

Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності

А.В. Камінський, І. Л. Харун

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: виявлення та оцінювання змін імунного гомеостазу у жінок зі звичним невиношуванням вагітності (ЗНВ), що зазнали посттравматичного стресового розладу (ПТСР), та встановлення взаємозв'язку між психоемоційним статусом, імунною системою та роллю хронічного стресу у патогенезі виникнення аутоімунних порушень як причини ЗНВ.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 150 жінок репродуктивного віку, яких розподілено на три групи: I група (основна) – 100 пацієнок із ЗНВ та ПТСР; II група (порівняння) – пацієнтки із ЗНВ без ПТСР (30 жінок) та III група (контрольна) – 20 пацієнок із ПТСР, які планують вагітність.

Досліджували показники клітинного імунітету та проводили діагностику антифосфоліпідного синдрому. Електронну базу первинних даних створювали за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2016. Статистичний аналіз даних проводили з використанням пакета статистичного аналізу Statistica10.0.

Результати. За результатами скринінгу виявлено, що у деяких пацієнок основної групи було підтверджено наявність неспецифічних антитіл до аніонних фосфоліпідів, також відомих як антифосфоліпідні антитіла. За наявності антифосфоліпідних антитіл кількість НК-клітин (CD3-CD16/56+) зростає вдвічі, збільшуючи вірогідність переривання вагітності, що вже настала. Також спостерігалось збільшення кількості НК-клітин (CD3-CD16/56+) крові у пацієнок із ЗНВ порівняно із контрольною групою – пацієнок із ПТСР, які планують вагітність.

Висновки. Результати дослідження підтвердили зв'язок між ПТСР та ЗНВ і продемонстрували значущі порушення в імунному гомеостазі, а також структурні та морфологічні зміни у репродуктивній системі.

Жінки із ЗНВ можуть мати ПТСР, що впливає на патогенез виникнення аутоімунних порушень та ЗНВ. Ці результати поглиблюють розуміння ЗНВ та допоможуть у розробленні нових профілактичних та лікувальних заходів.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, посттравматичний стресовий розлад, імунний гомеостаз, антифосфоліпідний синдром.

Substantiation for the relationship and «closed loop effect» between post-traumatic stress disorder and recurrent pregnancy loss

A.V. Kaminskiy, I. L. Kharun

The objective: to identify and evaluate the changes in immune homeostasis in women with recurrent pregnancy loss (RPL) who had posttraumatic stress disorder (PTSD), and to establish the relationship between psycho-emotional status, the immune system and the role of chronic stress in the pathogenesis of autoimmune disorders as a cause of RPL.

Materials and methods. An examination of 150 women of reproductive age was carried out, who were divided into three groups: I group (main group) – 100 patients with RPL and PTSD; II group (comparison one) – patients with RPL without PTSD (30 women) and the III group (control one) – 20 patients with PTSD who are planning pregnancy.

Indicators of cellular immunity were studied and antiphospholipid syndrome was diagnosed. The electronic database of primary data was created using the Microsoft Excel 2016 spreadsheet program. Statistical data analysis was performed using the Statistica10.0 statistical analysis package.

Results. Based on the results of the screening it was found that there are non-specific antibodies to anionic phospholipids, also known as antiphospholipid antibodies, in some patients of the main group. In the presence of antiphospholipid antibodies, the number of NK cells (CD3-CD16/56+) doubled, increasing the probability of the pregnancy interruption that had already occurred. There was also an increased number of NK cells (CD3-CD16/56+) in the blood of patients with PTSD compared to the control group – the patients with PTSD who are planning pregnancy.

Conclusions. The results of the study confirmed the connection between PTSD and RPL and demonstrated significant immune homeostasis disorders, as well as the structural and morphological changes in the reproductive system.

Women with RPL may have PTSD, which affects the pathogenesis of autoimmune disorders and RPL. These results lead to more deep understanding of RPL and will help in the development of new preventive and therapeutic measures.

Keywords: recurrent pregnancy loss, posttraumatic stress disorder, immune homeostasis, antiphospholipid syndrome.

Існує достатня кількість досліджень, що присвячені розгляду проблеми звичного невиношування вагітності (ЗНВ) та з'ясуванню його причин. В Україні, особливо сьогодні, проблема збереження здоров'я нації стоїть дуже гостро. Раніше пандемія COVID-19, а зараз через військові дії у нашій державі значно погіршилися медико-демографічні показники. Серед чинників, що визначають здоров'я нації, одним з найвпливовіших є невиношування вагітності [2]. Саме тому визначення факторів збільшення кількості випадків ЗНВ [25] та встановлення причин репродуктивних втрат з метою їхнього зменшення є актуальною темою, що потребує більш детальної дослідницької уваги.

Загально відомо, що близько 1–3% усіх пар репродуктивного віку стикаються із проблемою ЗНВ [21]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) трактує ЗНВ як «три і більше послідовних викиднів до 20-го тижня гестації» [28]. Експерти ASRM (Американське товариство репродуктивної медицини) вважають ЗНВ результатом двох послідовних викиднів, що своєю чергою підвищує поширеність патології серед сімейних пар репродуктивного віку до 5% [1]. Основою даної рекомендації є визначення ВООЗ (наявність ≥ 3 послідовних викиднів).

Окреслюючи коло даного дослідницького інтересу, слід відзначити, що більшість досліджень з теми ЗНВ присвячені виникненню посттравматичного стресового розладу (ПТСР) після переривання вагітності [7, 13, 15]. Зокрема, польські дослідники наголошують на виникненні низки типових психологічних реакцій після ЗНВ, таких, як смуток, гнів, плач, розчарування та почуття провини [9]. У цьому дослідженні ретельно проаналізовано особливості саме психологічних реакцій після ЗНВ, наголошено, що близько 90% жінок тою чи іншою мірою потерпають від різних негативних психологічних наслідків.

Ще одне з досліджень присвячене вивченню якості життя жінок, що зазнали репродуктивних втрат та із ЗНВ. Метою цього дослідження було визначення впливу повторних викиднів на якість життя та психологічний дистрес у жінок із повторними викиднями порівняно з жінками без викиднів в анамнезі. Результати засвідчили, що жінки з анамнезом повторних втрат вагітності відрізнялися від жінок без анамнезу повторних втрат вагітності за більшістю показників якості життя, пов'язаних зі здоров'ям [11, 16]. Автори переконливо довели «важливість урахування психологічних факторів та соціально-економічного статусу, що впливають на вагітність або опосередковують наслідки, що призводять до втрати вагітності, та недооцінюються в клінічних аспектах, особливо щодо повторних викиднів, незважаючи на дослідження, які екстраполюють їхнє значення» [24].

Як видно, у значній кількості досліджень науковці свідчать про існування причинно-наслідкового зв'язку між ЗНВ та виникненням після нього ПТСР [19]. Тобто зазвичай дослідники не оцінювали психологічний стан жінок, що мали попередні репродуктивні втрати перед плануванням наступної вагітності, увагу звертали переважно лише на певні клінічні показники. На нашу думку, такі дослідження можна вважати однобічними.

Інша позиція представлена доволі невеликою часткою дослідників [23], які зазначають вплив психологічного статусу (особливо ПТСР) жінки на перебіг та успішність вагітності. Результати цих досліджень продемонстрували, що сильний стрес під час вагітності може підвищити ризик її переривання. У вагітних фізіологічні симптоми та нейроендокринні наслідки тривожності, пов'язані з ПТСР, створюють неоптимальне середовище для плода, що розвивається, і є додатковою причиною лікарського втручання [10, 22].

Порушення психічного здоров'я жінки як наслідок травматичного досвіду або хронічного стресу призводить до погіршення стану здоров'я. Якщо жінка вже пережила ситуацію переривання вагітності, то нескладно припустити наявність у неї певного травматичного досвіду. Turton та Hughes з колегами зазначили, що наступні вагітності можуть бути реактивуючим стресом для жінок, що раніше мали досвід репродуктивних втрат. Автори виявили, що близько 21% жінок з попередньою втратою вагітності зазнають ПТСР при наступній вагітності [26].

Отже, дослідницька гіпотеза полягатиме у тому, що:

- існує взаємозв'язок не лише між виникненням ПТСР після ЗНВ, а й навпаки – причиною, що *передую* ЗНВ, може стати тяжкий психологічний стан жінки та її попередній травматичний досвід (ПТСР);
- повторювані репродуктивні втрати, а саме – ЗНВ, спричиняють появу «ефекту замкнутого циклу» між ПТСР та ЗНВ;
- існує тісний взаємозв'язок між психоемоційним статусом та імунною системою жінки;
- ПТСР відіграє ключову роль у патогенезі виникнення аутоімунних порушень як причини ЗНВ.

Останнім часом все більший інтерес викликає імунна теорія невиношування вагітності [14, 17]. У жінок із ЗНВ, за даними імунологічного дослідження, наявні комбіновані порушення імунітету у формі підвищення активності хелперної ланки, зниження супресорної активності та підвищення вмісту активованих НК-клітин і концентрації ФНП- α .

Поряд з пригніченням Т-системи імунітету спостерігається порушення взаємовідносин між різними субпопуляціями імуннокомпетентних клітин, про що свідчить певне розгальмування В-клітинного ланцюга імунітету. Після цього виникає Th1-тип імунної відповіді вже на етапі імплантації зі зміщенням балансу сироваткових факторів у бік цитокінів з прозапальною активністю [18].

Отже, найбільш частим патогенетичним чинником порушення центральних механізмів регуляції більшості науковців називають хронічний психоемоційний стрес, який призводить до психологічних, нейротрансмітерних, гормональних та імунологічних змін в організмі. Набуті порушення несприятливо впливають на перебіг вагітності.

Мета дослідження: виявлення та оцінювання змін імунного гомеостазу у жінок із ЗНВ, що зазнали ПТСР; встановлення взаємозв'язку між психоемоційним статусом, імунною системою та роллю хронічного

стресу у патогенезі виникнення аутоімунних порушень як причини ЗНВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П. Л. Шупика, у закладі, що є клінічною базою кафедри, – КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». За дизайном воно є проспективним (2021–2023 рр.). Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. Текст статті та дані, внесені до електронних таблиць Microsoft Excel 2016, були розглянуті та схвалені Комісією з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 3 від 03.04.2023 р.)

Було проведено комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження 150 жінок репродуктивного віку, що відповідали таким критеріям:

- вік 18–40 років;
- ЗНВ в анамнезі;
- наявність інформованої згоди на участь у дослідженні;
- здорові пацієнтки з успішною вагітністю в анамнезі, що завершилася пологамі, віком 18–40 років, які планують наступну вагітність;
- вагітні з терміном гестації до 10-го тижня із ЗНВ в анамнезі.

До дослідження не були включені пацієнтки невідповідного віку, з аномаліями репродуктивних органів, з хронічними захворюваннями у стадії загострення. Пацієнток виключали з дослідження, якщо вони відмовлялися від подальшої участі у ньому; за умови відмови з'являтися на огляд лікаря; якщо у вагітних відбулося мимовільне чи медикаментозне переривання вагітності.

Діагноз «Звичне невиношування вагітності» встановлювали відповідно до критеріїв, зазначених у Клінічному протоколі «Невиношування вагітності» [4, 5].

Відповідно до дизайну дослідження учасниць було розподілено на три групи, середній вік обстежених становив $27,87 \pm 2,13$ року.

I група (основна) – 100 пацієнток із ЗНВ та ПТСР. Ця група була розподілена на дві підгрупи:

Ia підгрупа – 60 пацієнток із ЗНВ в анамнезі та ПТСР, які планують вагітність;

Iб підгрупа – 40 пацієнток із ЗНВ в анамнезі та ПТСР, які уже вагітні (термін до 10 тиж).

II група (порівняння) – 30 пацієнток із ЗНВ без ПТСР (за результатами анкети-опитувальника).

III група (контрольна) – 20 пацієнток з ПТСР, які планують вагітність (з успішною вагітністю в анамнезі, що завершилася пологамі).

Усі пацієнтки отримали консультацію психолога КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», після чого жінки з підозрою на ПТСР були скеровані для додаткової консультації на кафедру психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Установлення діагнозу здійснював психіатр відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги. «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» [6]. Пацієнтки, залучені у дослідження, отримували анкету для самооцінювання наявності та рівня стресу. PCL – шкала самооцінки, яка базується на критеріях DSM-IV та містить 17 пунктів – ознак ПТСР [20, 27]. Для скринінгу щодо ПТСР було використано опитувальник PCL-C (версія для цивільного населення), отримані бали занесені у таблиці.

Після збору анамнезу та опрацювання результатів анкетування пацієнток було розподілено на групи. Усім пацієнткам виконано ультразвукове дослідження органів малого таза; соноскопію та доплерографію проведено за стандартною методикою із застосуванням трансабдомінального і трансвагінального конвексних датчиків з частотою 3,5 та 5 МГц за допомогою ультразвукових апаратів, забезпечених приладами з доплерівським блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського каптажу та можливістю подальшого комп'ютерного оброблення доплерограм.

Було детально зібрано скарги, гінекологічний, акушерський, соматичний анамнез пацієнток-учасниць дослідження. Також оцінено стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів під час гінекологічного бімануального обстеження та огляду шийки матки у дзеркалах.

Пацієнткам I (основної) групи окрім стандартних процедур, передбачених наказом МОЗ України [4], було також виконано додаткові лабораторні аналізи та запропоновано психологічний супровід відповідного працівника КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» та психіатра кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Ці лабораторні аналізи включали: комплексне імунологічне дослідження (Т-лімфоцити (CD3+), Т-хелпери (CD3+CD4+), Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), В-лімфоцити (CD19+5+), NK-клітини (CD3-CD16/CD56+), визначення маркерів для діагностики антифосфоліпідного синдрому (антитіла до V_2 -глікопротеїну IgG, антитіла до кардіоліпіну (АКА IgG і IgM), вовчаковий антикоагулянт у сироватці периферійної крові).

Комплексне імунологічне дослідження периферійної крові здійснювали за допомогою проточного цитометра Cytomics FC 500, виробник Beckman Coulter, США.

Електронну базу первинних даних створювали за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2016. Статистичний аналіз даних проводили з використанням пакета статистичного аналізу Statistica10.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Був зібраний попередній гінекологічний та репродуктивний анамнез, проаналізовані, систематизовані та узагальнені соматичні показники пацієнток відповідно до груп.

У Ia підгрупі основної групи середня тривалість безуспішних спроб завагітніти становила $16,5 \pm 7,2$ міс; середній показник кількості безуспішних вагітностей, що не закінчилися пологамі, – $3,2 \pm 1,5$; середній показник кількості абортів у минулому – $1,5 \pm 1,2$.

У пацієнток даної підгрупи був визначений середній індекс маси тіла – $23,8 \pm 3,1$ кг/м²; також 38 (63,33%) пацієнток повідомили про проблеми зі сном, такі, як безсоння, нічні кошмари тощо. Супутні захворювання мала 31 (51,67%) пацієнтка, а саме: аутоімунні захворювання щитоподібної залози – 7 (11,66%) пацієнток; захворювання травного тракту: функціональна диспепсія (найбільш часто фіксували закрепи, діарею, хронічні гастрити) – 21 (35%) пацієнтка; цукровий діабет 2-го типу – 3 (5%) пацієнтки; гіпертонічна хвороба – 3 (5%) пацієнтки; хронічний тонзиліт та хронічний риніт – 4 (6,66%) пацієнтки. Був обрахований середній показник ПТСП, який у цій підгрупі становив 78,23 бала.

У І6 підгрупі основної групи середня тривалість безуспішних спроб завагітніти становила $17,8 \pm 7,6$ міс; середній показник кількості безуспішних вагітностей, що не закінчилися пологоми, – $3,6 \pm 1,8$; тривалість поточної вагітності – $7,6 \pm 1,8$ тиж; середній показник кількості попередніх викиднів – $2,3 \pm 1,1$; середній показник кількості абортів у минулому – $1,3 \pm 0,9$.

У пацієнток даної підгрупи був визначений середній індекс маси тіла – $22,9 \pm 2,6$ кг/м². Супутні захворювання мали 16 (40%) пацієнток, а саме: аутоімунні захворювання щитоподібної залози – 4 (10%) пацієнтки; захворювання травного тракту: функціональна диспепсія (найбільш часто фіксували закрепи, діарею, хронічні гастрити) – 12 (30%) пацієнток; цукровий діабет 2-го типу – 1 (2,50%) пацієнтка; гіпертонічна хвороба – 2 (5%) пацієнтки; проблеми зі сном, такі, як безсоння, нічні кошмари тощо, – 21 (52,50%) пацієнтка. Середній показник ПТСП, обрахований у цій підгрупі, становив 78,60 бала.

У II групі (порівняння) середня тривалість безуспішних спроб завагітніти становила $15,8 \pm 7,3$ міс; середня тривалість попередніх вагітностей – $9,1 \pm 3,4$ тиж; кількість попередніх викиднів – $3,1 \pm 1,3$; кількість абортів у минулому – $1,6 \pm 1,4$; у 8 (26,66%) пацієнток було діагностовано неуточнену дисфункцію яєчників, у 3 (10%) пацієнток – синдром полікістозних яєчників, у 12 (40%) пацієнток – інфекції статевих шляхів.

У пацієнток даної групи був визначений середній індекс маси тіла – $23,9 \pm 3,6$ кг/м². Супутні захворювання мали 17 (56,66%) пацієнток, а саме: захворювання щитоподібної залози, такі, як гіпотиреоз, – 8 (26,66%) жінок; захворювання травного тракту: функціональна диспепсія (найбільш часто фіксували закрепи, діарею, хронічні гастрити) – 12 (40%) пацієнток, хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, неуточнена, – 3 (10%) пацієнтки; цукровий діабет 2-го типу – 2 (6,66%) пацієнтки. У цій групі середній показник ПТСП становив 40,50 бала.

У III (контрольній) групі середня тривалість попередніх вагітностей становила $38,5 \pm 2,2$ тиж; кількість абортів у минулому – $1,2 \pm 0,9$; у 6 (30%) пацієнток було діагностовано інфекції статевих шляхів. Супутні захворювання мали 11 (55%) пацієнток, а саме: аутоімунні захворювання щитоподібної залози – 1 (5%) пацієнтка, захворювання травного тракту: функціональна диспепсія (найбільш часто фіксували закрепи, діарею, хронічні гастрити) – 8 (40%) пацієнток; цукровий діабет 2-го

типу – 1 (5%) пацієнтка; гіпертонічна хвороба – 1 (5%) пацієнтка; проблеми зі сном, такі, як безсоння, нічні кошмари тощо, – 10 (50%) пацієнток. У цій групі середній показник ПТСП становив 74,15 бала.

Отримані результати дослідження продемонстрували, що у 46 пацієнток Іа підгрупи із ЗНВ в анамнезі та ПТСП, які планували вагітність, при комплексному імунологічному дослідженні було зафіксовано збільшення кількості НК-клітини (CD3-CD16/56+) у периферійній крові – середній показник становив 24,43%.

При цьому у II групі у 14 пацієнток із ЗНВ без ПТСП (за результатами анкети-опитувальника) теж було зафіксовано збільшення кількості НК-клітини (CD3-CD16/56+) у периферійній крові – середній показник становив 22,46%.

Показники наявності НК-клітин було досліджено і у пацієнток І6 підгрупи із ЗНВ в анамнезі та ПТСП, які вже були вагітні (у терміні до 10 тиж гестації). Кількість НК-клітин (CD3-CD16/56+) у крові пацієнток цієї підгрупи почала стрімко зростати (у нормі вона більша, ніж у невагітних жінок) – середній показник становив 26,65%.

За результатами скринінгу у 35 пацієнток Іа та І6 підгруп основної групи було підтверджено наявність неспецифічних антитіл до аніонних фосфоліпідів (кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну), також відомих як антифосфоліпідні антитіла, – середній показник 11,03 од/мл. Антифосфоліпідний синдром підтверджено у 9 (22,5%) пацієнток основної групи. Для збереження вагітності цих пацієнток було поінформовано щодо симптомів та ознак тромбозу і тромбоемболії, їм було запропоновано спостереження у динаміці показників хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) у I триместрі та відповідний медикаментозний супровід.

З'ясовано, що у ході спостереження у пацієнток, у яких були наявні антифосфоліпідні антитіла, кількість НК-клітин (CD3-CD16/56+) продовжила зростати у 14 жінок І6 підгрупи (середній показник становив 26,65%), збільшуючи вірогідність переривання вагітності, що вже настала. Також спостерігалось збільшення кількості НК-клітин (CD3-CD16/56+) крові у пацієнток із ЗНВ порівняно із показниками пацієнток із ПТСП контрольної групи, які планували завагітніти (з успішною вагітністю в анамнезі, що завершилася пологоми). У периферійній крові жінок контрольної групи виявлено НК-клітини (CD3-CD16/56+) у незначній кількості, середній показник становив 14,88%.

Отримані результати свідчать про те, що існує взаємозв'язок між психоемоційним статусом та імунною системою і появою «ефекту замкненого циклу» між ПТСП та ЗНВ. Були побудовані діаграми розмаху для НК-клітин (CD3-CD16/56+) відповідно до показників, отриманих в усіх групах, та рівня ПТСП у балах (рис. 1, 2).

Отже, у жінок із ЗНВ імунна система може призводити до втрати плода через активацію НК-клітин і макрофагів. НК-клітини беруть безпосередню участь у лізисі трофобласта. Активация макрофагів сприяє посиленню продукування і секреції цитокінів. Цитокіновий каскад може бути запущений хронічним стресом, травматичною подією, що призводить до не-

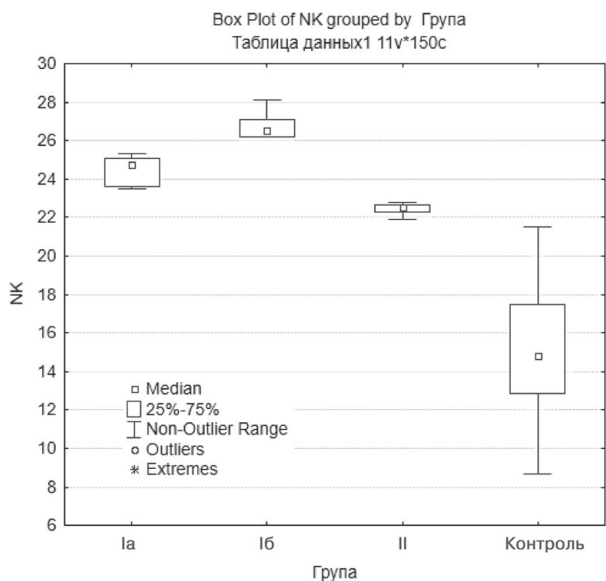


Рис. 1. Діаграма розмаху по фактору НК-клітин за групами, %

йроендокринно-імунологічних порушень. Під впливом підвищення рівня цитокінів, а також росту вмісту простагландинів відбувається активація скоротливої активності й тонусу матки, що призводить до розвитку мимовільного викидня.

Дослідження встановило, що у жінок із ЗНВ та ПТСП, що планували вагітність, кількість НК-клітин (CD3-CD16/56+) у периферійній крові збільшилась на 18,25%, що може свідчити про збільшену вірогідність виникнення ускладнень. У жінок із ЗНВ антигени трофобласта активізують макрофаги і лімфоцити, що призводить до індукції клітинної імунної відповіді, регульованої цитокінами Th1(Т-хелпери 1-го типу) клітин – TNF, IL-1α і IL-β. Це спричинює зупинення розвитку ембріона та переривання вагітності.

У більшості жінок з фізіологічним перебігом вагітності виявляють Th2 (Т-хелпери 2-го типу) тип імунної відповіді на антигени трофобласта, на відміну від жінок із ЗНВ, у яких спостерігається Th1-тип. У разі активації клітин Th2 посилюється вироблення протизапальних цитокінів (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 та IL-13), які стимулюють гуморальну імунну відповідь [17]. При цьому клітинно-опосередковані процеси мають слабкий перебіг, що сприяє нормальному розвитку вагітності.

Слід зазначити, що протягом вагітності спостерігаються зміни у вмісті Т-клітин і їхніх субпопуляціях вже починаючи з I триместра. Численні дослідження клітинної ланки імунітету встановили, що під час вагітності перш за все відбувається зміна у співвідношенні регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів у бік супресії: спостерігається збільшення відсотка Т-лімфоцитів з фенотипом супресорів (CD8+) і зменшення кількості Т-лімфоцитів з фенотипом хелперів (CD4+). Суттєве зменшення кількості Т-лімфоцитів у їхньому відносному вмісті спостерігається у I триместрі вагітності, що свідчить про значну імуносупресію жінки у ранній

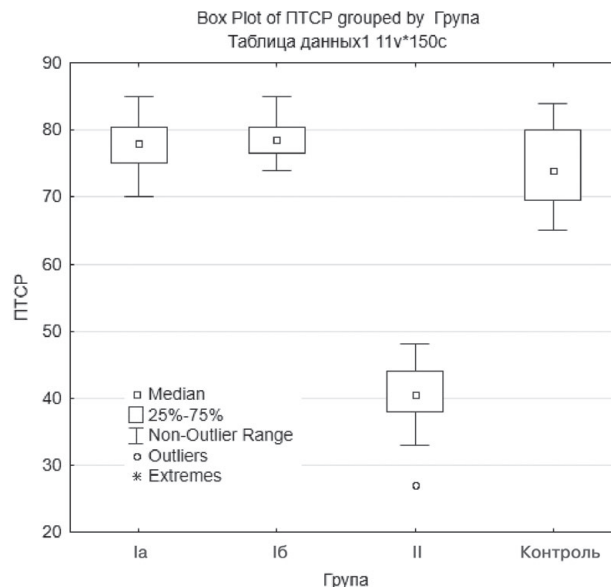


Рис. 2. Діаграма розмаху по фактору ПТСП за групами, бали

період вагітності [18]. При цьому імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ має тенденцію до зниження у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

У 40 пацієток Ib підгрупи із ЗНВ в анамнезі та ПТСП на 6–7-у тижні вагітності виявлено такі концентрації: середнє значення IL-10 становило $7,53 \pm 0,46$ пг/мл; середнє значення γ -IFN – $11,99 \pm 0,62$ пг/мл та імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ – $1,69 \pm 0,22\%$. Останній показник порівнювали лише з показниками співвідношення кількості Т-хелперів (CD4+) та Т-супресорів (CD8+) здорових вагітних, у яких цей показник зазвичай становить $1,15 \pm 0,11\%$.

Зростання імунорегуляторного індексу у пацієток Ib підгрупи основної групи, у яких вже настала вагітність, свідчить про загрозу її переривання та необхідність лікарського втручання для можливості її збереження.

ВИСНОВКИ

Аналіз результатів проведеного дослідження дозволив підтвердити гіпотезу про зв'язок посттравматичного стресового розладу (ПТСП) з розвитком звичного невиношування вагітності (ЗНВ). Констатовано значущість змін імунного гомеостазу, а саме – зростання кількості НК-клітин (CD3-CD16/56+), підвищення рівнів інтерлейкіну-10 (IL-10) та γ -інтерферону (γ -IFN). Виявлено та продемонстровано структурні та морфологічні зміни у репродуктивній системі жінки, окреслено роль ПТСП у патогенезі виникнення аутоімунних порушень як причини ЗНВ, доведено появу «ефекту замкненого циклу» між ПТСП та ЗНВ.

Отже, результати дослідження свідчать про важливість комплексного імунологічного дослідження для визначення можливих ризиків невиношування та розроблення стратегій для збереження вагітності у жінок із ЗНВ в анамнезі та ПТСП.

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Камінський Анатолій В'ячеславович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-5369-5817

Харун Ірина Леонідівна – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: IrynaKharun@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8773-698X

Information about the authors

Kaminskiy Anatolii V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5369-5817

Kharun Iryna L. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: IrynaKharun@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8773-698X

ПОСИЛАННЯ

- Bettina T, Wuerfel V, Bolman M, Zshokke J, Rudnyk-Shenoborn S, Navrot F, et al. Usual miscarriage: diagnostic and treatment approaches. Clinical protocol of the German, Austrian and Swiss societies of gynecology and obstetrics (DGGG, OEGGG and SGGG) (level S2k, registry number AWMF 015/050). *Med Aspects Woman's Health*. 2020;130(1):14-26. doi: 10.1055/a-0586-4568.
- Zhabchenko IA. Habitual miscarriage: dos and don'ts (Review). *Women's Health*. 2018;(1):9-13.
- Maydannik OF. Forecasting the risk of premature birth in women with increased psycho-emotional stress [dissertation]. Kyiv: Nat Med Uni O. O. Bogomolets; 2014. 200 p.
- Ministry of Health of Ukraine. About the organization of ambulatory obstetric and gynecological care in Ukraine. 2011 [Internet]. Order No. 417. June 15, 2011. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. On amendments to the order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 15, 2003. Clinical protocol "Noncarriage of pregnancy" [Internet]. 2008. Order No. 624. 2008 November 03. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0624282-08#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. «Reaction to severe stress and adaptation disorders. Post-traumatic stress disorder [Internet]. 2016. Order No. 121. 2016 February 23. Available at: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2016_121_PTSR/2016_121_YK-PMD_PTSR.pdf?fbclid=IwAR067yDcA17R Txc67qO3m5jk6gnQmaS5HAe49cyOWzB-ggE cVhnmhD_hTg7k.
- Skrypnikov AM, Gerasimenko LO, Isakov RI. *Perinatal psychology*. Kyiv: Medknyg Publishing House; 2017. 168 p.
- Shatkovska AM, Grigorenko AS, Horbatyuk AP, Binkovska OG. Stress-induced disorders of the hypothalamic-pituitary and peripheral endocrine systems in a woman's body. *Medical aspects of women's health*. 2021;139(4):23-7.
- Bialek KI, Malmur M. Risk of post-traumatic stress disorder in women after miscarriage. *Medical Studies*. 2020;36(2):134-41.
- Branch DW, Heuser C. Recurrent Miscarriage. In: Carrell D, Peterson C, editors. *Reprod Endocrinol Infertility*. New York, NY: Springer; 2010, p. 281-96.
- Chambers HM, Chan FY. Support for women/families after perinatal death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000452. doi: 10.1002/14651858.CD000452.
- Farren J, Jalmbrant M, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memar M, et al. Posttraumatic stress, anxiety and depression following miscarriage and ectopic pregnancy: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4):367.e1-367.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.102.
- Farren J, Mitchell-Jones N, Verbakel JY, Timmerman D, Jalmbrant M, Bourne T. The psychological impact of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2018;24(6):731-49. doi: 10.1093/humupd/dmy025.
- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-21. doi: 10.1056/NEJMra1705454.
- Hunter A, Tussis L, MacBeth A. The presence of anxiety, depression and stress in women and their partners during pregnancies following perinatal loss: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;223:153-64. doi: 10.1016/j.jad.2017.07.004.
- Lachmi-Epstein A, Mazor M, Bashiri A. Psychological and mental aspects and «tender loving care» among women with recurrent pregnancy losses. *Harefuah*. 2012;151(11):633-7, 654.
- Li D, Zheng L, Zhao D, Xu Y, Wang Y. The Role of Immune Cells in Recurrent Spontaneous Abortion. *Reprod Sci*. 2021;28(12):3303-15. doi: 10.1007/s43032-021-00599-y.
- Morelli S, Mandal M, Goldsmith LT, Kashani BN, Ponzo NM. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. *Res Rep Biol*. 2015;6:171-89.
- Neugebauer R, Kline J, O'Connor P, Shroot P, Johnson J, Skodol A, et al. Depressive symptoms in women in the six months after miscarriage. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(1 Pt 1):104-9. doi: 10.1016/0002-9378(92)91839-3.
- PCL - PTSD self-assessment scale. Available at: https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/PCL_PTCP.pdf.
- Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-67. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
- Rondó PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MC, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(2):266-72. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601526.
- Shaban Z, Dolatian M, Shams J, Alavi-Majid H, Mahmoodi Z, Sajjadi H. Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) Following Childbirth: Prevalence and Contributing Factors. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(3):177-82. doi: 10.5812/ircmj.2312.
- Tavoli Z, Mohammadi M, Tavoli A, Moini A, Effatpanah M, Khedmat L, et al. Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: a comparative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):150. doi: 10.1186/s12955-018-0982-z.
- Toth B, Würfel W, Bohlmann M, Zschocke J, Rudnik-Schöneborn S, Nawroth F, et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(4):364-81. doi: 10.1055/a-0586-4568.
- Turton P, Hughes P, Evans CD, Fainman D. Incidence, correlates and predictors of post-traumatic stress disorder in the pregnancy after stillbirth. *Br J Psychiatry*. 2001;178:556-60. doi: 10.1192/bjp.178.6.556.
- Weathers FW, Litz BT, Keane TM, Palmieri PA, Marx BP, Schnurr PP. The PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5). National Center for PTSD. 2013. Available from: <https://www.ptsd.va.gov>.
- WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.

Стаття надійшла до редакції 22.02.2023. – Дата першого рішення 01.03.2023. – Стаття подана до друку 05.04.2023