочетании с циклической витаминотерапией, наряду со стандартным этиопатогенетическим лечением активной фазы инфекционного процесса, является патогенетически обоснованным и способствует снижению частоты нарушений менструального цикла в момент манифестации инфекции, а также уменьшает риск развития гинекологической патологии, ассоциированной с клещевыми нейроинфекциями в отдаленные сроки.

Внедрение. Способ профилактики нарушений овариально-менструального цикла и эндокринного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с клещевыми нейроинфекциями (приоритет 2002122969 от 26 августа 2002 г., положительное решение от 17 июня 2003 г.) внедрен в практику работы гинекологической клиники СибГМУ. Результаты работы используются в учебном процессе при чтении лекций студентам лечебного факультета СибГМУ на кафедрах акушерства и гинекологии, патофизиологии, инфекционных болезней по разделам «Нарушения менструального цикла», «Бесплодный брак», «Нарушения вегетативной нервной системы», «Клещевой энцефалит», «Иксодовый клещевой боррелиоз». По теме диссертации опубликовано 9 работ.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены: на III-м Российском Форуме «Мать и дитя» (Москва, 2001), на итоговой конференции в рамках Открытого Российского Конкурса на лучшую научную работу студентов 2001 года по разделу «Биология» (Томск, 2002 – диплом 1 степени Министерства образования Российской Федерации по разделу «Биология», почетный диплом Комитета по разделу «Медицинские науки»); на конференции второго этапа «Конкурса научных работ молодых ученых СГМУ» (Томск, 2002); на совместном заседании научно-практических обществ эпидемиологов, микробиологов, паразитологов, инфекционистов научного общества иммунологов (Томск, 2003).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 151 странице и состоит из введения, обзора литературы, главы собственных наблюдений, обсуждения, выводов, библиографического списка, включающего 430 источников, из которых 333 на русском и 97 на иностранном языке. Диссертация содержит 29 таблиц и 1 схему.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное когортное исследование и наблюдение в течение 3-х лет 137 женщин (основная группа), проходивших лечение в инфекционной, неврологической клиниках СибГМУ и МСЧ "Строитель" г. Томска в связи с острой или хронической формами КНИ.

Набор клинического материала осуществлялся путем вероятностной выборки с использованием метода введения ограничений. В исследовании участвовали женщины репродуктивного возраста с впервые установленным диагнозом острой или хронической формы КНИ, которым не проводилась плановая вакцинация против КЭ, живущие в Томске и Томской области не менее 10 лет, не имевшие в анамнезе нарушений менструальной и репродуктивной функций и не использовавшие оральные гормональные контрацептивы в период наблюдения.

Диагноз КНИ устанавливался на основании клинко-эпидемиологических данных и подтверждался серологически.

Оценка гинекологического статуса проводилась каждые 2 месяца с детальным изучением особенностей менструальной (длительность и характер овариально-менструального цикла, наличие болевого синдрома, ациклические нарушения) и репродуктивной функций.

Для клинической оценки состояния овариально-менструального цикла у женщин, планировавших беременность, использовали тесты функциональной диагностики, определение содержания гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактин) и прогестерона в сыворотке крови (на 20-22-й дни менструального цикла) радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов. Эхографическое исследование органов малого таза проводили линейным (3,5 МГц) и трансвагинальным (0,5 МГц) датчиками на аппарате SDM50 фирмы "Shimadzu" (Япония). Исключение трубного фактора осуществляли методом компьютерной кимопертубации с использованием диагностического комплекса ДЛТБ-01 или посредством гистеросальпингографии. Лапароскопия (эндоскопическая стойка фирмы "Stors", Германия) проводилась в плановом порядке эндоскопической бригадой гинекологической клиники СибГМУ, показаниями для которой были первичное и вторичное бесплодие. Мужской фактор бесплодия был исключен у всех женщин.

Ожидаемые изменения со стороны гинекологического статуса, связанные с воздействием КНИ (изучаемые исходы), включали нарушения менструальной и репродуктивной функций.

Серологические исследования включали: для диагностики ИКБ - определение специфических антител в н-РИФ с боррелиозным антигеном (Ip 21), при этом за положительный результат принимали разведение сыворотки 1:40 и выше, либо нарастание титра в динамике независимо от значения; для диагностики КЭ - наличие антигена вируса КЭ при ПЦР, ИФА крови и специфических антител в ИФА крови.

Иммунный статус больных КНИ оценивали по абсолютному и относительному содержанию субпопуляций лимфоцитов с помощью иммунофлюоресцентного метода с использованием моноклональных антител (Петров Р.В. и соавт., 1992), содержанию иммуноглобулинов класса А, М, G методом радиальной иммунодиффузии (Mancini G., 1965), концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (Haskova V. et al., 1978).

С целью изучения состояния антиоксидантной системы (АОС) до лечения, через две и через четыре недели после лечения в крови определяли содержание малонового диальдегида (МДА) (Гаврилов В.Б. 1987), активность каталазы (Королек М.А. 1988), супероксиддисмутазы (СОД) (Брусков В.Б., Герасимов А.М. 1976), глутатионпероксидазы (ГП) (Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. 1986). Контролем служили показатели АОС, иммунного и гормонального статуса 40 здоровых женщин аналогичного возраста.

В зависимости от характера течения инфекционного процесса с момента постановки диагноза и включения пациенток в исследование, планировалось разделение их на 2 подгруппы: первую, состоящую из женщин с острым течением КЭ, острым и подострым течением ИКБ и вторую, представленную пациентками с хроническим течением этих инфекций.

Всем больным в острый период заболевания, а также при обострении хронического процесса проводилась стандартная для КНИ фармакотерапия. Этиотропная терапия при КЭ включала специфический противоклещевой иммуноглобулин в титре 1/80, йодантипирин, РНКазу, амексин, циклоферон, виферон, при ИКБ - антибиотики групп β -лактамов, тетрациклинов, макролидов. Патогенетический компонент был представлен дезинтоксикационными, десенсибилизирующими, дегидратационными средствами, препаратами, улучшающими мозговое кровообращение, процессы микроциркуляции, ноотропами, витаминами. Для симптоматического лечения использовались жаропонижающие препараты, ваготоники, спотворные.

Разработан и апробирован новый способ профилактики нарушений овариально-менструального цикла и эндокринного бесплодия у 21-й женщины с острым течением КНИ. У этих пациенток общепринятое этиопатогенетическое лечение и симптоматическая терапия были дополнены антиоксидантным комплексом (60 мг дигидрокверцетина и 150 мг аскорбиновой кислоты в сутки в течение 14 дней) в сочетании с назначением фолиевой кислоты (300 мкг в сутки) в первую фазу и α -токоферола ацетата (300 мг в сутки) во вторую фазу менструального цикла.

Для сравнительной оценки частоты НМЦ, ассоциированной с КНИ (основная группа), использовали показатели частоты НМЦ в Томске и Томской области по

обращаемости за 2000-2002 гг., по данным областного центра медицинской статистики г. Томска.

Показатель частоты бесплодия, ассоциированного с КНИ, сравнивали с соответствующим показателем в субпопуляциях Западной Сибири, по данным О.С. Филиппова (1999).

Для оценки особенностей структуры бесплодия, обусловленного воздействием КНИ, была набрана группа, которую составили 128 женщин, (группа сравнения), обратившихся в течение 6 месяцев в Томский областной центр планирования семьи и репродукции на обследование в связи с нарушением репродуктивной функции и не имевших в анамнезе КНИ. Данная группа формировалась аналогично основной.

В разработанном способе профилактики НМЦ и эндокринного бесплодия у женщин с КНИ в анамнезе использовали гемореологическое и антиоксидантное средство «Антоксид», содержащее диквертин (регистрационный номер 96/302/1, 96/302/11, 96/302/14 от 4.07.1996 года) и аскорбиновую кислоту в соотношении 1:2,5 (патент РФ № 2150282, приоритет от 06.11.1998 г.), разрешенное к применению в качестве биологически активной добавки к пище (регистрационное удостоверение МЗ РФ №001284.Р.643.01.2000).

При проведении статистических методов исследования использовали пакеты SAS 8.0, Statistica 6.0. С целью оценки эффектов воздействия КНИ на менструальную и репродуктивную функции использовали показатели атрибутивного и относительного рисков, которые вычисляли по формулам:

атрибутивный риск = $IE - IE'$

относительный риск = IE / IE'

где, IE – частота определенного показателя гинекологической патологии, ассоциированной с КНИ; IE' - частота того же показателя в группе лиц, не подвергшихся воздействию КНИ (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1998).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 3-х летнего периода нами было проведено проспективное когортное исследование и наблюдение 137 женщин с различными формами КНИ. Наблюдаемые женщины были преимущественно (72,3%) молодого репродуктивного возраста, 80,3% из них в будущем планировали беременность.

Острый вариант течения инфекционного процесса был диагностирован в 101 случае: КЭ выявлен в 33,7%, ИКБ – 25,7%, МИ – 40,6% случаев.

Преобладающей клинической формой КЭ была лихорадочная (70,7%) легкой (57,3%) или средней (42,7%) степени тяжести, ИКБ – острая (46,3%) и подострая (55,7%) манифестная безэритемная (77,6%), легкой степени тяжести (65,7%). Хронический вариант течения инфекционного процесса в виде ИКБ был диагностирован у 36 женщин. Доминировали рецидивирующее (88,9%) и серопозитивное (66,7%) течение заболевания, с преимущественным поражением ЦНС (58%). Клинические проявления острого периода заболевания и обострения хронического были представлены сочетанием общетоксического синдрома и рассеянной неврологической симптоматики при выраженных изменениях со стороны вегетативной нервной системы.

Доминирующие формы КЭ и ИКБ, особенности клинического течения инфекционного процесса, степень тяжести заболевания у обследованных женщин в большинстве случаев соответствовали общепопуляционным (Бондаренко А.Л.,

Аббасова С.В., Тихомолова Е.Г. и др., 1997; Леонова Г.Н., 1997; Бурмистрова Т.Г., Краснова Е.И., Толоконская Н.П., 1998; Воробьева Н.Н., 1998; Лепехин А.В., Жарова Н.В., Лукашова Л.В. и др., 1998; Коннова Т.В., 1999; Кондратьев В.Г., Полторацкая Т.Н., Истраткина С.В., 2000; Перванова Г.В., Частиков О.Ю., 2000; Иерусалимский А.П., 2001).

Преимущественное поражение ЦНС при хроническом ИКБ связано с преобладанием на территории РФ возбудителя нейроборрелиоза - *B. garinii* (Коренберг Э.И., 1996; Алексеев А.Н., Дубинина М.А., Волкова Л.И. и др., 2001; Liegner K.V., Agricola M.D., Bayer M.E., Duray P.H., 1994). Наличие признаков поражения вегетативной нервной системы также является типичным для КЭ и ИКБ (Осинцева Т.С., 1987, 1993; Кравчук Л.Н., Булаева Н.В., 1993; Горин О.З., Злобин В.И., 1996; Воробьева Н.Н., 1998; Иерусалимский А.П., 2001).

В отдаленном периоде КНИ у 30-92% больных наблюдаются разнообразные, ранее не отмечавшиеся, патологические симптомы в составе вегетоастенического синдрома и рассеянной неврологической симптоматики, связанные с последствиями воздействия возбудителя и дисциркуляции. Особенностью данных изменений является их выраженная стабильность, отсутствие восстановления функциональных нарушений не только в период клинического выздоровления, но и в фазу поздней реконвалесценции (спустя 6-12-18 месяцев с момента заболевания) (Шаповал А.Н., 1981; Митрохина Л.А., Фомин Г.А., Кузьмина А.Г., Попова Л.О., 1984; Осинцева Т.С., Казакова В.А., Садыков Т.Т., 1989; Steere A.C., 1989; Деконенко Е.П., Уманский К.Г., Вирич И.Е., 1995; Воробьева Н.Н., 1998; Жукова Н.Г., 1998; Кустарникова Т.К., Боченкова Т.В., 1998; Wang T.J., Sangha O., Phillips C.V. et al., 1998; Коннова Т.В., 1999; Лесняк О.М., 1999; Shadick N.A., Phillips C.V., Sangha O. et al., 1999; Vazques M., Sparrov S., Goudreau D. et al., 1999; Смирнов В.Д., 2000; Seltzer E.G., Gerber M.A., Cartter M.L. et al., 2000; Иерусалимский А.П., 2001; Баранова Н.С., Спирич Н.Н., Лесняк О.М., Образцова Р.Г., 2002). Подобная динамика патологического процесса после острого периода КЭ и ИКБ была зарегистрирована нами у 86 (85,1%) женщин, из них у 34 (39,5%) был диагностирован астенический синдром, у 30 (34,9%) – астенический синдром с ликвородинамическими нарушениями и в 22-х случаях (25,6%) – гипертензионно-гидроцефальный синдром.

Изменения показателей белой крови у наблюдаемых больных с КНИ оказались минимальными и были представлены ускорением СОЭ при остром варианте течения инфекционного процесса и ускорением СОЭ в сочетании с умеренным нейтрофилезом при манифестации хронического процесса. Параметры гемограммы при КНИ неспецифичны и могут сильно варьировать, поэтому слабо отражают тяжесть клинического течения болезни и требуют осторожности в прогностической трактовке (Шаповал А.Н., 1981; Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С., 2000; Иерусалимский А.П., 2001). Выявленный по итогам настоящего исследования факт ускорения СОЭ является типичным и отражает динамику развития иммунного ответа на инфекционный процесс, в том числе за счет повышения продукции γ -глобулинов.

В момент манифестации инфекции иммунный статус у обследованных женщин обеих подгрупп наблюдения характеризовался угнетением клеточного звена иммунитета и напряженностью гуморального. У женщин с острым течением КНИ отмечены достоверное ($p < 0,05$) снижение относительного количества субпопуляций СД3, СД16, соотношения СД4/СД8 и увеличение содержания В-

лимфоцитов (СД22). Кроме того, обращало на себя внимание нарастание концентраций Ig M, Ig A, ЦИКов. Для пациенток с хронической формой КНИ значимые отличия от нормативных были выявлены для следующих показателей: изменение соотношения СД4/СД8 в сторону снижения, увеличение относительного содержания СД22, концентрации IgA, ЦИКов.

Избирательное поражение Т-системы иммунитета при КЭ обусловлено репликацией вируса в лимфоидных органах со значительным повреждением их структурно-функциональных зон, что сопровождается изменением рецепторной структуры пораженных Т-лимфоцитов (Кашуба Э.А., Ханипова Л.В., Дроздова Т.Г. и др. 2000). Данные Т.А. Юшковой и соавт. (1996), А.В. Бабкина (1998), Л.В. Лукашовой и соавт. (2000) и др., также указывают на стойкий дисбаланс в системе клеточного иммунитета при ИКБ со значительным снижением хелперно-супрессорного коэффициента. Характеристики гуморального звена иммунитета у обследованных женщин в обеих подгруппах наблюдения отражают адекватную динамику развития иммунного ответа на внедрение инфекционного фактора и являются типичными для КЭ и ИКБ (Воробьева Н.Н., 1998; Иерусалимский А.П., 2001).

Как известно, значительную роль в патогенезе КНИ играют резкие нарушения гемостатического потенциала крови, расстройства микроциркуляции и регионального кровотока, приводящие к развитию циркуляторной гипоксии (Ерман Б.А., 1984; Asbrink E., Hovmark A., 1987; Johnson R.C., 1987; Duray P.H., 1989; Duffy J., 1991; Woolf P.K., Loursung E.M., Edvards K.S. et al., 1991; Конев В.П., 1992; Grollier G., Galateau F. Scanu P. et al., 1992; Reimers C .D., De Koning J., Neubert U. et al., 1993; Chashtin V. et al., 1994; Krause A., von Bierbrauer A., Baerwald C.G.O. et al., 1994; Смирнов В.Д., 2000; Фисенко А.Ю., 2000; Иерусалимский А.П., 2001). В условиях последней активируется свободно-радикальное окисление липидов, дестабилизирующее биологические мембраны и потенцирующее специфическое инфекционное воздействие возбудителя (Биленко М.В., 1982).

Согласно Р. Hornsby и J.F. Crivello (1983), антиоксидантные механизмы клеток подразделяются на три класса: ферменты предупредительного действия, которые восстанавливают активные кислородные радикалы, провоцирующие свободно-радикальный процесс, к ним относятся каталаза и ГП; ферменты-прерыватели цепной реакции, представителем этого класса является СОД, она препятствует формированию наиболее активных кислородных радикалов и хелатирующие агенты, которые связывают железо и другие металлы-катализаторы и разветвители свободно-радикальных реакций.

Состояние АОС у женщин с КНИ до лечения характеризовалось значительными изменениями, связанными с достоверным ($p<0,05$) увеличением активности СОД и концентрации промежуточного продукта ПОЛ – МДА, при неизменных показателях активности ГП и каталазы. Через две недели после лечения концентрация МДА достоверно ($p<0,05$) снижалась, однако, по-прежнему значимо превышала нормальные значения. Степень активности СОД не отличалась от соответствующих показателей у здоровых женщин. Спустя 1 месяц от начала заболевания концентрация МДА возвращалась к нормальной, уровень активности фермента СОД вновь был значимо ($p<0,05$) выше такового у здоровых женщин.

Обнаруженные нами стабильно высокие значения МДА и СОД, при неизменной активности ГП и каталазы на фоне проводимого

этиопатогенетического и симптоматического лечения в момент манифестации инфекции указывают на отсутствие активации предупредительного звена АОС и недостаточное компенсаторное нарастание (нормальный уровень активности СОД через 2 недели после лечения на фоне значимо высокого содержания МДА) активности фермента прерывателя цепной реакции, следствием которых является резкое, неконтролируемое усиление процессов ПОЛ.

Проведенный непараметрический дисперсионный анализ Краскал-Уоллиса не выявил значимых различий между гематологическими, иммунологическими показателями и характеристиками системы ПОЛ-АОЗ в группах женщин с острым течением КНИ, перенесших КЭ, ИКБ, микст-инфекцию.

При оценке гинекологического статуса 40,1% женщин в момент манифестации инфекции отмечали нарушения овариально-менструального цикла. Частота и структура НМЦ не зависели от характера течения инфекционного процесса: острое или хроническое ($\chi^2=1,01$; $p>0,05$ и $\chi^2=1,34$; $p>0,05$, соответственно). Преимущественным вариантом НМЦ была метроррагия - 87,3 на 100 женщин ($\chi^2\geq 6,64$; $p<0,01$), которой предшествовало у подавляющего большинства пациенток удлинение менструального цикла на 12-17 дней. Данные изменения носили преходящий характер, и спустя 2-3 месяца наблюдалась нормализация цикличности менструаций.

НМЦ в виде ациклического маточного кровотечения являются типичными для острого периода любого инфекционного заболевания (Малышева В.П., 1981; Кучерова И.В., 1989). Воздействие стрессорного фактора, в частности инфекционного агента, вызывает кратковременное увеличение активности клеток гипоталамуса и дискоординацию в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, клиническим эквивалентом которой, в условиях инфекционного воздействия, является дисфункциональное маточное кровотечение (Малышева В.П., 1981).

Исследования, проведенные В.Н. Серовым (1995), изучавшим влияние факторов среды на систему регуляции функции яичников, установили, что общетоксические перестройки, связанные с воздействием причинного фактора, приводят к изменению в гипоталамических нейронах, координирующих периферические эндокринные органы и происходит развитие состояния анэструса. Последнее, по мнению автора, можно рассматривать как проявление известного феномена «задержки». Ликвидация стрессовой ситуации ведет к восстановлению цикличности процессов менструальной функции (Серов В.Н., Кожин А.А., 1984), чем, видимо, может быть объяснен выявленный нами преходящий характер НМЦ в остром периоде заболевания и подтверждена его функциональная природа.

Гинекологический статус женщин в отдаленном периоде КНИ характеризовался наличием стабильных изменений, развивающихся в течение ближайших 12 месяцев с момента заболевания.

Частота НМЦ в отдаленном периоде заболевания не зависела ($\chi^2=1,01$; $p>0,05$) от характера течения инфекционного процесса и составляла 60,3%. Бесплодие, преимущественно вторичное ($\chi^2=4,07$; $p<0,05$), было диагностировано у 28 (33,75%) женщин, при этом достоверно чаще регистрировалось у пациенток во второй подгруппе (с хроническим течением КНИ) – 57,9% к 27,9% у женщин, перенесших острый вариант инфекции ($\chi^2=5,74$; $p<0,025$). Структура НМЦ и факторов бесплодия в обеих подгруппах наблюдавшихся женщин не различалась ($\chi^2=1,67$; $p>0,05$ и $\chi^2=6,23$; $p>0,05$, соответственно). Наиболее частым вариантом

НМЦ в отдаленном периоде заболевания являлась олигоменорея - 54,9 на 100 женщин ($\chi^2 \geq 3,841$; $p < 0,05$). Преобладающим фактором бесплодия был эндокринный - 71,4 на 100 женщин ($F=1,996$; $p < 0,01$).

В структуре эндокринного бесплодия достоверно чаще, по сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения (женщины, не подвергавшиеся воздействию КНИ), регистрировались нарушения менструальной функции и/или овуляции – 71,7 на 100 женщин, при 31,3 на 100 женщин, соответственно ($F=15,73$; $p < 0,001$). Оценка показателей гормонального статуса выявила достоверное снижение концентрации прогестерона на 20-22-й дни менструального цикла: $7,33 \pm 1,69$ нг/мл в первой подгруппе и $13,1 \pm 2,5$ нг/мл во второй подгруппе, при $49,69 \pm 11,13$ нг/мл в группе сравнения ($p < 0,05$), что, наряду с результатами клинической оценки менструального цикла по тестам функциональной диагностики, подтверждает хронический ановуляторный синдром. Значимых различий между уровнем гонадотропинов в обеих группах наблюдаемых женщин, а также по сравнению с нормальными показателями, обнаружено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, установлено, что гинекологическая патология, ассоциированная с КНИ, развивается в отдаленном периоде (в течение 1 года с момента инфицирования) и представлена НМЦ в виде гипоменструального синдрома и эндокринным бесплодием, основным фактором которого является хроническая ановуляция. Основанием для подобного утверждения явилось появление указанных симптомов после или на фоне (для хронической инфекции) заболевания у женщин, не имевших в анамнезе нарушений менструальной и репродуктивной функций, а также значимое отличие показателей НМЦ и бесплодия у пациенток с КНИ от общепопуляционных значений. Частота НМЦ в Томске и Томской области по данным областного центра медицинской статистики составляет 2,3%; показатель бесплодия в субпопуляциях Западной Сибири, по данным О.С. Филиппова (1999), равен 17%.

В основе гипоменструального синдрома в большинстве случаев лежат нарушения на гипоталамическом уровне (Зеленина Н.В., Долгов Г.В., Ильин А.Б., 2002). Хронический ановуляторный синдром исключает яичники в качестве пускового фактора развития процесса и указывает на дефекты со стороны гипоталамо-гипофизарной системы. Нормальный уровень гонадотропинов при дисфункции периферического звена свидетельствует о функциональных нарушениях регуляторной оси менструального цикла, которые, в свою очередь, целиком определяются центральными изменениями секреции РГ-ЛГ (Йен С.С.К., Джаффе Р.Б., 1998). Кроме того, для нейроинфекций характерны функциональные нарушения со стороны гипоталамо-гипофизарной системы (Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др., 1995).

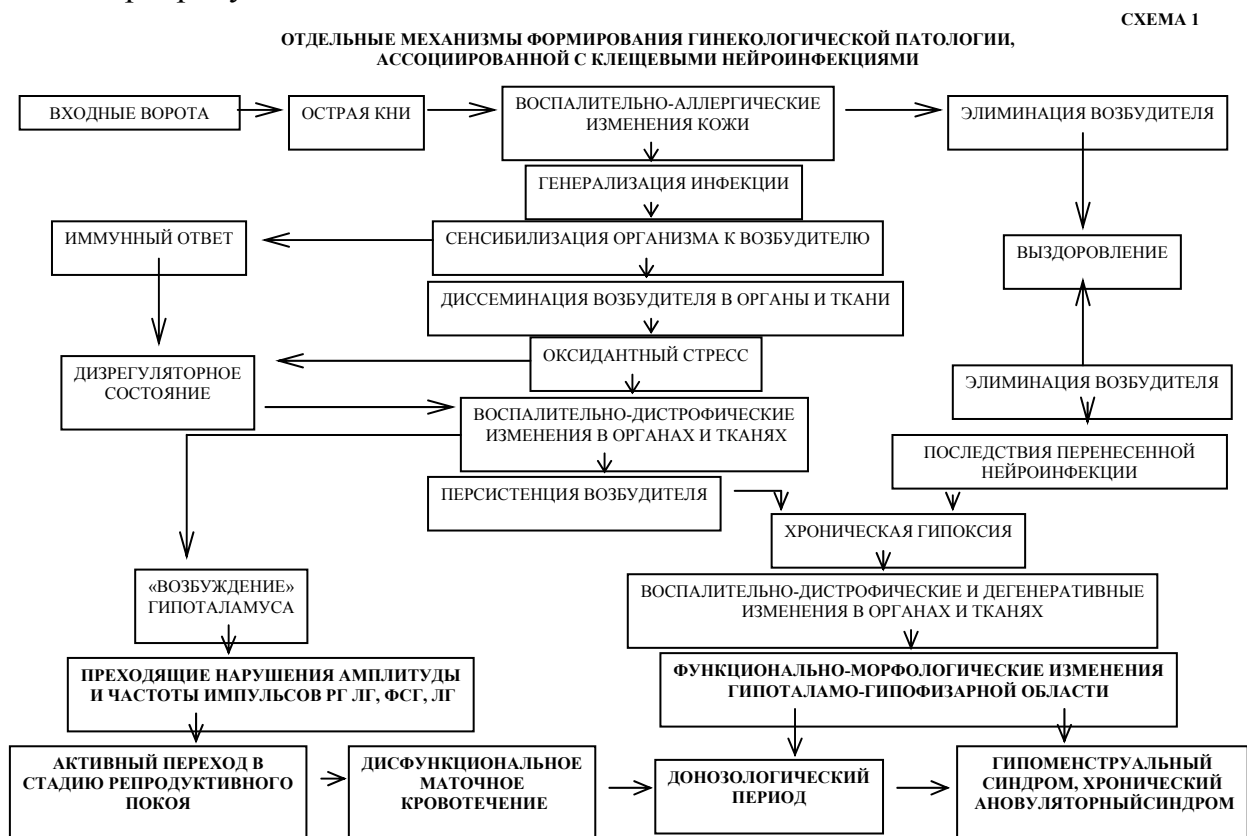
Следовательно, характер и механизмы формирования нарушений менструальной и репродуктивной функции у женщин с КНИ в анамнезе связаны с вовлечением в патологический процесс гипоталамо-гипофизарной области и функциональными нарушениями со стороны центральных механизмов регуляции овариально-менструального цикла.

К одному из ключевых факторов в гонадотропном контроле функции яичников относится импульсный характер секреции ФСГ и ЛГ гипофизом (Yen S.S.C., Tsai C.C., Vanden Berg G., Rebar R., 1972; Santen R.J., Bardin S.W., 1973). Любое нарушение частоты импульсов секреции РГ-ЛГ проявляется изменением частоты

и/или амплитуды пулов гонадотропинов, при этом базальный уровень гормонов может быть не изменен (что оказалось характерным для обследованных нами женщин). В результате нарушения частоты импульсов секреции РГ-ЛГ происходит изменение как концентрации, так и отношения ЛГ/ФСГ в плазме крови в определенные моменты времени, с последующим нарушением синхронности действия гонадотропинов на развитие фолликулов и овуляцию, что клинически проявляется гипоменструальным и/или хроническим ановуляторным синдромами.

Особенности строения и кровоснабжения диэнцефальной области обуславливают ее крайнюю уязвимость для воздействия инфекционных агентов. Высокий инфекционный индекс у пациенток с диэнцефальными расстройствами, частота и выраженность нарушений со стороны вегетативной нервной системы, а также значительная роль в патогенезе КНИ сосудистых нарушений подтверждают возможность поражения гипоталамического отдела головного мозга, даже при отсутствии тропности возбудителя к данному участку ЦНС.

Таким образом, с учетом данных В.Н. Серова (1995), патогенез нарушений менструальной и репродуктивной функций при КНИ на наш взгляд может быть представлен следующим образом (схема 1). В основе представленной схемы использовалась схема патогенеза Лайм-боррелиоза по данным Ю.В. Лобзина и соавт. (2000). На фоне стрессового состояния (в данном случае инфекционного процесса) возникает возбуждение гипоталамуса, связанное с общетоксической перестройкой организма в ответ на внедрение патологического агента. В условиях активации механизмов антистрессовой защиты реализуется более высокий адаптационный уровень функционирования и происходит активный переход в стадию репродуктивного покоя.



Центральные нейротрансмиттерные изменения, являющиеся основным патогенетическим звеном дисфункции гипоталамуса, ведут к расстройству секреции РГ-ЛГ и дискоординации работы гипоталамо-гипофизарной системы, что обуславливает возможность развития дисфункционального маточного кровотечения.

Существующие принципы организации нейрогуморального контроля регуляции менструальной функции обеспечивают высокую надежность сохранения генеративной способности при однократных воздействиях стимулов высокой интенсивности. После прекращения воздействия стрессорного фактора работа регуляторного контура нормализуется, и нарушенная менструальная функция восстанавливается, чем, на наш взгляд, и объясняется преходящий характер НМЦ в момент манифестации КНИ.

На этапе последствий перенесенной КНИ, а также при хроническом течении инфекции существуют и возникают новые механизмы, способствующие формированию патологических симптомов и порочных форм компенсации, которые связаны с последствиями циркуляторных нарушений, образованием микрорубцов и воспалительных процессов, возникновением спаек в оболочках, нарушающих крово- и ликворообращение. Клинические проявления в отдаленном периоде КНИ (цереброгенная астения, ликвородинамические нарушения, гипертензионно-гидроцефальный синдром), а также патоморфологические изменения, имеющие отчетливый дегенеративный характер, указывают, на наш взгляд, на недостаточное обеспечение различных отделов ЦНС кислородом и определяют формирование хронической гипоксии, как основного фактора в патогенезе отдаленных изменений.

Под влиянием хронических стимулов малой интенсивности принципы организации нейрогуморального контроля регуляции менструальной функции не позволяют в достаточной степени сбалансировать работу звеньев нейроэндокринной системы для обеспечения нормальной генеративной способности (Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я., 1995). Развиваются полиморфофункциональные изменения в работе центральных координирующих механизмов, гиперактивация которых приводит к их дальнейшему истощению, разбалансировке тормозных и активизирующих звеньев регуляторного контура (Кожин А.А., 1978, 1982, 1986; Semm 1965; Reiter 1983). Особенностью этого процесса является наличие донозологического периода мнимого благополучия, когда развивается 1 фаза реакции, характеризующаяся временным напряжением эндокринных функций, что заставляет всю систему функционировать на ином, более высоком уровне регуляции с относительно сохраненными, по данным клиники, соотношениями гормонов. Этим объясняется, на наш взгляд, постепенный характер развития НМЦ у обследованных нами женщин; только в единичных случаях менструальный цикл принимал характер олигоменореи с момента заболевания. Длительность периода временной компенсации за счет напряжения адаптационных механизмов зависит от общей резистентности и имеет индивидуальный характер.

Это состояние сменяется другим, отличающимся функционально-морфологическими изменениями в виде значительного торможения гипоталамо-гипофизарной активности и снижения функции нейросекреторных клеток с определенной симптоматикой в виде гипоменструального синдрома и

эндокринного бесплодия, в структуре которого доминируют нарушения менструальной функции и/или овуляции.

Проведенный нами анализ особенностей течения инфекционного процесса у женщин с изучаемыми исходами установил, что НМЦ в остром и отдаленном периодах заболевания, а также бесплодие, развивались достоверно чаще у пациенток, имевших факт присасывания клеща в анамнезе ($\chi^2 \geq 3,841$; $p < 0,05$), у пациенток, перенесших острую форму КНИ и наблюдавшихся в дальнейшем с диагнозом последствия перенесенной КНИ ($\chi^2 \geq 3,841$; $p < 0,05$), у женщин с хроническим течением КНИ с преимущественным поражением ЦНС ($\chi^2 \geq 7,82$; $p < 0,05$) и серопозитивным течением заболевания ($\chi^2 \geq 3,841$; $p < 0,05$). Кроме того, бесплодие достоверно чаще диагностировалось у женщин, перенесших среднетяжелое течение острого ИКБ ($\chi^2 = 5,7$; $p < 0,02$) и у пациенток, страдавших хронической формой данной инфекции ($\chi^2 = 5,74$; $p < 0,025$). Показатели частоты НМЦ в остром, отдаленном периодах и бесплодия прямо коррелировали между собой ($\chi^2 \geq 3,841$; $p < 0,05$).

Практически полное отсутствие зависимости между особенностями течения инфекции и частотой изучаемых исходов указывает на неспецифичность и универсальность этих изменений, несмотря на значительные различия в природе возбудителей и особенностей патогенеза КЭ и ИКБ. Механизм поражения диэнцефальной области определяется не видом и характером патогенного действия инфекционного агента, а структурно-функциональными особенностями (уязвимостью) данного отдела ЦНС (Зурнаджи Ю.Н., 1991; Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др., 1995; Панов А.Г., Портнов А.А., Лобзин В.С., Поляков В.П., 1996; С.С.К. Йен, Р.Б. Джаффе, 1998; Сутурина Л.В., Колесникова Л.И., 2001).

Установлено, что частота изучаемых исходов зависит от наличия в отдаленном периоде проявлений, характеризующихся как последствия перенесенной КНИ в виде того или иного синдрома. Данная зависимость, на наш взгляд, вполне закономерна и объясняется изначально более глубоким поражением ЦНС, что вызывает больший процент НМЦ в остром периоде и выраженные остаточные явления в периоде поздней реконвалесценции, которые лежат в основе и определяют развитие нарушений гинекологического статуса в отдаленные сроки. Вероятно, такие же механизмы (изначального или с течением времени более глубокого вовлечения в патологический процесс ЦНС, в том числе и центральных звеньев регуляции овариально-менструального цикла) лежат в основе обнаруженной зависимости между частотой изучаемых исходов и преимущественным поражением ЦНС в группе пациенток с хроническим течением КНИ; большей частотой развития бесплодия среди женщин с хронической нейроинфекцией и со среднетяжелым течением острого периода ИКБ; а также определяют прямую корреляционную связь между изучаемыми исходами непосредственно.

Зависимость между частотой серопозитивного течения инфекции у женщин второй подгруппы наблюдения и частотой изучаемых исходов заболевания, по-видимому, отражает более значительную реакцию иммунной системы на более выраженное размножение возбудителя, которое в условиях характерного для КНИ Т-клеточного дефицита (не смотря на адекватный иммунный ответ) влечет за собой дополнительное изменение репродуктивной системы.

Преимущественное выявление гинекологической патологии, ассоциированной с КНИ среди женщин, имевших укусы клещей в анамнезе, является, по всей вероятности, отражением типичного процесса проэпидимичивания населения. В данной ситуации взаимодействие между микро- и макроорганизмом происходит в рамках недиагностируемых субклинических и стертых форм нейроинфекционного процесса. Несмотря на отсутствие или минимальные клинические проявления, в головном и спинном мозге при стертых и субклинических формах имеются в той или иной степени выраженные патологические изменения, перекрываемые компенсаторными механизмами. Однако, несмотря на колоссальные возможности компенсации достаточно морфологически выраженных воспалительных и дегенеративных изменений мозга при их мозаичном распространении без массивных очагов, всегда существует угроза перехода латентной фазы процесса в манифестную (Команденко Н.И., Ильенко В.И., Платонов В.Г., Панов А.Г., 1972; Панов А.Г., Ильенко В.И., Команденко Н.И., 1977; Шаповал А.Н., 1977; Фролова Т.В., Фролова М.П., Погодина В.В. и др., 1987).

Повторное воздействие патологического фактора (не обязательно КНИ, принимая во внимание универсальность поражения дизэнцефальной области и полиэтиологичность НМЦ и бесплодия) может вызвать больший объем нарушений при недостаточности механизмов компенсации, что, соответственно, не может не найти своего отражения в клинике. Следовательно, независимо от клинического исхода, женщины, перенесшие КНИ, при прочих равных условиях должны рассматриваться как группа риска по возникновению нарушений менструальной и репродуктивной функций.

Современные представления о сущности патологических процессов в организме основываются наряду с другими механизмами на признании ведущей роли повреждения клеточных мембран. Одним из механизмов повреждения мембран является ПОЛ, имеющее общебиологический и универсальный характер (Владимиров Ю.Н., Арчаков А.И., 1972; Владимиров Ю.Н., Оленев В.И., Сулова Т.Б., 1973; Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г., 1990). Оксидативный стресс относится к одному из ведущих патогенетических факторов развития многих инфекционных заболеваний (Ахмедов Д.Р., 1994).

Оценка показателей системы ПОЛ-АОЗ у обследованных нами женщин выявила длительные и стабильные нарушения со стороны системы АОЗ, связанные с отсутствием активации предупредительного звена и недостаточной компенсацией со стороны фермента-прерывателя цепной реакции. Установлено, что степень выраженности этих нарушений прямо коррелирует с частотой изучаемых исходов, и нарастает в направлении «НМЦ в остром периоде → НМЦ в отдаленном периоде → бесплодие» (табл. 1). При этом, обращала на себя внимание однотипность нарушений со стороны ферментативного звена АОС как у женщин с изучаемыми исходами (нарушения менструальной и репродуктивной функций), так и без таковых. Подобную инертность АОС можно рассматривать, на наш взгляд, как следствие непосредственного или опосредованного действия возбудителя. Известно, что существенную роль в активации ПОЛ при гипоксии (значение которой в патогенезе КНИ крайне велико за счет выраженных нарушений микроциркуляции) играет подавление всех компонентов АОС: снижение активности ферментативных и содержания неферментативных антиоксидантов, что

может служить возможным объяснением подобной «динамики» - отсутствие изменений активности каталазы и ГП.

Различные исходы в данной ситуации, вероятно, определялись особенностями течения инфекционного процесса и показателями индивидуальной реактивности у каждой конкретной пациентки. Более значительное воздействие инфекционного фактора, дополняемое пропорциональным ему оксидативным стрессом, не способно компенсироваться в условиях дефекта предупредительного звена АОС. В группах пациенток с изучаемыми исходами (нарушенными менструальной и репродуктивной функциями) показатели МДА изначально и с течением времени были в 2-3 раза выше, следовательно, вероятность компенсации возможных нарушений в условиях дефекта работы АОС, соответственно, ниже.

Таким образом, существует патогенетически обоснованная и клинически подтвержденная зависимость между частотой и глубиной изменений со стороны центральных звеньев регуляции овариально-менструального цикла и наличием и выраженностью нарушений со стороны системы ПОЛ-АОЗ.

Сравнительная оценка показателей, характеризующих иммунный статус у женщин с нарушением менструальной и репродуктивной функций, выявила значимое снижение хелперно-супрессорного коэффициента у пациенток данной группы наблюдения по сравнению с обследованными без изучаемых исходов, а также с показателями здоровых женщин. Следовательно, выраженность иммунодисрегуляторного состояния при КНИ, представленная нарушениями со стороны клеточного звена иммунитета, прямо коррелирует с частотой изучаемых исходов. На наш взгляд, одной из возможных причин данной зависимости является тот факт, что представители клеточного звена иммунитета отличаются высокой чувствительностью к увеличению уровня активных форм кислорода, поэтому в

Таблица 1

Зависимость между динамикой отдельных показателей системы перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита: малонового диальдегида (МДА) (мкмоль/мл), каталазы (мкат/л), глутатионпероксидазы (ГП) (ммоль/мг белка мин), супероксиддисмутазы (СОД) (ммоль/мг белка мин) у женщин с клещевыми нейроинфекциями в момент манифестации заболевания и наличием изменений менструального цикла в остром и отдаленном периоде наблюдения и репродуктивной функции в отдаленном периоде наблюдения, $X \pm m$

Показатели	Здоровые женщины N=40	Острый период		Отдаленный период			
		Характер менструального цикла				Характер репродуктивной функции	
		Нарушенный N=22	Неизмененный N=14	Нарушенный N=19	Неизмененный N=17	Нарушенная N=8	Неизмененная N=22
МДА, (до лечения)	3,6±0,2	11,81±0,73* * •	6,91±1,13	11,71±0,88**	7,89±1,02	10,66±1,51**	9,40±0,98
МДА, (2 неделя)		7,74±0,83* *	4,74±0,63	8,56±0,86**	4,35±0,45	10,34±1,48**•	5,08±0,56
МДА, (4 неделя)		4,31±0,38	3,76±0,45	5,05±0,4**	3,39±0,35	5,66±0,49**	3,81±0,33
Каталаза, (до лечения)	26,4±1,5	30,13±3,24*	21,17±3,2	29,49±3,69	23,46±2,99	26,83±6,71	26,55±2,81
Каталаза, (4 неделя)		25,96±1,92	22,71±1,55	27,88±1,76*•	21,14±1,68	27,73±3,57	23,88±1,62
ГП, (до лечения)	0,96±0,1	1,21±0,11	0,96±0,11	1,13±0,13	1,09±0,1	1,25±0,27	1,01±0,08
ГП, (4 неделя)		1,16±0,09	0,93±0,88	1,13±0,08	1,02±0,1	1,28±0,13	0,99±0,07
СОД, (до лечения)	1,0±0,1	1,76±0,16* *	1,23±0,16	1,77±0,16**	1,31±0,18	1,83±0,28**•	1,49±0,17
СОД, (2 неделя)		3,50±1,56*	1,30±0,2	3,54±1,81•	1,65±0,25	1,50±0,33	3,32±1,57
СОД, (4 неделя)		1,85±0,18* *	1,21±0,18	1,67±0,22**	1,52±0,18	1,54±0,31•	1,63±0,2

* – между соответствующими показателями у женщин с нарушенной и неизменной репродуктивной функцией в отдаленном периоде;

* – показателей у женщин с нарушенной репродуктивной функцией по сравнению с показателями здоровых женщин;

• – показателей у женщин с неизменной репродуктивной функцией по сравнению с показателями здоровых женщин

механизмах развития иммунодефицита важная роль отводится оксидативному стрессу (Горбунов Н.В., Аннаненесов Х.Ю., 1985).

Дизрегуляция клеточного звена иммунитета, провоцируемая усилением процессов ПОЛ, обуславливает недостаточный иммунный ответ на воздействие инфекционного агента, в результате не происходит адекватной инактивации возбудителя и повышается риск развития гинекологической патологии, ассоциированной с КНИ.

Таким образом, значительную роль в патогенезе гинекологической патологии, ассоциированной с КНИ, играют свободно-радикальные механизмы повреждения клеток, которые преобладают в остром периоде и дополнительно провоцируют иммунодизрегуляторное состояние клеточного звена иммунитета. В результате возникает временное нарушение циклической продукции РГ-ЛГ, гонадотропинов с развитием дисфункционального маточного кровотечения и запускаются дальнейшие механизмы повреждения центральных регуляторных звеньев овариально-менструального цикла. Последние реализуются в отдаленном периоде, что клинически проявляется гипоменструальным синдромом и эндокринным бесплодием, в структуре которого доминирует хроническая ановуляция (схема 1).

Принимая во внимание значительные изменения в АОС у женщин в момент манифестации инфекции и зависимость частоты изучаемых исходов от выраженности нарушений в системе ПОЛ-АОЗ, обоснованным, на наш взгляд, является применение для предупреждения и/или ограничения указанных нарушений мембраностабилизирующих средств, обладающих антиоксидантной активностью.

В данном исследовании с целью коррекции нарушений со стороны системы ПОЛ-АОЗ и профилактики НМЦ и эндокринного бесплодия у женщин с КНИ использовался антиоксидантный комплекс (20 мг дигидрокверцетина и 50 мг аскорбиновой кислоты 3 раза в сутки в течение 14 дней) в сочетании с назначением фолиевой кислоты (300 мкг в сутки) в первую фазу и α -токоферола ацетата (300 мг в сутки) во вторую фазу менструального цикла, которые дополняли традиционную этиопатогенетическую и симптоматическую терапию у 21 женщины с КНИ.

Сопоставление структуры и частоты изучаемых исходов установило, что среди пациенток, дополнительно получавших антиоксидантную и циклическую витаминотерапию, НМЦ в остром и отдаленном периодах наблюдения развивались у 38,1% и 28,6%, соответственно, что значительно реже, по сравнению с пациентками, лечение которых ограничивалось традиционными средствами – 69,6% и 78,3%, соответственно ¹⁸ $\chi^2 \geq 3,841$; $p < 0,05$). Структура НМЦ как в остром, так и в отдаленном периодах наблюдения достоверно не различалась ($\chi^2 = 3,89$; $p > 0,05$ и $\chi^2 = 4,2$; $p > 0,05$, соответственно), что связано с универсальностью механизмов повреждения диэнцефальной области.

Проведенное нами комплексное обследование женщин, которые планировали беременность, выявило, что среди женщин, получавших стандартную терапию, хронический ановуляторный синдром и/или недостаточность лютеиновой фазы диагностировались достоверно ($\chi^2 = 5,25$; $p < 0,05$) чаще: у 7-ми пациенток (77,8%) по сравнению с пациентками, в лечении которых дополнительно использовались антиоксидантный комплекс и циклическая витаминотерапия - у 2-х женщин (25%). Оценка показателей гормонального статуса в группе женщин, пролеченных по обычной схеме, также выявила значимое снижение уровня прогестерона,

соответствующее ановуляторным цифрам – $11,87 \pm 2,78$ нг/мл, при $23,14 \pm 4,28$ нг/мл среди пациенток, получавших дополнительно композит.

Динамическая оценка показателей системы ПОЛ-АОЗ в группе больных, лечение которых осуществлялось по стандартной схеме, соответствовала таковой у всех женщин с КНИ (значительное нарастание концентрации МДА и активности СОД при неизменной активности каталазы и ГП).

Изменение основных показателей системы ПОЛ-АОЗ в группе пациенток, получавших дополнительно антиоксидантную и циклическую витаминотерапию, до лечения также соответствовало типичным характеристикам данных параметров у женщин с КНИ. Однако, уже спустя две недели после начала лечения на фоне дополнительного использования антиоксидантного комплекса в сочетании с фолиевой кислотой и α -токоферолом отмечалось достоверное снижение показателей МДА при выраженном нарастании активности каталазы и ГП, умеренных значениях активности СОД. Сложившуюся ситуацию можно трактовать, как адекватную работу системы АОЗ (первично-выраженная активация предупредительного звена, умеренная - фермента-прерывателя цепной реакции), что подтверждается достоверно низкими показателями МДА и значимым снижением частоты изучаемых исходов у этих женщин.

Таким образом, использование гемореологического средства, разрешенного к применению в качестве биологической активной добавки к пище «Антоксид» в сочетании с циклическим назначением фолиевой кислоты и α -токоферола ацетата в остром периоде заболевания в комплексе с традиционной терапией, способствует снижению частоты гинекологической патологии, ассоциированной с КНИ.

Достигнутый положительный профилактический эффект имеет стабильный характер и сохраняется в течение 1,5 лет с момента заболевания.

Для оценки взаимосвязи между наличием КНИ и формированием гинекологической патологии, ассоциированной с КНИ, нами были определены значения атрибутивного и относительного рисков. Дополнительная вероятность развития НМЦ и бесплодия в отдаленном периоде наблюдения (атрибутивный риск), связанная с воздействием КНИ для женщин репродуктивного возраста Томска и Томской области составляет 57% и 16,75%, соответственно. Риск формирования НМЦ и бесплодия (относительный риск) в группе женщин с КНИ оказался в 25,6 и 1,99 раз, соответственно, выше, чем в группе без воздействия данного фактора. При оценке показателей, характеризующих взаимосвязь между КНИ и частотой эндокринного фактора бесплодия, установлено, что атрибутивный риск составляет 18,8%; относительный риск – 1,35. Риск развития нарушений менструальной функции и/или овуляции при воздействии КНИ составил 56,25% и 2,8 соответственно, что подтверждает значительное влияние КНИ на регуляцию процессов овуляции.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами установлено, что КНИ независимо от нозологической формы инфекционного процесса (КЭ, ИКБ, микст-инфекция) относятся к причинному фактору риска формирования гинекологической патологии, развивающейся в течение года с момента заболевания и представленной НМЦ по типу олигоменореи и эндокринным бесплодием, в структуре которого доминирует хронический ановуляторный синдром.

ВЫВОДЫ

1. Клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз относятся к причинным факторам риска развития гинекологической патологии, структура которой не зависит от нозологической формы инфекционного процесса. Частота гинекологической патологии, ассоциированной с клещевыми нейроинфекциями, прямо коррелирует с хронизацией и степенью тяжести инфекционного процесса, особенностями его клинических проявлений (преимущественным поражением центральной нервной системы) и серопозитивным течением иксодового клещевого боррелиоза.
2. Основные проявления воздействия клещевых нейроинфекций развиваются в отдаленном периоде наблюдения (спустя 1 год с момента манифестации заболевания) и связаны с вовлечением в патологический процесс диэнцефальной области, что клинически у женщин репродуктивного возраста проявляется гипоменструальным синдромом (54,9 на 100 женщин) и эндокринным бесплодием (71,4 на 100 женщин), в структуре которого доминируют нарушения менструальной функции и/или овуляции.
3. Значительная роль в патогенезе клещевых нейроинфекций отводится усилению процессов перекисного окисления липидов, которое носит длительный и стабильный характер вследствие недостаточной активации предупредительного звена антиоксидантной системы.
4. Выраженная дисрегуляция клеточного звена иммунитета у больных с клещевыми нейроинфекциями связана с непосредственным воздействием возбудителя на эффекторные клетки иммунной системы, а также является результатом высокой чувствительности последних к свободно-радикальному повреждению.
5. Частота гинекологической патологии, ассоциированной с клещевыми нейроинфекциями, степень иммунных, гормональных нарушений и изменений со стороны антиоксидантной системы прямо коррелируют между собой.
6. Применение антиоксидантного комплекса в сочетании с циклической витаминотерапией способствует снижению частоты нарушений менструального цикла в момент манифестации инфекции и уменьшает риск развития гинекологической патологии, ассоциированной с клещевыми нейроинфекциями в отдаленные сроки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Принимая во внимание высокую частоту и социальную значимость гинекологической патологии, ассоциированной с клещевыми нейроинфекциями, женщины, имеющие клещевой энцефалит и/или иксодовый клещевой боррелиоз в анамнезе, не зависимо от клинических исходов заболевания, должны относиться к группе высокого риска по возникновению гипоменструального синдрома, эндокринного бесплодия и находиться на диспансерном наблюдении у врача акушера-гинеколога.
2. Дополнительное назначение антиоксидантного комплекса (60 мг дигидрохверцетина и 150 мг аскорбиновой кислоты в сутки в течение 14 дней) в сочетании с циклической витаминотерапией (фолиевая кислота, 300 мкг в сутки в первую фазу и α -токоферола ацетат, 300 мг в сутки во вторую фазу менструального цикла) является патогенетически обоснованным и способствует

профилактике развития гинекологической патологии, ассоциированной с клещевыми нейроинфекциями, что обосновывает необходимость включения данного композита в лечебную программу клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза (приоритет 2002122969 от 26 августа 2002 г., положительное решение от 17 июня 2003 г.).

3. В виду необходимости отсрочить наступление беременности в течение 1,5-2 лет с момента заболевания, оптимальным методом контрацепции для женщин с клещевыми нейроинфекциями в анамнезе являются низкодозированные монофазные комбинированные оральные гормональные контрацептивы, использование которых позволяет осуществлять регуляцию овариально-менструального цикла.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мороз Н.Н. Гинекологическая патология у женщин после перенесенного клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза. Сборник статей по результатам 60-й юбилейной студенческой научной конференции им. Н.И. Пирогова (23-25 апреля 2001 г.). Томск, 2001. - С.14-16.
2. Мороз Н.Н., Тихоновская О.А., Жукова Н.Г. Риск развития гинекологической патологии у женщин после клещевых нейроинфекций. Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные аспекты природноочаговых болезней». Омск. – 2001. – С.47-48.
3. Мороз Н.Н., Тихоновская О.А. Состояние менструального цикла у женщин, перенесших клещевые нейроинфекции. Материалы III Российского Форума "Мать и дитя". Тезисы докладов. Москва, 2001. - С.413-414.
4. Мороз Н.Н. Гинекологическая патология, ассоциированная с клещевой нейроинфекцией. Тезисы работ участников Открытого Российского Конкурса на лучшую научную работу студентов 2001 года по разделу "Медицинские науки". Москва, 2002. - С.122-123.
5. Мороз Н.Н., Тихоновская О.А. К вопросу о гинекологической патологии, ассоциированной с клещевой нейроинфекцией. Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера: Вторая научная конференция. Тезисы докладов. Новосибирск: ЦЭРИС, 2002 - С.155-156.
6. Мороз Н.Н., Тихоновская О.А., Кошечев Е.С., Жукова Н.Г. Некоторые патогенетические аспекты гинекологической патологии, ассоциированной с клещевой нейроинфекцией. Материалы IV Российского Форума "Мать и дитя". Тезисы докладов. Москва, 2002. - С.263-264.
7. Мороз Н.Н., Тихоновская О.А. Гинекологическая патология при клещевых нейроинфекциях. Материалы российской научно-практической конференции: «Актуальные вопросы урогинекологии» (Томск, февраль 2003). - Томск: СГМУ, 2003. – С.53-55.
8. Мороз Н.Н., Тихоновская О.А., Котовщикова Л.М., Кривошекова Г.В. Оценка риска формирования бесплодия у женщин с хроническим течением иксодового клещевого боррелиоза. // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. Красноярск, 2003. – вып. 10. – С.433-438.
9. Мороз Н.Н., Тихоновская О.А., Котовщикова Л.М., Кривошекова Г.В. Оценка риска формирования бесплодия у женщин с клещевыми нейроинфекциями. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. - №6. – С.43-46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОЗ	-	антиоксидантная защита
АОС	-	антиоксидантная система
ГП	-	глутатионпероксидаза
ИКБ	-	иксодовый клещевой боррелиоз
КНИ	-	клещевые нейроинфекции
КЭ	-	клещевой энцефалит
МДА	-	малоновый диальдегид
НМЦ	-	нарушения менструального цикла
ПОЛ	-	перекисное окисление липидов
СОД	-	супероксиддисмутаза