

УДК [618.39:616.89-008.454]:616-092

І.Л. Харун

## Механізми розвитку звичного невиношування вагітності: роль посттравматичного стресового розладу

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

Ukrainian Journal Health of Woman. (2025). 2(177): 26-35; doi: 10.15574/HW.2025.2(177).2635

**For citation:** Kharun I.L. (2025). Mechanisms of developing recurrent miscarriage: the role of posttraumatic stress disorder. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(177): 26-35. doi: 10.15574/HW.2025.2(177).2635

Стрімке погіршення демографічної ситуації в Україні надає проблемі звичного невиношування вагітності (ЗНВ) особливої ваги. Недостатнє оцінювання впливу посттравматичного стресового розладу (ПТСР) є суттєвою прогалиною в сучасній практиці діагностування, лікування й профілактики ЗНВ.

**Мета** — виявити зв'язок між ПТСР і ЗНВ; встановити ймовірну залежність між ступенем ПТСР і порушенням функціонування різних систем організму жінки.

**Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь 150 жінок із діагнозом ЗНВ. Залежно від наявності ПТСР учасниць поділено на чотири групи. Застосовано стандартизовані психодіагностичні інструменти (шкалу для клінічного діагностування ПТСР (PCL-C), шкалу ПТСР, що адмініструється клініцистом, структуроване діагностичне інтерв'ю (CAPS-5), опитувальник Бека), а також клініко-лабораторні, імунологічні й гормональні методи обстеження.

**Результати.** Виявлено достовірний зв'язок між ПТСР і підвищеним рівнем NK-клітин, що вказує на активацію природного імунітету. У пацієнток із ПТСР частіше фіксувалися порушення функції щитоподібної залози, наявність антифосфоліпідного синдрому і несприятливі звички, що асоціюються з підвищеним ризиком, зокрема, надмірне споживання кофеїну, вживання алкоголю й тютюнокуріння.

**Висновки.** ПТСР є важливим фактором ризику ЗНВ, що потребує врахування в міждисциплінарних програмах супроводу жінок із репродуктивними втратами. Результати підтверджують доцільність комплексного підходу з обов'язковим психоемоційним оцінюванням і корегуванням.

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

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** звичне невиношування вагітності, посттравматичний стресовий розлад, імунна система, NK-клітини, тиреоїдна дисфункція, антифосфоліпідний синдром, психоемоційний стан, стиль життя, репродуктивні втрати, психосоматичні розлади.

### Mechanisms of developing recurrent miscarriage: the role of posttraumatic stress disorder

I.L. Kharun

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The rapid deterioration of the demographic situation in Ukraine highlights the particular significance of recurrent pregnancy loss (RPL). An insufficient assessment of the impact of post-traumatic stress disorder (PTSD) represents a significant gap in the current practices of diagnosis, treatment, and prevention of RPL.

**Aim** – to identify the relationship between PTSD and RPL, and to establish a probable correlation between the severity of PTSD and dysfunction in various systems of the female body.

**Materials and methods.** The study involved 150 women diagnosed with RPL. Depending on the presence of PTSD, participants were divided into four groups. Standardized psychodiagnostic tools (Posttraumatic Stress Disorder Checklist for Civilians (PCL-C), Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS-5) a structured interview, Beck Depression Inventory) were used alongside clinical-laboratory, immunological, and hormonal assessment methods.

**Results.** A statistically significant association was found between PTSD and elevated levels of NK cells, indicating activation of innate immunity. Women with PTSD more frequently presented with thyroid dysfunction, antiphospholipid syndrome, and lifestyle-related risk behaviors, such as excessive caffeine intake, alcohol consumption, and smoking.

**Conclusions.** PTSD is an important risk factor for RPL and should be considered within interdisciplinary support programs for women with reproductive failures. The findings underscore the relevance of a comprehensive approach, including mandatory psycho-emotional assessment and intervention.

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 was obtained from all participants.

The author declares no conflict of interest.

**Keywords:** recurrent pregnancy loss, post-traumatic stress disorder, immune system, NK cells, thyroid dysfunction, antiphospholipid syndrome, psycho-emotional state, lifestyle factors, reproductive losses, psychosomatic disorders.

## Вступ

Значне погіршення демографічних показників в Україні сьогодні стало проблемою державного значення, яка набула надзвичайної актуальності через низку несприятливих факторів, таких як: зниження якості життя через зниження рівня економіки; погіршення екологічної ситуації; воєнні дії тощо. У цьому контексті проблема невиношування вагітності та звичне невиношування вагітності (ЗНВ) потребують детальної дослідницької уваги. Дійсно, попри наявність значної кількості наукових розвідок із цієї тематики, проблема ЗНВ і повторюваних репродуктивних втрат, що з нею пов'язані, все ще лишається не вирішеною. Слід зазначити, що розуміння механізмів, які можуть спричиняти збільшення випадків ЗНВ, є вкрай важливим для удосконалення алгоритму діагностування, прогнозування і профілактики розвитку невиношування вагітності.

Статистичні дані щодо ЗНВ подекуди не є однорідними, наприклад Regan стверджує: «Після трьох попередніх втрат вагітності ризик подальшого викидня коливається від 20 до 70%, що відображає різні досліджувані популяції та використовувані методи аналізу даних» [20]. Слід відзначити різночитання щодо окреслення діагностичних критеріїв ЗНВ. Зокрема, йдеться про кількість репродуктивних втрат (2 або 3); гестаційний вік на момент втрати вагітності (у тижнях), відмінності щодо розуміння верхньої межі (20–24 тижні), масу тіла плода (у грамах), тип вагітності [3,5,7,19,26,27,29]. При цьому більшість науковців погоджуються з думкою, що ЗНВ є поліетіологічною патологією (може бути спричинена генетичними, ендокринними, імунологічними, інфекційними й анатомічними факторами тощо), яка потребує ретельного аналізу в кожному конкретному випадку повторюваних репродуктивних втрат. Саме тому слід провести ретельний аналіз, комплексне обстеження жінки й партнера, оцінювання стану здоров'я жінки та її репродуктивної системи, для встановлення причин ЗНВ і визначення оптимальної тактики лікування й профілактики цієї проблеми.

Разом з іншими факторами ризику розвитку ЗНВ психологічним факторам (стрес, тривога, депресія, посттравматичний стресовий розлад – ПТСР) зазвичай не надають такого значення порівняно з рештою. Утім слід зазначити, що ці фактори можуть суттєво впливати на гормональний баланс, необхідний для підтримання нормально-

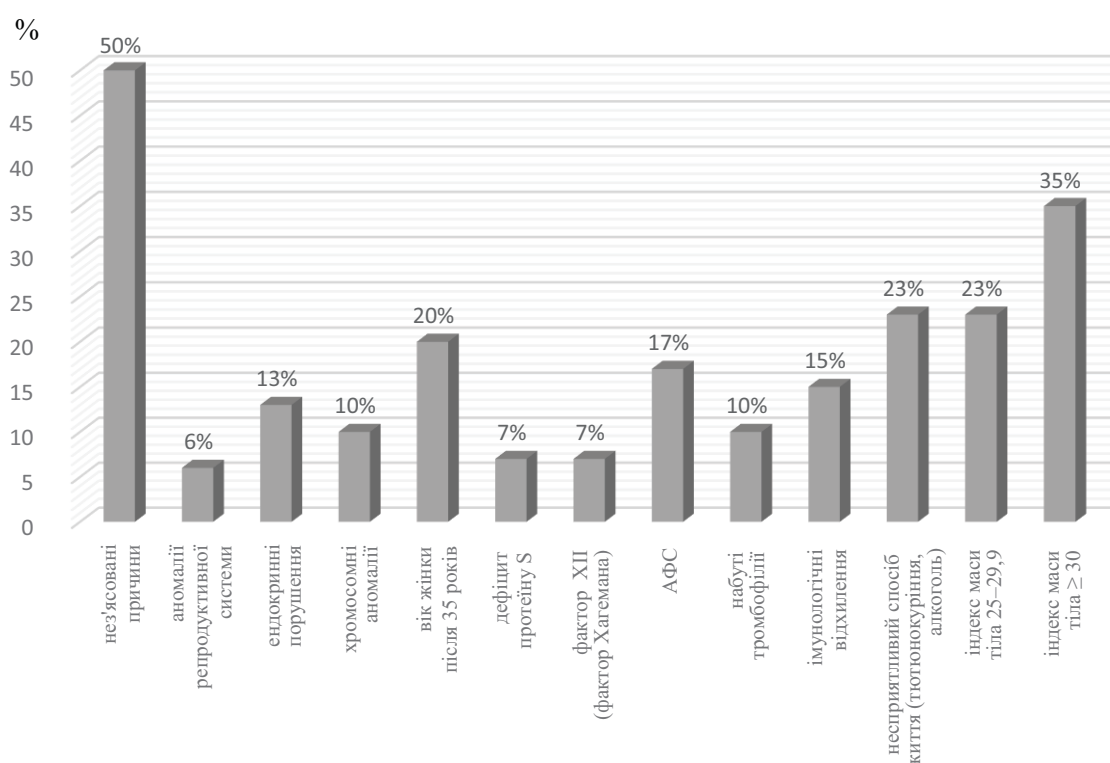
го перебігу вагітності. Про важливість комплексного підходу і врахування психологічного фактора зазначається, що майже половину вищезазначених причин втрати вагітності слід дослідити разом з їх психологічними та психіатричними наслідками [25]; також підкреслюється, що значна кількість випадків ЗНВ може бути пов'язана з депресією і тривогою або іншими психологічними факторами в одному причинному механізмі. Навіть більше, Cohen зазначає, що можливе пояснення несприятливих акушерських подій, виявлених у матерів із депресивними розладами, включає підвищені рівні інгібітора активатора плазміногену (РАІ)-1, знахідка, про яку постійно повідомляють при депресивних розладах. Як плацентарний ангиогенез, так і судинне ремоделювання – необхідні для підтримки росту плода – залежать від деградації позаклітинного матриксу MMPs, таких як MMP-2 і MMP-9 [4]. Існує думка, що депресивні розлади, тривожні розлади, ПТСР, шизофренія і розлади харчової поведінки, що виникають під час вагітності, є незалежним фактором ризику несприятливих акушерських і неонатальних наслідків [23].

Водночас існує незначна кількість досліджень, у яких з'ясовується можливий зв'язок і вплив ПТСР на ЗНВ [8]. У цьому контексті надзвичайно важливими є кроки, здатні прояснити ступінь впливу ПТСР на імунну, ендокринну і статеву системи жіночого організму, що, своєю чергою, ймовірно призводить до репродуктивних порушень і повторних репродуктивних втрат. У наших попередніх розвідках вже з'ясовано згубний вплив ПТСР на імунні клітини жінок із цим розладом. Також висунуто припущення про існування «ефекту замкненого циклу» [9] між ПТСР і ЗНВ. Зусилля в цьому напрямку (разом з іншими дослідженнями) можуть зменшити відсоток нез'ясованих причин повторних викиднів (рис. 1). Це буде позитивним кроком до оптимізації алгоритмів діагностування, лікування і профілактики ЗНВ у жінок із підозрою на психологічні й психічні розлади.

**Мета** дослідження – виявити зв'язок між ПТСР і ЗНВ; встановити ймовірну залежність між ступенем ПТСР і порушенням функціонування різних систем організму жінки.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконано в Національному університеті охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П.Л. Шупика впродовж 2022–2024 рр.



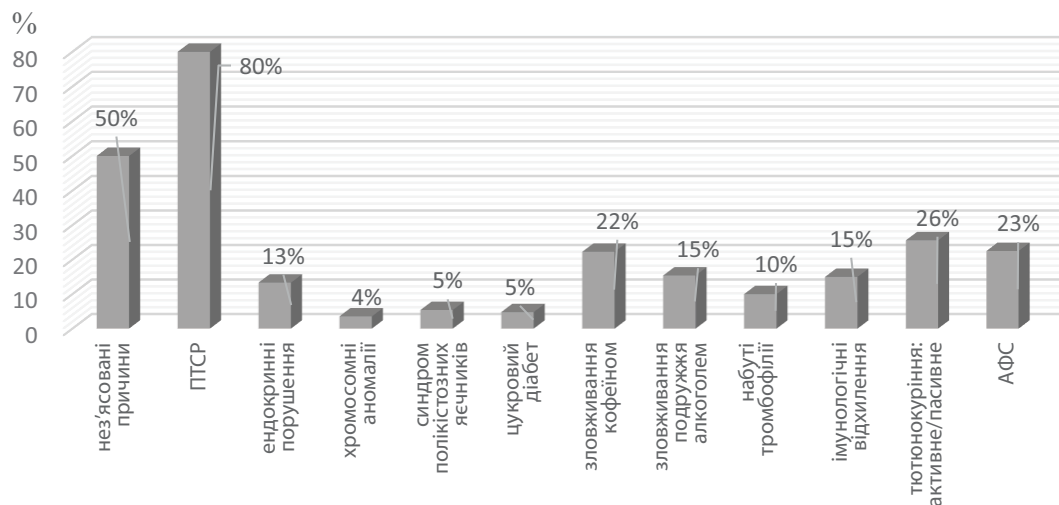
**Рис. 1.** Найпоширеніші фактори, які можуть спровокувати розвиток звичного невиношування вагітності (за результатами аналітичного огляду літератури)

Залучено 150 жінок із діагнозом ЗНВ. Учасниць поділено на групи за такими характеристиками. Група I – основна – поділена на дві підгрупи: підгрупа IA – 60 пацієнток із ЗНВ і ПТСР, які планують вагітність; підгрупа IB – 40 пацієнток із ЗНВ і ПТСР, які вже вагітні (до 10 тижнів); група II – порівняння – 30 пацієнток із ЗНВ без ПТСР; група III – контрольна – 20 пацієнток (з вагітністю в анамнезі, що закінчилася пологами) із ПТСР, які планують наступну вагітність.

На першому етапі дослідження пацієнток із випадками повторюваних репродуктивних втрат (понад 3) першочергово оглянуто лікарем-гінекологом, жінкам дано анкету для самооцінювання наявності та рівня стресу. PCL – шкала самооцінювання відповідно до критеріїв DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV), містить 17 пунктів – ознак ПТСР. Для первинного анкетування використано опитувальник PCL-C (версія для цивільного населення) [15]. Психологічний стан пацієнток усіх груп оцінено за допомогою опитувальника Бека [21]. Для остаточного підтвердження ПТСР із пацієнтками усіх груп проведено структуроване діагностичне інтерв'ю CAPS-5 (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5): версію опитувальника перекладено українською і валідова-

но [2]. Лікарем-психіатром виявлено/спростовано наявність симптомів інтрузії; наявність/відсутність негативних і нав'язливих думок або почуттів; негативних змін у когніціях і настрої; змін у збудженні та реактивності (роздратування, порушення сну, самодеструктивну поведінку, проблеми з концентрацією уваги), пов'язаних із подією, що травмувала. Результати анкетування та структурованого діагностичного інтерв'ю опрацьовано й інтерпретовано лікарем. Відповідно до інтерпретації анкет і збору репродуктивного анамнезу дослідницею остаточно поділено пацієнток на групи.

Клінічні дані пацієнток-учасниць зібрано і проаналізовано дослідницею особисто. Від пацієнток усіх груп отримано відповіді щодо стилю життя (наявність шкідливих звичок). Визначено: індекс маси тіла, показники артеріального тиску, стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів; виконано ультразвукове дослідження органів малого таза (Siemens S3000 HELX Touch, трансабдомінальний конвексний і трансвагінальний датчик), проведено розширений скринінг вагінальних інфекцій і взято пайпель-біопсію тканин ендометрія для заперечення хронічного ендометриту (крім пацієнток групи IB, які вже були вагітні). Проведено комплексне



**Рис. 2.** Фактори, які можуть спровокувати розвиток звичного невиношування вагітності в досліджуваних групах, за даними обстежень (n=150)

лабораторне обстеження: визначення глюкози, маркерів для діагностування антифосфоліпидного синдрому (АФС) – антитіл до  $\beta 2$ -глікопротеїну IgG, антитіл до кардіоліпіну, визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), комплексне імунологічне дослідження (Т-лімфоцити (CD3+), Т-хелпери (CD3+CD4+), Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), В-лімфоцити (CD19+5+), NK-клітини (CD3-CD16/CD56+)). Досліджено функціональний стан репродуктивної системи (індекс вільних андрогенів, рівень лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, естрадіолу, прогестерону).

Для систематизації даних пацієнток усіх груп використано електронні таблиці «Microsoft Excel», версія 16.78.3 (корпоративна ліцензія 2019). Статистичну обробку даних виконано за допомогою пакету статистичного аналізу «Statistica10.0». Обраховано відносні величини (%) і визначено середні значення й похибку середньої арифметичної. Кількісні показники наведено у вигляді  $M \pm \sigma$ , де  $M$  – середнє значення, а  $\sigma$  – стандартне відхилення. Під час перевірки статистичних гіпотез критичний рівень значущості встановлено на рівні  $p < 0,05$ . Оцінювання вірогідності у відмінності порівняльних показників здійснено за допомогою критерію Стюдента.

Усіма пацієнтками підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, а протокол і дизайн

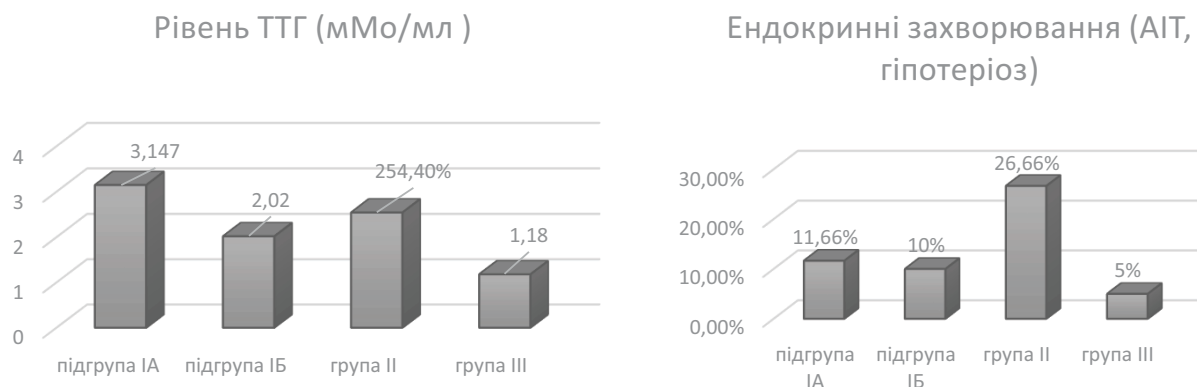
дослідження погоджено комісією з питань етики НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

## Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік учасниць дослідження становив 27,87 року. Аналіз кількості репродуктивних втрат показав найвищий середній рівень ( $3,6 \pm 1,8$ ) у жінок із ПТСР і ЗНВ, тоді як у жінок без ПТСР цей показник був нижчим ( $3,1 \pm 1,3$ ;  $p < 0,05$ ).

Ключові показники, які виходили за межі нормальних значень та ймовірно могли провокувати ЗНВ, наведено на рисунку 2. Особливу увагу звернуто на достовірне підвищення рівня ТТГ у жінок підгрупи ІА ( $3,147 \pm 1,1$  мМо/мл) і групи ІІ ( $2,544 \pm 1,9$  мМо/мл). В інших групах цей показник був нижчим і становив: у підгрупі ІБ –  $2,02 \pm 0,6$  мМо/мл, у групі ІІІ –  $1,18 \pm 0,9$  мМо/мл. Також за результатами збору анамнезу в цих групах підтверджено захворювання щитоподібної залози, зокрема, у групі ІІ виявлено гіпотиреоз у 8 (26,66%) жінок, у підгрупі ІА зареєстровано аутоімунний тиреоїдит (АІТ) у 7 (11,66%) пацієнток; у підгрупі ІБ діагностовано АІТ у 4 (10,0%) пацієнток, у групі ІІІ встановлено АІТ у 1 (5,0%) пацієнтки (рис. 3).

Стан імунної системи жінок оцінено за допомогою лабораторного дослідження крові. Отримані дані зафіксували збільшення кількості NK-клітин (CD3-CD16/56+) у жінок підгрупи ІА від 23,6% до 25,2%. У вагітних жінок підгрупи ІБ також виявили збільшення NK-клітин (CD3-CD16/56+), що могло бути пов'язано з розви-



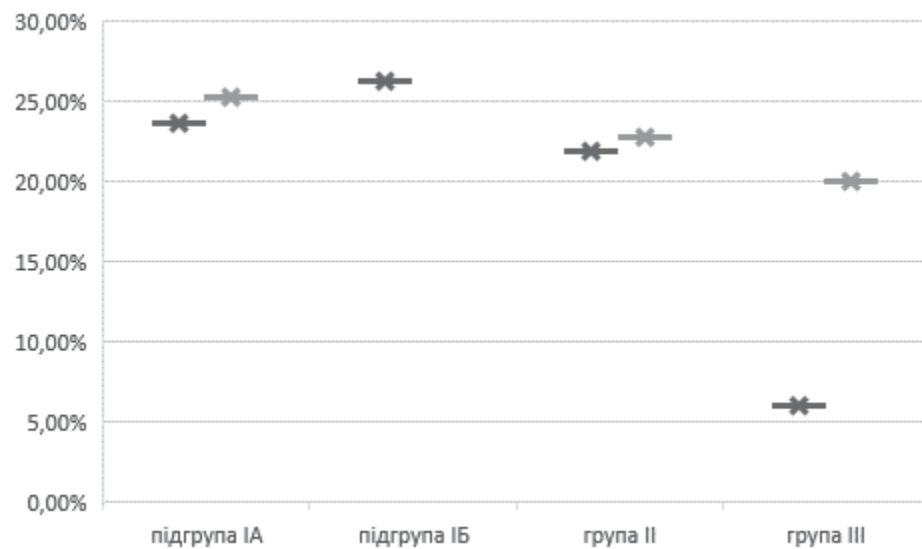
**Рис. 3.** Рівень тиреотропного гормону і частота ендокринних захворювань у групах дослідження

тком вагітності або з попередніми репродуктивними втратами. Показник у жінок цієї підгрупи становив у середньому 26,65%. Надалі продовжилося зростання рівня НК-клітин (CD3-CD16/56+) у 14 (35%) жінок цієї підгрупи. Показники НК-клітин (CD3-CD16/56+) у групі II дорівнювали від 21,9% до 22,8%, у групі III – відповідно від 6,0% до 20,0% (що не виходило за межі референтних значень лабораторії). Дані зафіксовано в точковій діаграмі з відображенням середніх значень та довірчих інтервалів (рис. 4). У 35 (35%) пацієнток підгруп IA та IB виявили неспецифічні антитіла до аніонних фосфоліпідів (кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну) (аФЛ); надалі особливу увагу звернули на цих вагітних пацієнток 9 (22,5%) жінок) основної підгрупи IB, у яких підтвердили АФС. Пацієнтки були поінформовані про ризики АФС для розвитку і виношування вагітності, про симптоми й ознаки тромбозу та тромбоемболії. Жінок спостерігали в динаміці, з індивідуальним медикаментозним супроводом відповідно до клінічного протоколу «Невиношування вагітності» [13]. Загалом, у пацієнток із ЗНВ в анамнезі з груп дослідження рівень НК-клітин (CD3-CD16/56+) був достовірно вищим, ніж у пацієнток групи III.

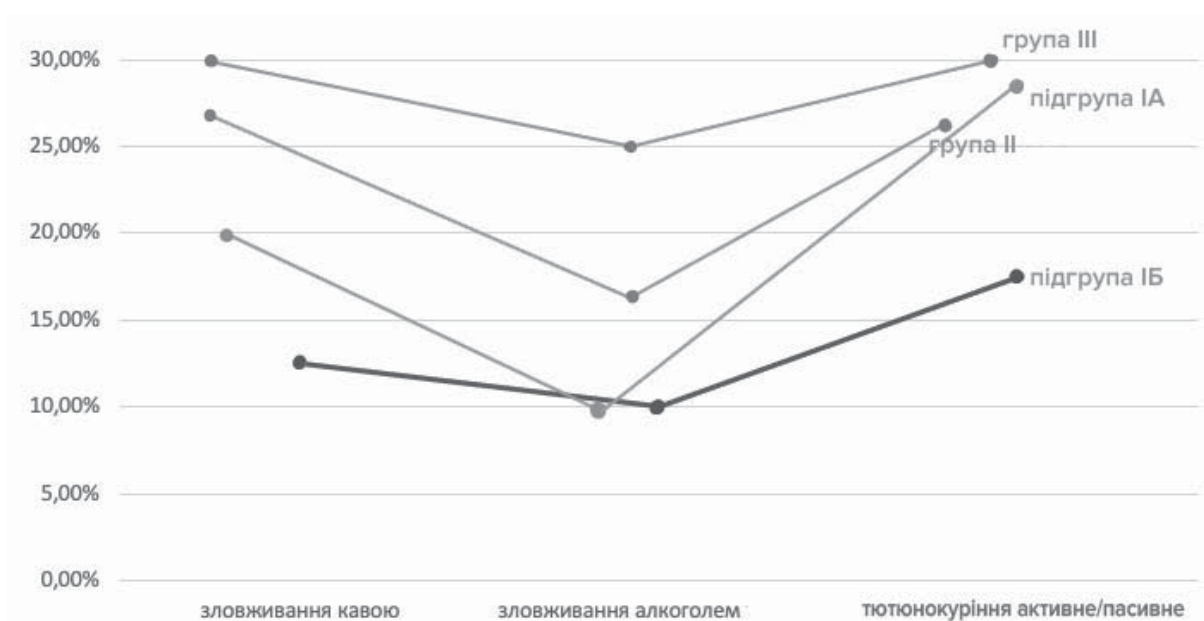
Слід зауважити, що в пацієнток усіх груп, за даними опитування про стиль і спосіб життя, зафіксували доволі високі показники факторів, що можуть становити ризики повторних репродуктивних втрат, серед яких найбільш значущі – вживання кави (понад 300 мг/добу), зловживання алкоголем (понад 5 порцій/тиждень) у пари або в партнера (для підгрупи IA), тютюнокуріння активне/пасивне. Отримані дані графічно наведено на рисунку 5. У підгрупі IA

зловживання кофеїном виявили у 12 (19,98%) жінок, зловживання алкоголем (пара) – у 6 (10,0%) пар, тютюнокуріння активне/пасивне – у 17 (28,32%) пар; у підгрупі IB зловживання кофеїном відмітили в 5 (12,5%) жінок, зловживання алкоголем (чоловіки) – у 4 (10,0%) осіб, тютюнокуріння активне/пасивне – у 7 (17,5%) пар; у групі II зловживання кофеїном зафіксували у 8 (26,6%) жінок, зловживання алкоголем (пара) – у 5 (16,66%) пар, тютюнокуріння активне/пасивне – у 8 (26,6%) пар; у групі III зловживання кофеїном відзначили в 6 (30,0%) жінок, зловживання алкоголем – у 5 (25,0%) пар, тютюнокуріння активне/пасивне – у 6 (30,0%) пар.

Наявність ПТСР визначено за опитувальником PCL-C (версія для цивільного населення). Жінки самостійно заповнювали опитувальник, надаючи відповіді про наявність події, що травмувала, у діапазоні 1–5 балів, де 1 бал – не було зовсім, 2 бали – інколи, 3 бали – помірно, 4 бали – часто, 5 балів – дуже часто. Загальний бал отримували, виходячи з «тяжкості» симптомів події, що травмувала, і наявності симптомів за трьома характеристиками (повторне переживання, уникнення, гіперзбудливість). Результати анкетування з обрахунком балів показали таке: підгрупа IA – від 70 до 85 балів, середній бал – 78,23; підгрупа IB – від 70 до 85 балів, середній бал – 78,60; група II – від 27 до 48 балів, середній бал – 40,50; група III – від 65 до 84 балів, середній бал – 74,15. Високі бали в групах IA, IB і III, безумовно, засвідчили наявність події, що спричинила травму, але дослідниця виходила з твердження, що опитувальник PCL-C не може бути застосований як остаточний метод діагностування, а може бути лише одним із перших кроків для виявлення ймо-



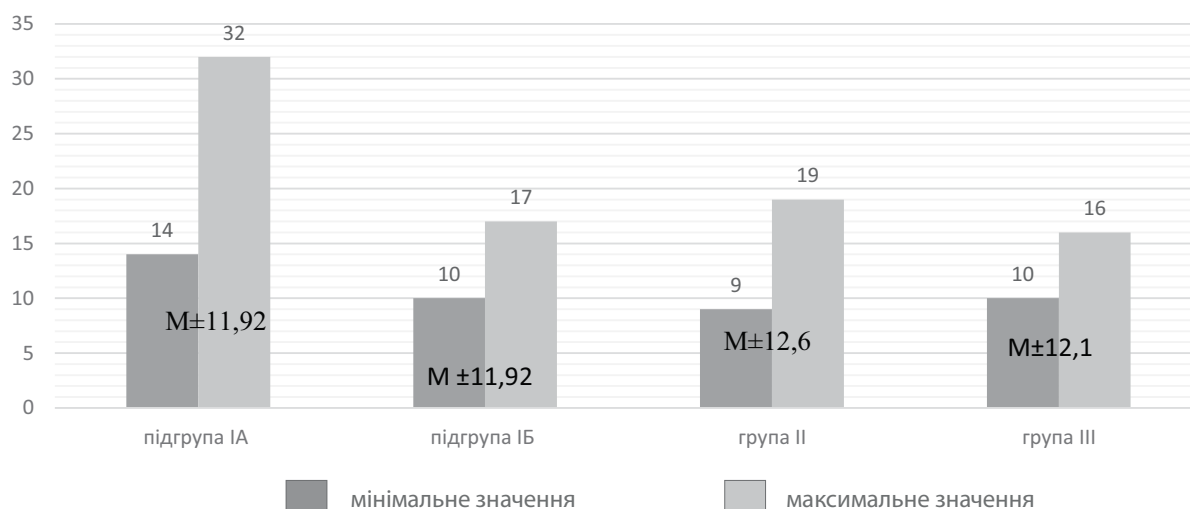
**Рис. 4.** Зміни у рівні NK-клітин за лабораторними даними в групах (темним кольором показано найнижчі значення, світлим – відповідно найвищі; у підгрупі IB зафіксовано тенденцію до зростання рівня NK-клітин)



**Рис. 5.** Фактори ризику за стилем життя, що можуть спровокувати розвиток ЗНВ, за даними обстеження в групах

вірного ПТСР, також враховано, що пацієнтки могли несвідомо спотворити відповіді (психологічні/когнітивні фактори). Для остаточного встановлення діагнозу лікарем-психіатром оцінено рівень депресії за опитувальником Бека і проведено клінічне структуроване інтерв'ю CAPS-5, відповідно до результатів інтерпретації якого проведено остаточний розподіл на групи в дослідженні [14,15,21]. Клінічне структуроване інтерв'ю CAPS-5 є «золотим стандартом» у діагностуванні ПТСР [28], оскільки лікар оцінює стан пацієнтів за кількома критеріями: наявністю події, що травмувала, наявністю симптомів інтрузії,

наявністю симптомів уникнення, існуванням негативних думок та емоцій, надмірною реактивністю/збудливістю, тривалістю симптомів, наявністю функціональних порушень комунікації (робота або навчання, сім'я, взаємодія в соціумі, самопочуття). Відповідно до опитувальника Бека на помірну депресію вказали результати лише в підгрупі IA – середнє значення  $M \pm 18,96$  бала, у решті груп отримали результати, що асоціюються з легкою депресією: в підгрупі IB – середнє значення  $M \pm 11,92$  бала, у групі II – середнє значення  $M \pm 12,6$  бала, у групі III – середнє значення  $M \pm 12,1$  бала (рис. 6).



**Рис. 6.** Рівень депресії за опитувальником Бека, бали (в центрі вказано середнє значення)

У загальній популяції жінок репродуктивного віку захворювання щитоподібної залози та її дисфункції є доволі поширеними (у наведеному дослідженні зі 150 пацієнток близько 20 (13,33%) осіб мали захворювання або дисфункції щитоподібної залози). Про зв'язок субклінічного гіпотиреозу з овуляторною дисфункцією, роль АІТ у несприятливих наслідках вагітності зазначено в роботі N. Pluchino [18]. Дослідники підкреслюють, що роль антитіл до щитоподібної залози є дискусійним питанням щодо того, чи існує причинно-наслідковий зв'язок із ЗНВ. Останніми роками дослідження вказують на зв'язок між АІТ і повторюваними викиднями; більше того, припускають, що високий рівень антитіл до щитоподібної залози може використовуватися як маркер вагітності з підвищеним ризиком. Для пояснення можливого зв'язку між АІТ і втратою вагітності на ранніх термінах окреслено механізми: наявність АІТ, яка відображає генералізовану активацію імунної системи та загальну підвищену аутоімунну реактивність проти фетоплацентарного комплексу; активацію в матці жінок з антитілами до щитоподібної залози Т-лімфоцитів, які можуть виділяти цитокіни, що перешкоджають успішному виношуванню вагітності. Ці несприятливі ефекти можуть діяти безпосередньо через Т-клітини або опосередковано через інші, такі як НК-клітини [18].

Відповідно до рекомендацій ESHRE [26], спираючись на дані систематичного огляду і метааналізу [6], в усіх жінок у наведеному дослідженні визначали рівень ТТГ на початку дослідження. У пацієнток групи ІБ, що вже були вагітні, та

в усіх пацієнток, у яких вагітність настала протягом дослідження, перевіряли рівень ТТГ на 10-му тижні і далі кожні 4-6 тижнів, у третьому триместрі контроль ТТГ здійснювали одноразово. Рівень антитіл до тиреопероксидази (АТПО) визначали лише на початку дослідження, керуючись сучасними гайдлайнами, оскільки ESHRE стверджує, що при ізольованому аутоімунному захворюванні щитоподібної залози немає достатніх доказів на підтримку лікування поза клінічними випробуваннями. Ні ASRM, ні RCOG не рекомендують лікування аутоімунних захворювань щитоподібної залози в жінок із ЗНВ в анамнезі [18]. Як бачимо, однастайності щодо зв'язку між наявністю антитіл до щитоподібної залози і ЗНВ та доцільністю призначення левотироксину в проспективних дослідженнях немає, однак, відповідно до настанов на засадах доказової медицини [22], левотироксин призначають за умови наявності антитіл до щитоподібної залози та за рівня ТТГ  $\geq 4$  мМо/мл. Так, у кроссекційному обсерваційному дослідженні за участю 900 жінок з'ясовано, що левотироксин скорочує частоту абортів у жінок із високим рівнем антитіл до щитоподібної залози. Він знижує цей рівень антитіл за 2–3 місяці лікування [12].

Отримані нами результати свідчать про достовірне підвищення рівня НК-клітин (CD3-CD16/56<sup>+</sup>) у жінок із ЗНВ, особливо в підгрупі ІБ (уже вагітних пацієнток). Ці показники значно перевищували рівень НК-клітин (CD3-CD16/56<sup>+</sup>) у жінок групи ІІІ, що свідчить про ймовірний імунологічний дисбаланс у пацієнток цієї групи.

Отримані дані відповідають результатам попередніх досліджень [10]. В одному з них зафіксовано підвищення рівня периферичних НК-клітин у жінок із діагнозом ЗНВ, а в метааналізі [6] вказано, що аутоімунні порушення здатні негативно впливати на перебіг вагітності. У роботі К. Aoki та співавт. підкреслено, що навіть до настання вагітності активність НК-клітин може слугувати предиктором її несприятливого завершення [1].

Слід зауважити, що наступне зростання рівня НК-клітин зареєстроване у вагітних жінок підгрупи ІБ, що може свідчити як про імунну відповідь на гестаційні зміни, так і про наявність АФС. Дійсно, у дослідженні підтверджено АФС у 9 жінок цієї підгрупи, що співвідноситься з міжнародними гайдлайнами ESHRE, у яких визначено АФС як один із важливих імунологічних факторів ЗНВ [26].

Взаємозв'язок між антитілами до кардіоліпіну і  $\beta 2$ -глікопротеїну та зростанням рівня НК-клітин описано у R. Paras та співавт. і з'ясовано, що в жінок з АФС змін зазнають не лише гуморальна, але й клітинна ланка імунітету [17]. У цьому контексті важливо дотримуватися рекомендацій ESHRE і протоколів МОЗ України щодо поетапного імунологічного моніторингу жінок [13,26]. Лікування підтвердженого АФС у жінок із ЗНВ слід проводити відповідно до клінічного протоколу «Невиношування вагітності» [13], використовуючи комбінований підхід у вигляді комбінації ацетилсаліцилової кислоти (75 мг/добу) і гепарину (низькомолекулярний гепарин – 5000 ОД/добу підшкірно), що дає змогу достовірно знизити ризик викидня на 54,0%.

Дані, отримані в дослідженні щодо зловживання кофеїном, алкоголем і тютюнокуріння (активне або пасивне) є вагомими в руслі сучасних рекомендацій щодо профілактики ЗНВ, особливо з огляду на доведений негативний вплив цих чинників на репродуктивне здоров'я. Відзначено, що спосіб життя можна модифікувати, і така оптимізація підвищує шанси на позитивний репродуктивний результат. Хоча конкретні механізми, що призводять до втрати вагітності на ранніх термінах, усе ще відносно не відомі, поганий спосіб життя асоціюється з несприятливим репродуктивним середовищем, що ставить під загрозу оптимальну імплантацію ембріона і збереження вагітності [16,24].

Так, про підвищений ризик втрати вагітності внаслідок надмірного вживання кофеїну йдеться в кількох систематичних оглядах. Відзначено негативний вплив надлишку кофеїну на кровопостачання плаценти, ускладнення імплантації ембріона та ймовірний розвиток мікротромбозу ворсин хоріона [16]. Виявлене нами в дослідженні надмірне вживання кофеїну свідчить, вочевидь, що цей фактор (як чинник ризику) не трактувався жінками з ПТСР і без нього.

Не менш важливо враховувати ризики від регулярного вживання алкоголю (в обох партнерів), оскільки це спричиняє прямий тератогенний вплив, може негативно впливати на роботу гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, суттєво знижує якість гамет [24].

Інший негативний фактор – тютюнокуріння (у т.ч. пасивне), що зафіксовано в усіх групах дослідження, є доволі тривожною ознакою. За даними літератури, тютюн негативно впливає на судинний тонус, спричиняє оксидативний стрес і порушує плацентарний кровообіг, що, своєю чергою, підвищує ризик репродуктивних втрат [5,17].

У контексті наведеного нами дослідження варто наголосити, що негативний стиль життя (надлишок кофеїну, зловживання алкоголем, тютюнокуріння) у поєднанні з психоемоційними факторами (ПТСР, виявлений у частини пацієнток) може створювати комплексне навантаження на репродуктивну систему, посилюючи патологічні механізми. З іншого боку, травматичний досвід повторюваних репродуктивних втрат може посилювати поведінкові ризики (вживання алкоголю, тютюнокуріння), які є своєрідними формами подолання депресії, страху й тривоги [11].

## Висновки

За отриманими результатами, ПТСР можна трактувати як вагомий фактор ризику розвитку ЗНВ через його вплив на ендокринну, імунну і психоемоційну регуляцію. У пацієнток із ПТСР зафіксовано достовірне підвищення рівня НК-клітин (CD3-CD16/56), що є ознакою активації клітинної ланки природного імунітету, яка може провокувати імуноопосередковане відторгнення ембріона. Водночас у кількох пацієнток діагностовано АФС, що ускладнює перебіг вагітності й потребує специфічного медикаментозного супроводу. Зафіксовано аутоімунні захворювання щитоподібної залози

і підвищення рівня ТТГ, що показують взаємозалежність із повторюваними репродуктивними втратами. Аналіз несприятливих факторів способу життя в пацієнток усіх груп підкреслює значення цих чинників як поведінкових тригерів ЗНВ, особливо в поєднанні з ПТСР. Отримані дані засвідчують важливість і доцільність міждисциплінарного

підходу до профілактики й терапії ЗНВ на основі створення персоналізованих програм для модифікації стилю життя з обов'язковим введенням психотерапевтичної підтримки, ранньої діагностики імунно-ендокринних порушень.

*Авторка декларує відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara MS, Okada S et al. (1995). Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *The Lancet*. 345: 1340-1342.
- Bezsheiko V. (2016, Sep). Adaptation of the Scale for Clinical Diagnosis of PTSD and the PTSD Symptom Checklist for the Ukrainian population. *PMGP* [online]. 19; 1(1): e010108. URL: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/8>.
- Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. (1994, Jul 1). Pregnancy: An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Human Reproduction*. 9; 7: 1328-1332. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138703>.
- Cohen M, Meisser A, Bischof P. (2006, Aug). Metalloproteinases and human placental invasiveness. *Placenta*. 27(8): 783-793. Epub 2005 Oct 24. doi: 10.1016/j.placenta.2005.08.006. PMID: 16249026.
- Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopolou A, Al-Memar M, Brewin J, Abrahams VM et al. (2021, May 1). Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet*. 397(10285): 1675-1682. Epub 2021 Apr 27. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00681-4. PMID: 33915096.
- Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. (2020). Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 113(3): 587-600.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.003>.
- Giouleka S, Tsakiridis I, Arsenaki E, Kalogiannidis I, Mamopoulos A, Papanikolaou E et al. (2023, May). Investigation and Management of Recurrent Pregnancy Loss: A Comprehensive Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 78(5): 287-301. doi: 10.1097/OGX.0000000000001133. PMID: 37263963.
- Horbatiuk OH. (2019). Features of women's reproductive dysfunctions associated with prolonged stressful situations. *Zaporozhye medical journal*. 21; 6(117): 764-769. URL: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/186501/187014>.
- Kaminskyi A, Kharun I. (2023, May). Obgruntuvannya vzaimozv'язku ta «efektu zamknenoho tsykladu» mizh posttravmatychnym stresovym rozladom ta zvychnym nevnoshuvanniam vahitnosti. *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky*. 3: 18-23. [Камінський А, Харун І. (2023, травень). Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 3: 18-23]. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283319.
- Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A, Ruiz JE, Schewitz D, Beer AE. (1995). Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *American journal of reproductive immunology* (New York, N.Y.: 1989). 34(2): 93-99. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1995.tb00924.x>
- Lazarides C, Moog NK, Verner G, Voelkle MC, Henrich W, Heim CM et al. (2023). The Association between History of Prenatal Loss and Maternal Psychological State in a Subsequent Pregnancy: an Ecological Momentary Assessment (EMA) Study. *Psychological Medicine*. 53(3): 855-865. doi: 10.1017/S0033291721002221.
- Mosaddegh MH, Ghasemi N, Jahaninejad T, Mohsenifar F, Aflatoonian A. (2012). Treatment of recurrent pregnancy loss by Levothyroxine in women with high Anti-TPO antibody. *Iranian journal of reproductive medicine*. 10(4): 373-376.
- MOZ Ukrainy. (2008). Pro vnesennia zmin do nakazu MOZ Ukrainy vid 15 hrudnia 2003 roku. *Klinichniy protokol «Nevynoshuvannia vahitnosti»*. Nakaz MOZ Ukrainy vid 03.11.2008 r. No 624 [МОЗ України. (2008). Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року. Клінічний протокол «Невиношування вагітності». Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. No 624]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0624282-08#Text>.
- MOZ Ukrainy. (2016). Unifikovani klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. «Reaktsiia na vazhkyi stres ta rozlady adaptatsii. Posttravmatychnyi stresovyi rozlad». Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.02.2016 No 121. [МОЗ України. (2016). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад». Наказ МОЗ України від 23.02.2016 No 121]. URL: [https://dec.gov.ua/wpcontent/uploads/images/dodatki/2016\\_121\\_PTSR/2016\\_121\\_YKPM\\_D\\_PTSR.pdf?fbclid=IwAR067yDcA17RTxg67qO3m5jk6gnQmaS5HAe49cy0WzBggEciVhnhD\\_hTg7k](https://dec.gov.ua/wpcontent/uploads/images/dodatki/2016_121_PTSR/2016_121_YKPM_D_PTSR.pdf?fbclid=IwAR067yDcA17RTxg67qO3m5jk6gnQmaS5HAe49cy0WzBggEciVhnhD_hTg7k).
- Natsionalnyi Tsentr PTSD. (1993). PCL – shkala samootsinky naivnosti PTSR. Boston, USA. [Національний Центр PTSD. (1993). PCL – шкала самооцінки наявності ПТСР. Бостон, США]. URL: [https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/PCL\\_PTCR.pdf](https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/PCL_PTCR.pdf).
- Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N et al. (2021). Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Scientific reports*. 11(1): 7081. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86445-2>.
- Papas R, Kutteh W. (2020). A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage: review of current guidelines. *Current Opinion In Obstetrics & Gynecology*. 32(5): 371-379. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000647>.
- Pluchino N, Drakopoulos P, Wenger JM, Petignat P, Streuli I, Genazzani AR. (2014). Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL). *Hormones* (Athens, Greece). 13(3): 314-322. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1505>.
- Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J et al. (2021). Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet* (London, England). 397(10285): 1658-1667 doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.

20. Regan L, Rai R, Saravelos S, Li TC; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2023, Nov). Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No. 17. BJOG. 130(12): e9-e39. Epub 2023 Jun 19. doi: 10.1111/1471-0528.17515. PMID: 37334488.
21. Rozov VI. (2024). Beck Hopelessness Scale // Psychology of extreme situations: adaptability to stress and psychological support: a scientific and practical guide. Kyiv: KNT: 687. [Розов ВІ. (2024). Шкала безнадійності Бека. Психологія екстремальних ситуацій: адаптивність до стресу та психологічне забезпечення. Науково-практичний посібник. Київ: КНТ: 687].
22. Schalin-Jäntti C. (2017). Autoimmune thyroiditis. Guidelines 00512. EBM Guidelines Internal medicine Endocrinology. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3348>.
23. Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A. (2008, Apr). Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome. Int J Gynaecol Obstet. 101(1): 53-56. Epub 2007 Dec 20. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.10.007. PMID: 18082746.
24. Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. (2011). Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 158(2): 220-224. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.04.024>.
25. Tavoli Z, Mohammadi M, Tavoli A, Moini A, Effatpanah M et al. (2018, Jul 28). Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: a comparative study. Health Qual Life Outcomes. 16(1): 150. doi: 10.1186/s12955-018-0982-z. PMID: 30055644; PMCID: PMC6064101.
26. The ESHRE Guideline Group on RPL, Atik RB, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis Sh et al. (2023). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Human Reproduction Open. 2023; 1: hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
27. Van Wely M. (2023, Nov). Series of overviews on miscarriage and recurrent miscarriage. Fertil Steril.;120(5):932-933. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.09.006. Epub 2023 Sep 16. PMID: 37722471.
28. Weathers FW, Blake DD, Schnurr PP, Kaloupek DG, Marx BP, Keane TM. (2013). The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5). Interview available from the National Center for PTSD at <http://www.ptsd.va.gov>.
29. WHO. (1977). 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. 56(3): 247-253.

**Відомості про автора:**

**Харун Ірина Леонідівна** – аспірантка каф. репродуктивної та пренатальної медицини НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8773-698X>.  
Стаття надійшла до редакції 08.02.2025 р.; прийнята до друку 22.04.2025 р.