

C.14-17.

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 615.256.55.03:618.39)-053.6

И. К. БОГАТОВА, Н. Ю. СОТНИКОВА, Ю. С. АНЦИФЕРОВА, С. С. ГОРБУЛЯ

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГА МИФЕПРИСТОНА (ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИГЕСТАГЕНА) ДЛЯ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПОДРОСТКОВ

Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова (дир. — проф. Л. В. Посисеева)
Минздрава РФ

Цель работы: оценить возможность применения аналога мифепристона для прерывания беременности у подростков на основании изучения его влияния на функциональную активность лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови.

Учреждение: Центр планирования семьи Ивановского НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова Минздрава РФ.

Материал исследования: 6 здоровых небеременных подростков и 15 подростков в возрасте 15—18 лет с нежеланной беременностью сроком 4—5 нед и на 3-й и 10-е сутки после ее прерывания медикаментозным методом. Полный аборт произошел у всех 15 пациенток.

Методы исследования: изучали экспрессию молекул CD25, CD11b, CD95 и HLA-DR на поверхности лимфоцитов, определяли выработку фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов (MIF), уровни IgA, IgG и IgM, состояние А-звена иммунной системы.

Результаты исследования: в подростковом возрасте иммунная система не в состоянии сформировать адекватный ответ на стимуляцию антигенами плода. После медикаментозного прерывания беременности отмечалась нормализация содержания CD11b*, продукции MIF, уровня IgA, IgM, спонтанной бактерицидной активности нейтрофилов и резерва их функциональной активности.

Заключение: медикаментозное прерывание беременности практически не оказывает отрицательного влияния на показатели функциональной активности иммунокомпетентных клеток периферической крови у подростков.

Purpose: To study the effects of mifepristone analog on the functional activity of peripheral blood lymphocytes and neutrophils and the possibility of using it for induced abortion in adolescent girls.

Setting: Family Planning Center, V. N. Gorodkov Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo.

Subjects: Six healthy nonpregnant adolescent girls and 15 girls aged 15—18 with undesired pregnancy at 4—5 weeks and on days 3 and 10 after medicamentous abortion. Complete abortion was attained in all 15 patients.

Methods: Expression of CD25, CD11b, CD95, and HLA-DR on lymphocyte surface was studied and the production of leukocyte migration inhibition factors (MIF), levels of IgA, IgG, and IgM, and status of A component of immunity were evaluated.

Results: The immune system of adolescents cannot adequately respond to stimulation with embryonal antigens. The content of CD11b⁺, production of MIF, levels of IgA, IgM, spontaneous bactericidal activity and functional reserve of neutrophils normalized after drug-induced abortion.

Conclusion: Drug-induced abortion exerts virtually no negative effects on the functional activity of peripheral blood immunocompetent cells in adolescents.

Аборт в Российской Федерации продолжает оставаться распространенным методом регулирования рождаемости [3]. Число аборт у женщин до 19 лет увеличилось за последние 5 лет более чем в 2 раза [1]. Искусственное прерывание беременности оказывает неблагоприятное воздействие на состояние здоровья женщины и ее репродуктивную систему, является одной из основных причин гинекологической заболеваемости и последующих нарушений генеративной функции [3]. Проблема наиболее безопасного аборта у подростков приобретает особую актуальность [1]. Альтернативой искусственному хирургическому аборту является медикаментозный метод прерывания беременности [9]. Одним из лекарственных препаратов, применяемых для этой цели, является мифепристон ("Rossel Uclaf") — синтетический стероидный препарат, обладающий антипрогестагенным действием, обратимо конкурирующий с прогестероном на уровне рецепторов [9]. Он применяется в качестве средства для абортов во Франции с 1988 г., в Шве-

ции, Великобритании, Японии и Китае с начала 90-х годов, в США с 1997 г. [9, 12, 13].

Целью работы было оценить эффективность и безопасность применения аналога мифепристона для прерывания беременности у подростков на основании определения влияния препарата на функциональную активность лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови.

Материал и методы исследования

Исследование проводили на базе Центра планирования семьи и лаборатории клинической иммунологии Ивановского НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова Минздрава РФ.

Препарат назначали перорально однократно в дозе 600 мг в присутствии врача [9, 11]. Включение пациентки в исследуемую группу осуществляли по следующим показаниям: наличию маточной беременности сроком 4—5 нед гестации, данным УЗ-исследования гениталий, уровню β -ХГ в крови. Противопоказаниями для включения в исследование были воспалительные процессы влагали-

ша, заболевания надпочечников, нарушение свертывающей системы крови, анемия.

Иммунологическое обследование проведено у 15 подростков в возрасте 15—18 лет с нежеланной беременностью сроком 4—5 нед, а также на 3-й и 10-е сутки после ее прерывания медикаментозным методом. Контролем служили показатели иммунологического обследования 6 практически здоровых, не имевших беременностей подростков.

Материалом для исследований являлась гепаринизированная венозная кровь. Выделение обогащенных популяций лимфоцитов и нейтрофилов проводили стандартным методом скоростного центрифугирования в двойном градиенте плотности фиколи-верографина ($d = 1,078$ и $d = 1,114$). Изучали экспрессию молекул CD25, CD11b, CD95 и HLA-DR на поверхности лимфоцитов с использованием моноклональных антител ("МедБиоСпектр", Москва) методом проточной цитофлюориметрии с помощью прибора FACScan ("Becton Dickinson", США) [13]. Кроме того, оценивали выработку лимфоцитами фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов (MIF), с определением миграционного индекса [4]. Определяли уровень в сыворотке IgG, IgA и IgM [6]. Для оценки функционального состояния А-звена иммунной системы определяли количество НСТ-позитивных нейтрофилов в спонтанном (НСТс) и индуцированном зимозаном (НСТз) НСТ-тесте [2], индекс нейтрофильной активации (ИНА), рассчитываемый как соотношение разности НСТз и НСТс к количеству НСТ-позитивных клеток в спонтанном НСТ-тесте, а также оценива-

ли фагоцитарную активность нейтрофилов с определением фагоцитарного индекса и числа [6].

Статистическую обработку материала проводили с определением средней арифметической и ее ошибки. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования

Полный аборт произошел у всех 15 подростков. К моменту первого контрольного УЗИ (через 8—10 дней) плодное яйцо в полости матки не определялось, уровень β -ХГ в крови снижался более чем в 10 раз.

Сравнительный анализ иммунологических параметров в группе подростков с беременностью и в контрольной группе показал, что наступление беременности сопровождается достоверным повышением уровня экспрессии лимфоцитами СО25-молекул (табл. 1). Кроме того, происходит незначительное снижение количества CD11b⁺- и СО95⁺-лимфоцитов. Одновременно наблюдается достоверное угнетение выработки MIF на фоне снижения уровня IgA ($p < 0,05$). Достоверных изменений уровня сывороточных IgG и IgM в группе подростков с беременностью не происходит, однако следует отметить тенденцию к снижению по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе.

На 3-й сутки после медикаментозного прерывания беременности не отмечено достоверных изменений иммунологических параметров по сравне-

Таблица 1

Показатели функциональной активности лимфоцитов периферической крови подростков с беременностью в ранние сроки и после ее медикаментозного прерывания ($M \pm t$)

Показатель	Контрольная группа (n=6)	Беременность 4—5 нед (n= 15)	После аборта	
			3— 4-е сутки (n=15)	10-е сутки (n= 15)
CD25, %	3,74±0,82	6,37 ± 0,62*	5,49 ± 0,72	6,34 ± 0,56*
CD95, %	32,16 ± 6,09	27,24 ± 3,20	25,52 ± 3,32	22,44 ± 3,95
CD11b, %	15,18 ± 1,82	12,87 ± 1,19	15,15 ± 1,33	18,01 ± 2,74
HLA-DR, %	10,13 ± 0,82	11,66 ± 1,03	10,66 ± 1,10	11,25 ± 0,97
МИ, %	55,50 ± 7,95	80,79 ± 8,12*	65,36 ± 8,52	69,33 ± 5,76
IgG, г/л	13,59 ± 1,45	10,97 ± 1,42	1-0,72±1,13	10,32 ± 0,96
IgA, Г/л	1,63 ± 0,10	1,31 ± 0,11*	1,40 ± 0,10	1,44 ± 0,09
IgM, г/л	1,33 ± 0,08	1,20 ± 0,09	1,36 ± 0,08	1,31 ± 0,04

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочка — различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови подростков с беременностью в ранние сроки и после ее медикаментозного прерывания ($M \pm t$)

Показатель	Контрольная группа (n = 6)	Беременность 4—5 нед (n= 15)	После аборта	
			3— 4-е сутки (n = 15)	10-е сутки (n = 15)
НСТс, %	24,67 ± 3,66	31,20 ± 3,20	1,38 ± 2,48	22,56 ± 2,01
НСТз, %	46,43 ± 4,83	45,57 ± 2,66	38,14 ± 3,39	37,09 ± 3,73
ИНА	1,02 ± 0,19	0,51 ± 0,17*	1,03 ± 0,16	1,04 ± 0,54
Фагоцитарный индекс, %	94,71 ± 1,52	92,64 ± 1,36	94,67 ± 0,94	94,45 ± 1,86
Фагоцитарное число	7,32 ± 0,79	6,30 ± 0,26	6,84 ± 0,48	6,42 ± 0,54

нию с таковыми в контрольной группе. Количество CD25⁺-лимфоцитов, хотя и остается незначительно повышенным по сравнению с контролем, но снижается относительно уровня беременных подростков. Сохранялась тенденция к снижению уровня CD95⁺-лимфоцитов и IgG по сравнению с показателями у небеременных подростков.

На 10-е сутки после аборта количество CD25⁺-лимфоцитов достоверно повышается, а CD95⁺ — незначительно снижается относительно аналогичных показателей в контрольной группе ($p < 0,05$, $p > 0,05$ соответственно).

Сравнительная характеристика функционального состояния нейтрофилов периферической крови небеременных подростков и подростков до и после медикаментозного прерывания беременности представлена в табл. 2. Установлено, что в ранние сроки беременности имеется выраженная тенденция к повышению показателя НСТс-теста по сравнению с контролем. Наступление беременности у подростков сопровождается достоверным снижением значений ИНА. Выявленных изменений показателей фагоцитоза у беременных подростков по сравнению с параметрами в контрольной группе не отмечено. Как на 3-й, так и на 10-е сутки после аборта параметры НСТс-теста, ИНА и показатели фагоцитоза соответствовали таковым в контрольной группе. Показатели А-звена иммунитета у беременных подростков в ранние сроки гестации свидетельствуют о повышенной активации нейтрофилов, что сопровождается значительным снижением резерва их функциональной активности. После прерывания беременности наблюдается нормализация как спонтанной бактерицидной активности нейтрофилов, так и их функционального потенциала.

Обсуждение

Состояние иммунной системы у подростков имеет особенности, так как этот возрастной период характеризуется резким изменением гормонального фона, сопровождающим половое развитие [7, 10]. Однако работы, посвященные изучению состояния иммунной системы у подростков во время гестационного периода и влияния на показатели иммунного статуса различных методов прерывания беременности, отсутствуют.

Установлено, что наступление беременности у подростков приводит к изменениям функционального состояния иммунокомпетентных клеток периферической крови. Происходит повышение экспрессии лимфоцитами маркера ранней активации — низкоаффинного рецептора к интерлейкину-2. Это соответствует данным литературы об изменении уровня экспрессии CD25-молекул при физиологической беременности у женщин старше 18 лет [8]. В то же время у подростков отмечается угнетение экспрессии лимфоцитами молекул, обеспечивающих процессы межклеточного взаимодействия и апоптоза, таких, как CD11b и CD95, что не происходит при нормальной беременности у женщин более старшего возраста [8]. Беременность ранних сроков гестации у подростков характеризуется снижением уровня выработки MIF и сывороточных иммуноглобулинов, а также стимуляцией А-звена иммунитета с одновременным негативным примирением нейтрофилов. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в подростковом возрасте иммунная система не в состоянии сформировать адекватный ответ на стимуляцию антигенами плода, происходит срыв клеточных реакций на фоне угнетения функциональной активности гуморального звена иммунитета. Установленные

нами - признаки иммунологического неблагополучия у беременных подростков можно рассматривать как один из факторов, свидетельствующих о том, что подростковый возраст является неблагоприятным для наступления беременности.

Изучение динамики изменения иммунологических параметров периферической крови у подростков после медикаментозного прерывания беременности показало, что уже на 3-й день после аборта происходят нормализация количества CD11b⁺-лимфоцитов, продукции MIF, IgA, IgM, снижение уровня спонтанной бактерицидной активности нейтрофилов и повышение ИНА до нормальных значений, что является показателем позитивного примирования фагоцитов периферической крови и свидетельствует о снятии функционального напряжения А-звена иммунитета. Позитивные изменения иммунологических показателей функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови подростков сохраняются и на 10-й день после медикаментозного прерывания беременности. Обращает на себя внимание, что после аборта экспрессия лимфоцитами Fas-антигена оставалась сниженной. Вероятно, это происходило потому, что применение данного препарата приводит к блокированию глюкокортикоидных рецепторов [12]. По данным литературы, введение антагонистов глюкокортикоидных рецепторов блокирует процессы апоптоза, косвенным подтверждением чего служит уровень экспрессии клетками Fas-антигена [5]. Однако в силу того, что данное снижение экспрессии Fas не было ярко выражено, а препарат быстро выводится из организма [9, 11], можно предположить, что при снятии блокады глюкокортикоидных рецепторов произойдет нормализация Fas-экспрессии.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что в подростковом периоде беременность оказывает неблагоприятное воздействие на

иммунную систему. Необходимы разработка и применение безопасных методов прерывания беременности в этом возрасте. Медикаментозное прерывание беременности практически не оказывает отрицательного влияния на показатели функциональной активности иммунокомпетентных клеток периферической крови у подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова Т. М., Перминова С. Г., Сотникова Е. И. // *Репродуктивное здоровье и сексуальное воспитание молодежи: Материалы конф.* — М., 1995. — С. 90—94.
2. Демин А. А. // *Сов. мед.* - 1976. - № 12. — С. 16—20.
3. Кулаков В. И. // *Проблемы планирования семьи в России: Материалы конф.* — М., 1993. — С. 19—22.
4. Оценка способности миграции лейкоцитов *in vitro* и продукции фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов крови у человека: Метод, рекомендации / Крымкина Т. Н., Ганковская Л. В., Соколова Е. В. и др. — М., 1983.
5. Программированная клеточная гибель / Под ред. В. С. Новикова. — СПб., 1996.
6. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях / Федосеева В. Н., Порядин Г. В., Ковальчук Л. В. и др. — М., 1993.
7. Стефани Д. В., Вельтииув Ю. Е. *Иммунология и иммунопатология детского возраста.* — М., 1996.
8. Baryslmikov A. Yu., Polosykhina E. R., Shishkin Yu. V. *et al.* // *Rus. J. Immunol.* - 1997. — Vol. 2, N 2. - P. 116-120.
9. Elger W., Beier S., Chwalisz K. *et al.* // *J. Steroid Biochem.* — 1986. - Vol. 25. - P. 835-845.
10. Erkeller-Yuksel F. M., Deneys V., Yuksel B. *et al.* // *J. Pediatr.* - 1992. - Vol. 120, N 2. - P. 216-221.
11. Gronemeyer H., Benhamou B., Berry M. *et al.* // *J. Steroid Biochem.* - 1992. - Vol. 41. - P. 217-221.
12. Neef G., Beier S., Elger W. *et al.* // *Steroids.* — 1984. - Vol. 44. — P. 349—372.
13. Ohta J., Fujiwara K., Nishi T. *et al.* // *Clin. Exp. Immunol.* — 1986. — Vol. 64. - P. 146-149