

УДК 618.177:616.89-008.44]-092.19-085.851

О.О. Карлова, Ф.Е. Блалі

Цервікальні імунні зміни в жінок із непліддям та синдромом посттравматичного стресового розладу в динаміці лікування

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 5(174): 4-9. doi: 10.15574/HW.2024. 5(174).49

For citation: Karlova OO, Blali FE. (2024). Cervical immune changes in women with infertility and post-traumatic stress disorder in the dynamics of treatment. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(174): 4-9. doi: 10.15574/HW.2024.5(174).49

Від непліддя страждає понад 48 млн пар у світі, що, крім численних соціальних наслідків, має і психологічний вплив.

Мета — вивчити особливості цервікального локального імунного статусу в пацієнток із посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) і непліддям для удосконалення лікування порушень фертильності.**Матеріали та методи.** Вивчено цервікальні концентрації інтерлейкіну (ІЛ) -6, ІЛ-8, лактоферину та секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (СІЛП), а також їхню динаміку в процесі лікування у 112 жінок із непліддям, поділених на три групи: I група — 36 жінок, які мали критерії синдрому ПТСР після констатації непліддя, II група — 31 жінка з непліддям на тлі ПТСР, III група — 45 пацієнток із непліддям без критеріїв ПТСР. Для контролю обстежено 50 здорових жінок. Групи жінок із непліддям поділено на дві підгрупи кожно. 18 жінок підгрупи IA та 15 жінок підгрупи IIA отримували лікування непліддя відповідно до його причини, 18 жінок підгрупи IB та 16 жінок підгрупи IIB додатково отримували сеанси психотерапії, заснованої на травмі.**Результати.** У всіх пацієнток із непліддям виявлено підвищений вміст усіх досліджених прозапальних цитокінів. За 3 місяці пацієнтки підгруп IA та IIA зберігали підвищений вміст прозапальних цитокінів. Вміст ІЛ-8 і лактоферину за 3 місяці досягнув нормальних значень у підгрупах IB та IIB, а СІЛП — лише в пацієнток підгрупи IIB.**Висновки.** У пацієнток усіх обстежених груп рівень ІЛ-6, ІЛ-8, СІЛП і лактоферину в цервікальному слизі був вірогідно підвищеним щодо аналогічних значень групи контролю, що вказує на активування протизапальної ланки імунозапальної реакції. Найбільше значення ІЛ-6 і СІЛП властиве жінкам I групи, лактоферину — жінкам II групи. Застосування психотерапії, орієнтованої на травму, у комплексному лікуванні пацієнток із непліддям на тлі ПТСР дає змогу досягнути більш вираженого зниження вмісту ІЛ-8 у жінок підгрупи IA. Зниження цервікальної концентрації ІЛ-6 і СІЛП на тлі психотерапії отримано лише в жінок підгрупи IIB, що сприятливо впливає на реалізацію репродуктивної функції.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: непліддя, синдром посттравматичних стресових розладів, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, лактоферин, секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази, психотерапія, орієнтована на травму.

Cervical immune changes in women with infertility and post-traumatic stress disorder in the dynamics of treatment

O.O. Karlova, F.E. Blali

Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv

More than 48 million couples in the world suffer from infertility, which, in addition to numerous social consequences, also has a psychological impact.

Aim — to study the peculiarities of the cervical local immune status in patients with PTSD and infertility in order to improve the treatment of fertility disorders.**Materials and methods.** Cervical concentrations of IL-6, IL-8, lactoferrin and secretory leukocyte proteinase inhibitor were studied, as well as their dynamics during treatment in 112 women with infertility, divided into 3 groups. The Group I — 36 women who had the criteria of post-traumatic stress disorder syndrome, which developed after the diagnosis of infertility, the Group II — 31 women with infertility that arose against the background of post-traumatic stress disorder, Group III — 45 patients with infertility without criteria for post-traumatic stress disorder. For control, 50 healthy women were examined. Groups of infertility were divided into 2 subgroups each. 18 women of subgroup IA and 15 of IIA were treated for infertility according to its cause, 18 women of subgroup IV and 16 of IIV additionally received trauma-based psychotherapy sessions.**Results.** All patients with infertility showed an increased content of all studied pro-inflammatory cytokines. After 3 months, patients of subgroups IA and IIA retained an increased content of pro-inflammatory cytokines. The content of IL-8 and lactoferrin after 3 months reached normal values in subgroups IV and IIV, and SILP — only in patients of subgroup IIV.**Conclusions.** In patients of all examined groups, the level of IL-6 and IL-8, SILP and lactoferrin in cervical mucus was significantly increased compared to similar values in the control group, which indicates the activation of the anti-inflammatory link of the immunoinflammatory reaction. The highest value of IL-6 and SILP is characteristic of women of group I, lactoferrin — of women of group II. The use of trauma-oriented psychotherapy in the complex treatment of patients with infertility on the background of PTSD allows achieving a more pronounced decrease in IL-8 levels in women of subgroup IA. A decrease in cervical IL-6 and SILP concentrations on the background of psychotherapy was obtained only in women of subgroup IIV, which has a beneficial effect on the implementation of reproductive function.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local ethics committee of the participating institution. Informed consent of the patients was obtained for the study.

The authors declare the absence of a conflict of interest.

Keywords: infertility, posttraumatic stress disorder syndrome, interleukin-6, interleukin-8, lactoferrin, secretory leukocyte proteinase inhibitor, trauma-oriented psychotherapy.

Вступ

Непліддя, що, за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), являє собою ненастання вагітності протягом 12 місяців регулярного статевого життя без застосування контрацепції [19]. У світі 1 із 8 жінок репродуктивного віку (від 15 до 49 років) звертається по медичну допомогу через ненастання вагітності [3]. Загалом 48,5 млн пар у світі мають критерії непліддя, окреслені ВООЗ [10], із них 40 млн звертаються по медичну допомогу [2]. Дані численних досліджень свідчать про вищі показники психологічних розладів, таких як депресія і тривожність, серед жінок із ненастанням вагітності [7].

Потужним психоемоційним чинником є сама неможливість стати батьками. Зокрема, E. Kuhlmann та співавт. (2023), дослідивши психологічний стан 105 родин, які втратили вагітність на ранньому терміні, зазначили, що 13,7% жінок і 3,9% чоловіків мали ознаки синдрому посттравматичного стресового розладу (ПТСР), тяжкість перебігу корелювала з кількістю втрат, а також із депресією, тривожністю і відчуттям дефіциту соціальної підтримки [8]. За визначенням Американської асоціації психіатрів, ПТСР — це поєднання нав'язливих, унікаючих і тривожних симптомів, що пов'язані з пережитою травматичною подією будь-якого походження і тривають понад 1 міс. У 2013 р. у Керівництві з ментальних розладів ця асоціація змінила термін «тривожний розлад» на «ПТСР», підкресливши його зв'язок із пережитою травмою [1]. Ще у 18-му сторіччі австрійський лікар Жозеф Ауенбругер на підставі наслідків Семирічної війни (1856–1863) описав симптоми в її ветеранів у вигляді фізичного виснаження, агресивності, депресивного настрою значної тривалості, що призводили до таких глибоких розладів, що «ні ліки, ні аргументи, ні обіцянки не можуть надати полегшення» [16]. 70% усіх людей у світі хоч раз за життя пережили травматичну подію, у 5,6% розвинувся ПТСР, ризик розвитку якого є багатофакторним [6]. У патогенезі ПТСР провідним є порушення обміну кортизолу на рівні регуляторної осі «гіпоталамус-гіпофіз-наднирники» [11], а його підвищені концентрації впливають не лише на нервову систему, але й на метаболізм та імунну регуляцію, про останнє свідчить зростання частоти аутоімунних захворювань на тлі синдрому [13]. У локальній імунній відповіді підвищені

концентрації кортизолу та інших глюкокортикоїдів впливають на функцію всіх імунокомпетентних клітин — моноцитів, макрофагів, дендритних клітин. В експериментах на тваринах показано, що стимуляція центру страху в головному мозку супроводжується зростанням як системної, так і локальної концентрації прозапальних цитокінів, тобто нейрозапалення активує локальну імунну реакцію [17].

Водночас підвищена активність локального запалення в цервікальному слизі є чинником розвитку патології епітелію шийки матки і перешкоджає настанню вагітності [15]. Отже, порушення фертильності та ПТСР мають взаємний вплив, що слід враховувати в лікуванні таких пацієнток. Лікування ПТСР є складним питанням, може бути реалізованим як за участю медикаментозних препаратів, так і методом психотерапії. До перших належать препарати класів інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та селективних інгібіторів зворотного захоплення норепінефрину, а для коригування побічних ефектів — бензодіазепіни та короткої дії антагоністи адренорецепторів. Серед сучасних методів психотерапії — травмофокусована психотерапія, поведінкова терапія, десенсибілізація очних рухів, письмово-контактна терапія, оповідально-контактна терапія тощо [14]. Оскільки взаємний вплив непліддя та ПТСР є недостатньо вивченим, немає переконливих доказів доцільності лікування синдрому в рамках підготовки до застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Мета дослідження — вивчити особливості цервікального локального імунного статусу в пацієнток із ПТСР і непліддям для удосконалення лікування порушення фертильності.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 112 жінок, які звернулися до Київського міського центру репродуктивної медицини з причини ненастання вагітності протягом 2022–2023 рр. Усіх пацієнток консультовано медичним психологом. У 67 жінок виявлено критерії ПТСР відповідно до Асоціації психіатрів Америки [6], із цих пацієнток сформовано дві групи: 36 жінок у розмові з психологом засвідчили констатацію непліддя до дії травматичного чинника, що спричинив ПТСР (група I); 31 пацієнтка засвідчила первинність травматичного чинника (група II). До групи III залучено 45 жінок зі скаргами на ненастання вагітності без критеріїв ПТСР. Гру-

Таблиця 1
Вміст ІЛ-8 у цервікальному слизі обстежених пацієнток

Група	ІЛ-8, pg/ml
Підгрупа ІА (n=18)	603,5±57,19 ^α
Підгрупа ІВ (n=18)	587,4±38,19 ^α
Підгрупа ІІА (n=15)	751,7±37,17 ^α
Підгрупа ІІВ (n=16)	698,6±56,14 ^α
Група ІІІ (n=45)	769,2±34,82 ^α
ГК (n=50)	289,4±19,0,7

Примітка: α — відмінність із ГК є вірогідною.

Таблиця 2
Вміст ІЛ-6 у цервікальному слизі обстежених пацієнток

Група	ІЛ-6, pg/ml
Підгрупа ІА (n=13)	335,8±29,12 ^α
Підгрупа ІВ (n=15)	397,3±28,23 ^α
Підгрупа ІІА (n=28)	289,3±45,33 ^α
Підгрупа ІІВ (n=24)	299,0±49,25 ^α
Група ІІІА (n=45)	316,8±79,33 ^α
ГК (n=50)	134,6±19,02

Примітка: α — відмінність із ГК є вірогідною.

пу контролю (ГК) сформовано з 50 жінок із реалізованою репродуктивною функцією без ознак ПТСР, які звернулися до Київського міського центру репродуктивної медицини для планового профілактичного огляду.

Пацієнток I та II груп залежно від тактики лікування поділено на підгрупи А та В. До підгруп ІА (18 жінок) та ІІА (15 пацієнток) увійшли особи, які в комплексі підготовки отримували лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, ендокринних розладів в обох партнерів. До підгрупи ІВ (18 осіб) та ІІВ (16 пацієнток) увійшли жінки, які додатково отримували психотерапію, орієнтовану на травму (ПОТ). Сеанси проводив сертифікований фахівець за індивідуально розробленою схемою 1 раз на тиждень протягом 3 місяців.

У всіх учасниць дослідження визначено до лікування концентрацію в цервікальному слизі інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-8, лактоферину і секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (СІЛП), у пацієнток груп I та II його було повторно виконано за 1 та 3 місяці від початку лікування. Для цього цервікальною щіточкою забирали матеріал із цервікального каналу, фіксували в спеціальному буферному розчині, заморожували для транспортування, у подальшому після розморожування визначали показники методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «Cobas» (Швейцарія) набором реагентів «Roche Diagnostics».

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Статистичну оцінку отриманих результатів проведено за участю Т-критерію Вілкоксона, обчислене значення Т порівняно з табличним для цієї кількості спостережень, за його меншого значення відмінності між групами визнано вірогідними.

Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнткам із непліддям різного походження є властивим порушення імунного цервікального статусу [15]. За даними таблиці 1, жінки груп I, II та III мали вміст ІЛ-8, що був вірогідно вищим за показник у ГК. Підвищення вмісту цього цитокіну в рамках активації запальної реакції має наслідком клітинну проліферацію, міграцію, інвазію та ангиогенез [9].

За даними таблиці 1, у пацієнток усіх груп рівень ІЛ-8 був вірогідно підвищеним щодо аналогічних значень ГК: у підгрупі ІА — у 2,08 раза, у підгрупі ІВ — у 2,02 раза, у підгрупі ІІА — у 2,6 раза, у підгрупі ІІВ — у 2,4 раза, у групі III — у 2,6 раза.

Залітературними даними, клітини цервікального епітелію в нормальних умовах продукують ІЛ-8, роль якого є незамінною в регуляції функції цервікального слизу. М. Jenabi та співавт. (2022) зазначають, що підвищення цервікальної концентрації ІЛ-8 асоціюється з більшою частотою невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій [5].

Отже, вірогідне підвищення рівня ІЛ-8 у цервікальному слизі обстежених пацієнток усіх досліджуваних груп вказує на активацію протизапальної ланки імунозапальної реакції цервікального епітелію, відповідно до літературних даних, і корелює з частотою невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій.

Усім пацієнткам із непліддям, незалежно від наявності супутнього ПТСР, властиве зростання цервікальних концентрацій ІЛ-6, що може бути наслідком як запального процесу, так і гормональних розладів, які є причинами порушення фертильної функції. На відміну від ІЛ-8, ІЛ-6 переважно має системне походження, відтак значно потужніше впливає на регуляцію інших медіаторів запалення. Зокрема, пацієнткам групи I було властиве найбільш виражене зростання вмісту ІЛ-6 у цервікальному слизі: у

Таблиця 3
Вміст секреторного інгібітора лейкоцитарної протейнази в цервікальному слизі обстежених пацієнток

Група	СІЛП, pg/ml
Підгрупа IA (n=13)	368,9±36,23 ^α
Підгрупа IB (n=15)	359,8±55,11 ^α
Підгрупа IIA (n=28)	314,8±24,26 ^α
Підгрупа IIB (n=24)	328,8±24,5 ^α
Група III (n=45)	324,1±49,23 ^α
ГК (n=50)	144,8±10,17

Примітка: α — відмінність із ГК є вірогідною.

Таблиця 4
Вміст лактоферину в цервікальному слизі пацієнток із непліддям

Група	Лактоферин, ng/ml
Підгрупа IA (n=18)	19,4±2,21 ^α
Підгрупа IB (n=18)	18,6±8,23 ^α
Підгрупа IIA (n=15)	28,6±4,32 ^α
Підгрупа IIB (n=16)	27,3±2,19 ^α
Група III (n=45)	21,3±5,93 ^α
ГК (n=50)	3,5±5,16

Примітка: α — відмінність із ГК є вірогідною.

Таблиця 5
Динаміка вмісту ІЛ-8 у цервікальному слизі пацієнток із непліддям

Підгрупа	ІЛ-8, pg/ml	
	за 1 міс	за 3 міс
Підгрупа IA (n=18)	482,4±33,32	444,6±22,62 ^β
Підгрупа IB (n=18)	393,2±32,39	218,4±33,13 ^{β,μ}
Підгрупа IIA (n=15)	598,4±17,23	476,9±18,92 ^β
Підгрупа IIB (n=16)	487,7±66,11	223,6±21,19 ^{β,μ}
Група III (n=45)	499,6±24,18	259,1±14,28 ^μ

Примітки: β — відмінність у межах групи є вірогідною, $p < 0,05$; μ — відмінність у динаміці є вірогідною, $p < 0,05$.

Таблиця 6
Динаміка вмісту ІЛ-6 у цервікальному слизі пацієнток із непліддям

Група	ІЛ-6, pg/ml	
	за 1 міс	за 3 міс
Підгрупа IA (n=18)	228,4±17,14	194,8±13,34
Підгрупа IB (n=18)	227,6±11,23	204,5±11,18
Підгрупа IIA (n=15)	246,8±28,43	196,8±21,37 ^β
Підгрупа IIB (n=16)	228,6±18,13	112,8±13,14 ^{μ,β}
Група III (n=45)	224,8±24,18	111,8±11,97 ^μ

Примітки: β — відмінність у межах групи є вірогідною, $p < 0,05$; μ — відмінність у динаміці є вірогідною, $p < 0,05$.

підгрупі IA — у 2,5 раза, у підгрупі IIB — майже в 3 рази порівняно з показником ГК. У жінок групи II спостерігався дещо менший, але все одно в 2,2 раза вищий показник порівняно з ГК. У жінок групи III вміст цього чинника був у 2,3 раза вищим порівняно з ГК. G. Incognito та співавт. (2023) показали прогностичне значення зростання його вмісту у фолікулярній рідині в жінок із непліддям для неуспішності спроб лікування [4].

Секреторний інгібітор лейкоцитарної протейнази є ще одним маркером запалення, вміст якого підвищений у всіх пацієнток із непліддям (табл. 3).

Секреція СІЛП активується в рамках запалення, особливо цей процес виражений на поверхнях слизових оболонок, у тому числі цервікального каналу, він посилює антиспермальну реакцію. За даними таблиці 3, вміст СІЛП був найвищим у пацієнток групи I і перевищував у 2,5 раза показник ГК. У жінок групи II показник у 2,2 раза перевищував значення ГК, як і в пацієнток групи III. I. Madendag та співавт. (2020) вказують на зростання показника в жінок із непліддям при порівнянні зі здоровими жінками [9], що має самостійне патогенетичне значення для порушення фертильності.

Лактоферин належить до маркерів запально-го процесу, попри його провідну роль у транспортуванні заліза. Результати вивчення його концентрації в цервікальному слизі пацієнток із непліддям наведено в таблиці 4.

Показано зростання вмісту цього маркера в жінок із непліддям невідомого походження [15]. Найвища концентрація лактоферину відзначалася в пацієнток групи II, вона була в 8 разів вищою за показник ГК. У жінок групи I рівень лактоферину в 5 разів перевищував показник ГК, у групі III — в 6 разів.

Отже, для жінок із непліддям незалежно від його походження властиве зростання вмісту прозапальних чинників — ІЛ-6, ІЛ-8, лактоферину та СІЛП — у цервікальному слизі. Лікування цих пацієнток проведено шляхом впливу на виявлену причину неплідності — ерадикація збудників захворювань, що передаються статевим шляхом, корекцію гормональних розладів, а в підгрупах IB та IIB додатково застосовували ПОТ.

За 1 і 3 місяці лікування повторно визначено маркери в цервікальному слизі.

У таблиці 5 наведено динаміку ІЛ-8 у цервікальному слизі пацієнток із непліддям і ПТСР залежно від тактики лікування.

У результаті проведеного курсу лікування причини непліддя вже за 1 місяць виявлялася тенденція до зниження концентрації прозапального ІЛ-8 у цервікальному слизі в усіх групах непліддя незалежно від схеми лікування. Найбільше зниження — на 35% від вихідного рівня — відзначалося в жінок групи III. Утім за 3 місяці спостерігалось підвищення рівня прозапального цитокіну в жінок підгруп IA та IIA. У підгрупі IA цей показник на 40%

Таблиця 7

Динаміка вмісту секреторного інгібітора лейкоцитарної протейнази в цервікальному слизі пацієнок із непліддям

Група	СІЛП, pg/ml	
	за 1 міс	за 3 міс
Підгрупа IA (n=18)	227,8±11,23	211,4±13,65
Підгрупа IB (n=18)	238,6±24,13	221,6±34,91
Підгрупа IIA (n=15)	232,17±12,42	247,6±17,89 ^β
Підгрупа IIB (n=16)	236,8±14,18	127,5±8,19 ^{β,μ}
Група III (n=45)	222,6±19,24	125,9±16,21 ^μ

Примітки: β - відмінність у межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$; μ — відмінність у динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

Таблиця 8

Динаміка вмісту лактоферину в цервікальному слизі пацієнок із непліддям

Група	Лактоферин, ng/ml	
	за 1 міс	за 3 міс
Підгрупа IA (n=18)	18,2±4,15	15,1±2,53 ^β
Підгрупа IB (n=18)	19,7±2,49	4,3±4,91 ^{β,μ}
Підгрупа IIA (n=15)	21,4±6,23	16,6±3,11 ^β
Підгрупа IIB (n=16)	19,7±2,92	4,1±1,12 ^{β,μ}
Група III (n=45)	20,1±3,93	6,6±2,12

Примітки: β — відмінність у межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$; μ — відмінність у динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

був вищим за значення в жінок групи III, у групі IIA — на 45%. Натомість у підгрупах, де пацієнтки отримували додатково ПОТ, за 3 місяці відмічалось зниження вмісту ІЛ-8 на 62% від вихідного рівня в підгрупі IB та на 68% — у підгрупі IIB та досягнення показника ГК (289,4 pg/ml). У підгрупі IB за 1 місяць лікування значення ІЛ-8 знизилось в 1,5 раза від вихідного значення, за 3 місяці — у 2,7 раза. У підгрупі IIB цервікальна концентрація ІЛ-8 знизилася в 1,4 раза за 1 місяць і в 3,1 раза за 3 місяці. Основним джерелом утворення ІЛ-8 є клітини циліндричного епітелію, тому нормалізація його рівня є шляхом до формування сприятливих умов для лікування неплідності, у тому числі шляхом допоміжних репродуктивних технологій.

На відміну від ІЛ-8, ІЛ-6 є цитокином системного походження. Усунення гормональних розладів, лікування генітальних інфекцій у пацієнок III групи привело до зниження вмісту ІЛ-6 у цервікальному слизі до показника ГК уже за 3 місяці. Пацієнтки I групи незалежно від методу лікування зберігали високі концентрації ІЛ-6 у цервікальному слизі, в 1,5 раза вищі за значення ГК. У групі II динаміка цервікального ІЛ-6 залежала від обсягу лікування — на тлі стандартної терапії показник в 1,7 раза перевищував значення ГК, а на тлі додаткової психотерапії знизився до нормального значення 112 pg/ml. Саме в групі II 3-місячний курс ПОТ дав змогу знизити вміст цервікального ІЛ-6, що також має прямий вплив на реалізацію репродуктивної функції.

За 1 місяць лікування у всіх пацієнок знизилася цервікальна концентрація СІЛП, що стало результатом протизапального лікування та коригування ендокринних розладів — від 28% від вихідного рівня у жінок підгрупи IIB до 38% у підгрупі IA. За 3 місяці лікування в жінок групи III показник сягнув значення ГК.

Утім у групі жінок, де непліддя супроводжувалося синдромом ПТСР, зміни імунної системи були поглибленими, тому за 3 місяці лікування вміст СІЛП у цервікальному слизі залишився підвищеним, що могло бути перешкодою як для настання, так і для виношування вагітності — в 1,6 раза за показник групи III у підгрупі IA, в 1,7 раза — у підгрупі IB, удвічі — у підгрупі IIA. Виняток становила підгрупа IIB. Введення ПОТ до курсу лікування привело не лише до статистично значущого зниження вмісту СІЛП, але й до досягнення ним значень ГК.

Подібну закономірність виявлено і для лактоферину — прозапального чинника цервікального слизу, зростання якого відіграє патогенетичну роль у механізмах порушення фертильності.

На тлі традиційного патогенетичного лікування пацієнок групи III істотно знизився цервікальний вміст лактоферину — у 3,2 раза від вихідного рівня. У жінок підгрупи IA за 3 місяці стандартного лікування незначно знизився вміст лактоферину в цервікальному слизі, що не мало статистичної значущості. Виняток становили пацієнтки підгруп B, які додатково до патогенетичного лікування неплідності отримували психотерапію ПТСР, за 3 місяці за цим параметром досягнули значення показників ГК — 4,3 ng/ml у підгрупі IB та 4,1 ng/ml у підгрупі IIB (у ГК — 3,5 ng/ml).

Психотерапія, орієнтована на травму — особливий підхід до терапії, який визнає та наголошує на розумінні того, як травматичний досвід впливає на розумове, поведінкове, емоційне, фізичне та духовне благополуччя особистості. Цей тип терапії ґрунтується на розумінні зв'язку між досвідом травми та емоційними й поведінковими реакціями людини. Мета ПОТ полягає в тому, щоб запропонувати навички та стратегії, щоб допомогти розуміти, переробляти емоції та спогади, пов'язані з травматичним досвідом.

Висновки

У пацієток усіх обстежених груп рівні ІЛ-6, ІЛ-8, СІЛП і лактоферину в цервікальному слизі є вірогідно підвищеними відносно аналогічних значень здорових жінок, що вказує на активування протизапальної ланки імунозапальної реакції та корелює з частотою невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Найбільше значення ІЛ-6 і СІЛП властиве жінкам, що мали непліддя до розвитку ПТСТР, а лактоферину — жінкам із порушенням фертильності, що настала після дії травматичного чинника.

Застосування ПОТ у комплексному лікуванні пацієток із непліддям на тлі ПТСТР дає змогу досягнути зниження вмісту ІЛ-8 від вихідного

рівня в 1,5 раза за 1 місяць лікування та у 2,7 раза за 3 місяці лікування в жінок, що мали непліддя до реалізації ПТСТР, а також в 1,4 і 3,1 раза в жінок, що відзначили порушення фертильності після розвитку ПТСТР. Цервікальна концентрація лактоферину за 3 місяці лікування знизилася відповідно в зазначених групах жінок в 4,3 і 6,7 раза. Зниження цервікальної концентрації ІЛ-6 і СІЛП на тлі психотерапії спостерігалось лише в жінок із непліддям, що розвинулося після ПТСТР, — в 1,3 і 1,4 раза за 1 місяць лікування та в 2,6 і 2,7 раза за 3 місяці лікування; а це має сприятливий вплив на реалізацію репродуктивної функції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., text rev. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>.
- Asemota OA, Klatsky P. (2015, Jan). Access to infertility care in the developing world: the family promotion gap. *Semin Reprod Med.* 33(1): 17–22. doi: 10.1055/s-0034-1395274.
- Carson SA, Kallen AN. (2021). Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 326(1): 65–76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
- Incognito G, Di Guardo F, Gulino F et al. (2023). Interleukin-6 as A Useful Predictor of Endometriosis-Associated Infertility: A Systematic Review. *International Journal of Fertility and Sterility.* 17(4): 226–230. doi: 10.22074/ijfs.2023.557683.1329.
- Jenabi M, Khodarahmi P, Tafvizi F et al. (2022). Evaluation of expression CXCL8 chemokine and its relationship with oocyte maturation and embryo quality in the intracytoplasmic sperm injection method. *Mol Biol Rep.* 49: 8413–8427. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07660-2>.
- Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ et al. (2017, Oct). Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med.* 47(13): 2260–2274. doi: 10.1017/S0033291717000708.
- Kudesia R, Muyingo M, Tran N, Shah M, Merkatz I, Klatsky P. (2018). Infertility in Uganda: a missed opportunity to improve reproductive knowledge and health. *Global Reproductive Health.* 3(4): e24.
- Kuhlmann E, Scharli P, Schick M, Ditzen B, Langer L, Strowitzki T et al. (2023, Jan 11). The Posttraumatic Impact of Recurrent Pregnancy Loss in Both Women and Men. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 83(1): 88–96. doi: 10.1055/a-1916-9180.
- Madendag I, Sahin M, Madendag Y, Sahin E, Karakukcu C. (2020). Evaluation of the levels of secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus of women with unexplained infertility. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 46: 1128–1132. <https://doi.org/10.1111/jog.14299>.
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 9(12): e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.
- Neigh GN, Ali FF. (2016, Aug). Co-morbidity of PTSD and immune system dysfunction: opportunities for treatment. *Curr Opin Pharmacol.* 29: 104–110. doi: 10.1016/j.coph.2016.07.011.
- Obeagu E, Njar V, Obeagu G. (2023). Infertility: Prevalence and Consequences. *International journal of current research in chemistry and pharmaceutical sciences.* 10(7): 43–50. <http://dx.doi.org/10.22192/ijcrps.2023.10.07.005>.
- O'Donovan A, Cohen BE, Seal KH, Bertenthal D, Margaretten M et al. (2015, Feb 15). Elevated risk for autoimmune disorders in iraq and afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 77(4): 365–74. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.06.015.
- Schrader C, Ross A. (2021, Nov-Dec). A Review of PTSD and Current Treatment Strategies. *Mo Med.* 118(6): 546–551.
- Shalko MN, Sereda KV. (2024). Effectiveness of vaccination in the treatment of early lesions of the cervix in women with infertility. *Ukrainian Journal Health of Woman.* 2(171): 51–56. [Шалько МН, Середка КВ. (2024). Ефективність вакцинації в лікуванні ранніх уражень шийки матки у жінок із неплідністю. *Український журнал Здоров'я жінки.* 2(171): 51–56]. doi: 10.15574/HW.2024.171.51.
- Smith JJ. (1962). The Inventum Novum of Joseph Leopold Auenbrugger. *Bulletin of the New York Academy of Medicine.* 38; 10: 691–701.
- Tapp ZM, Godbout JP, Kokiko-Cochran ON. (2019, Apr 24). A Tilted Axis: Maladaptive Inflammation and HPA Axis Dysfunction Contribute to Consequences of TBI. *Front Neurol.* 10: 345. doi: 10.3389/fneur.2019.00345.
- US Department of Veteran Affairs, Department of Defense. (2017). VA/DOD Clinical Practice Guideline for the Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Disorder. The Management of Posttraumatic Stress Disorder Work Group: 1–200.
- Wdowiak A, Wdowiak A, Moroz E, Bojar I. (2016). Comparison of selected sperm parameters between 6,278 males in Poland and Ukraine. *Ann Agric Environ Med.* 23(1): 174–181. doi: 10.5604/12321966.1196876.

Відомості про авторів:

Карлова Олена Олександрівна — д. мед. н., проф. каф. акушерства гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-7683-9908>.

Блалі Фаділа Ельмостафа — аспірант каф. акушерства гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0009-0008-6053-7789>.

Стаття надійшла до редакції 04.08.2024 р.; прийнята до друку 29.10.2024 р.