

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БЛАЛІ ФАДІЛА ЕЛЬМОСТАФА
УДК 618.177-089.888.11-037-06:616.891.6-055.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДОПОМІЖНИХ
РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЖІНОК НА ФОНІ
ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СИНДРОМУ**

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Спеціальність: 222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Науковий керівник:

Карлова Олена Олександрівна, доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Блалі Фаділа Ельмостафа. Прогнозування ефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок на фоні посттравматичного синдрому – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Національний університет охорони здоров'я імені П.Л.Шупика, м. Київ, 2025.

Дисертацію присвячено питанням удосконалення лікування безпліддя у пацієнток з посттравматичним стресовим розладом шляхом вивчення їх гормонального та локального імунного статусу та розробки алгоритму корекції.

70% всього населення світу хоча б один раз в житті зазнали дії травмуючого фактору (Benjet C. et al., 2016). У 5,6% людей в світовому масштабі розвивається посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), який характеризується симптомами гіперзбудження, повторного переживання, уникнення та негативних змін у пізнанні та настрої. Частота розвитку синдрому залежить від багатьох чинників, зокрема є більшою в країнах з низьким рівнем соціально-економічного розвитку, сягаючи в них 15,6%.

Безпліддя за визначенням – це відсутність настання вагітності у пари протягом 24 місяців за умови регулярного статевого життя без контрацепції. Від 60 до 80 мільйонів пар в світі мають критерії непліддя, в Європі проблеми з настанням вагітності має кожна п'ята родина (Williams C. et al., 2018). Поширеність безпліддя може досягати 30% у деяких регіонах, таких як Південна Азія, деякі країни Африки на південь від Сахари та Близький Схід (Borght V et al., 2018), серед пар репродуктивного віку в Китаї становить 25% (Zhou Z. et al., 2018).

Стрессова реакція у жінок з безпліддям є асоційованою також з недостатньою підтримкою, як соціальною, так і економічною. Водночас неможливість психологічного прийняття безпліддя провокує поглиблення стресового впливу та замикання вадного кола ПТСР (Fahami F. et al., 2019).

Попри те, що кількість діагностованих випадків безпліддя та асоційованих з ними допоміжних репродуктивних технологій в світі зростає, психологічний ефект

як самої порушеної фертильності та різних методик лікування, так і невдалих їх спроб, вивчено недостатньо глибоко. Втім не викликає сумнівів, що корекція психологічного стану не лише покращує ментальне здоров'я пацієнтів, але і підвищує ефективність лікування (Hashemi M et al., 2025).

Виходячи з окресленого, запропонована для дослідження тема підвищення ефективності лікування безпліддя на тлі ПТСР є актуальною.

Мета дослідження – удосконалити лікування безпліддя у пацієнток з посттравматичним стресовим розладом шляхом вивчення їх гормонального та локального імунного статусу та розробки алгоритму корекції.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети проведено дослідження на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, що є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я МОЗ України протягом 2022-2024 років. До дослідження було включено 120 пацієнток, які звернулись до Центру з проблемою ненастання вагітності для вирішення питання про застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Всіх пацієнток при першому звертанні на етапі первинного обстеження було консультовано медичним психологом. Під час опитування у 67 жінок було констатовано посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), для чого було використано критерії Американської асоціації психіатрів, викладені у діагностичному та статистичному керівництві з проблем ментальних розладів (Diagnostic and Statistic Manual mental disorders) 5-го видання, DSM-5. Саме ці пацієнтки утворили I та II групу дослідження, поділ на які залежав від первинності постстресових або репродуктивних розладів. До I групи увійшли 36 жінок з безпліддям первинного або вторинного характеру, яке було діагностовано до дії психогенного фактору, що травмує. II групу утворили 30 пацієнток, які постали перед проблемою ненастання вагітності вже після проживання подій, що стали причиною ПТСР. 45 пацієнток, що звернулись до клініки з проблемою непліддя та не мали проявів ПТСР, створили групу порівняння (ГП). Групу контролю (ГК) утворили 30 здорових жінок з реалізованою репродуктивною функцією, що звернулись до Центру з метою

регулярного профілактичного огляду. Пацієнток груп I та II поділено на 2 підгрупи. Підгрупи А (18 жінок підгрупи ІА та 15 – ІІА), проходили підготовку до застосування репродуктивних технологій – лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, ендокринних розладів у обох партнерів. Підгрупи В (18 жінок підгрупи ІВ та 16 – підгрупи ІІВ) додатково отримувала когнітивно-поведінкову терапію, орієнтовану на травму (КПТОТ). Сеанси проводились сертифікованим фахівцем за індивідуально розробленою схемою, 1 раз на тиждень протягом 3 місяців.

У всіх пацієнток досліджено соматичний та репродуктивний анамнез, з акцентом на тривалість безпліддя та застосоване лікування. На етапі включення в дослідження у всіх пацієнток було проведено цитологічне дослідження цервікального епітелію, а також вивчення мікроскопії вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон, концентрації глюкози та інсуліну в сироватці. На початку дослідження та в динаміці лікування через 1 та 3 місяці визначено концентрацію репродуктивних гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону, пролактину, дигідроандростерону-сульфату, фолікулстимулюючого та лютеїнізуючого гормонів) в сироватці, кортизолу та α -амілази в ранковій слині, а α -амілази в добовій порції слини, а також вміст цитокінів (інтерлейкінів 1 та 8, секреторного інгібітора лейкоциторної протеїнази та лактоферину) в цервікальному слизі. Гормональне дослідження проводили методом електрохемілюмінесцентного аналізу, визначення вмісту цитокінів – методом імуноферментного аналізу, ДНК збудників, що передаються статевим шляхом – полімеразної ланцюгової реакції. Ефективність запропонованого лікувального алгоритму з клінічної точки зору оцінено за частотою вдалих спроб імплантації та наявністю таких ускладнень, як мимовільний викидень, викидень, що не відбувся, геморагічні виділення до 6 тижнів та між 6 та 12 тижнями між групами та підгрупами залежно від застосованого методу лікування.

Результати та їх обговорення. Пацієнтки з безпліддям, що передувало ПТСР, частіше, ніж жінки з порушенням фертильності на тлі ПТСР, мають вік старше 45 років (33,3% та 19,4% відповідно), рідше – вік від 25 до 34 років (13,9% та 32,3%).

Вони також частіше мають цукровий діабет (33,3% проти 16,2%), ожиріння (38,9% проти 29,0%) та гіперандрогенію (27,8% проти 16,2%). Пацієнткам з безпліддям та ПТСР є більш притаманними гіпертонічна хвороба (19,4% в групі I та II проти 6,7% в групі здорових жінок), порушення серцевого ритму (33,4% в групі I, 35,7% в групі II проти 10,0%), хронічний бронхіт (19,7%, 25,8% та 6,7% відповідно), бронхіальна астма (16,7%, 16,1% та 6,7% відповідно), хронічні обструктивні захворювання легень (13,9%, 12,9% та 3,3% відповідно), хронічний пієлонефрит (27,9%, 19,4% та 6,7% відповідно), повторні епізоди гострого пієлонефриту (16,7%, 25,8% та 6,7% відповідно). З-поміж ендокринних нозологій у жінок з ПТСР поширеною є гіперпролактинемія (38,9% в групі I, 32,3% в групі II та 6,6% в групі контролю).

Пацієнтки з ПТСР, що мали неплідність до дії травматичного фактору, переважно мали первинну форму порушення фертильності (80,5%, пацієнтки групи II – в 19,4%), з'ясовану ендокринну чи трубну етіологію безпліддя (38,9% та 33,3%, в групі II – 32,3% та 12,9%), частіше мали невдалі спроби ДРТ в минулому (33,3% проти 3,2%). Жінки I групи частіше, ніж пацієнтки групи II та здорові жінки мали пізніє менархе (22,2% проти 6,5% та 6,6% відповідно), маткові кровотечі підліткового (33,3% проти 9,7% та 6,6%) та репродуктивного періоду (27,8% проти 12,0% та 10,0%) та розлади овуляції (36,1% проти 9,7% та 6,6%).

У пацієток з розвитком безпліддя після травматичної події виявлено більший, ніж у інших жінок з порушеною репродуктивною функцією, вміст пролактину ($59,9 \pm 18,9$ нг/мл проти $13,56 \pm 5,6$ нг/мл в ГК та $36,9 \pm 12,3$ нг/мл в групі безпліддя, що передувало ПТСР) та тестостерону ($3,3 \pm 1,9$ нмоль/л проти $1,3 \pm 0,6$ нмоль/л та $1,9 \pm 0,9$ нмоль/л). Всім пацієнткам з безпліддям та ПТСР властивою є висока концентрація кортизолу в слині ($8,8 \pm 0,3$ нг/мл в групі I, $10,3 \pm 0,4$ нг/мл в групі II, в групі контролю – $5,9 \pm 0,03$ нг/мл) та середньодобова концентрація α -амілази ($97,8 \pm 21,5$ ОД/л в групі I, $98,0 \pm 16,7$ ОД/л в групі II проти $43,8 \pm 3,1$ ОД/л). Пацієнтки з безпліддям, що було констатовано до ПТСР, мали підвищений вміст α -амілази в ранковій порції слюни ($138,7 \pm 25,9$ ОД/л проти $68,7 \pm 14,8$ ОД/л в групі II та $28,9 \pm 8,6$ ОД/л в групі контролю).

Пацієнтки з безпліддям, яке існувало до констатації ПТСР, частіше мали ранні цервікальні ураження – в 27,8% ASC-US та в 16,7% - LSIL. У жінок з безпліддям, що виникло на тлі ПТСР, ранні цервікальні ураження виявлено дещо рідше (в 12,9% та в 9,7% відповідно), але частіше, ніж в ГК, де аномальний результат цитології виявлено у 6,6% обстежених. Пацієнтки з ПТСР частіше мали позитивний тест на ППШ, у 27,8% учасниць групи I та 35,5% групи II виявлено ДНК *Chlamidia trach*, (в ГК – 16,7%), 22,2% та 22,6% - ДНК *Trichomonas vaginalis* – у здорових жінок – лише 13,3%, 22,2% та 22,3% - ДНК *Mycoplasma genitalium*, у здорових жінок – лише 3,3%. В вагінальних виділеннях пацієнток з ПТСР при мікроскопії частіше виявлено значну кількість лейкоцитів (в 30,6% випадках в групі I та в 22,6% – в групі II, в ГК – 6,7%), злушеного епітелію (72,2%, 71,0% та 13,3% відповідно). Жінки з ПТСР та безпліддям частіше, ніж здорові жінки, мають ступінь виділень за Хей-Айсон, що відповідає бактеріальному вагінозу (22,2% в групі I та 17,8% в групі II, в ГК 10,0), та аеробному вагініту (16,7%, 16,1% та 6,7% відповідно).

У пацієнток з ПТСР та безпліддям виявлено підвищений вміст прозапальних чинників в цервікальному слизі: ІЛ -6 ($375,9 \pm 19,22$ pg/ml в групі I та $294,8 \pm 47,23$ pg/ml в групі II проти $134,6 \pm 19,08$ в ГК), ІЛ- 8 ($599,6 \pm 47,21$ pg/ml, $711,9 \pm 43,9$ pg/ml та $289,4 \pm 19,0$ pg/ml відповідно, СІЛП ($363,8 \pm 26,17$ pg/ml, $359,8 \pm 26,33$ pg/ml та $144,8 \pm 10,17$ pg/ml відповідно) та лактоферину ($18,94 \pm 7,21$ ng/ml, $27,6 \pm 3,38$ ng/ml та $3,5 \pm 5,16$ ng/ml відповідно), що вказує на активування протизапальної ланки імунозапальної реакції та корелює з частотою невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Найбільше значення ІЛ –6 та СІЛП є властивим жінкам, що мали безпліддя до розвитку ПТСР, лактоферину – жінкам, з порушенням фертильності, що настали після дії травматичного фактору.

Застосування КПТОТ у пацієнток з ПТСР та безпліддям дозволяє досягнути протягом 3 місяців зниження вмісту пролактину (від 35,9 нг/мл до 18,4 нг/мл в підгрупі ІА та від 58,8 нг/мл до 21,6 нг/мл в підгрупі ІВ, в підгрупах традиційної підготовки до ДРТ динаміка від 38,8 нг/мл до 45,5 нг/мл та 60,9 нг/мл до 47,4 нг/мл відповідно), нормалізації індексу вільного тестостерону (від 17,5 до 6,4 в підгрупі

ПВ проти 17,2 та 17,6 в ПА), співвідношення ЛГ/ФСГ, вмісту кортизолу (від 7,9 нг/мл до 5,3 нг/мл в підгрупі ІВ, та від 10,5 нг/мл до 5,4 нг/мл в підгрупі ІВ). Крім того, досягнуто ефективного зменшення вмісту α -амілази 129,9 ОД/л на початку лікування до 35,3 ОД/л в підгрупі ПА та від 70,5 ОД/л до 34,4 ОД/л в підгрупі ІВ.

Застосування в комплексному лікуванні пацієнток з безпліддям на тлі ПСТР когнітивної психотерапії, орієнтованої на травму, дозволяє досягнути зниження вмісту ІЛ-8 в 1,5 рази через 1 місяць після лікування та в 2,7 рази від вихідного рівня через 3 місяці у жінок, що мали непліддя до реалізації ПТСР, в 1,4 та 3,1 рази у жінок, що відмітили порушення фертильності після розвитку ПТСР. Цервікальна концентрація лактоферину через 3 місяці лікування знизилась в 4,3 рази та 6,7 разів відповідно. Зниження цервікальної концентрації ІЛ-6 та СІЛП на тлі психотерапії отримано лише у жінок з непліддям, що розвинулось після ПТСР, – в 1,3 та 1,4 рази через 1 місяць лікування та в 2,6 та в 2,7 разів відповідно, що має сприятливий вплив на реалізацію репродуктивної функції.

ПТСР зменшує ефективність ДРТ (83,3% в підгрупі ІА та 66,7% в підгрупі ПА), а також збільшує ризик втрати вагітності до 12 тижнів (23,1% мимовільного викидня та 15,4% абортів, що не відбувся, в підгрупі ІА та по 20,0% відповідно в підгрупі ПА). Застосування КПТОТ дозволяє підвищити ефективність ДРТ до 100%, а частоту репродуктивних втрат знизити від 38,5% до 11,1% в групі І та від 40,0% до 12,4% в групі ІІ.

Ключові слова: безпліддя, посттравматичний стресовий розлад, тривожність, допоміжні репродуктивні технології, ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, прогестерон, мікрофлора піхви, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, лактоферин, секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази, репродуктивні технології, репродуктивна функція, репродуктивне здоров'я, жінка.

SUMMARY

Blali Fadila Elmostaf. Predicting the assisted reproductive technologies effectiveness in women with post-traumatic syndrome - Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health Care in the specialty 222 Medicine. – P. L. Shupyk National University of Health Care, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to the issues of improving the treatment of infertility in patients with post-traumatic stress disorder by studying their hormonal and local immune status and developing a correction algorithm. 70% of the world's population has been exposed to a traumatic factor at least once in their lives (Benjet C. et al., 2016). 5.6% of people worldwide develop post-traumatic stress disorder (PTSD), which is characterized by symptoms of hyperarousal, re-experiencing, avoidance, and negative changes in cognition and mood. The incidence of the syndrome depends on many factors, and is particularly high in countries with low socioeconomic development, reaching 15.6%. Infertility is defined as the failure of a couple to conceive after 24 months of regular unprotected sexual intercourse. Between 60 and 80 million couples worldwide meet the criteria for infertility, with one in five couples in Europe experiencing difficulty conceiving (Williams C. et al., 2018). The prevalence of infertility can reach 30% in some regions, such as South Asia, some countries in sub-Saharan Africa, and the Middle East (Borghet V et al., 2018), and is estimated to be 25% among couples of reproductive age in China (Zhou Z. et al., 2018).

Stress reactions in women with infertility are also associated with a lack of support, both social and economic. At the same time, the inability to psychologically accept infertility provokes a deepening of the stress impact and the closure of the vicious circle of PTSD (Fahami F. et al., 2019).

Despite the fact that the number of diagnosed cases of infertility and associated assisted reproductive technologies in the world is growing, the psychological effect of both impaired fertility itself and various treatment methods, as well as unsuccessful attempts at them, has not been studied in sufficient depth. However, there is no doubt that

the correction of the psychological state not only improves the mental health of patients, but also increases the effectiveness of treatment (Hashemi M et al., 2025).

Based on the above, the proposed topic for research on increasing the effectiveness of infertility treatment against the background of PTSD is relevant.

The purpose of the study is to improve the treatment of infertility in patients with post-traumatic stress disorder by studying their hormonal and local immune status and developing a correction algorithm.

Material and methods of the study. To achieve this goal, a study was conducted at the Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine, which is the clinical base of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of the National University of Health Care of the Ministry of Health of Ukraine during 2022-2024. The study included 120 patients who applied to the Center with the problem of non-pregnancy to resolve the issue of the use of assisted reproductive technologies (ART). All patients were consulted by a medical psychologist at the first visit at the stage of the initial examination. During the survey, 67 women were diagnosed with post-traumatic stress disorder (PTSD), for which the criteria of the American Psychiatric Association, set out in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, DSM-5, were used. It was these patients who formed the I and II groups of the study, the division into which depended on the primacy of post-stress or reproductive disorders. Group I included 36 women with primary or secondary infertility, which was diagnosed before the action of a traumatic psychogenic factor. Group II was formed by 30 patients who faced the problem of non-pregnancy after experiencing events that caused PTSD. 45 patients who applied to the clinic with the problem of infertility and did not have manifestations of PTSD formed Group III. The control group (CG) was formed by 30 healthy women with realized reproductive function, who applied to the Center for the purpose of regular preventive examination. Patients of groups I and II were divided into 2 subgroups. Subgroup A (18 women of subgroup IA and 15 - IIA) underwent training in the use of reproductive technologies – treatment of sexually transmitted diseases, endocrine disorders in both partners. Subgroup B (18 women in subgroup IV and 16 in subgroup IIV) additionally received trauma-focused cognitive behavioral therapy (TBCT).

Sessions were conducted by a certified specialist according to an individually developed scheme, once a week for 3 months.

All patients underwent a somatic and reproductive history, with an emphasis on the duration of infertility and the treatment applied. At the stage of inclusion in the study, all patients underwent cytological examination of the cervical epithelium, as well as a microscopic study of vaginal discharge according to the Hay-Ison criteria, glucose and insulin concentrations in serum. At the beginning of the study and in the dynamics of treatment after 1 and 3 months, the concentration of reproductive hormones (estradiol, progesterone, testosterone, prolactin, dihydroandrosterone sulfate, follicle-stimulating and luteinizing hormones) in serum, cortisol and α -amylase in morning saliva, and α -amylase in the daily portion of saliva, as well as the content of cytokines (interleukins 1 and 8, secretory inhibitor of leukocyte proteinase and lactoferrin) in cervical mucus were determined. Hormonal research was carried out by electrochemiluminescent analysis, determination of cytokine content - by enzyme-linked immunosorbent assay, DNA of sexually transmitted pathogens - by polymerase chain reaction. The effectiveness of the proposed treatment algorithm from a clinical point of view was assessed by the frequency of successful implantation attempts and the presence of complications such as spontaneous abortion, missed abortion, hemorrhagic discharge up to 6 weeks and between 6 and 12 weeks between groups and subgroups depending on the treatment method used.

Results and discussion. Patients with infertility preceded by PTSD are more often than women with impaired fertility on the background of PTSD, are older than 45 years (33.3% and 19.4%, respectively), less often - from 25 to 34 years (13.9% and 32.3%). They are also more likely to have diabetes mellitus (33.3% vs. 16.2%), obesity (38.9% vs. 29.0%), and hyperandrogenemia (27.8% vs. 16.2%). Patients with infertility and PTSD are more likely to have hypertension (19.4% in groups I and II versus 6.7% in the group of healthy women), cardiac arrhythmias (33.4% in group I, 35.7% in group II versus 10.0%), chronic bronchitis (19.7%, 25.8%, and 6.7%, respectively), bronchial asthma (16.7%, 16.1%, and 6.7%, respectively), chronic obstructive pulmonary disease (13.9%, 12.9%, and 3.3%, respectively), chronic pyelonephritis (27.9%, 19.4%, and 6.7%, respectively), and repeated episodes of acute pyelonephritis (16.7%, 25.8%, and

6.7%, respectively). Among endocrine nosologies in women with PTSD, hyperprolactinemia is common (38.9% in group I, 32.3% in group II and 6.6% in the control group).

Patients with PTSD who were infertile before the traumatic factor mainly had a primary form of fertility impairment (80.5%, patients in group II – in 19.4%), a clear endocrine or tubal etiology of infertility (38.9% and 33.3%, in group II – 32.3% and 12.9%), and more often had unsuccessful ART attempts in the past (33.3% versus 3.2%). Women in group I more often than patients in group II and healthy women had late menarche (22.2% vs. 6.5% and 6.6%, respectively), uterine bleeding in adolescence (33.3% vs. 9.7% and 6.6%) and the reproductive period (27.8% vs. 12.0% and 10.0%), and ovulation disorders (36.1% vs. 9.7% and 6.6%).

Patients with infertility after a traumatic event had higher levels of prolactin (59.9 ± 18.9 ng/ml versus 13.56 ± 5.6 ng/ml in the GC and 36.9 ± 12.3 ng/ml in the group of infertility preceded by PTSD) and testosterone (3.3 ± 1.9 nmol/l versus 1.3 ± 0.6 nmol/l and 1.9 ± 0.9 nmol/l) than other women with impaired reproductive function. All patients with infertility and PTSD have a high concentration of cortisol in saliva (8.8 ± 0.3 ng/ml in group I, 10.3 ± 0.4 ng/ml in group II, in the control group – 5.9 ± 0.03 ng/ml) and an average daily concentration of α -amylase (97.8 ± 21.5 U/l in group I, 98.0 ± 16.7 U/l in group II versus 43.8 ± 3.1 U/l). Patients with infertility, which was diagnosed before PTSD, had an increased content of α -amylase in the morning portion of saliva (138.7 ± 25.9 U/l versus 68.7 ± 14.8 U/l in group II and 28.9 ± 8.6 U/l in the control group).

Patients with infertility that existed before the diagnosis of PTSD more often had early cervical lesions – 27.8% ASC-US and 16.7% – L SIL. In women with infertility that arose against the background of PTSD, early cervical lesions were found somewhat less often (in 12.9% and 9.7%, respectively), but more often than in GC, where an abnormal cytology result was found in 6.6% of the examined. Patients with PTSD more often had a positive test for STIs, in 27.8% of participants in group I and 35.5% of group II, Chlamydia trach DNA was detected (in GC – 16.7%), 22.2% and 22.6% – Trichomonas vaginalis DNA – in healthy women – only 13.3%, 22.2% and 22.3% – Mycoplasma genitalium DNA, in healthy women – only 3.3%. In the vaginal discharge

of patients with PTSD, microscopy more often revealed a significant number of leukocytes (in 30.6% of cases in group I and in 22.6% – in group II, in GC – 6.7%), exfoliated epithelium (72.2%, 71.0% and 13.3%, respectively). Women with PTSD and infertility were more likely than healthy women to have a Hay-Ison discharge grade consistent with bacterial vaginosis (22.2% in group I and 17.8% in group II, with a GC of 10.0) and aerobic vaginitis (16.7%, 16.1%, and 6.7%, respectively).

In patients with PTSD and infertility, an increased content of pro-inflammatory factors in cervical mucus was found: IL-6 (375.9 ± 19.22 pg/ml in group I and 294.8 ± 47.23 pg/ml in group II versus 134.6 ± 19.08 in GC), IL-8 (599.6 ± 47.21 pg/ml, 711.9 ± 43.9 pg/ml and 289.4 ± 19.0 pg/ml, respectively), SILP (363.8 ± 26.17 pg/ml, 359.8 ± 26.33 pg/ml and 144.8 ± 10.17 pg/ml respectively) and lactoferrin (18.94 ± 7.21 ng/ml, 27.6 ± 3.38 ng/ml and 3.5 ± 5.16 ng/ml respectively), which indicates the activation of the anti-inflammatory link of the immunoinflammatory reaction and correlates with the frequency of unsuccessful attempts at assisted reproductive technologies. The highest value of IL-6 and SILP is characteristic of women who had infertility before the development of PTSD, lactoferrin – of women with impaired fertility that occurred after the action of a traumatic factor.

The use of TBCT in patients with PTSD and infertility allows for a 3-month reduction in prolactin levels (from 35.9 ng/ml to 18.4 ng/ml in subgroup IIA and from 58.8 ng/ml to 21.6 ng/ml in subgroup IIB, in subgroups of traditional ART preparation dynamics from 38.8 ng/ml to 45.5 ng/ml and 60.9 ng/ml to 47.4 ng/ml, respectively), normalization of the free testosterone index (from 17.5 to 6.4 in subgroup IIB versus 17.2 and 17.6 in IIA), LH/FSH ratio, cortisol levels (from 7.9 ng/ml to 5.3 ng/ml in subgroup IV, and from 10.5 ng/ml to 5.4 ng/ml in subgroup IIB). In addition, an effective reduction in α -amylase content was achieved from 129.9 U/l at the beginning of treatment to 35.3 U/l in subgroup IIA and from 70.5 U/l to 34.4 U/l in subgroup IIB.

The use of trauma-oriented psychotherapy in the complex treatment of patients with infertility on the background of PTSD allows achieving a decrease in IL-8 content by 1.5 times 1 month after treatment and by 2.7 times from the baseline level after 3 months in women who had infertility before the development of PTSD, by 1.4 and 3.1 times in women who noted fertility disorders after the development of PTSD. Cervical lactoferrin

concentration after 3 months of treatment decreased by 4.3 times and 6.7 times, respectively. A decrease in cervical IL-6 and SILP concentrations against the background of psychotherapy was obtained only in women with infertility that developed after PTSD – 1.3 and 1.4 times after 1 month of treatment and 2.6 and 2.7 times, respectively, which has a beneficial effect on the implementation of reproductive function.

PTSD reduces the effectiveness of ART (83.3% in subgroup IA and 66.7% in subgroup IIA), and also increases the risk of pregnancy loss up to 12 weeks (23.1% of spontaneous abortion and 15.4% of failed abortion in subgroup IA and 20.0% in subgroup IIA, respectively). The use of CPTOT allows to increase the effectiveness of ART up to 100%, and to reduce the frequency of reproductive losses from 38.5% to 11.1% in group I and from 40.0% to 12.4% in group II.

Key words: infertility, post-traumatic stress disorder, anxiety, assisted reproductive technologies, FSH, LH, prolactin, estradiol, progesterone, vaginal microflora, interleukin-6, interleukin-8, lactoferrin, leukocyte proteinase secretory inhibitor, reproductive technologies, reproductive function, reproductive health, woman.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Карлова ОО, Блалі ФЕ. (2023). Ендокринна і гінекологічна захворюваність у жінок із непліддям та посттравматичним стресовим розладом. Український журнал Здоров'я жінки. 5(168): 14-20; doi: 10.15574/HW.2023.168.14.

2. Карлова О., Блалі Ф. (2024). Гормональний статус пацієнток з безпліддям та посттравматичним стресовим розладом. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (6), 22–26. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2024.313539>

3. Карлова ОО, Блалі ФЕ. (2024). Цервікальні імунні зміни у жінок з непліддям та синдромом посттравматичного розладу в динаміці лікування. Український журнал здоров'я жінки. 5(174): 4-9. doi: 10.15574/HW.2024.5(174).49

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СИНДРОМ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ (огляд літератури)	23
1.1. Поширеність синдрому посттравматичних стресових розладів та його вплив на здоров'я	23
1.2. Взаємний вплив посттравматичного стресового розладу та безпліддя	33
1.3. Посттравматичний стресовий розлад в патогенезі акушерських ускладнень	40
1.4 Сучасні методи лікування посттравматичного стресового розладу	44
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1Дизайн дослідження	52
2.2 Методи дослідження	57
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	68
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПАЦІЄНТОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА ПОСТТРАВМАТИЧНИМ СТРЕСОВИМ РОЗЛАДОМ	
3.1. Соматичний анамнез пацієнток з безпліддям та посттравматичним стресовим розладом	68
3.2.Репродуктивний анамнез жінок з безпліддям та посттравматичним стресовим розладом	75
3.3. Гінекологічна захворюваність у жінок з безпліддям та посттравматичним стресовим розладом	79
РОЗДІЛ 4	84

РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	
4.1.Гормональний статус пацієнток з безпліддям та посттравматичним стресовим розладом	84
4.2. Цервікальний скринінг та вагінальний біоценоз у жінок з посттравматичним стресовим розладом та безпліддям	94
4.3. Локальний імунний статус у жінок з посттравматичним стресовим розладом та безпліддям	100
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК З ПОСТТРАВМАТИЧНИМ СТРЕСОВИМ РОЗЛАДОМ ТА БЕЗПЛІДДЯМ	103
5.1.Динаміка гормональних показників та тлі лікування	103
5.2.Динаміка локальних імунних чинників на тлі лікування	114
5.3. Клінічна ефективність лікування	119
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	123
ВИСНОВКИ	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	147
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	148
ДОДАТКИ	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ДГЕА-С – дигідроепіандростерону –сульфат
- ДОТРО – десенсибілізація та опрацювання травми рухом очей.
- ДОР – десенсибілізація очних рухів
- ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
- Е – естрадіол
- ІЛ – інтерлейкін
- ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
- ІФА – імуноферментний аналіз
- КГ – контрольна група
- КПТОТ – когнітивно-поведінкова терапія, орієнтована на травму
- ЛГ – лютеїнізуючий гормон
- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
- П – пролактин
- Пр – прогестерон
- ПТР – посттравматичний ріст
- ПТСР – посттравматичний стресовий розлад
- СПЛ – секреторний інгібітор протеїнази лейкоцитів
- СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
- Т – тестостерон
- ТТГ – тиреотропний гормон
- ФСГ – фолікулстимулюючий гормон
- ТСТSY – чутлива до травматичного чинника йога

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

20-роки XXI сторіччя ознаменувались значними соціальними потрясіннями, від пандемії COVID-19 з її численними наслідками до повномасштабної війни з російським загарбником. Ці події вплинули на життя всіх українців, велика частина з яких після переживання травмуючих подій – перебування в окупації, втрата близьких або житла, евакуація в інші регіони, відчуває невідворотні наслідки для свого здоров'я.

70% всього населення світу хоча б один раз в житті зазнали дії травмуючого фактору [13]. У 5,6% популяції в світовому масштабі розвивається посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), який характеризується симптомами гіперзбудження, повторного переживання, уникнення та негативних змін у пізнанні та настрої. Частота розвитку синдрому залежить від багатьох чинників [67], зокрема є більшою в країнах з низьким рівнем соціально-економічного розвитку, сягаючи в них 15,6%. Причинами такого є переважно військові конфлікти, 99% осіб, що на час військового конфлікту мали вік молодше 30 років, мають симптоми ПТСР [24]. Крім того, підвищеній частоті синдрому в країнах, що розвиваються, сприяють низький рівень освіти, недостатній розвиток інфраструктури та недоступність психологічної допомоги [87].

За даними ВООЗ, розлади ментального здоров'я належать до провідних причин непрацездатності та неповноцінності життя, 37% всіх витрат на охорону здоров'я є пов'язаними з лікуванням психіатричних захворювань [156].

Стрессова реакція у жінок з непліддям є асоційованою також з недостатньою підтримкою, як соціальною, так і економічною. Водночас, неможливість психологічного прийняття безпліддя провокує поглиблення стрессового впливу та замикання вадного кола ПТСР [37].

Попри те, що кількість діагностованих випадків безпліддя та асоційованих з ними допоміжних репродуктивних технологій в світі зростає, психологічний ефект як самої порушеної фертильності та різних методик лікування, так і невдалих їх

спроб, вивчено недостатньо глибоко. Втім не викликає сумнівів, що корекція психологічного стану покращує не лише ментальне здоров'я пацієнтів, але і підвищує ефективність лікування [48]. Порушення фертильності чинить стрес, аналогічний тому, що спричинює ВІЛ, онкологічні захворювання чи тяжкі захворювання серцево-судинної системи [21].

Таким чином, обрана для дослідження тема удосконалення лікування безпліддя на тлі ПТСР є актуальною, а результати її вивчення можуть мати вагомий вплив на реалізацію демографічної ситуації в Україні.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну наукову роботу виконано в рамках ініціативно-пошукової роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика за темою «Прогнозування ефективності ДРТ у жінок з посттравматичним синдромом» (N державної реєстрації 0121U114040)

Мета дослідження –удосконалити лікування безпліддя у пацієнток з посттравматичним стресовим розладом шляхом вивчення їх гормонального та локального імунного статусу та розробки алгоритму корекції.

Завдання дослідження:

1. Вивчити соматичний та гінекологічний анамнез жінок з безпліддям та ПТСР
2. Вивчити гормональний статус пацієнток з безпліддям та ПТСР
3. Дослідити особливості біоценозу піхви та цервікального епітелію у пацієнток з ПТСР та безпліддям
4. Вивчити локальний імунний статус жінок з ПТСР та безпліддям

5. Проаналізувати вплив психотерапії, орієнтованої на травму, на гормональний статус жінок з безпліддям та ПТСР

6. Дослідити вплив психотерапії, орієнтованої на травму, на локальний імунний статус жінок з безпліддям та ПТСР

7. Оцінити вплив психотерапії, орієнтованої на травму, на клінічну ефективність допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безпліддям та ПТСР.

Об'єкт дослідження. Репродуктивна функція у жінок з безпліддям та ПТСР

Предмет дослідження. Соматичний та репродуктивний анамнез, гормональний та локальний імунний статус, біоценоз піхви у жінок з безпліддям та ПТСР.

Методи дослідження: загальноклінічний, анамнестичний, мікроскопічний, гістологічний, імуноферментного аналізу, електрохемілюмінсцентного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше проведено аналіз соматичного анамнезу пацієток з безпліддям та ПТСР, як соматичного, так і репродуктивного, окреслено особливості жінок, у яких безпліддя передувало дії травматичного фактору, та тих, у яких розлади фертильності розвинулись на тлі ПСТР.

Новими є дані про особливості гормональної регуляції у жінок з безпліддям та ПТСР, зокрема – про зміни індексу вільного тестостерону та ЛГ/ФСГ. Вперше виявлено зміни вмісту α -амілази в добовій та ранковій порціях слини залежно від того, чи існував діагноз безпліддя до ПТСР, чи виник як його ускладнення.

Новими є дані про особливості концентрації прозапальних цитокінів в цервікальному слизі з огляду на їх роль в реалізації репродуктивної функції.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення наведених в дисертаційній роботі результатів полягають у обґрунтуванні ретельного обстеження пацієток, що звертаються за допомогою з причини ненастання вагітності, з метою виявлення у них ПТСР. Також на

щирокому матеріалі обґрунтовано доцільність включення ПОТ до комплексної підготовки пацієнток з ПТСР до ДРТ.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом спільно з науковим керівником було обрано тему дослідження, для цього було проведено широкий огляд сучасних джерел, присвячених темам ПТСР та безпліддя, сформульовано актуальність, мету та завдання роботи. Для виконання сформульованих завдань спільно з науковим керівником розроблено дизайн дослідження та обрано методи для його реалізації. Дисертантом самостійно виконано огляд літератури. Авторка брала участь у опитуванні пацієнток психотерапевтом з метою виявлення критеріїв ПТСР. Під контролем фахівців авторка брала участь у виконанні лабораторної частини дослідження. Дисертанткою самостійно написано та підготовлено до друку статті, в яких оприлюднено результати дослідження. Самостійно авторкою написано та оформлено текст дисертації, висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика, Київ, 2022,2023,2024.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 3 статті у спеціалізованих виданнях ДАК України, одна з них – у виданні, що входить до системи цитування SCOPUS.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертацію викладено на 168 сторінках друкованого тексту, вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису дизайну, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних

літературних джерел. Роботу ілюстровано 37 таблицями та 4 рисунками. Перелік літератури містить 161 джерело, його викладено на 19 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СИНДРОМ ПОСТТРАВМАСТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ (огляд літератури)

1.1. Поширеність синдрому посттравматичних стресових розладів та його вплив на здоров'я

ПТСР – найбільш поширений психогенний розлад, що розвивається після пережитих травмуючих подій. Тривалий час сукупність змін поведінки та самопочуття об'єднували під різними назвами – «контузійний удар», «бойова травма», «серце солдата», аж поки 1980 року було визнано психіатричну їх природу [123]. Саме в рамках надання медичної допомоги військовим, що брали участь у війні у В'єтнамі, і було сформульовано поняття та критерії синдрому [21]. Тоді комплекс симптомів було визначено таким, який має психіатричну природу та актуальну наразі назву було сформульовано теж тоді.

70% всього населення світу хоча б один раз в житті зазнали дії травмуючого фактору [13]. У 5,6% популяції в світовому масштабі розвивається ПТСР, частота його розвитку залежить від багатьох чинників [67].

На початковому етапі вивчення синдрому його вважали притаманним лише учасникам військових дій, проте наразі його розглядають саме в якості можливого ускладнення проживання будь-якої травми. В понятті ПТСР вбачають потрібне поєднання нав'язливих (повторне проживання події, що персистує), уникаючих (спроби різного характеру уникнути всіх чинників, що нагадують про подію) та гіпертривожних симптомів. Саме таку тріаду Асоціація психіатрів Америки сформулювала ще в 80-их роках ХХ сторіччя [9], в подальшому критерії синдрому зазнали кількох переглядів (на сьогодні актуальним є п'ятий перегляд), однак комбінація трьох груп симптомів залишається сталою. П'ятий перегляд критеріїв було опубліковано 2013 року, а 2022 року його було оновлено додатково, проте

додатки стосувались виключно частини діагностики синдрому у дітей. Диференційним критерієм, що дозволяє відрізнити синдром від нормальної звичайної реакції на стрес, як на чинник незвичайної потужності, є тривалість фіксації симптомів – 1 місяць та більше від дії травмуючого чинника, а також порушена здатність особи функціонувати, як фахово, так і соціально [116].

Актуальні діагностичні критерії ПТСР наразі є сформульованими в Керівництві з діагностики та обліку ментальних розладів (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 5 перегляду DSM-5. Ця система критеріїв передбачає, що діагноз ПТСР може бути констатованим у особи, яка має досвід або є свідком травматичної події, до яких належать смерть або загроза смерті, істотна травма або сексуальне насильство. Цей перший критерій, що має позначення А. Критерієм В є наявність одного з симптомів, що повторно переживається: нав'язливі тривожні спогади, періодичні тривожні сни, дисоціативні реакції, інтенсивний або тривалий психологічний дистрес у зв'язку з нагадуваннями про травму, помітні фізіологічні реакції на внутрішні або зовнішні сигнали, що символізують або нагадують аспект травматичної події. Критерієм С є постійне уникання подразників, що нагадують про травму, як внутрішнього походження (спогади), так і зовнішнього (ситуації, діалоги). Критерієм D є щонайменше 2 порушення настрою та когнітивних здібностей – нездатність згадати важливі аспекти травматичної події, постійні та перебільшені негативні думки про себе або про іншу особу, спотворені уявлення про причини та наслідки травматичної події, постійні негативні емоції, зниження інтересу, відчуття відчуженості від інших, неможливість виражати позитивні емоції. Критерієм Е наявність двох симптомів патологічного збудження – дратівлива поведінка, спалахи гніву, безрозсудна та саморуйнівна поведінка, надмірна настороженість або схильність до переляку, розлади сну та концентрації. Прояв симптомів через місяць та більше після травматичної події є необхідною умовою діагнозу, ті самі скарги раніше можуть бути проявом гострого переживання стресу [9].

Van der Kolk et al. ще 1996 року зафіксували, що поширеність ПТСР в світі коливається від 10,4% до 48,4%, що залежить від властивості популяції сприймати травмуючу подію [144].

Поширеність ПТСР є більшою в країнах з низьким рівнем соціально-економічного розвитку, сягаючи в них 15,6%, що відповідає 3,5 млн осіб в світі. Причинами такого є переважно військові конфлікти: 99% осіб, що на час військового конфлікту мали вік молодше 30 років, мають симптоми ПТСР [22]. Крім того, підвищеній частоті синдрому в країнах, що розвиваються, сприяють низький рівень освіти, недостатній розвиток інфраструктури та недоступність психологічної допомоги [87, 155].

Chourpiliadis C. et al. (2024) проаналізували психологічний стан понад 200 тис мешканців Швеції, як чоловіків, так і жінок. Вони виявили залежність між проявами депресії, тривожності, ПТСР та метаболічними розладами – високою концентрацією ліпопротеїнів низької щільності, холестерину, глюкози та тригліцеридів, в той час як високий вміст тригліцеридів високої щільності супроводжувався зменшеним ризиком вказаних розладів [26].

Goenjian A. et al. (2022) вивчали поширеність ПТСР серед осіб, що пережили землетрус 1988 року в м. Спітак, Вірменія. Автори показали, що через 23 роки після подій 11,6% осіб, що їх пережили, мали критерії ПТСР, пов'язані саме з землетрусом, а 9,9% – травмами, яких зазнали після нього (опіки, дорожні аварії тощо). Крім того, було показано, що чинниками, що підвищують ризик ПТСР, є депресія, втрата роботи та тяжкі хронічні соматичні захворювання [43].

ПТСР чинить вплив на всі ланки життя особи, порушує якість її життя, проте і має обтяжливий вплив на появу, розвиток та перебіг соматичних захворювань. Зокрема, Kratzer L. et al. 2022 року оприлюднили результати вивчення структури соматичної патології у осіб, що зазнали насильства в дитячі роки та мали ПТСР внаслідок цієї події. В рамках такого дослідження було показано, що найбільш поширеними соматичними симптомами у них були біль в суглобах та головний біль [69].

На підставі численності проблем з фізичним здоров'ям, що до них призводить ПТСР, ще 1981 року Abrams D. et al. алегорично назвали її «довічним ув'язненням» [4]. У той час як дослідники вивчали ПТСР у зв'язку з рядом наслідків для здоров'я (включно з ревматоїдним артритом, інсультом, захворюваннями серця та раком), деякі з найсильніших емпіричних досліджень – з точки зору методології та результатів – були проведені з кардіометаболічними захворюваннями [75]. Численні методологічно ретельні проспективні популяційні обсерваційні дослідження виявили, що ПТСР пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та цукровим діабетом II типу, при цьому важливо відмітити виключений вплив власне депресії на розвиток цих груп захворювань [68]. Roberts A. et al (2015) показали, що ризик розвитку цукрового діабету II типу зростає залежно від кількості симптомів ПТСР – за наявності 1-3 симптомів відносний ризик складає 1,4, 4-5 симптомів – 1,5, а понад 6 симптомів з 8 – 1,8. Половина випадків цукрового діабету на тлі ПТСР були пов'язаними з прийомом антидепресантів та високим індексом маси тіла, інші чинники ризику – паління, вживання алкоголю, дієтичні особливості, брак низької активності такого значення не мали. Автори не мають переконливих доказів чи ПТСР провокує розвиток цукрового діабету, чи власне цукровий діабет провокує психологічні зрушення, які лежать в основі ПТСР [105].

2017 року Cooper A. et al. сформулювали поняття «симптомів, що не мають медичного пояснення», яким запропонували поєднати скарги на головний біль, біль в спині, грудях, животі, кінцівках. Ці скарги є приводом звернутись до лікаря, який при ретельному обстеженні не виявляє фізикальних або лабораторних змін. Автори обґрунтовують доцільність виділення такого поняття тим, що частка описаних звертань до лікарів загальної практики або вузьких фахівців сягає 20%, а якщо розглянути повторні звертання, то і 30% [27]. Такі нав'язливі соматичні симптоми у пацієнтів з ПТСР пояснюють змінами в вегетативній частині нервової системи, а також дизрегуляцією імунною та ендокринної системи [137].

Gilsanz P. et al (2017) оприлюднили результати вивчення впливу ПТСР на розвиток серцево-судинних захворювань протягом 20-річного спостереження за

майже 50 тис. жінками в Великобританії. Вони показали, що наявність фактору травмуючого чинника збільшував ризик розвитку серцево-судинних захворювань в 1,3 рази при порівнянні з жінками без травми, а додатковий розвиток ПТСР – в 1,69 разів. Кожні 5 років існування критеріїв ПТСР збільшують ризик серцево-судинних захворювань на 9% [41].

Перехресне дослідження 38 051 учасника в 14 країнах, проведене Scott K. et al (2013) виявило дозозалежний зв'язок між кількістю несприятливих подій у житті та ймовірністю розвитку погіршення фізичного стану здоров'я. Відносний ризик склав 1,5 для однієї несприятливої життєвої події та 2,1 для п'яти або більше подій, незалежно від ПТСР та інших психічних захворювань. Найбільш поширеними фізичними захворюваннями були артрит, біль у спині та шиї, захворювання серця, високий кров'яний тиск, діабет та виразкова хвороба [113]. Keyes K. et al. (2013), досліджуючи понад 2500 дорослих афроамериканців у Детройті, штат Мічиган, виявили, що респонденти з найвищим рівнем травмуючих подій (вісім або більше подій) мали середній вік на момент діагностування несприятливих фізичних стан здоров'я на 15 років молодшим, ніж у респондентів, які не були піддані впливу. Крім того, в цьому дослідженні було виявлено позитивну кореляцію між кількістю подій, що травмують, та ризиком розвитку артриту [63].

Forehand J. et al. (2022) порівнювали рівень суїцидальної летальності серед ветеранів військових конфліктів в США протягом 1999-2018 років залежно від наявності ПТСР, охопивши понад 754 тис осіб. Наявність критеріїв ПТСР незалежно від ступеню тяжкості супроводжується вдвічі більшою суїцидальною летальністю протягом одного місяця від обстеження. Посилення тяжкості ПТСР супроводжується 25% зростанням ризику суїциду [39].

Представлено гіпотезу, яка стверджує, що повторювані гострі або хронічні психологічні стресові стани можуть викликати цей запальний процес. Медіаторами є основні гормони стресу норадреналін і адреналін, кортизол разом із компонентами ренін-ангіотензинової системи, прозапальними цитокінами, а також вільними жирними кислотами, що утворюються в результаті ліполізу нейтрального жиру. Норадреналін та адреналін розпочинають цей процес шляхом активації

NF(κB) у макрофагах, вісцеральному жиру та ендотеліальних клітинах, що індукує вироблення toll-подібних рецепторів, які, будучи задіяними, викликають каскад запальних реакцій, що включає реакцію гострої фази імунної системи. Запальний процес найбільш виражений у депо вісцерального жиру, а також у судинній системі, і бере участь у метаболічних подіях, які завершуються інсулінорезистентністю/метаболічними синдромами, компоненти яких передують і складають основні фактори ризику для серцево-судинних захворювань та цукрового діабету II типу. Вісцеральний жир має як схильність, так і здатність до запалення. В ньому рясно представлено як судини, так і нервові закінчення, а також прозапальні молекули, такі як інтерлейкін 6, фактор некрозу пухлини альфа, лептин і резистин, адипоцитокіни та білки гострої фази, які активуються з адипоцитів і/або макрофагів за допомогою симпатичної сигналізації. Запалення пов'язане з накопиченням жиру. Кортизол, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ангіотензин II, фермент гідроксистероїд дегідрогеназа-1 і позитивний енергетичний баланс (зумовлений підвищенням апетиту, викликаного основними гормонами стресу), є факторами, які сприяють накопиченню жиру та пов'язані між собою. Симпатична сигналізація індукує фактор некрозу пухлин, який стимулює вироблення ІЛ-6 і лептину з адипоцитів; ці молекули сприяють ліполізу та виділенню жирних кислот з адипоцитів. Крім того, катехоламіни пригнічують ліпопротеїніпазу, фермент, що синтезує жир. Мозок також бере участь у регуляції маси жирових клітин; він інформується про масу жирового депо такими молекулами, як лептин та жирні кислоти. Лептин стимулює кортикотропін-рилізінг-гормон у мозку, який стимулює реакцію на стрес. Крім того, жирні кислоти через портальний сигнал від печінки викликає подібну реакцію на стрес, яка, як і реакція на психологічний стрес, викликає вроджену імунну відповідь, прагнучи обмежити збільшення жиру, що завершується запальними каскадами та ожирінням. Таким чином, мозок також має здатність обмежувати збільшення жиру. Очевидно, існує конкуренція між збільшенням і втратою жиру. У «західних» культурах надмірне споживання їжі часто призводить до ожиріння. Зв'язок запалення з метаболізмом жиру є поясненим, оскільки втрата ваги зменшує концентрацію медіаторів запалення.

Зв'язок між стресом і запаленням стає ще більш очевидним, оскільки еферентні шляхи від мозку у відповідь на сигнали жиру, що призводить до запалення, щоб зменшити та обмежити масу жирових клітин, є такими ж, як відповідь на психологічний стрес [16].

Накопичення знань про зміни біологічно активних систем, що лежать в основі появи та персистенції цих симптомів є обнадійливими з точки зору пошуку та удосконалення фармакологічних методів лікування. Ендокринологічні дослідження та їх знахідки не заперечують поліфакторності синдрому, але розробка маркерів може більш точно оцінювати тяжкість стану та його динаміку, та ефективність лікування відтак [38].

Дослідники неодноразово припускали, що існують пов'язані з ПТСР зміни в активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової регуляції, що реагує на стрес, особливо в частині секреції кінцевого продукту - кортизолу. Зокрема, докази вказують на більш високу чутливість глюкокортикоїдних рецепторів при ПТСР [30], що призводить до посилення чутливості негативного зворотного зв'язку [66], зрештою, до зниження базального рівня кортизолу. Враховуючи роль кортизолу в процесах пам'яті, вважається, що нижчі базальні концентрації кортизолу перешкоджають пригніченню пам'яті про страх, що призводить до характерних симптомів ПТСР, таких як повторне переживання травматичної події (наприклад, спогади, нав'язливі думки) [100]. Проте таким монофакторним механізмом пояснювати всі симптоми ПТСР не можна, про що свідчать результати досліджень, а саме – виявлення змін глюкокортикоїдної регуляції лише в певних групах пацієнтів [64], що спонукає до пошуку інших медіаторів або механізмів. Одним із чинників, що впливає на молекулярні механізми розвитку ПТСР може бути час, що минув після травматичної події. У своїй моделі Steudte-Schmiedgen S. et al. (2016) припустили, що початкове стимульоване травматичною подією посилення базальної секреції кортизолу може перетворитися на дозозалежне зниження, що призведе до стійкого зниження рівня циркулюючого базального кортизолу. Саме таку закономірність змін виділення кортизолу було запропоновано розглядати як фактор ризику розвитку ПТСР. Практично це припущення підтвердили Pacella M. et

al.(2017), показавши вищий базальний рівень кортизолу в волоссі в момент переживання травми у тих добровольців, у яких в подальшому розвинувся ПТСР. На цю залежність не впливали вага, стать та вік, а від зростання рівня кортизолу залежала як кількість симптомів, так і тяжкість перебігу синдрому [96]. Schultebraucks R. et al.(2017) досліджували вміст не лише кортизолу, але і α -амілази в слині жінок-добровольців, що переглядали фільми лячного вмісту, більш високий вміст асоціювався з більш стійким збереженням тривожних спогадів про побачене [126].

Mouthaan J. et al. (2014) вивчали вміст в сироватці кортизолу та дигідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-С) та їх співвідношення у пацієнтів, що зазнали дії травмуючого фактору. Вони показали, що саме зниженому співвідношенню цих чинників в сироватці є властиве прогностичне значення стосовно розвитку симптомів ПСТР протягом 6 тижнів та 6 місяців. На цю закономірність не мали впливу ні вік та стать, ні час доби, в який було здійснено забір зразка крові, а найважливіше, на неї не впливала наявність спеціальної психологічної допомоги в перші дні після травми [84].

Дослідженнями було продемонстровано порушення взаємодії на рівні відповідальній за стрес гіпоталамічно-гіпофізарно-наднирниковій осі, особливо це стосується ендодукції кортизолу та вищої активності рецепторів глюкокортикоїдів [30]. Остання закономірність порушує зворотній зв'язок з гіпофізом, стимулює надлишкове утворення кортикотропних гормонів, що підвищує утворення кортизолу [66]. Кортизол відіграє роль в процесах пам'яті, його підвищена концентрація може спричинювати збереження лячних образів та в аспекті ПТСР – нав'язливі думки та спогади про подію, що травмувала, флеш-беки тощо [100].

Ендогенна канабіоїдна система – система сигнальних молекул маленького розміру, що беруть участь в регуляції центральної та периферійної нервової системи, зокрема – функції поведінки, емоцій, навчання та пам'яті [73]. Система включає в себе канабіоїдні рецептори, присутні як в центральній, так і в периферичній нервовій системі, так і їх ліганди – етаніламід арахідонової кислоти,

арахідоновий гліцерол, ацетилетаноламід, пальмітінетаноламід [56]. Ендогенна канабіоїдна системи є залученою до реакції на стрес шляхом регуляції експресії релізінг фактору адренкортикотропного гормону (АКТГ) та кортизолу [89]. Дослідження продемонстрували вищий вміст лігандів канабіоїдної системи у осіб стані стресу, такий підвищений вміст є асоційованим з меншою частотою нав'язливих спогадів та порушення когнітивних здібностей. Такі дані поглиблюють знання про залучення ендогенної канабіоїдної системи до патогенезу ПТСР [55]. Нормальна стресова реакція на травму включає організацію пам'яті, для її реалізації необхідною складовою є взаємодія канабіоїдних рецепторів з лігандами. Спотворення цієї взаємодії призводить до порушення консолідації пам'яті, тобто створює основу для формування нав'язливих спогадів – однієї з провідних складових ПТСР. У пацієнтів з ПТСР виявлено знижену концентрацію лігандів в сироватці та волоссі, що дозволяє використовувати її як лабораторний маркер синдрому та ефективності його лікування [28].

Оскільки висока стресова реакція на травму є способом попередження формування негативних емоційних та нав'язливих спогадів, було запропоновано модель симуляції ПТСР у здорових добровольців шляхом перегляду травмуючих фільмів з подальшим вивченням динаміки лабораторних маркерів адренкортикотропної та ендогенної канабіоїдної систем. Hilberdink C. et al.(2022) показали, що схильність до формування нав'язливих спогадів властива особам, що зазнали неадекватної реакції на стрес в минулому, і саме у них в час перегляду фільмів спостерігають більший вміст кортизолу в сироватці [54].

Ligresti A. et al. (2016) показали, що вміст маркерів ендогенної канабіоїдної системи різко зростає в слині при стресі, демонструючи гостру реакцію гостру реакцію центральної та вегетативної нервової системи [73]. Ney L.et al. (2021) в низці досліджень продемонстрували, що концентрація маркерів в слині не корелює з сироватковою концентрацією [89]. Причиною відсутності такої кореляції є власна здатність слинних залоз, паротидної та субмандибулярної зокрема, синтезувати молекули канабіоїдної системи. Цікаво, що блокування здатності слинної залози до синтезу месенджерів канабіоїдної системи призводить до пригнічення

слиноутворення [73]. Попри те, що прямої кореляції між маркерами канабіоїдної системи слини та реакцією симпатичної нервової системи на стрес не було виявлено, вміст цих молекул в слині може виступати ознакою ширшого фізіологічного функціонування людини. Визначення вказаних молекул в слині може бути дешевшим і менш інвазивним способом оцінки розладів людської поведінки, пам'яті та психопатології [93, 99].

Kinney K. et al. (2023) вивчали динаміку нейроендокринних маркерів протягом доби у пацієток з ПТСР різного походження – з дитячою травмою та нещодавною особистою травмою. У всіх пацієток виявлено знижений рівень альфа-амілази в слині, при порівнянні з групою здорових добровольців. Жінки з давнім походженням ПТСР мали більш одноманітні концентрації кортизолу в слині протягом доби, в той час як пацієнтки з нещодавною травмою демонстрували зниження кортизолу в ранковій слині при порівнянні з результатами цілодобового вимірювання. Натомість альфа-амілаза навпаки мала більшу варіабельність у пацієток з дитячою травмою в минулому – менше значення вмісту в ранковій слині, ніж пацієнтки з нещодавною травмою, які мали знижений вміст цього маркера в слині протягом всієї доби [65].

Хронічна гіперактивність вегетативної нервової системи, особливо її симпатичної гілки, вважається ключовим патологічним механізмом ПТСР. Знижена варіабельність серцевого ритму та підвищені концентрації норадреналіну в гострий період після травми було визначено як провідні чинники, що корелюють з розвитком синдрому [7, 61]. Крім того, у початковому дослідженні альфа-амілази слини, сурогатного маркера активності вегетативної нервової систем, Thoma M. et al. (2012) спостерігали змінений циркадний ритм секреції у пацієнтів з ПТСР порівняно з особами, які не зазнали травми, що підтверджує гіпотезу про порушення регуляції норадренергічної системи при цьому розладі. У той же час, вплив травми пов'язаний зі змінами в симпатичній активності, з різними результатами для різних периферичних маркерів. В осіб, які зазнали травми, може бути вищий пульс, але не вищий артеріальний тиск, пов'язані з тяжкістю наступних симптомів ПТСР [107]. Крім того, Rombold-Bruehl F. et al. (2019) виявили, що

нижча варіабельність серцевого ритму також виявилася предиктором тяжкості ПТСР. Їх результати свідчать про те, високе співвідношення низькочастотних та високочастотних компонент в серцевому ритмі після перегляду стрічки лякливого вмісту супроводжується більшим ризиком формування нав'язливих спогадів у жінок. Автори також свідчать, що збалансований стан вегетативної нервової системи є важливим чинником, що перешкоджає розвитку симптомів ПТСР [107]. Саме альфа-амілазі належить роль координатора між дисфункцією вегетативної нервової системи та нейроендокринними маркерами [6]. Його можна визначати як в крові [58], так і в сечі, відібраний протягом 12 годин [42] або 24 годин [154].

Murray J. et al. (2002) вивчали роль дисоціативних симптомів, виявлених протягом перших 4 тижнів після перенесеної травми, збільшують ймовірність розвитку ПТСР. До дисоціативних розладів належать зниження обізнаності про оточення, дереалізація, деперсоналізація або емоційна збіднення [85].

Таким чином, ПТСР є достатньо поширеним явищем в світі, що має широкий спектр впливу на ментальне та фізичне здоров'я. Однією з вагомих складових такого впливу є репродуктивне здоров'я. Безпосередні молекулярні механізми як розвитку синдрому, так і його впливу на соматичне здоров'я в цілому, та репродуктивне зокрема, остаточно не вивчено.

1.2. Взаємний вплив посттравматичного стресового розладу та безпліддя

Нереалізована репродуктивна функція в сучасних соціальних умовах являє собою стресогенний чинник. Водночас, комплексна дія ПТСР на всі регуляторні системи організму, не може оминати репродуктивну та не грати роль в комплексі чинників патогенезу непліддя.

Безпліддя за визначенням – це відсутність настання вагітності у пари протягом 24 місяців за умови регулярного статевого життя без контрацепції [157]. Від 60 до 80 мільйонів пар в світі мають критерії безпліддя, в Європі проблеми з настанням вагітності має кожна п'ята родина [151]. Поширеність безпліддя може досягати

30% у деяких регіонах, таких як Південна Азія, деякі країни Африки на південь від Сахари та Близький Схід (Borgh V et al., 2018) [143], серед пар репродуктивного віку в Китаї становить 25% (Zhou Z. et al., 2018) [161].

Всесвітня організація охорони здоров'я розглядала безпліддя як інвалідність і повідомила, що саме неможливість реалізувати репродуктивну функцію є п'ятою за серйозністю інвалідністю серед населення віком до 60 років [157]. Безпліддя та пов'язані з ним методи лікування порушують нормальне життя пари, кидають виклик їх цілісності та навіть завдають шкоди їхньому фізичному благополуччю [141].

Безпліддя має як індивідуальні, так і соціальні наслідки, це єдина хвороба, що її діагностують в парі та наслідки її стосуються в першу чергу пари людей. Попри це, фізичні наслідки непліддя для жінки проявляються тими причинами, що, власне і порушили репродуктивну функцію. До них належать відсутність менструацій або навпаки часті та надмірні менструації, біль при статевих стосунках, спричинена ендометріозом тазової очеревини, болісні менструації, шкірні прояви, асоційовані з гіперандрогенемією (висипання, гіпертрихоз), надлишкова вага [5].

В усіх культурах та в усіх релігіях неможливість мати потомство розглядають як стресовий чинник, що загрожує особистій, родинній та соціальній стабільності [40]. Майже половина випадків пар з безпліддям має відповідність критеріям DSM-IV для діагностики ПТСР [98].

Однією з найскладніших перешкод в процесі виявлення стресу у жінок з неплідністю є її схильність приховувати істинну картинку через прагнення створити враження повного ментального здоров'я. Крім того, рівень тривожності та стресу на час опитування може бути прихованим за рахунок сподівань пацієнтки на вирішення проблеми.

Психологічні ефекти безпліддя на особистість проявляються від складнощів у формуванні стосунків в родині, працездатності, схильності до самоізоляції та зниженої самооцінки [3]. Більш складними проявами є депресія та тривожність, що, в свою чергу, впливають на реалізацію репродуктивної функції, поглиблюючи порушення сексуальної функції, овуляторної регуляції. Рівень депресивних

розладів у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією за силою порівнюють з розладами онкологічних пацієнтів або пацієнтів з некурабельними вадами серця [68]. Зазначають, що психологічні розлади є більш глибокими в парах, де чинником безпліддя визнано чоловічий [23].

Стрессова реакція у жінок з безпліддям є асоційованою також з недостатньою підтримкою, як соціальною, так і економічною. Водночас неможливість психологічного прийняття непліддя провокує поглиблення стрессового впливу та замикання вадного кола ПТСР [37].

Попри те, що кількість діагностованих випадків безпліддя та асоційованих з ними допоміжних репродуктивних технологій в світі зростає, психологічний ефект як самої порушеної фертильності та різних методик лікування, так і невдалих їх спроб, вивчено недостатньо глибоко. Втім не викликає сумнівів, що корекція психологічного стану покращує не лише ментальне здоров'я пацієнтів, але і підвищує ефективність лікування [48].

Chen T. et al. ще 2004 року надали результати аналізу, згідно якого 40,2% жінок, що звернулись за допомогою до клінік репродуктивних технологій, мали психіатричні розлади, 23,2% – тривожні стани, 17,0% - великий депресивний розлад та 9,8% – дистимічні розлади [25].

2008 року Volgsten H. et al. провели психологічне дослідження 545 пар, що звернулись до клінік репродуктивної медицини з причини ненастання вагітності. Автори виявили психіатричні розлади у 30% жінок та 10,2% чоловіків, розлади настрою – у 10% та 5,1% відповідно, патологічну тривожність – у 14,8% та 4,9%. Лише кожен п'ятий пацієнт з тих, хто мав розлади психіатричного спектру, отримували лікування з цього приводу [148].

Roozitalab S. et al. (2021) проаналізували поширеність ПТСР у 172 пацієнток з констатованим діагнозом безпліддя, а також вплив його на якість життя. Вони показали, що 41,3% жінок з порушеною фертильністю критерії ПТСР, а також що наявність синдрому чинить негативний вплив на якість життя. Між шкалою посттравматичних розладів та рівнем стресу виявлено пряму залежність. Водночас

автори зафіксували відсутність залежності між наявністю ПТСР та методом відновлення репродуктивної функції [109].

Ranjbar F. et al. (2020) також вивчали перебіг вагітності після застосування ДРТ, зазначивши, що пари мають значно вищий рівень тривожності, ніж пари з вагітністю, яка настала спонтанно. Відповідно, тривожність може значно поглиблювати перебіг ПТСР, якщо він передував настанню вагітності [101].

Hahn C. et al (2021), провівши опитування 66 пацієнток з різним генезом неплідності, показали, що симптоми ПТСР з повною відповідністю критеріям, присутні у кожній третій з них [49]. Yang S. et al. (2017) вивчили вплив на якість життя жінок з непліддям таких чинників, як ПТСР, ірраціонального усвідомлення батьківства та розлади стосунків у родині. Саме ПТСР належить провідна роль в погіршенні якості життя [138].

Corley-Newman A. et al. (2017) порівнювали вплив різних методів лікування неплідності на розвиток ПТСР. Зазначивши, що 1,5 млн жінок з безпліддям в світі мають підтверджений діагноз ПТСР, автори стверджують, що порушення фертильності чинить стрес, аналогічний тому, що спричинює інформація про інфікування вірусом імундефіциту людини, онкологічні захворювання чи тяжкі захворювання серцево-судинної системи. Жодний вид лікування неплідності не мав ані негативного, ані позитивного впливу на перебіг синдрому, втім долучення до лікування психотерапевтичної програми дозволяє зменшити рівень тривожності у пацієнток [33].

Поняття посттравматичний ріст (ПТР) було запропоновано Tedeschi R. et al. ще 1996 року як позитивна відповідь на травматичні події, такі як рак, хронічні захворювання та природні катаклізми [135]. Дослідження, проведені за участю хворих на рак, виявили зв'язок між вищими рівнями ПТР з меншими симптомами депресії та тривоги та кращою якістю життя (Sharp L. et al., 2018) [120]. Для пар з безпліддям, які пройшли допоміжні репродуктивні методи, ПТР також може відігравати важливу роль у захисті їх від психологічних проблем і сприяти позитивним результатам вагітності [135]. Таким чином, розуміння факторів, що сприяють ПТР серед осіб з порушеною фертильністю надасть докази для медичних

працівників, щоб допомогти безплідним пацієнтам отримати більше позитивних змін і особистісного зростання, а також досягти кращої якості життя (Liu Z. et al., 2020) [74].

Теоретична модель зображує, що дистрес після травми, який спонукатиме до роздумів про травматичну подію, може сприяти ПТР [135]. «Дистрес» має містити будь-які форми дистресу, спричинені травматичною подією, а не обмежуватися симптомами, пов'язаними з посттравматичним стресовим розладом [81]. Наприклад, Groarke A. et al. (2017) виявили, що специфічний для раку стрес є потенційним визначальним фактором ПТР у пацієнтів з раком молочної залози, а підвищені рівні стресу, специфічного для раку, асоціюються з вищими рівнями ПТР [45]. Пацієнти з порушеною фертильністю відчують унікальний психологічний стрес, який відомий як стрес, пов'язаний з безпліддям. Джерела стресу, пов'язані з безпліддям, походять з п'яти різних аспектів: соціальна стурбованість, сексуальна стурбованість, стурбованість стосунками, потреба в батьківстві та відмова від бездітного способу життя [88]. Втім наразі жодне дослідження не вивчало зв'язок між стресом, пов'язаним з безпліддям, і ПТР у безплідних пар [160].

Swift A. et al. (2021) досліджували вплив на психологічний стан пацієнток повторних втрат вагітностей, що настали шляхом (ДРТ). У них виявлено підвищений рівень тривожності та стресу, так само як і ПТСР [132].

Massarotti C. et al. (2019) вивчали поширеність стресу у жінок, що планували застосування першої спроби ДРТ, а також повторно після проведення першого курсу стимуляції. Пацієнтки з безпліддям на етапі планування лікування демонстрували вищий рівень стресу та тривожності, ніж вже на етапі лікування, що пояснюють страхом перед невідомими відчуттями через процедуру. Крім того, автори порівнювали поширеність стресу та тривожності у жінок в парах з різним походженням неплідності. Рівень як тривожності, так і стресу у жінок був значно вищим в парах з ізольованим жіночим чинником неплідності, ніж в парах з чоловічим або поєднаним чинниками. Таку закономірність автори пояснюють почуттям провини у жінок [80].

Неоднорідність даних щодо поширеності стресового стану у жінок з непліддям має пояснення в способі його оцінки. Так, Rich C. et al. (2016) досліджували зміни частоти спонтанного настання вагітності у жінок залежно від рівня стресу, що його було визначено за допомогою самоопитувальників. Автори не виявили впливу рівня стресу ні на настання вагітності, ні на її виношування [104].

Водночас, Lynch C. et al. (2014) вивчали вплив концентрації альфа-амілази в слині на настання та виношування вагітності. Так, підвищений вміст альфа-амілази в слині супроводжується зниженням плідності на 29%, на це не чинить впливу вік, раса, вживання алкоголю, кофеїну та нікотину. Неочікувано, автори не виявили залежності між вмістом кортизолу в сечі та порушеннями процесів настання та виношування вагітності [77].

Wamser-Nanney R. et al. (2020) навели результати спостереження за 246 жінками, що зазнали травми. До спостереження включали жінок, які вже мали пологи (тобто факт неплідності до дії травматичного чинника було виключено) та тих, які не запобігали вагітності. Автори показали, що на пролонгування часу до настання вагітності та на необхідність застосування ДРТ впливав не сам факт травми, а саме розвиток ПТСР [155].

Психічні розлади впливають на ефективність лікування непліддя. Так, Sejbaek C. et al. (2013) навели результати дослідження, що охопило 42 тис пацієнток, які звернулись за допомогою з причини ненастання вагітності. Їх було розподілено на 2 групи, до однієї з яких включили жінок з діагностованим до початку лікування депресивним розладом, до іншої – жінок без ознак депресії. Частота результативних циклів ДРТ та живонародження була нижчою у жінок з депресією [114].

Лікарські засоби, що їх використовують для стимуляції овуляції, мають потужний вплив на психологічний стан, спричинюючи депресію, тривожність та неадекватне сприйняття власного стану. У разі початку лікування без врахування ПТСР, його симптоми важко відрізнити від побічного ефекту лікування [108].

Maroufizadeh S. et al. (2015) досліджували рівень тривожності та депресії, основних симптомів ПТСР, у жінок з безпліддям залежно від невдалих спроб ДРТ в минулому. Так, середній показник тривожності був вищим (9,57) у жінок з невдалим циклом репродуктивних технологій, ніж у жінок без лікування в минулому (7,79). Середній рівень шкали депресії був вищим у жінок з двома та більше невдалими спробами ДРТ (6,92), ніж у разі відсутності лікування (5,69) [78].

Водночас, саме ПТСР виступає тим чинником, що втримує жінку від рішення вдатись до ДРТ, а розвиток або поглиблення синдрому після невдалої спроби є провідною причиною відмови від продовження лікування, навіть за умови сприятливого фізичного стану та економічної можливості [104].

Shani C. et al. (2016) вивчали поширеність суїцидальних думок у жінок, що звернулись за медичною допомогою з приводу безпліддя. Загалом, у 9,4% з них при психологічному тестуванні було виявлено вказівку на схильність до суїцидальних рішень, але більшою вона була у разі відсутності у жінки дітей та у разі супутнього депресивного стану [117].

Хронічний тазовий біль вражає 38 жінок на 1000 на рік, що супроводжується різними психологічними наслідками. Врахування психологічної складової може запропонувати нові підходи до тазового болю, які доповнюють існуючі втручання. У вибірці зі 132 жінок (віком від 16 до 45 років) перехресне дослідження показало, що учасники з тазовим болем невідомої причини мали найвищий рівень симптомів ПТСР. Регресійний аналіз показав, що нав'язливі думки про больовий синдром, уникання подолання та стійкість були значущими предикторами симптомів ПТСР [149].

Таким чином, ПТСР та непліддя мають тісний взаємний зв'язок, молекулярні механізми якого не вивчено. Розуміння глибини розладів у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією та ПТСР є важливим для удосконалення методів лікування та покращення перинатальних наслідків.

1.3. Посттравматичний стресовий розлад в патогенезі акушерських ускладнень

Якщо в популяції частота розвитку ПТСР складає 5,4% від всіх людей, що зазнали дії травмуючого фактору, то 1 з 5, що пережили травму під час вагітності, матимуть прояви синдрому, що має негативний вплив на материнські та неонатальні результати [131].

Show J. et al. (2014) досліджували вплив ПТСР на ризик передчасного розродження в когорті понад 16 тис пацієток одного акушерського закладу протягом 2000-2012 рр. Аналізували частоту передчасних пологів у жінок з активним наразі ПТСР (9,2%), що мало статистичну відмінність від групи жінок без ПТСР (7,2%). Окрема група жінок без активного ПТСР, але з вказівкою на нього в анамнезі, мала частоту передчасних пологів 8,2%, що не має відмінності від групи здорових вагітних. Автори роблять висновок, що саме активний посттравматичний стан несе ризик передчасного розродження, а не вказівка на нього в анамнезі.

Епідеміологічні дослідження показали, що частота ПТСР є вищою у жінок, сягаючи 10-20% в популяції. Особливо високим є ризик розвитку синдрому у матерів новонароджених та дітей раннього віку, оскільки пологи та післяпологовий період чинять вплив на його формування, що пов'язує патогенез до коливань статевих гормонів [97].

Seng J. et al. (2009) зазначили, що 14% всіх вагітних з низьким соціально-економічним статусом демонструють критерії ПТСР. Ризик підвищує відсутність освіти, проживання у бідних та кримінальних районах та настання вагітності в підлітковому віці. Крім того, на зростання частоти ПТСР під час вагітності впливає перенесена до вагітності травма, пов'язана з насильством, та репродуктивна втрата [115].

Наявність ПТСР у батька збільшує ризик психологічних розладів, у тому числі і синдрому у нащадків [17]. Ризик синдрому у особи зростає за наявності задокументованого протягом життя розладу у матері, незалежно від первинності травми чи пологів [106]. Чинники такого перенесення між поколіннями схильності

до розвитку ПТСР можуть мати як генетичне походження (зокрема, у разі передачі схильності від батька) на рівні нейробіологічних реакцій, так розвиватись під час періоду внутрішньоутробного розвитку та при ранньому формуванні стосунків мати-дитина [140]. Yeguda R. et al. (2007) вивчали вміст кортизолу в сечі та слині після короткої стимуляції дексаметазоном у осіб – нащадків матерів, що пережили Голокост. У разі наявності у матері ПТСР у нащадків в такому експерименті було виявлено 24-годинне зниження вмісту кортизолу як в сечі, так і в слині, чого не було виявлено в групі добровольців – нащадків матерів, що пережили Голокост, але не мали проявів ПТСР. При подальших спостереженнях було показано, що така зміна екскреції кортизолу корелювала з ризиком розвитку ПТСР. Таку закономірність спадкування схильності автори пояснюють особливостями глюкокортикоїдного впливу під час періоду внутрішньоутробного розвитку, тобто епігеномним механізмом [140].

Berkovitz G. et al. (2003) вивчали перебіг вагітності у жінок, що пережили трагедію Торгового центру в Нью-Йорку. За наявності ПТСР вони спостерігали зростання частки жінок з недостатнім ростом плода серед тих, проживання події у яких супроводжувалось розвитком ПТСР, ніж у тих, що не мали критеріїв розладу [14]. Водночас, сама низька вага при народженні, яка ускладнює вагітність на тлі ПТСР, може мати віддалені наслідки в дорослому житті – гіпертензію, інсулінорезистентність [103] та депресивні розлади [50].

Розвиток ПТСР у дітей перших років життя є пов'язаним з незрілістю психічних процесів, зокрема афективних та поведінкових реакцій. Труднощі з саморегуляцією, яка є здатністю змінювати інтенсивність і тривалість фізіологічного збудження, уваги та афективних станів, щоб захистити себе від перевантаження стимуляцією або дезорганізації власних почуттів, модулювати свої емоційні вираження та організовувати складну поведінку, залучену до соціальних взаємодій є центральними ланками патогенезу такого формування [95]. Згідно з сучасними поглядами, здатність до саморегуляції психічних процесів виникає поза контекстом стосунків мати-дитина в перші роки життя. Спочатку новонароджені та маленькі немовлята зосереджені на підтримці фізіологічного

гомеостазу та покладаються на своїх батьків як регуляторів. Фізіологічні системи регуляції стресу (наприклад, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система, вегетативна нервова система, центральна нервова система) стають організованими протягом перших місяців через взаємодію між матір'ю та немовлям, причому чутливий догляд сприяє ефективному регулюванню стресу [76]. У віці від 4 до 6 місяців немовлята стають активними учасниками регуляції свого збудження та емоційного стану через стосунки тими, хто їх виховує. До кінця першого року відносини прихильності міцно встановлюються, і можна спостерігати здатність відносин регулювати дистрес немовляти. У цей період у немовлят починають проявлятися стабілізуючі моделі фронтальної нейронної активації та передбачувані стратегії поведінки для регуляції емоцій [35]. Через природу розвитку організація діадичних відносин ієрархічно інтегрована в систему саморегуляції. Таким чином, порушення стосунків прихильності можуть перешкоджати розвитку оптимальних здібностей до саморегуляції, і ці порушення можуть потім переноситися протягом усього розвитку [17].

Наразі бракує доказів щодо ефективності та потенційних ризиків лікування ПТСР під час вагітності. Очевидно, що при ПТСР спогади про травму пов'язані з психологічним і фізіологічним дистресом, а терапія, орієнтована на травму, включає обробку спогадів про травму. Оскільки не можна виключити, що це короткочасне збудження шкідливе для ненародженої дитини, пацієнти та спеціалісти неохоче починають лікування симптомів ПТСР [121]. Це досить часто є причиною відкладення психологічного лікування до пологів. І навпаки, нелікований посттравматичний стресовий розлад дорівнює тривалому психологічному стресу та підвищеному рівню гормонів стресу (наприклад, кортизолу), що може призвести до ускладнень у подальшому житті (Graham A. et al. 2019).

ПТСР вражає 3,1–6,3% жінок після пологів [22]. Близько 30% всіх породіль схильні сприймати пологи як перенесену травму, у вигляді безпосередньої загрози власному життю або життю дитини [46]. Втім варто відзначити, що і батьки також мають досить високий показник ПТСР після народження дитини – 1,2-1,3%, однак

якщо у жінок ризик ПТСР корелює з травматичністю пологів (дистрес плода, дистоція плечиків, післяпологова кровотеча), то у чоловіків такої залежності не виявлено [52].

ПТСР після пологів вважається третім за поширеністю психічним розладом у вагітних після депресії та нікотинової залежності [111]. Десять відсотків жінок мають симптоми посттравматичних стресових розладів, хоча інколи вони не відповідають всім специфічним формальним критеріям цього діагнозу після пологів [46]. За даними Baas M. et al. (2020), попри поширеність цього розладу, породіллі часто є виключеними або дуже недостатньо представленими в клінічних дослідженнях [10]. Крім того, має бути зрозуміло, що вплив посттравматичного стресового розладу після народження може мати негативний вплив на шлюб і майбутній репродуктивний вибір [124]. Усі дослідження, включені до систематичного огляду Van Sielegheem S. et al. (2022) виявили значний зв'язок між посттравматичним стресовим розладом матері та поведінкою/темпераментом дитини, показуючи, що діти матерів з цим синдромом мали складніший темперамент [146].

Симптоматика ПТСР після пологів може посилюватися протягом перших чотирьох-шести тижнів після пологів. Olza 94Fernandez I. (2013) окреслює п'ять симптомів: (1) постійні думки та спогади про пологи через спогади та/або кошмари; (2) відключення від своїх немовлят, яке може виникнути одразу після народження; (3) повторюване вираження того, що сталося під час пологів; (4) почуття злості до професіоналів, сім'ї та себе та (5) негативний досвід материнства [94]. Шляхом виявлення та аналізу факторів, які можуть призвести до посттравматичного стресового розладу після пологів, можна розробити майбутні втручання, щоб зменшити ризик того, що жінки переживають пологи як травматичний процес, або запобігти виникненню посттравматичного стресового розладу після пологів [36,146].

Таким чином, ПТСР має потужний вплив на перебіг вагітності та ранній період розвитку новонародженого, але шляхи цього впливу та можливі способи його корекції є вивченими недостатньо.

1.4 Сучасні методи лікування посттравматичного стресового розладу

Лікування ПТСР є складним завданням, для його реалізації залучено як психотерапевтичні, так і фармакологічні методи.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, сертралін і пароксетин, є єдиними схваленими Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США способами фармакотерапії ПТСР. посттравматичного стресового розладу [139]. Однак у великому мета-аналізі 42% пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом не відповіли на лікування препаратами цього класу [153]. Крім того, окремі випробування не демонструють стійкої ефективності щодо кластерів симптомів ПТСР, зокрема втручання та збудження, що спонукає лікарів до розширення фармакологічного спектру [31].

Mavranetzouli I. et al. (2020) провели мета-аналіз 90 присвячених досліджень ефективності різних методів лікування, що охопили 6560 осіб, докази в яких були від середньої до низької якості. Серед проаналізованих лікувальних методів – десенсибілізація та опрацювання травми рухом очей (ДОТРО), комбінована соматична/когнітивна терапія, когнітивно-поведінкова терапія, орієнтована на травму (КПТОТ), не орієнтована на травму когнітивно-поведінкова терапія після періоду очікування, КПТОТ в комбінації з інгібіторами захоплення серотоніну, самодопомога з підтримкою та самодопомога без підтримки та консультування. Найефективнішими методами лікування стали саме ДОТРО та КПТОТ, як для зменшення симптомів і покращення рівня ремісії у дорослих з посттравматичним стресовим розладом, так і для підтримки відсутності симптомів після кінцевої точки лікування.

КПТОТ та ДОТРО наразі є рекомендованими як втручання першої лінії при ПТСР фаховими організаціями всіх рівнів – Американська психологічна асоціація [47], Міжнародне товариство досліджень травматичного стресу [12], Національний інститут збереження здоров'я [86]. Ці методи спираються на зіткнення з травматичними образами, що власне може стати причиною відмови від лікування

[72]. В таких випадках перевагу слід надавати видам психотерапії, не зосередженим на травмі, що дозволяє досягти кращої співпраці [15]. Проте є докази того, що відсутність фокусу на травмі призводить до гірших результатів [59].

Десенсибілізація очних рухів (ДОР) – це психотерапевтична техніка, яка використовується, щоб допомогти людям відновитися після травматичного досвіду. Її було розроблено наприкінці 1980-х років психологом Франсін Шапіро як засіб для лікування посттравматичного стресового розладу. Шапіро випадково виявила, що саккадичні рухи очима під час концентрації на власних тривожних спогадах призводять до зникнення повторюваних, тривожних думок. Такими рухами є швидкі, суворо узгоджені рухи очей в одному напрямку. Якщо спогади, що супроводжують ці рухи, згодом буде відновлено, вони відбуваються без будь-яких тривожних емоційних супроводів. На підставі спостережень за впливом саккадичних рухів очей на травматичні спогади під час сотень сеансів лікування з клієнтами, авторкою було розроблено процедуру десенсибілізації рухів очей – ДОР. У цій процедурі пацієнт стежить очима за пальцем терапевта, коли він швидко рухався з боку в бік 10-20 разів, одночасно візуалізуючи травматичну подію та внутрішньо тримаючись за пов'язані з нею негативні когнітивні відчуття. Попереднє тестування Шапіро показало, що ДОР має здатність десенсибілізувати травматичну пам'ять протягом короткого періоду часу, щоб викликати позитивні когнітивні та поведінкові зміни. Ефективність ДОР було офіційно оцінена в рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому 22 добровольці, які постраждали від травматичних переживань, були випадковим чином розподілені до групи лікування, яка отримувала лікування та ні. Учасників контрольної групи просили уявити й описати спогад без рухів очей. Результати показали, що один сеанс ДОР був ефективним у зниженні тривоги та зміні когнітивних функцій, пов'язаних із травматичними спогадами, причому ефект зберігався протягом 3 місяців спостереження [119]. В подальшому методику було удосконалено, розроблено 8 етапів її, та названо ДОТРО [152].

Сучасна процедура ДОТРО — це дуже структурований процес, який зазвичай виконується у вигляді серії сеансів з навченим терапевтом. В основі ДОТРО лежить

переконання, що негативні емоційні явища не є причиною поточної дисфункції, а скоріше є симптомом неадекватної обробки минулого травматичного досвіду. Таким чином, ДОТРО перетворився на комплексний підхід, який спрямований на вирішення минулого, теперішнього та майбутнього. Під назвою «трёхсторонній підхід» увага приділяється минулим травматичним подіям, які лежать в основі симптомів людини, поточним тригерам і занепокоєнням, які викликають страждання, а також розвитку навичок і поведінки, необхідних для майбутнього здоров'я [118]. Методика використовує двосторонню сенсорну стимуляцію, яка може включати саккадичні рухи очей, ритмічні звуки або тактильну стимуляцію рук під час активного пригадування травматичних спогадів. Коли мозок обробляє новий досвід, він асимілюється у вже існуючі мережі пам'яті, які є основою нашого сприйняття, ставлення та поведінки. Згідно з цією моделлю, травма викликає порушення в обробці інформації, в результаті чого необроблений досвід зберігається неадаптивно у власній нейронній мережі, нездатній зв'язатися з іншими мережами, які містять адаптивну інформацію. Ці необроблені спогади все ще містять думки, емоції та фізичні відчуття, які виникли під час події, тому, коли вони викликані, ці тривожні елементи переживаються повторно, викликаючи симптоми ПТСР [129]. Тому метою ДОТОР є повторна обробка травматичних спогадів шляхом зміни способу їх зберігання в мозку, щоб полегшити тривожні симптоми, пов'язані з ними. Точно невідомо, як ДОТОР досягає цього ефекту; однак вважається, що двостороння стимуляція під час пригадування травматичного спогаду допомагає прискорити вроджену систему обробки, щоб полегшити зв'язок цієї необробленої пам'яті з мережами адаптивної пам'яті. Було проведено значну кількість досліджень для подальшого з'ясування механізму його дії та додаткової характеристики його ефективності при лікуванні травм, а також різноманітних психічних захворювань. На основі цього дослідження багато організацій, включаючи Американську психіатричну асоціацію, Американську психологічну асоціацію, Міжнародне товариство вивчення травматичного стресу та Всесвітню організацію охорони здоров'я, визнали ДОТОР ефективним засобом лікування травми та посттравматичного стресового розладу [142].

Процедура ДОТОР використовує високоструктурований систематичний підхід, що включає вісім етапів, які зосереджені на виявленні негативного життєвого досвіду, який спричиняє дисфункцію, повторній обробці та десенсибілізації цих спогадів, а також розвитку необхідних навичок і поведінки для майбутнього успіху. Її процедура поділяється на збір анамнезу (фаза 1), підготовку пацієнта (фаза 2), повторну обробку пам'яті (фази 3-7) і повторну оцінку ефекту лікування (фаза 8). Хоча ДОТОР зазвичай проводиться один-два рази на тиждень протягом 6-12 сеансів, тривалість залежить від пацієнта; тим, хто пережив одноразову травму, зазвичай потрібно менше сеансів, тоді як тим, хто має більш складну історію, може знадобитися більше сеансів. Типовий сеанс ДОТОР – терапії зазвичай триває від 60 до 90 хвилин [82].

ДОТОР відрізняються від інших способів психотерапії. Зокрема, метод безпосередньо не індукує відновлення емоціям, думок та поведінки, пов'язаних із травматичним досвідом, як це роблять інші методи лікування, такі як КПТОТ. Натомість ДОТОР зосереджується на самих спогадах, прагнучи змінити спосіб обробки та зберігання пам'яті в мозку, щоб змінити негативні емоції та когнітивні здібності та полегшити симптоми, які виникають внаслідок травми. Цей фокус лежить в основі теорії ДОТОР, яка розглядає негативні емоції та когнітивні здібності не як причину симптомів, а як самі симптоми неадекватно оброблених подій. Ще одна суттєва відмінність між ДОТОР та іншими методами лікування, орієнтованими на травму, такими як експозиційна терапія, полягає в тому, що EMDR не включає тривалий вплив на тривожну пам'ять або докладну розмову про травму. Крім того, немає жодних серйозних домашніх завдань. Нарешті, ті, хто є хорошими кандидатами на ДОТОР, можуть завершити терапію та досягти вирішення своїх симптомів за меншу кількість сеансів, ніж при більшості звичайних психотерапій [92].

ДОТОР вважається інтегративною терапією, яка охоплює аспекти когнітивної терапії, вільну асоціацію психодинамічної терапії та уважності з коротким, але перерваним впливом емоційно активуючих спогадів із зосередженням на подвійній увазі або соматичних стимулах [118].

Юридичний факультет університету штату Массачусетс 2003 року запропонував методику лікування ПТСР, засновану на йозі – Trauma Center Trauma-Sensitive Yoga – чутлива до травматичного чинника йога (TCTSY). Лікування передбачає курс занять, групового типу, тривалістю 60 хвилин, засноване на явищах м'язевої пам'яті. Основними компонентами методики є інтероцепція, мова запрошення, вибір, відсутність примусу та спільний автентичний досвід. Під інтероцепцією розуміють відчуття внутрішнього стану організму, що охоплює інтегровані сигнали від різних частин тіла до відповідальних та сприйняття різних регіонів мозку – мозочку, таламусу, передньої частки кори головного мозку. Чітка інтеграція таких сигналів має значення для підтримки умов гомеостазу. Вважається, що порушення узгодженості цих сигналів лежить в основі таких неврологічних розладів, як тривога та депресія, нервова анорексія та булемія, ПТСР, аутизм тощо [12]. TCTSY передбачає розподіл повноважень між керівником групи та учасниками, наголошується на ідентифікації та роз'ясненні відчуттів тіла, які вони відчувають у фізичних формах йоги, а також сприяє досвіду вибору та непримусу учасників та вживання ефективних дій [159].

Йога є досить популярним методом релаксації, як у жінок, так і у чоловіків. Ефективність її терапевтичної дії складно оцінити, оскільки для корекції постстресових розладів потрібні особливі модифікації йоги. Для цього методики враховують травматичний досвід тіла. Zaccari B. et al. (2022) порівнювали ефективність TCTSY зі стандартним лікуванням жінок ветеранок війни з ПТСР. В групі йоги динаміка зменшення інтенсивності симптомів була швидшою, ніж в групі стандартного лікування [34].

Когнітивно-поведінкова терапія, орієнтована на травму (КПТОТ), є золотим стандартом лікування ПТСР (NICE, 2018). Доведено, що когнітивно-поведінкова терапія має позитивний вплив на тих пацієнтів, хто переживає гостру травму з горем [51]. Методика включає в себе керування контактом клієнта з людьми, місцями чи тригерами, яких уникають, а також виявлення та боротьбу з дисфункціональними думками про об'єкт втрати. Інтегровані підходи КПТОТ також включали використання уявних діалогів з померлим, що сягає корінням у

роботу гештальт-терапії [29]. Ця техніка полягає в тому, що терапевт веде розмову між клієнтом і померлим, під час якої клієнт може висловити будь-які незадоволені емоційні потреби, а також поставити запитання перед тим, як помінятися ролями, відповідаючи на померлого, дозволяючи примиритися, прощати та закрити [110].

Meysner L. et al. (2016) порівнювала ефективність ДОТОР та КПТОТ для лікування ПТСР в групі 19 пацієнтів, що зазнали травми – втрати близької людини. Обидві методики показали високу ефективність – 85,7% пацієнтів відмітили значне полегшення або зникнення симптоматики. Автори підкреслюють, що позитивна динаміка була більш вираженою у пацієнтів з більшою тяжкістю розладу на початку лікування. Водночас, відмінностей між обома методиками з точки зору ефективності виявлено не було [82].

Для клінічної оцінки ефективності лікування запропоновано вивчати вміст ендокринних маркерів – альфа-амілази зокрема [127].

З розширенням доступом до Інтернету в психіатричній допомозі все більшої популярності стали набувати мобільні додатки. Вони роблять контакт з психологічною допомогою більш доступним, як з точки зору часу та фінансів, так і долаючи психологічні бар'єри [112]. Мобільні втручання, орієнтовані на психічне здоров'я забезпечують більше можливостей для підтримки, доступні під рукою та негайно, можуть бути анонімними та приватними та виглядають економічно ефективними [145]. Користування мобільним телефоном з доступом до інтернету є майже абсолютно поширеним явищем. Зокрема, безкоштовно доступний мобільний додаток PTSD Coach може усунути деякі з перерахованих вище бар'єрів лікування та розширити доступ для дорослих із посттравматичним стресовим розладом [112].

Це самокероване втручання в додатку має на меті допомогти дорослим, які зазнали травми, отримати психоосвіту в рамках ПТСР, заохочувати їх звертатися за лікуванням, якщо це показано, а також контролювати та контролювати їхні симптоми ПТСР. Додаток PTSD Coach привабливим варіантом лікування в умовах обмежених ресурсів через численні характеристики. Він є доступний у вільному доступі без додаткових витрат після завантаження, не вимагає підключення до

Інтернету після завантаження; і використання обмеженої пам'яті телефону. Додаткові переваги включають удосконалення втручань для корекції порушень зору та слуху [70]. Функції програми поділяються на чотири основні групи: «Навчання», «Відстеження прогресу», «Керування симптомами» та «Отримання підтримки». Перша функція зосереджена на отриманні знань щодо симптомів ПТСР, тоді як інші включають методи індивідуального відстеження симптомів і зворотного зв'язку щодо досягнутого прогресу. Функція «Керування симптомами» охоплює вісім основних симптомів ПТСР із 21 додатковим інструментом керування симптомами. Ці інструменти включають вправи на розслаблення, уважність і управління стресом, щоб допомогти впоратися з дистресом, пов'язаним з ПТСР. Оскільки програма не призначена для заміни професійної психіатричної допомоги, остання функція спрямована на вивчення та визначення професійних служб лікування (тобто постачальників психіатричних послуг). Також можна налаштувати цю функцію «Отримати підтримку», додавши екстрені контакти та зберігши бажані ресурси. Додаток PTSD Coach має позитивні оцінки якості (тобто залучення, функціональність, естетика та інформація) і дотримується суворих стандартів захисту даних і конфіденційності [20].

Питання переносимості лікування та загострення симптомів у результаті психологічної терапії, орієнтованої на травму, є одним із предметів суперечок у літературі [72]. Невідомо, чи змінюється рівень відмова від терапії залежно від методу лікування, чи ті пацієнти, хто зосереджений на травмі, пов'язані з гіршим утриманням. На сьогоднішній день невелика кількість мета-аналізів порівнювала показники відмови від лікування в різних методах психологічної терапії ПТСР. Одне з цих досліджень повідомило про відсутність відмінностей між терапією з експозицією та без неї, однак огляд тепер застарілий і включає набагато меншу кількість досліджень, ніж доступна на даний момент [53]. Інший огляд повідомив про тенденцію до більшої частоти відмови від тих методів лікування, що є заснованим на дотриманні очікування [19]. У більш останньому огляді повідомляється, що відмова від лікування здебільшого не є пов'язаною з фокусом на травмі [57].

Численні дослідження вивчали досліджували базальні концентрації кортизолу до та після лікування. Результати двох із цих досліджень продемонстрували, що клінічна ефективність лікування супроводжується змінами концентрації кортизолу. Так, зниження концентрації кортизолу або менш виражене пригнічення його утворення дексаметазоном супроводжується персистенцією клінічних проявів ПТСР [102,91].

Щоб з'ясувати роль дизрегуляції вегетативної нервової системи та гормональної вісі наднирників в динаміці лікування ПТСР, Schumacher S. et al. (2022) провели рандомізоване контрольне дослідження ефективності 5-тижневого інтернет-втручання для військовослужбовців збройних сил Німеччини, які потребували лікування ПТСР. Інтернет-втручання TF-CBT під керівництвом терапевта базувалося на 10 письмових завданнях, за якими слідував письмовий індивідуальний відгук від терапевта-дослідника [90]. Для перехресного аналізу біологічних маркерів було додатково набрано дві здорові контрольні групи, включаючи активних військовослужбовців, які повідомили про травму протягом останніх тижнів, та військовослужбовців, які не свідчили про факт травми. Аналіз ефективності лікування не виявив суттєвих змін у середньому ступені тяжкості посттравматичних стресових розладів від періоду до і після лікування та після 3-місячного спостереження [127].

Таким чином, проблема ПТСР та їх лікування, особливо в аспекті реалізації репродуктивної функції є актуальною. В умовах стрімких соціальних зрушень, що нині відбуваються в Україні, все більшого значення набуває питання корекції ПТСР у жінок з безпліддям на етапі планування допоміжних репродуктивних технологій.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дослідження проведено на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, що є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я МОЗ України протягом 2022-2024 років. До дослідження було включено 120 пацієнток, які звернулись до Центру з проблемою ненастання вагітності для вирішення питання про застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

До дослідження не входили пацієнтки віком менше 20 років та старше 45 років, переважно через дискутабельність питань доцільності та ефективності застосування ДРТ у них. Не включено до дослідження жінок з тяжкою соматичною патологією, яка б могла стати на заваді нормальному виношуванню вагітності – вади серця, асоційовані з серцевою недостатністю, захворювання нирок, легень, органічні ураження центральної нервової системи тощо.

Всіх пацієнток при першому звертанні на етапі первинного обстеження було консультовано медичним психологом. Під час опитування у 67 жінок було констатовано посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), для чого було використано критерії Американської асоціації психіатрів, викладені у діагностичному та статистичному керівництві з проблем ментальних розладів (Diagnostic and Statistic Manual mental disorders) 5-го видання, DSM-5 [9]. Саме ці пацієнтки утворили I та II групу дослідження, поділ на які залежав від первинності постстресових або репродуктивних розладів. До I групи увійшли 36 жінок з непліддям первинного або вторинного характеру, яке було діагностовано до дії психогенного фактору, що травмує. II групу утворили 30 пацієнток, які постали перед проблемою ненастання вагітності вже після проживання подій, що стали причиною ПТСР.

45 пацієнток, що звернулись до клініки з проблемою непліддя та не мали проявів ПТСР, створили групу порівняння (ГП).

Групу контролю (ГК) утворили 30 здорових жінок з реалізованою репродуктивною функцією, що звернулись до Центру з метою регулярного профілактичного огляду.

Згідно DSM-5, для констатації ПТСР у дітей старших 6 років, підлітків та дорослих необхідно дотримання 8 груп критеріїв.

А. Подія – фактична або загрозна смерть, травми або сексуальне насильство:

1. Безпосереднє переживання травматичної події
2. Особистий свідок травматичних подій, що відбувались з іншими
3. Знання, що травматична подія відбулась з членом родини або близьким другом. У випадку загрозової смерті близької людини, вона має мати насильницький характер або результатом нещасного випадку.

4. Повторний або екстремальний контакт з неприємними деталями травматичних подій, тут не враховують випадки впливу засобів масової інформації.

В. Наявність одного або більше з наступних нав'язливих симптомів, асоційованих з травмуючою подією, що з'явилися після неї:

1. Періодичні, мимовільні та нав'язливі тривожні спогади про травматичну подію (у дітей старше 6 років можуть мати форму нав'язливої гри за мотивами події)

2. Повторні тривожні сни, вміст яких пов'язаний з подією

3. Дисоціативні реакції (у тому числі – спогади), в яких особа відчувається або діє так, як під час травматичної події, що повторюються. Такі реакції можуть виникати протягом тривалого періоду, причому найбільш крайнім проявом є повна втрата усвідомлення поточного оточення.

4. Інтенсивний або тривалий психологічний дистрес під час впливу внутрішніх або зовнішніх сигналів, які символізують або нагадують аспект травматичної події (подій).

5. Виражені фізіологічні реакції на внутрішні або зовнішні сигнали, які символізують або нагадують аспект травматичної події(й).

С. Постійне уникання подразників, пов'язаних із травматичною подією, що розпочались після неї, у одному або обома проявах:

1. Уникнення або спроба уникнути тривожних спогадів, думок або відчуттів про травматичну подію або асоційованих з нею.

2. Уникнення або спроба уникнути зовнішніх нагадувань, асоційованих з травматичною подією – людей, локацій, розмов, діяльностей, ситуацій, які активізують спогади, думки та відчуття, про травматичну подію або асоційовані з нею.

Д. Негативні зміни когнітивних здібностей або настрою, пов'язані з травматичною подією, що розпочались після неї, у двох або більше проявів з наступних:

1. Неможливість пригадати важливого аспекту травматичної події через дисоціативну амнезію, але не в результаті травми голови, прийому наркотиків чи вживання алкоголю

2. Постійні або перебільшені негативні переконання або очікування щодо себе, інших чи світу («я поганий», «нікому не можна довіряти», «світ цілком небезпечний», «мою нервову систему цілком зруйновано»)

3. Постійні спотворені уявлення про причину або наслідки травматичної події, що призводять до звинувачення себе або інших.

4. Постійний негативний емоційний стан (страхи, жах, гнів, звинувачення або сором)

5. Помітне зниження інтересу або участі у важливих заходах.

6. Відчуття відстороненості або відчуження від інших

7. Стійка неможливість відчувати позитивні емоції (щастя, задоволення, любов)

Е. Помітні зміни збудження та реактивності, пов'язані з травматичною подією, що розпочались після неї, у двох або більше проявів з наступного:

1. Дратівлива поведінка або спалахи гніву (з незначною провокацією або взагалі без неї), що проявляються словесною або фізичною агресією до людей чи предметів.

2. Безрозсудна або саморуйнівна поведінка
3. Гіпернастороженість
4. Надмірна схильність до переляку
5. Розлади концентрації
6. Розлади сну – складнощі з засинанням, сон без відпочинку
- F. Тривалість порушень категорії A, B, C, D та E більше одного місяця

G. Порушення викликають клінічно помітний дистрес або розлади у соціальній, фаховій та інших сферах).

H. Порушення не пов'язано з фізіологічним ефектом фармакологічних засобів, включаючи алкоголь, або іншим медичним станом.

Виділяють також групу дисоціативних симптомів, що є додатковими діагностичними критеріями ПТСР. До них належать:

- Деперсоналізація – тривалий або повторний досвід відчуття відділення від тіла, ментальних процесів – стан, наче у сні, відчуття нереалістичності власного тіла, уповільненого плину часу.
- Дерезалізація – тривалий або повторний досвід відчуття нереальності довкілля – наче у сні, дистанційованого або спотвореного, виключення складають подібні стани внаслідок алкогольної інтоксикації та прийому фармакологічних засобів.

До I та II групи включено жінок, що мали критерії з усіх 8 груп, тобто факт травми та всі з належних в класифікації. До групи порівняння та ГК включали жінок, що не мали жодного з перелічених в категорії A травматичних факторів, відтак решта проявів категорій B-H не відповідали критеріями ПТСР.

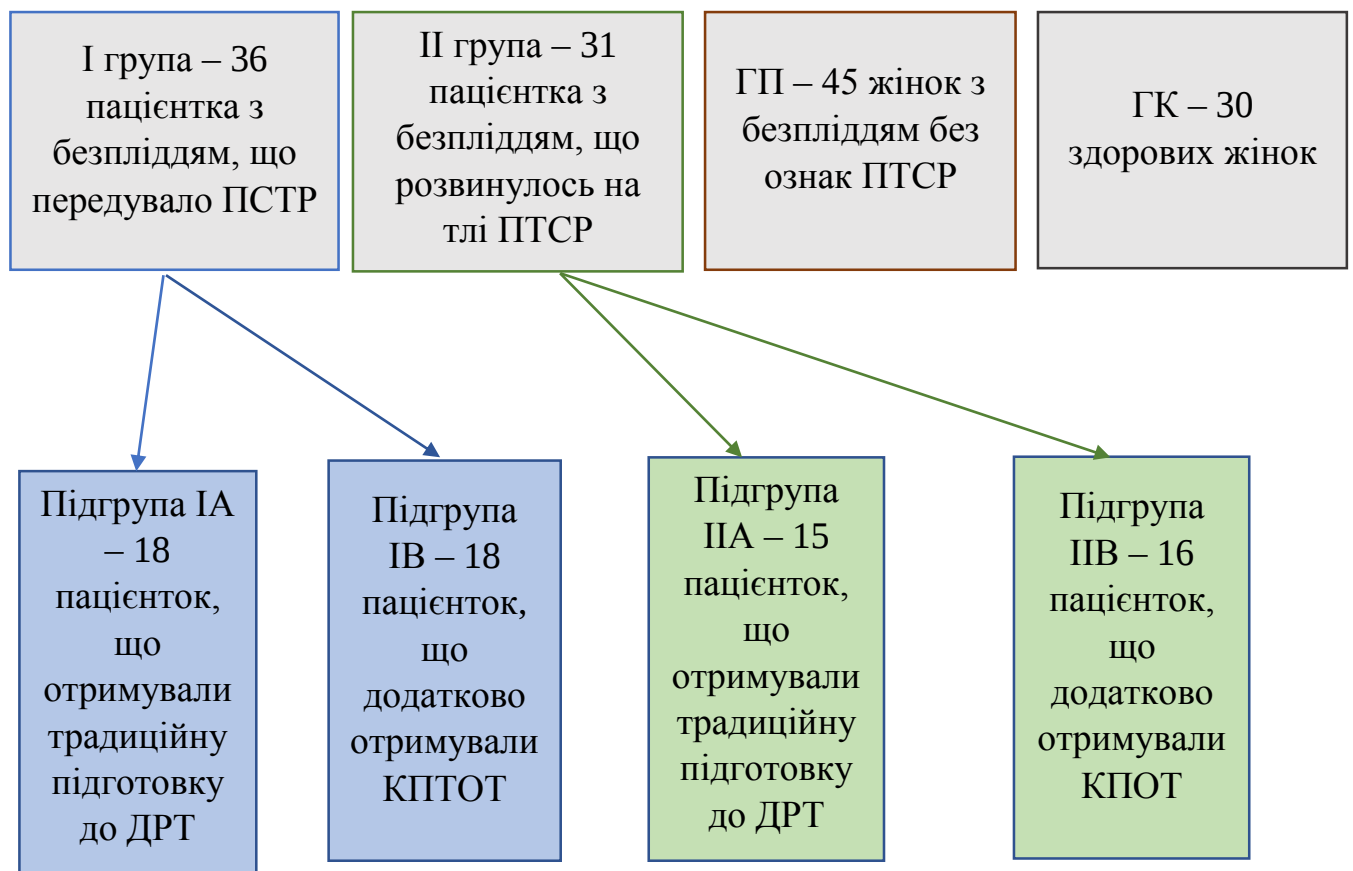
До дослідження не включали жінок з тяжкими соматичними захворюваннями, що потенційно є протипоказаннями до виношування вагітності та до застосування ДРТ зокрема. Також до дослідження не включено жінок з виявленими в процесі обстеження генетичними порушеннями, які можуть бути причиною ненастання спонтанної вагітності.

Пацієнток груп I та II поділено на 2 підгрупи. Підгрупи A (18 жінок підгрупи IA та 15 – IIA), проходили підготовку до застосування репродуктивних технологій –

лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, ендокринних розладів у обох партнерів. Підгрупи В (18 жінок підгрупи ІВ та 16 – підгрупи ІІВ) додатково отримувала когнітивно-поведінкову терапію, орієнтовану на травму (КПТОТ). Сеанси проводились сертифікованим фахівцем за індивідуально розробленою схемою, 1 раз на тиждень протягом 3 місяців.

Схема 2.1

Формування груп дослідження



2.2 Методи дослідження

У всіх пацієнток було проведено ретельний збір анамнезу, що охоплювало становлення менструальної функції (вік менархе, вік повноцінного встановлення менструальної функції), реалізацію репродуктивної функції (кількість вагітностей, вагітності, що не розвиваються чи перервалися, штучні переривання вагітності, пологи та їх ускладнення, зокрема – післяпологовий депресивний стан), тривалість та застосовані методи лікування неплідності, гінекологічні захворювання (синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперпролактинемія, лейоміома матки, ендометріоз, запальні захворювання органів малого тазу, інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ)). Вивчено анамнестичну значимість оперативних втручань на органах малого тазу (тубектомія, гістероскопія тощо).

Досліджено також соматичний анамнез – захворювання серця, легень, нирок, системні захворювання сполучної тканини, крові, опорно-рухового апарату. Серед ендокринних розладів враховано вказівку на цукровий діабет (за критеріями Американської асоціації діабету – 2021: виявлення глікемії натще понад 7,0 ммоль/л, після навантаження 75 г пероральної глюкози – 11 ммоль/л або глюкований гемоглобін більше 6,5% [8], гіпотиреоз (підвищений рівень тиреотропного гормону з або без зниження вмісту тироксину, гіперандрогенемії (підвищеного вмісту загального або вільного тестостерону, андростендіону або дигідроепіандростендіону в сироватці відносно референтних даних), ожиріння (індекс маси тіла 30 кг/м² та більше). Для більш ретельного вивчення анамнезу дослідники не обмежились вивченням медичної документації, а проводили розпитування пацієнток.

Всіх пацієнток було консультовано медичним психологом, виявлення критеріїв ПТСР (усіх 8 груп критеріїв) було підставою до внесення до I або II групи обстежених. Відсутність жодного критерію було підставою до внесення пацієнтки до III групи дослідження.

У всіх пацієнток проведено рутинне гінекологічне обстеження, з проведеннями цервікального скринінгу методом рідинної цитології. Для цього при

огляді шийки матки в дзеркалах спеціальну щіточку вводили в цервікальний канал так, щоб її внутрішню частину було цілком розташовано в цервікальному каналі, а зовнішня частина контактувала з зовнішнім вічком шийки матки. Щіточку прокручували на 180°, далі поміщали в розчин для фіксації, отриману суміш пропускали через клітинний фільтр, а осад розміщували на склі, отримавши моношар клітин. В цьому моношарі при методом світлової мікроскопії виявляли клітини низького або високого ступеню атипії. Виявлені результати лягали в основу висновків LSIL (легке сквамозне інтраепітеліальне ураження) та HSIL (тяжке сквамозне інтраепітеліальне ураження), а також ASCUS (атипові сквамозні клітини неясного значення). Випадків виявленого методом рідинної цитології раку шийки матки не було. Цитологічне дослідження проводили на базі лабораторії Центру, із застосуванням пакету реактивів Corbett Resaerhes (Австралія).

Одночасно з забором матеріалу для цитологічного дослідження отримували зразок вагінальних виділень із заднього склепіння піхви для їх мікроскопічної оцінки. Отриманий за допомогою традиційної цервікальної щіточки матеріал наносили на предметне скло та висушували, для цього використовували смужку фільтрувального паперу. Після цього на зразок матеріалу наносили 2 краплі карболового «генціану фіолетового», залишали розчин на склі протягом 3 хвилин, після промивали проточною водою. Наступним кроком наносили 2 краплі йодного розчину Люголя, після повного його контакту із зразком, про що свідчило суцільне темне забарвлення препарату, його знов промивали проточною водою. Завдяки комбінації вказаних двох барвників гарно візуалізуються грам-позитивні мікроорганізми, адже гінціан фіолетовий забаврлює клітинну стінку бактерій синім кольором, в йод сприяє вбільш стійкій фіксації барвника в стінці клітини. Наступним кроком весь зразок знебарвлювали шляхом занурювання предметного скла у 96% розчин етилового спирту до того моменту, коли припиниться відділення цівок барвника фіолетового кольору від скла, як правило – протягом 30-60 секунд. З метою забарвлення грам-негативних мікроорганізмів препарат ще раз промивали проточною водою та наносили 2-3 краплі «нейтрального червоного» – фарбника, який ефективно забаврлює мікроорганізми без клітинної стінки. Препарат

висушували смужками фільтрувального паперу та вивчали методом світлової мікроскопії.

При світловій мікроскопії із збільшенням зображення в 120 разів аналізували кількість виявлених в полі зору лейкоцитів, грам-позитивних паличок, що відповідають морфотипу *Lactobacillus*, грам-негативних паличок маленького розміру, які відповідають морфотипу *G.vaginalis* або *Bacteroides*, грам-негативних паличок звивистої форми, які відповідають морфотипу *Mobiluncus*, ключевих клітин, ключевих клітин та злущених клітин епітелію, поверхневих та проміжних. Всі зразки було розподілено за кількістю лейкоцитів в полі зору до 10, від 10 до 50 та понад 50, помірною або значною кількістю злущених епітеліальних клітин, помірною та значною кількістю злущених парабазальних епітеліальних клітин. За домінуванням морфотипу мікроорганізмів в зразку їх розподілено за системою Hey/Ison: ступінь 0 (виявлення при мікроскопії виключно епітеліальних клітини та відсутність представників морфотипу *Lactobacillus*, властивий жінкам, що протягом останніх трьох тижнів зазнали антибактеріальної терапії), ступінь 1 (домінування мікроорганізмів морфотипу *Lactobacillus*, нормальний), ступінь 2 (виявлення змішаної мікрофлори з однаковою кількістю як лактобацил, так і морфотипів *Gardnerella* або *Mobiluncus*, проміжний), ступінь 3 (домінування морфотипів *Gardnerella* та/або *Mobiluncus* з виявленням ключових клітин, бактеріальний вагіноз), ступінь 4 (виявлення грам-негативних та грам-позитивних коків, відсутність морфотипу *Lactobacillus*, аеробний вагініт) (169).

Мікроскопічне дослідження вагінальних виділень у пацієнток І та І груп було повторно виконано через 1 та 3 місяці від початку спостереження, оцінено динаміку поширеності в межах підгрупи та між підгрупами.

Цю частину дослідження було виконано в лабораторії Центру з використанням реактивів «ФІЛІСІТ-ДІАГНОСТИКА», світлову мікроскопію виконували мікроскоп LED Micromed XS-5520, Україна.

Одночасно з забором матеріалу для цитологічного дослідження та мікроскопії виділень, цервікальною щіточкою було набрано зіскоб з цервікального каналу, вагінальної частини шийки матки та епітелію заднього склепіння піхви для

виявлення ДНК збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), для чого застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Матеріал, забраний цервікальною щіточкою шляхом повертання в цервікальному каналі 4 рази, поміщали у пробірку з транспортним середовищем (50 мг стрептоміцина, 10 мг гентаміцину, 100 мг ванкоміцина, 10% сироватка телячого плода та 0,2 мл сукро-сульфатного буферу з рН 7,2), пробірки заморожували в температурі -75°C та зберігали до транспортування. Для екстракції ДНК *Chlamidia trach.* зразки розморожували, до 200 μl отриманого при цьому розчину додавали протеазу К в буферному розчині в об'ємі 20 μl . Отриману суміш піддавали інкубації в умовах температури 60°C тривалістю 20 хвилин, після чого до неї додавали 100 μl ізопропранолу та піддавали центрифугуванню зі швидкістю 8000^{-1} тривалістю 60 секунд. Відцентрифуговану суміш об'ємом 200 μl додавали до мікротуб, до яких було попередньо внесено по 500 μl буферного розчину 1 та 2 відповідно. Це дозволяло виділити та зафіксувати зразки ДНК, для подальшого проведення ПЛР в епандорфі змішували 75 μl MgCl_2 , 1,75 μl розчину праймерів, 50 μl буферного розчину ПЛР, 0,3 μl ДНК – полімерази та 7 μl екстракту ДНК. В такому співвідношенні проводили перший раунд в режимі 35 термоциклів – преденатурація за температури 95°C протягом 3 хвилин, за температури 94°C – протягом 30 с, нормалізація при температурі 58°C протягом 40 с, синтез при температурі 67°C протягом 40 с.

Для другого раунду дослідження тривалістю 35 циклів використовували аналогічне співвідношення реактивів, але додавали 4 μl екстракту ДНК. В цьому раунді ампліфікація відбувалась за температури 95°C тривалістю 30 хвилин, денатурація при температурі 94°C тривалістю 30 с, нормалізацію при температурі 56°C тривалістю 40 с, та синтез при температурі 67°C тривалістю 40 с. Завершувалось дослідження процесом був фінального синтезу за температури 72°C тривалістю 5 хвилин. Визначення ДНК *Chlamidia trach* проводили, застосовуючи реактиви AccuPrep Genomic DNA (Korean Company Bioneer) в умовах лабораторії Центру.

Для виявлення ДНК *Trichomonas vaginalis* отриманий за допомогою цервікальної щіточки вагінальних виділень розміщували в преципітаційному буфері об'ємом 400 μL , протягом 3-5 с перемішували. Отриманий в такий спосіб розчин піддавали інкубації, яка тривала 30 с, та центрифугуванню (на швидкості $13\,000^{-1}$). Після цього до зразку додавали 500 μL 0,9% розчину NaCl та повторювали інкубацію та центрифугування за тих же умов. Суміш фільтрували, та знов піддавали інкубації за кімнатної температури тривалістю 3 хвилини та центрифугуванню. 10 μL отриманого в такий спосіб екстракту ДНК поміщали у попередньо оброблені парафіном туби, куди в подальшому додавали одну краплю мінеральної олії. Туби поміщали в ПЛР-аналізатора, ампліфікували ДНК в такій послідовності циклів: за температури 80°C – 10 с, 94°C – 1 хв 30 с, 94°C – 30 с, 64°C – 15 с (повторювали 5 разів), 94°C – 10 с, 64°C – 15 с (повторювали 45 разів), 94°C – 5с. Ідентифікацію ДНК *Trichomonas vaginalis* проводили, використовуючи реактиви AccuPrep Genomic DNA (Korean Company Bioneer) на базі лабораторії Центру.

Для виділення ДНК *Mycoplasma genitalium* взятий цервікальною щіточкою з двох точок зразок вагінальних виділень розчиняли у буферному розчин для відповідної екстракції, суміш, що утворилась, не заморожували, зберігали за температури 4°C . Для проведення реакції ПЛР 1 μL суміші поміщали в 1-2 μL буферного розчину, що містив 0,1-0,2 μL праймера відповідного типу *Mycoplasma* та темплат. Ампліфікацію ДНК проводили в такому циклі: ініціація денатурації ДНК при температурі 95°C протягом 3 хв, 40 циклів по 5 с за температури 95°C та по 20 с за температури 60°C . Кількість копій ДНК визначали в режимі реального часу визначали. Ідентифікацію ДНК *Mycoplasma genitalium* проводили використовуючи реактиви Brilliant Master на базі лабораторії Центру.

За результатами обстеження було порівняно виявлення збудників ІПСШ у пацієнток груп обстеження, а також розподіл пацієнток в межах групи за кількістю виявлених збудників.

В рамках підготовки до застосування ДРТ, пацієнтки, у яких було виявлено ІПСШ, отримували лікування, покликане провести ерадикацію збудника. Лікування

було засновано на рекомендаціях клінічної настанови МОЗ України №2264 від 15.12.2022 [1].

Так, виявлення бактеріального вагінозу (тип 2 та 3 за результатами мікроскопії виділень за Хей-Айсон) було показанням для призначення метронідазолу 500 мг перорально двічі на день протягом 7 днів, одночасно лікування призначали партнеру.

Для лікування інфекційного процесу у жінок, у яких було виявлено ДНК *Trichomonas vag.* призначали метронідазолу 500 мг перорально двічі на добу протягом 7 днів, одночасно лікування призначали партнеру.

У разі виявлення методом ПЛР ДНК *Chlamidia trach.* призначали доксициклін 100 мг перорально двічі на добу протягом 7 днів з одночасним лікуванням партнера.

Пацієнткам, у яких було виявлено ДНК *Mycoplasma vag.*, було призначено доксициклін перорально по 100 мг двічі на добу протягом 7 днів, а по завершенню цього циклу – азітроміцину 1 г однократно, а потім по 500 мг протягом 3 днів, одночасний курс лікування призначали партнеру [1].

На етапі включення до дослідження в цервікальному слизі всіх обстежених пацієнток виявляли концентрацію лактоферину, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-8 та секреторного інгібітора протеїнази лейкоцитів (СІЛП) методом імуноферментного аналізу (ІФА). Зразок матеріалу частини дослідження, присвяченої визначенню ІЛ-6, ІЛ-8 та СІЛП, забирали з цервікального каналу після отримання матеріалу для цитологічного дослідження та для визначення ДНК ПСШ. Для цього стерильний ватний тампон занурювали в цервікальний канал на глибину 2 см на період тривалістю 10 см. Тампон занурювали у буферний розчин, призначений для виявлення цих цитокінів, який складається з фенілметилсульфонілфлорида, етиленедіамінететрацетової кислоти, інгібітора трипсину та 1% бичачого сироваткового альбуміна. Після занурення тампону та витримувannya його в буфері, отриманий розчин заморожували при температурі -75°C , транспортували до лабораторії та зберігали. Після розморожування в аналізаторі ІФА методом ELISA в умовах лабораторії Центру визначали концентрацію ІЛ-6, ІЛ-8 та СІЛП в pg/ml шляхом оцінки їз зв'язування з гібридними антитілами до відповідного цитокіну.

Проаналізовано середні концентрації цитокінів в групах та відмінності між ними. Цю частину дослідження було виконано з використанням реактивів Atiscare (США).

Для визначення вмісту лактоферину зразок цервікального слизу було набрано аналогічно, тампон з матеріалом замочували в буферному розчині того ж складу. Після розморожування зібраних зразків до них додавали антитіла до дистальних епітопів молекули цитокіну – mAb2 та mAb3 в кількості 0,1 μg кожне. Тут було застосовано методику сендвіч – ІФА, яка вивчала інтенсивність зв'язку з гібридними антитілами та розраховувала концентрацію лактоферину в зразку в $\mu\text{g/mL}$. Для визначення вмісту лактоферину було застосовано набір реактивів Atiscare (США).

Після проведеного етіотропного лікування, що зокрема, включало і ерадикацію збудників ППСШ, через 3 та 6 місяців у пацієток I та II групи було повторно визначено концентрацію перелічених цитокінів, проаналізовано відмінності між показниками підгруп в межах однієї групи, а також

У всіх пацієток було на 3-5 день найближчого до дати звертання менструального циклу було визначено концентрацію в крові репродуктивних гормонів – естрадіолу (Е), прогестерону (Пр), тестостерону (Т), пролактину (П), фолікулстимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), дигідроепіандростерону – сульфату (ДГЕА-С), а також гормонів, що є чутливими до реалізації стресової реакції – альфа-амілази та кортизолу.

Визначення вмісту гормонів в сироватці здійснювали методом електрохемілюмінесцентного аналізу (Eclia). Для цієї частини дослідження набирали 4 мл венозної крові з ліктьової вени, піддавали центрифугуванню тривалістю 10 хвилин, заморожували, транспортували та зберігали в умовах лабораторії. Електрохемілюмінесцентний метод лабораторного аналізу засновано на фіксації взаємодії відповідної молекули з специфічним антитілом. Така взаємодія базується на поєднанні електричної реакції та реакції люмінесценції. Для візуалізації такої реакції використовують люмінофори – речовини, які при хімічній активації здатні виділяти світло. У разі електрохемілюмінесцентного аналізу

хімічним активатором такої реакції виступає переніс електрону на поверхні та оксидативна реакція спричиненим цим процесом. В дослідженні використано кілька модифікацій.

Прямий метод електрохемолюмінісцентного аналізу засновано на активації люмінофору, що є фіксованим на мікроплаті разом з антитілом та підведеним електродом. Зразок сироватки після розморожування додавали до лунок з фіксованим комплексом антитіло-люмінофор, взаємодію їх з гормоном фіксував електрод. Що більшою є концентрація гормону, який вивчали, то меншою є інтенсивність електрохімічного сигналу від електроду. Кількісно вимірювана така зміна інтенсивності сигналу визначала концентрацію молекули в зразку. Такою модифікацією методу було визначено концентрацію П, Е, ДГЕА-С та Пр.

Конкурентний метод електрохімолюмінісцентного аналізу базується на тому, що аналог антигену пов'язують з міткою люмінофору, іммобілізують на поверхні електрода саме антитіло. Молекула, вміст якої вивчають в розчині, конкурує за зв'язування з антитілом з міченим люмінофором аналогом, що супроводжується зменшенням концентрації міток в системі. Концентрація молекули гормону, що вивчається, є обернено пропорційною визначеному сигналу електрохемілюмінесценції. В такий спосіб було визначено вміст в сироватці вільного Т, що є найменшою молекулою серед вивчених, а також глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), кортизолу та інсуліну.

Сендвіч – варіант електрохемілюмінісцентного аналізу засновано на використанні 2 різних антитіл. Первинне антитіло іммобілізують на поверхні електрода, він грає роль зонда захоплення цільового антигену. Вторинне антитіло є пов'язаним з люмінофором та також є специфічним для гормону, що вивчається. Молекула в процесі дослідження зв'язується з зондом захоплення та електрохемілюмінесцентним зондом, формуючи комплекс, вимірюючи інтенсивність сигналу електрохемілюмінесценції пропорційна концентрації гормону. Сендвіч варіант методу було застосовано для визначення більших за розмірами молекул – ФСГ та ЛГ [134].

Частину дослідження, присвячену вивченню концентрації гормонів, виконано на оснащенні лабораторії Центру виробництва Cobas (Швейцарія), використано набір реагентів Roche Diagnostics.

Концентрацію глюкози в венозній крові було визначено на біохімічному аналізаторі BA-88A Mindray реактивами Глюкоза-Ф» Micromed гексокіназним методом. Венозну кров для цієї частини дослідження набирали натще зранку в об'ємі 5 мл.

У всіх пацієнток обчислено індекс НОМА за формулою 2.1:

$$\text{Індекс НОМА} = \frac{\text{Інсулін натще} \frac{\text{мкОд}}{\text{мл}} \times \text{Глюкоза натще} \frac{\text{ммоль}}{\text{мл}}}{22,5} \quad \text{формула 2.1}$$

Крім того, у всіх пацієнток було обчислено співвідношення ЛГ/ФСГ та індексу вільного тестостерону (ІВТ), що визначали як співвідношення ГЗСГ та вільного тестостерону на 3-5 день менструального циклу.

Жінкам, у яких було виявлено порушення тиреоїдного обміну, гіперандрогнемією та гіперпролактинемією було розпочато гормональну корекцію розладів.

Повторно визначення концентрацій зазначених гормонів, а також ІВТ та співвідношення ЛГ/ФСГ у пацієнток I та II груп було проведено через 3 та 6 місяців після початку лікування.

Зразок ранкової слини для визначення вмісту α -амілази набирали в інтервалі 9-11 години ранку. Пацієнток просили прополоскати ротову порожнину, через 10 хвилин в проекцію протоків слинних залоз поміщали ватний диск, тримали його там протягом 5 хв. Матеріал піддавали центрифугуванню та зразки зберігали в при температурі -80°C .

Для визначення кортизолу та α -амілази набирали пробу добової слини. Для цього такий забір повторювали щодвігодини протягом доби. Проби аналізували за допомогою методу ІФА реактивами EUROIMMUN (Medizinische Labordiagnostika AG, Любек, Німеччина). Для проведення аналізу кортизолу та α -амілази в слині

використовували мишачі антитіла до людини, а специфічну інкубацію/реакцію антитіл та кортизолу проводили при кімнатній температурі (від +18 °C до +25 °C).

У всіх пацієнток після обстеження та лікування, що в середньому зайняло від 3 до 6 місяців було проведено процедуру допоміжних репродуктивних технологій. За стандартами було здійснено стимуляцію овуляції, у всіх пацієнток отримано для процедури власні клітини для запліднення. У 10 жінок було застосовано донорську сперму через супутній чоловічий чинник безпліддя.

Клінічну ефективність лікування було оцінено шляхом аналізу ефективності застосованих ДРТ. Так, було проаналізовано частоту вдалої імплантації (візуалізацію плодового яйця в порожнині матки з ембріоном та серцевим ритмом), кількість спроб імплантації, кількість втрат ранніх втрат вагітності (мимовільний викидень та викидень, що не відбувся, до 12 тижнів) в I, II та III групі пацієнток, а також в підгрупах залежно від застосованого лікування.

В даному дослідженні статистичну оцінку отриманих результатів було проведено на базі пакету програм Statistika 2018. Зокрема, критерій Стюдента, що належить до параметричних методів статистичного аналізу, є ефективним способом з'ясувати вірогідну відмінність середнього значення показника поширеності та частоти явища в двох групах. Його було використано для порівняння вмісту гормонів в сироватці, цитокінів в цервікальному слизі, розрахунки проводили за формулою 2.2.

$$t = \frac{\overline{M}_1 - \overline{M}_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}; \quad \text{формула 2.2}$$

де: M_1 та M_2 – середні значення вмісту показника

σ_1 та σ_2 – середнє квадратичне відхилення в межах групи

n_1 та n_2 – кількість пацієнток у групах, що порівнюються.

Для порівняння частоти явища в групах (дані анамнезу, ступінь вагінального біоценозу, виявлення збудників ІПСШ) застосовували формулу 2.3.

$$t = \frac{\varphi_1 - \varphi_2}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad \text{формула 2.3}$$

де: φ_1 та φ_2 – змінні величини в залежності від процентних значень частоти
 n_1 та n_2 – кількість пацієнток в групі.

Оскільки в даному науковому дослідженні розміри груп не відрізнялись між собою, тому для порівняння отриманого коефіцієнта t було застосовано табличне значення відповідного коефіцієнта p . Результат обчислення менше 0,05 був свідченням статистичної вірогідності отриманих відмінностей.

Для оцінки статистичної відмінності розподілу пацієнток груп за ознакою – морфотип вагінального біоценозу, кількість виявлених збудників ІПСШ, ефективність допоміжних репродуктивних технологій) було використано метод Шапіро-Уїлка, розрахунки показника проводили за формулою 2.4

$$W = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i x_{(i)})^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{формула 2.4}$$

де: n – кількість спостережень

i та a – табличні значення

x – показник частоти явища, що порівнюється

w – середня частота показника по групі.

Отриманий коефіцієнт порівнювали з табличними значеннями відповідно до кількості пацієнток в групах, якщо його значення було менше розрахункового α , робили висновок про нерівномірність розподілу пацієнток за аналізованою ознакою між групами та підгрупами.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПАЦІЄНТОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА ПОСТТРАВМАТИЧНИМ СТРЕСОВИМ РОЗЛАДОМ

3.1. Соматичний анамнез пацієнток з безпліддям та ПТСР

Події в Україні початку ХХІ сторіччя безповоротно змінили хід світової історії. Втрата рідних, руйнування житла та інфраструктури, страх за майбутнє країни та родини спричинюють високу частоту ПТСР, вплив якого на соматичне та репродуктивне здоров'я є і значним, і малодослідженим водночас.

ПТСР – психіатричний розлад, що розвивається в осіб після перенесеної фізичної або психологічної травми та полягає у низці психічних та емоційних реакцій через 6 місяців та більше після події. ПТСР розглядають як тріаду нав'язливих (переживання події, що персистує), уникаючих (спроби уникнути всього, що нагадує про подію) та гіпертривожних проявів. Цю тріаду було сформульовано Асоціацією психіатрів Америки ще в 80-х роках минулого сторіччя, деталі критеріїв синдрому зазнали наразі вже п'ятого перегляду, втім поєднання трьох груп симптомів лишилось сталим.

ПТСР не лише порушує якість життя, але чинить обтяжливий вплив на розвиток, прогресування та перебіг соматичних захворювань. Такі симптоми є причинами звертання за медичною допомогою, проте при ретельному обстеження патофізіологічних змін не виявляють. Соматичні прояви у таких пацієнтів пояснюють ураженням вегетативної нервової системи, дисбалансом ендокринної та імунної системи.

В першу чергу було проаналізовано відмінності між групами за віком (таблиця 3.1). Досить легко пояснити те, що ГП за віковим складом значно відрізнялась від групи здорових жінок – не менше третини їх мали вік старше 45 років (35,6%), в

ГК – лише 23,3%. Це пов'язано з пізніми звертанням пацієток з непліддям за медичною допомогою, яку наше суспільство схильне сприймати як останній крок.

Таблиця 3.1

Розподіл пацієток за віком

Вік	Група I (n=36)	Група II (n=31) ^{£β}	ГП(n=45) ^β	ГК (n=30)
Менше 25 років	-	1 (3,2%)*	1 (2,2%)*	4 (13,3%)
25-34 роки	5 (13,9%)*	10 (32,3%)	8 (17,8%)*	10 (33,3%)
35-44 роки	19 (52,8%)*	14(45,2%)	20 (44,4%)	9 (30,0%)
45 років та більше	12 (33,3%)	6 (19,4%)*	16 (35,6%)	7 (23,3%)

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою I

β $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Середній вік пацієток I групи склав $38,3 \pm 9,45$ років, в II – $34,3 \pm 7,13$ роки, в ГП $40,8 \pm 15,67$, ГК – $32,6 \pm 7,86$. Попри відсутність відмінностей між групами за середнім віком пацієток, лише 2,2% пацієток з групи порівняння мали вік менше 25 років, що також має пояснення – дуже рідко жінки усвідомлюють проблему ненастання вагітності, в ГП ця 1 учасниця мала двобічну тубектомію в анамнезі. За віковим складом група I (жінки, що мали діагностоване безпліддя до дії травматичного чинника ПТСР) була подібною до ГП - в ній не було жінок віком менше 25 років, 33,3% мали вік старший 45 років. В усіх групах безпліддя більшість жінок мала вікову категорію від 35 до 44 років, проте саме в групі I в цей віковий інтервал входило 52,8% пацієток. Натомість в групі II (безпліддя зареєстровано вже на тлі ПТСР), третина жінок (32,3%) мали вік від 25 до 34 років, що значно більше, ніж в інших групах безпліддя (13,9% в групі I, 17,8% в ГП). Тобто жінки з безпліддям на тлі ПТСР частіше мають більш молодий вік.

Як на реалізацію фертильної функції, так і стресової реакції значно впливає соціальний статус, сфера діяльності, зокрема. За цією ознакою між групами було виявлено певні відмінності, що показано в таблиці 3.2.

Так, в групі I частка пацієнток, що не працюють, складала 27,8% від загальної кількості учасниць групи, що значно більше, ніж в ГК. Такий розподіл загалом є притаманним жінками з безпліддям – в ГП – 26,7%. Втім групі II така риса не була притаманною – лише 9,7% жінок, що мали безпліддя на тлі ПТСР зазначили при опитуванні, що не працюють.

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнток за видом діяльності

Вид діяльності	Група I (n=36)	Група II (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Не працюють	10 (27,8%)*	3 (9,7%) ^γ	12 (26,7%)*	2 (6,7%)
Військові	6 (16,7 %)*	5 (16,1%)*	1 (2,0%)	2 (6,7%)
Службовиці	7 (19,4%)	8 (25,8%)	9 (20,0%)	7 (23,3%)
Приватні підприємці	5 (13,9%)	6 (19,4%)	9 (20,0%)	8 (26,7%)
Сфера обслуговування	4 (11,1%)	6 (19,3%)*	8 (17,8%)	7 (23,3%)
Інше	4 (11,1%)	3 (9,7%)	6 (13,3%)	3 (10,0%)

Примітка: *– $p \leq 0,05$ у порівнянні із ГК

γ - $p \leq 0,05$ у порівнянні із групою I

Крім того, ця частина дослідження продемонструвала високу частку військовослужбоць серед жінок з ПТСР (16,7% в групі I та 16,1% - в групі II). Повномасштабна війна створює безліч ситуацій, що стають причинами стресу, саме військовослужбовиці перебувають в зоні ризику таких ситуацій.

Відповідно до розподілу за віком, різною була і поширеність соматичної захворюваності у жінок. Враховуючи те, що до дослідження не включали пацієнток

з важкою соматичною захворюваністю, захворювання серцево-судинної системи було представлено переважно гіпертонічною хворобою та розладами серцевого ритму (таблиця 3.3). 33,4% пацієток групи I та 35,4% групи II зазначили наявність розладів серцевого ритму, жінки з безпліддям але без ознак ПТСР – лише в 8,8%, здорові жінки – в 10% випадків. Регуляція серцевого ритму є складною, на її розлади впливає стан вегетативної нервової системи, зокрема. ПТСР в патогенезі має ланку дизрегуляції вегетативної нервової системи.

Таблиця 3.3

Серцево-судинна захворюваність у обстежених пацієток

Нозологія	Група I (n=36)	Група II (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Вроджені вади серця	1 (2,8%)	-	1 (2,2%)	1 (3,3%)
Набуті вади серця	2 (5,5%)	-	-	1 (3,3%)
Міокардит	1 (2,8%)	1 (3,2%)	-	1 (3,3%)
Порушення серцевого ритму	12 (33,3%)*	11 (35,4%)*	4 (8,8%)	3 (10,0%)
Гіпертонічна хвороба	7 (19,4%)*	6 (19,4%)*	2 (4,4%)	2 (6,7%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Аналогічне пояснення має і більш висока частота гіпертонічної хвороби у жінок з ПТСР (по 19,4% в групі I та групі II). Активована холінергічна стимуляція призводить до збільшення частоти гіпертензивних розладів. Частота гіпертонічної хвороби у жінок з безпліддям без ПТСР є значно меншою – 4,4%, у жінок ГК – 6,7%.

Випадки вад серця та міокардиту були спорадичними в усіх групах, статистичної закономірності щодо них не виявлено.

Респіраторна захворюваність належить також до соматичних проявів стресового розладу. Таблиця 3.4 демонструє поширеність респіраторних захворювань у пацієнток з безпліддям.

Найбільш поширеним респіраторним захворюванням у пацієнток з ПТСР був хронічний бронхіт, його при опитуванні відзначили 19,4% жінок групи I та 25,8% - групи II, в групі жінок з безпліддям без ПТСР – лише 4,4%, серед групи контролю – 6,7%. Хронічний бронхіт належить до соматичних ускладнень ПТСР за рахунок імуносупресивних складових патогенезу зокрема.

Таблиця 3.4

Захворювання органів дихання у обстежених пацієнток

Нозологія	Група I (n=36)	Група II (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Бронхіт	7 (19,4%)*	8 (25,8%)*	2 (4,4%)	2 (6,7%)
Бронхіальна астма	6 (16,7%)*	5 (16,1%)*	1 (2,2%)	1 (3,3%)
Туберкульоз	1 (2,8%)	-	-	1 (3,3%)
Хронічне обструктивне захворювання легень	5 (13,9%)*	4 (12,9%)*	1 (2,2%)	1 (3,3%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Подібну закономірність виявлено для бронхіальної астми, це захворювання виявлено в анамнезі у 16,7% пацієнток групи I та 16,1% - групи II, у жінок групи порівняння та групи контролю ці випадки були поодинокими. Саме алергічні та аутоімунні захворювання супроводжують ПТСР, що пояснюють дисбалансом імунних чинників.

Хронічне обструктивне захворювання легень є станом, що крім запального процесу супроводжується поширеною проліферацією сполучнотканинної компоненти, на обидва процеси впливають імунні зміни внаслідок ПТСР. У жінок

з ПТСР хронічне захворювання легень виявлено в 13,9% в групі I, в 12,9% - в групі II, у жінок без ПТСР – не більше 3,3%.

Сечовивідна система в своєму розвитку є тісно пов'язаною з репродуктивною, тому їх захворювання часто є супутніми (таблиця 3.5).

Пієлонефрит в своєму розвитку має кілька ланок, зокрема порушення імунної регуляції, що й спостерігаються на тлі ПТСР. В групах ПТСР кожна п'ята жінка (27,8% в групі I та 19,4% в групі II) при опитуванні вказувала на цей діагноз. Жінки, що мали безпліддя до травматичної події, частіше мали хронічний пієлонефрит, ніж в групі II. Це може свідчити про те, що жінки з тривалим безпліддям мають супутні розлади імунної регуляції.

Ще більш поширеною ознакою в групах жінок з ПТСР є повторні епізоди гострого пієлонефриту, на неї частіше вказували пацієнтки, що констатували безпліддя вже після травматичної події (25,8%, у пацієнток групи I – 16,7%). У жінок групи I саме ПТСР став причиною гострих розладів імунної дисрегуляції.

Таблиця 3.5

Захворювання сечовивідної системи у обстежених пацієнток

Нозологія	Група I (n=36)	Група II (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Хронічний пієлонефрит	10 (27,8%)* ^γ	7 (19,4%)*	3 (6,7%)	2 (6,7%)
Повторні епізоди гострого пієлонефриту	6 (16,7%)*	8 (25,8%)*	1 (2,2%)	2 (6,7%)
Гломерулонефрит	2 (5,5%)	1 (2,8%)	2 (6,7%)	2 (3,3%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

^γ- $p \leq 0,05$ у порівнянні із групою I

Гломерулонефрит в усіх групах при опитуванні виявлено спорадично, між групами відмінності відсутні.

Гормональна регуляція є однією з найбільш чутливих до стресу. У таблиці 3.6 наведено частоту ендокринних розладів у обстежених пацієнток. Групи пацієнток були неоднорідними за частотою різних видів ендокринної патології. В групі I було виявлено 33,3% пацієнток із порушенням вуглеводного обміну та 38,9% - з ожирінням, у групі порівняння – 37,8% та 40% відповідно.

У жінок з ожирінням порушується секреція гонадотропних гормонів, тобто відсутнє повноцінне дозрівання фолікулу та овуляція, за рахунок посиленої периферійної ароматизації андрогенів в естрогени. Інсулінорезистентність, в свою чергу, призводить до гіперандрогенемії. У групі контролю лише кожна 5 учасниця мала такі ендокринні розлади. Але варто звернути увагу на II групу обстежених, де частота ожиріння була нижчою, ніж в інших групах із неплідністю (29%), а порушень вуглеводного обміну - лише 16,2%.

Таблиця 3.6

Ендокринна патологія у учасниць дослідження

Ознака	Група I (n=36)	Група II (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Цукровий діабет	12 (33,3%)*	5 (16,2%) ^γ	17 (37,8%)*	6 (20,0%)
Ожиріння	14 (38,9%)*	9 (29,0%) ^γ	18(40,0%)*	7(23,3%)
Гіпотиреоз	8 (22,2%)	7 (22,6%)	8 (17,8%)	7 (23,3%)
Гіперандрогенемія	10 (27,8%)*	5 (16,2%) ^γ	14 (31,1%)*	4 (13,3%)
Гіперпролактинемія	14 (38,9%)*	10 (32,3%)*	7 (15,6%) ^γ	2 (6,6%)

Примітки: * - $p < 0,05$ при порівнянні з ГК;

^γ - $p < 0,05$ при порівнянні з I групою.

Особливу увагу слід приділити явищу гіперпролактинемії. Пролактин є гормоном, секреція його значно активується на тлі стресу. Водночас, високий вміст гормону є фактором пригнічення овуляції, тобто етіологічним чинником

неплідності. У групі порівняння лише 15,6% пацієнток мали вказівку на підвищений рівень пролактину. В групі I 38,9% пацієнток мали підвищений рівень пролактину, в групі II – 32,3%, тобто психологічні порушення, що лежать в основі ПТСР, мають вплив на репродуктивну функцію, в тому числі і через підвищений вміст цього фактору.

Таким чином, пацієнткам, що мали порушення фертильності до розвитку ПТСР, притаманними супутні ендокринні розлади - цукровий діабет, ожиріння, підвищений вміст андрогенів та пролактину в крові. Натомість жінки, фертильність яких порушилась вже на тлі ПТСР, переважно не мали ендокринної патології, виключення склав підвищений вміст пролактину, на що вказувала третина пацієнток цієї групи. Це можна пояснити роллю гормону в реалізації постстресових розладів.

Таким чином, пацієнтки з безпліддям, що передувало ПТСР, частіше, ніж жінки з порушенням фертильності на тлі ПТСР, мають вік старше 45 років (33,3% та 19,4% відповідно), рідше – вік від 25 до 34 років (13,9% та 32,3%). Вони також частіше мають цукровий діабет (33,3% проти 16,2%), ожиріння (38,9% проти 29,0%) та гіперандрогенію (27,8% проти 16,2%).

Пацієнткам з безпліддям та ПТСР є більш притаманними гіпертонічна хвороба (19,4% в групі I та II проти 6,7% в групі здорових жінок), порушення серцевого ритму (33,4% в групі I, 35,7% в групі II проти 10,0%), хронічний бронхіт (19,7%, 25,8% та 6,7% відповідно), бронхіальна астма (16,7%, 16,1% та 6,7% відповідно), хронічні обструктивні захворювання легень (13,9%, 12,9% та 3,3% відповідно), хронічний пієлонефрит (27,9%, 19,4% та 6,7% відповідно), повторні епізоди гострого пієлонефриту (16,7%, 25,8% та 6,7% відповідно). З-поміж ендокринних нозологій у жінок з ПТСР поширеною є гіперпролактинемія (38,9% в групі I, 32,3% в групі II та 6,6% в групі контролю).

3.2.Репродуктивний анамнез пацієнток з безпліддям та ПТСР

Аналогічно багатогранним є і вплив ПСТР на репродуктивну функцію. Жінки, що зазнали дії травмуючого чинника, при плануванні в подальшому вагітності констатують невдачу, але найбільший вплив на фертильність має не характер та тяжкість травми, а саме розвиток ПТСР. Водночас, сам факт нереалізованої репродуктивної функції, і в якості власної фізичної неспроможності, так і в визнанні неможливості мати нащадків, є доволі потужним стресовим чинником, що може спричинити розвиток ПТСР. Тоді вадне коло вегетативних, гормональних та імунних розладів замикається, і його обов'язково слід враховувати обираючи формуючи комплексний план обстеження та лікування пацієнток з неплідністю.

Учасниці основних груп дослідження мали безпліддя основною проблемою, що спонукала звернутись за медичною допомогою. Розподіл пацієнток основних груп та групи порівняння за характером порушення фертильності та його тривалістю наведено в таблиці 3.7.

Питання взаємного впливу неплідності та психічних розладів тягнеться корінням до Біблії. Тяжкість психологічних розладів при неплідності можна порівняти лише з онкологічними захворюваннями. З огляду на це легко пояснити, що розподіл первинної та вторинної неплідності в групі І значно відрізнявся від ГП. У цілому в світі співвідношення первинної та вторинної неплідності 3:1. Саме таке співвідношення виявлено в групі порівняння. Втім в І групі частка первинного безпліддя була ще більшою - 80,5%. Тобто абсолютна більшість жінок з безпліддям, потрапивши в травматичну ситуацію, що в подальшому спричинила ПТСР, до цього не мали вагітностей. Можна припустити, що неблагополучний психологічний стан, спричинений нереалізованою репродуктивною функцією у них, сприяв розвитку цього важкого ускладнення.

На користь такого висновку свідчить і розподіл пацієнток за тривалістю проблеми безпліддя. В ГП 17,8% жінок свідчили, що мали невдачі з настанням вагітності протягом від 1 до 3 років, 66,7% - від 3 до 5 років, та 15,6% - понад 5

років. У групі I 44,4% жінок мала тривалість ненастання вагітності більше 5 років, що також сприяло розладам психічного здоров'я.

Таблиця 3.7

Розподіл учасниць дослідження за характером та тривалістю безпліддя

Ознака	Група I (n=36)	Група II (n=31)	ГП (n=45)
Первинна неплідність	29 (80,5%)* [£]	6 (19,4%)* ^{γ£β}	31 (68,9%)
Вторинна неплідність	7 (19,4%)* [£]	24 (77,4%)* ^{γ£β}	14 (31,3%)
Безпліддя внаслідок порушення овуляції	14 (38,9%)	10 (32,3%) ^{£β}	17 (37,8%)
Трубна причина безпліддя	12 (33,3%)	4 (12,9%)* ^{γ£β}	18 (40,0%)
Невідома причина безпліддя	10 (27,8%)	17 (54,8%)* ^{γ£β}	10 (22,2%)
Тривалість від 1 до 3 років	10 (27,8%)* [£]	20 (64,5%)* ^{γ£β}	8 (17,8%)
Тривалість від 3 до 5 років	10 (27,8%)* [£]	6 (19,4%)* ^{γ£β}	30 (66,7%)
Тривалість більше 5 років	16 (44,4%)* [£]	5 (16,1%)* ^{γ£β}	7 (15,6%)
Невдалі спроби ДРТ	12 (33,3%)*	1 (3,2%)* ^γ	7 (15,6%)

Примітки: * - $p < 0,05$ при порівнянні з ГП;
 γ - $p < 0,05$ при порівнянні з I групою;
 £ - $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГП;
 β - $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з I групою.

Натомість пацієнтки групи II мали протилежний розподіл. Більше 70% цих пацієнток мали вагітності в минулому, їх неплідність була вторинною. Ці пацієнтки, попри ПТСР, швидше звертались за медичною допомогою, період ненастання вагітності у 64,5% не тривав більше 3 років, лише у 19,4% - протягом 3-5 років та лише 16,1% - понад 5 років.

Таким чином, у групі I домінували жінки з первинним непліддям та його тривалістю понад 5 років, у групі II - з вторинним непліддям та тривалістю до 3 років.

На увагу заслуговує і розподіл пацієнток за природою безпліддя. В групі порівняння більшість жінок мали ендокринну причину порушення фертильності – 37,8% та 40,0% з них було зареєстровано трубний фактор і лише 22,2% мали невстановлену причину ненастання вагітності. Серед жінок, що знали про безпліддя до дії травматичного чинника розподіл був подібним - 38,9% мали ановуляторні розлади, 33,3% - порушення прохідності маткових труб та 27,8% при застосуванні доступних методів не виявили розладів. За цією ознакою відрізняються від решти груп пацієнтки, у яких безпліддя стало наслідком ПТСР. 54,8% з них при відповідному обстеженні не виявили жодної причини обстеження, в 32,3% випадків було виявлено розлади овуляції та лише в 12,9% - порушення прохідності маткових труб.

Різною була у пацієнток і історія лікування безпліддя. Пацієнтки, що вже мали безпліддя до дії травматичного фактору, в 33,3% відзначали одну або кілька невдалих спроб застосування ДРТ, серед жінок з безпліддям без ПТСР – лише в 15,6%. Серед жінок, що скаржаться на ненастання вагітності вже після дії травматичного чинника, лише одна (3,2%) зазначила, що мала невдалу спробу ДРТ раніше.

Репродуктивні розлади є не лише наслідком дії травматичного чинника, але в свою чергу поглиблюють його вплив.

На тлі домінування вторинного безпліддя у жінок групи II, абсолютна більшість жінок цієї групи мала одні пологи в минулому (таблиця 3.8).

Відповідно до отриманих даних, переважна більшість пацієнток I групи мала первинну неплідність, всього 5,5% жінок цієї групи мали 1 пологи в минулому. Подібний розподіл виявлено в групі порівняння – 17,7% мали пологи, решта вагітностей завершилися без пологів. Тобто серед жінок, що мали порушення репродуктивної функції до дії травматичного чинника, домінували не лише жінки без вагітностей, але і без пологів в минулому. Така ситуація є самотійним

психогенним чинником, що спричинює тривожність та депресію. Патогенез розвитку ПТСР остаточно не є вивченим, відомо що до факторів ризику належать жіноча стать, низький соціально-демографічний статус та передування травми ментальних розладів, на кшталт депресії та тривожність, так само як і наявність їх в сімейному анамнезі. Тобто непліддя є фактором ризику розвитку ПСТР після фізичної або психологічної травми.

Таблиця 3.8

Репродуктивний анамнез учасниць дослідження

Ознака	I група (n=36)	II група (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Не мали вагітностей	29 (80,5%)*	6 (19,4%) ^{γ*}	31 (68,9%)*	12 (40,0%)
Не мали пологів	34 (94,4%)*	9 (29,0%) ^{γ*}	37 (82,2%)*	16 (53,3%)
1 пологи	2 (5,5%)*	19(61,3%) ^{γ*}	8 (17,7%) ^{γ*}	8 (26,7%)
2 та більше пологів	-	5 (16,2%)	-	6 (20,0%)
Мимовільні викидні	3 (8,3%)	1 (3,2%)	3 (6,6%)	2 (6,6%)

Примітки: * - $p < 0,05$ при порівнянні з ГК;
 γ - $p < 0,05$ при порівнянні з групою I.

Відповідно до отриманих даних, переважна більшість пацієнток I групи мала первинну неплідність, всього 5,5% жінок цієї групи мали 1 пологи в минулому. Подібний розподіл виявлено в групі порівняння – 17,7% мали пологи, решта вагітностей завершилися без пологів. Тобто серед жінок, що мали порушення репродуктивної функції до дії травматичного чинника, домінували не лише жінки без вагітностей, але і без пологів в минулому. Така ситуація є самостійним психогенним чинником, що спричинює тривожність та депресію. Патогенез розвитку ПТСР остаточно не є вивченим, відомо що до факторів ризику належать жіноча стать, низький соціально-демографічний статус та передування травми

ментальних розладів, на кшталт депресії та тривожність, так само як і наявність їх в сімейному анамнезі. Тобто непліддя є фактором ризику розвитку ПСТР після фізичної або психологічної травми.

З таких позицій варто відзначити, що з 2 жінок групи I, які мали пологи, одна при розпитуванні вказала на наявність депресивного стану в післяпологовому періоді, що вимагала психотерапії та медикаментозного лікування. В контрольній групі одна пацієнтка також вказала на післяпологову депресію в минулому, в решті груп такої особливості в анамнезі не було.

Таким чином, серед пацієнток групи I домінували ті, що не мали ні вагітностей, ні пологів в минулому, в II групі більшість жінок мала пологи. В усіх групах були лише поодинокі випадки мимовільних викиднів в різні терміни вагітності.

Пацієнтки з ПТСР, що мали неплідність до дії травматичного фактору, переважно мали первинну форму порушення фертильності (80,5%, пацієнтки групи II – в 19,4%), з'ясовану ендокринну чи трубну етіологію безпліддя (38,9% та 33,3%, в групі II – 32,3% та 12,9%), частіше мали невдалі спроби ДРТ в минулому (33,3% проти 3,2%).

3.3. Гінекологічна захворюваність у жінок з безпліддям та ПТСР

Гормональні, імунні та вегетативні зміни, що супроводжують ПТСР, мають вплив не лише на реалізацію фертильності, але і на інші критерії репродуктивного здоров'я.

Менструальна функція є інтегральним показником гормональної регуляції, на яку впливають різні рівні, від гіпоталамусу до паракринної регуляції ендометрію. Тому очікуваним є результат аналізу менструальної функції, наведений в таблиці 3.8, що вказав на виражені порушення становлення менструацій у жінок, що скаржились на відсутність вагітності до дії травматичного фактору. Становлення менструальної функції є предиктором ендокринного благополуччя в репродуктивному періоді.

Пізнє менархе можна розглядати як ознаку схильності до порушеної овуляції, його частота в групі I (порушення фертильності до дії травматичного чинника) та групі порівняння (по 22,2%) є статистично вищою, ніж в групі здорових жінок (6,6%) (таблиця 3.9). Пояснення цьому лежить в ендокринній причині неплідності, синдромі полікістозних яєчників зокрема, частка якого в структурі причин репродуктивних розладів сягає 50%. Втім з точки зору пізнього менархе, жінки, порушення фертильності у яких зареєстровано вже після стресового переживання, не відрізнялись від групи контролю – 6,5%. Іншими словами, жінки групи II в більшості випадків не мали гормональних розладів від пубертату.

Таблиця 3.9

Особливості менструальної функції у учасниць дослідження

Ознака	Група I (n=36)	Група II (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Менархе до 12 років	4 (11,1%)	3 (9,7%)	7 (15,5%)	3 (10,0%)
Менархе після 16 років	8 (22,2%)*	2 (6,5%) ^a	10 (22,2%)*	2 (6,6%)
Ювенільні маткові кровотечі	12 (33,3%)*	3 (9,7%)	16 (35,6%)*	2(6,6%)
Аномальні маткові кровотечі в репродуктивному віці	10 (27,8%)*	4 (12,9%)	14 (31,1%)*	3 (10,0%)
Розлади овуляції	13 (36,1%)*	3(9,7%)	16 (35,6%)*	2 (6,6%)

Примітки: * - $p < 0,05$ при порівнянні з ГК;
^a - $p < 0,05$ при порівнянні з I групою.

Аналогічну закономірність виявлено для ювенільних маткових кровотеч - частота таких розладів пубертату в групі I – 33,3%, в ГП – 35,6%, тобто більше третини, що значно більше, ніж в групі здорових жінок (6,7%). Але група II лише в

9,7% випадків вказала при опитуванні на ювенільні маткові кровотечі, тобто ці жінки переважно не мали гормональних розладів періоду пубертату.

Дещо менш поширеною ознакою є аномальні маткові кровотечі в репродуктивному періоді – 27,8% в групі I та 31,1% в ГП, здорові жінки лише в 10,0% надали таку анамнестичну ознаку. Такі рясні маткові кровотечі є однією з своїх причин, особливо в молодому віці, ановуляторну дисфункцію, тобто є асоційованими з непліддям. В групі II цю ознаку виявлено в 12,9% випадків, тобто гормональні розлади в репродуктивному віці не є притаманними жінкам з безпліддям, що розвинулось на тлі ПТСР.

Понад третина всіх випадків ненастання вагітності в шлюбі мають ендокринну причину, розлади овуляції у жінки зокрема. В групі I у 38,9% при обстеженні було виявлено ендокринне походження безпліддя, при зборі анамнезу вони вказали на розлади овуляції в минулому в 36,1% опитуванні вказали на порушення овуляції в минулому. В групі порівняння частка ендокринного безпліддя склала 37,8%, 35,6% жінок цієї групи при опитуванні вказали на порушення овуляції в анамнезі. В групі здорових жінок лише 6,6% засвідчили розлади овуляції. В групі II при обстеженні 32,3% жінок мали ендокринну причину безпліддя, але лише 9,7% з них вказували на розлади овуляції в минулому.

Крім ендокринних чинників, важливу роль в патогенезі порушення фертильності відіграють оперативні втручання на органах малого тазу. Поширеність таких епізодів у пацієнток з безпліддям на тлі ПТСР наведено в таблиці 3.10.

Частота тубектомії була високою серед жінок з безпліддям, адже саме ця операція є провідною причиною трубного безпліддя. Найбільшою частота такого втручання була в групі I – 19,4%, дещо менше в групі порівняння – 13,3%, в групі контролю лише й пацієнтка (3,3%) вказала на таку операцію в анамнезі. Так само лише одна пацієнтка групи II (3,2%) мала тубектомію, тобто цей чинник не можна визнати фактором непліддя у жінок, що відмітили порушення фертильності на тлі ПТСР.

Оперативні втручання у жінок з безпліддям та ПСТР

Ознака	I група (n=36)	II група (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Тубектомія	7 (19,4%)	1 (3,2%)	6 (13,3%)	1 (3,3%)
Гістероскопія	8 (22,2%)	4 (12,9%)	12(26,6%)*	5 (16,7%)
Втручання на яєчниках	4 (11,1%)	4 (12,9%)	10 (22,2%)	3 (10,0%)
Вишкрібання стінок порожнини матки	14 (38,9%)*	3 (9,7%)	14 (28,9%)*	3 (10,0%)
Деструктивні операції на шийці матки	10 (27,8%)	9 (29,3%)	14 (28,9%)	8 (26,7%)

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з ГК.

Ендоскопічні втручання в порожнину матки протягом останніх років набувають все більшої поширеності, як із метою діагностики хронічного ендометриту, так і для резекції поліпу або консервативної міомектомії. Серед обстежених пацієнток найбільшою (26,6%) частота ендоскопічних втручань у порожнину матки була в групі порівняння, що може пов'язаним з найбільшою тривалістю непліддя у них – 82,3% жінок у цій групі мали проблему протягом 3 років та більше. Жінки I групи в 22,2% вказували на ендоскопічне втручання в порожнину матки, II групи – в 12,9%. Не виявлено вагомих відмінностей між групами за частотою оперативних втручань на яєчниках, за виключенням тенденції до зростання в групі порівняння, що також може мати пояснення у більшій частоті аналогічне пояснення.

Налагодження цервікального скринінгу призвело до зростання виявлення патології епітелію шийки матки, все більшої популярності набувають деструктивні операції з цього приводу. Їх частота в усіх групах була однаковою, коливалась навколо 30%.

Таким чином, жінки I групи частіше, ніж пацієнтки групи II та здорові жінки мали пізнє менархе (22,2% проти 6,5% та 6,6% відповідно), маткові кровотечі підліткового (33,3% проти 9,7% та 6,6%) та репродуктивного періоду (27,8% проти 12,0% та 10,0%) та розлади овуляції (36,1% проти 9,7% та 6,6%).

Виявлені особливості анамнезу, гінекологічного та соматичного статусу пацієток з ПТСР свідчать про багатогранний вплив синдрому на організм, тому для удосконалення тактики відновлення фертильності у них було проведено ряд лабораторних обстежень

Результати цього розділу оприлюднено в публікації:

Карлова ОО, Блалі ФЕ. (2023). Ендокринна і гінекологічна захворюваність у жінок із непліддям та посттравматичним стресовим розладом. Український журнал Здоров'я жінки. 5(168): 14-20; doi: 10.15574/HW.2023.168.14.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

4.1. Гормональний статус пацієнток з безпліддям та ПТСР

ПТСР має виражений вплив на репродуктивну систему, спричиняючи пригнічення осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчник за умови збереження оваріального резерву. Згідно до даних клініко-статистичного аналізу, пацієнтки з ПТСР частіше мали прояви порушеного менструального циклу, аномальних маткових кровотеч, синдрому полікістозних яєчників. З огляду на це було визначено концентрацію репродуктивних гормонів в сироватці (таблиця 4.1).

В першу чергу увагу слід звернути на концентрацію пролактину, яка була вірогідно вищою у жінок з непліддям при порівнянні з групою контролю.

Таблиця 4.1

Вміст репродуктивних гормонів в сироватці обстежених пацієнток

Показник	I група (n=36)	II група (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Пролактин, нг/мл	36,9±12,3*	59,9±18,9*#	34,8±17,9*	13,5±5,6
Естрадіол, пг/мл	23,4±3,6*	90,4±23,5#	87,6±14,6	103,5±27,8
Прогестерон, нг/мл	3,4±2,7*	4,1±2,9*	19,4±5,1	23,6±4,9
Загальний тестостерон, нмоль/л	1,9±0,9	3,3±1,9*#	1,8±0,7	1,3±0,6
ГЗСГ, нмоль/мл	39,8±6,6	19,8±5,99*	44,4±4,4	46,7±8,9
ДГЕА-С, нг/мл	6,7±2,4	7,9±2,0	5,9±1,6	6,4±1,9
ФСГ, Од/л	4,7±1,9	2,8±0,4*#	3,4±2,9	8,9±3,7
ЛГ, Од/л	12,0±3,6	2,0±0,5*#	9,0±1,9	9,2±3,4

Примітка: * $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

$p \leq 0,05$ при порівнянні з групою I

У жінок з безпліддям з вторинним розвитком ПТСР середня концентрація пролактину є вищою, ніж у жінок контрольної групи ($36,9 \pm 12,3$ нг/мл проти $13,5 \pm 5,6$ нг/мл), так само як і у жінок з порушенням фертильності без виявлених критеріїв ПТСР ($34,8 \pm 17,9$ нг/мл).

У жінок з непліддям, що розвинулось після впливу травматичного чинника, вміст пролактину значно вище, ніж у інших групах порушеної фертильності – $59,5 \pm 18,9$ нг/мл. Пролактин – один з провідних регуляторів репродуктивної функції. Прийнято вважати, що гіперпролактинемія порушує фертильність шляхом викиду допаміну з гіпоталамусу з пригніченням утворення гонадотропного релізінг – гормону. Пролактину є властивою здатність пригнічувати активність реакції вісі гіпоталамус-гіпофіз- наднирники на стрес, що доведено в експериментах на тваринах шляхом внутрішньомозкового введення гормону. У жінок з штучно створеним стресом (перегляд фільмів жаху) інтенсивність викиду пролактину спочатку посилюється, а потім реєструють поступове зниження його концентрації. Порушення адаптації організму до стресу, що лежить в основі формування ПТСР, супроводжується підвищенням сироваткового вмісту пролактину. В цьому дослідженні показано, що жінки з непліддям на тлі ПТСР частіше мають підвищений вміст пролактину – 25 з 31 (80,6%), в інших групах жінок з непліддям - не більше 44,4% ($p \leq 0,05$) (16 з 36 в групі II та 18 з 45 в групі III), у здорових жінок – лише 20% (10 з 50) (рисунок 4.1).

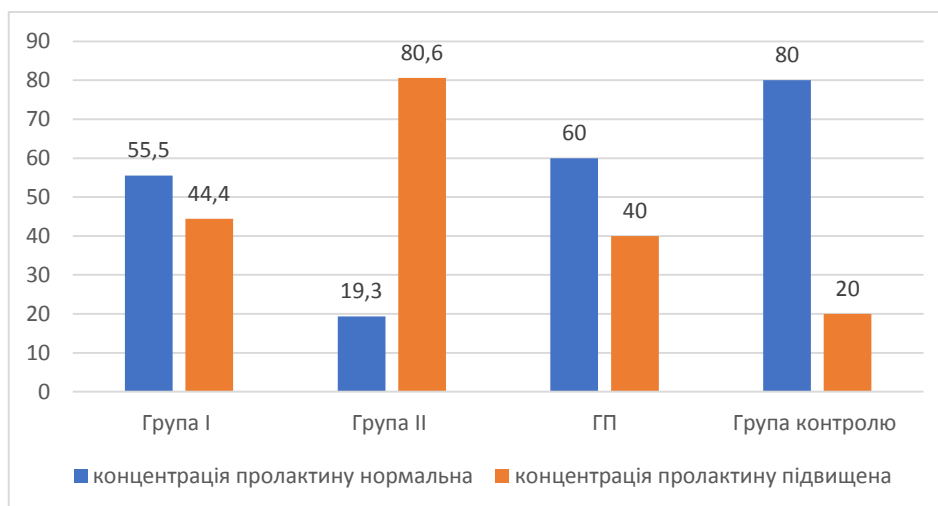


Рисунок 4.1. Розподіл пацієток за вмістом пролактину в сироватці, %

Такі результати дозволяють припустити, що розлади фертильності на тлі ПТСР мають в основі підвищену секрецію пролактину, у жінок, що мали порушення репродуктивної функції до дії травматичного чинника цей механізм не є провідним.

За середньою концентрацією естрадіолу від всіх інших груп відрізнялась I, де вміст гормону хоч і перебував в межах референтних значень для фолікулярної фази циклу, але був значно меншим ($23,4 \pm 3,6$ пг/мл), ніж у жінок інших груп (від $87,6 \pm 14,6$ пг/мл в III групі до $103,5 \pm 27,8$ пг/мл в групі здорових жінок). В експерименті було показано, що естрогени мають здатність порушувати негативний зворотній зв'язок між кортизолом та адренкортикотропним гормоном. Цим пояснюють більшу схильність жінок до розвитку як ПТСР, так і окремих його складових – депресії та тривожності зокрема. В I групі пацієнток спостерігаємо зниження середньої концентрації естрадіолу, тобто травматична подія у них мала місце вже на тлі оваріальної дисфункції, підвищений вміст естрогенів порушував адаптацію до стресу. Низький рівень естрогенів в лютеїнову фазу циклу, при порівнянні з ранньою фолікулярною, зменшує здатність до пригнічення страху на стирання неприємних спогадів про травматичну подію.

В дослідженні виявлено зниження рівня прогестерону у жінок з неплідністю та ПТСР, що має пояснення в розладах овуляції, як причини ненастання вагітності. Середня концентрація прогестерону в I ($3,4 \pm 2,7$ пг/мл) та II групі ($4,1 \pm 2,9$ пг/мл) перебувала в межах референтних значень, але була вірогідно меншою показника як здорових жінок ($23,6 \pm 4,9$ пг/мл) так і жінок з непліддям без ознак ПТСР ($19,4 \pm 5,1$ пг/мл). Водночас, один з метаболітів прогестерону – аллопрегнанолюн- має позитивний вплив на процеси пригнічення страху та стирання лякливих спогадів. Тому знижена концентрація прогестерону, особливо на тлі зниженого вмісту естрадіола, тобто в другій половині менструального циклу, може відігравати патогенетичну роль в розвитку та прогресуванні ПТСР.

Тестостерон є важливим гормоном-учасником реалізації репродуктивної функції, зростання його концентрації є одним з патогенетичних механізмів розладів фертильності на всіх рівнях. Взаємний вплив ПТСР та синтезу

тестостерону є дискутабельним – від даних про відсутність зв'язку між вмістом тестостерону та синдромом до наявності такого зв'язку лише у чоловіків та вагатого зростання вмісту андрогену на тлі травматичного розладу. В даному дослідженні зростання рівня загального тестостерону за межі референтних значень виявлено лише у тих жінок, у яких порушення фертильності стало ускладненням перенесеного стресу ($3,3 \pm 1,9$ нмоль/л), що може мати самостійне патогенетичне значення. У решти жінок середній вміст тестостерону коливався від $1,3 \pm 0,6$ нмоль/л у здорових жінок до $1,9 \pm 0,9$ нмоль/л в I групі та $1,8 \pm 0,7$ нмоль/л у жінок з непліддям без ознак ПТСР.

ГЗСГ – білок, що має провідним призначенням транспорт стероїдних гормонів, тестостерону зокрема, в неактивній формі. Зниження концентрації цього фактору супроводжують як гіперандрогенних, так і гіперестрогенні стани. Саме таку закономірність виявлено в даному дослідженні. Середні значення концентрації ГЗСГ у жінок з безпліддям без ПТСР склали $44,4$ нмоль/л, у здорових жінок – $46,7$ нмоль/л. ПТСР супроводжувався зниженням вмісту білка лише в групі II, де безпліддя було вторинним стосовно дії травматичного фактору – $19,8$ нмоль/л, а групі жінок, де непліддя передувало ПСТР, не відрізнявся від показника контрольної групи – $39,3$ нмоль/л. Такою тенденцію до зменшення концентрації транспортного білка можна пояснити зростання вмісту загального тестостерону у жінок цієї групи.

Визначення вмісту ГЗСГ є необхідним для обчислення інтегрального показника активності андрогенів – індексу вільного тестостерону (ІВТ). Оскільки ГЗСГ не чинить безпосереднього впливу на синтез тестостерону, а лише зв'язує його, ІВТ дозволяє оцінити концентрацію його біологічно активної фракції.

У пацієнток I групи концентрація тестостерону в середньому значенні незначно перевищувала показник групи здорових жінок, але ця відмінність не мала статистичної значимості. Так само, середня концентрація ГЗСГ перебувала в межах референтних значень в I групі. Але середнє значення в ІВТ в межа групі склало $12,4\%$, що статистично вірогідно більше середнього значення ГК – $6,4\%$. Тобто попри значення загального тестостерону та ГЗСГ в межах референтної норми, його

біологічна активність є підвищеною у жінок, що мали непліддя до дії чинника, який спричинив ПТСР.

В групі II при дослідженні концентрації гормонів було виявлено як високий рівень загального тестостерону, так і знижену концентрацію ГСЗГ. Це пацієнтки, які мали непорушену фертильну функцію до дії травматичного чинника, мають більш глибокі розлади оваріальної регуляції. ІВТ у них склав 17,6%.

Група пацієнток з безпліддям без ПТСР мала нормальні значення загального тестостерону та нормальні концентрації ГСЗГ, ІВТ склав 9,9%, що незначно перевищувало показник ГК.

ДГЕА-С – гормон групи андрогенів, синтез якого відбувається у жінок у наднирниках. Його нормальні концентрації у жінок II групи, які підвищений вміст тестостерону, свідчать про яєчникове походження андрогенів. Це є додатковим свідченням порушеної регуляції гормонального синтезу у жінок з ПТСР та безпліддям.

Гонадотропні гормони, що синтезуються в передній частці гіпофізу, на тлі хронічного впливу стресу зазнають впливу посиленого утворення адренокортикотропного гормону, що зменшує як фонову секрецію гормонів, так і пульсові коливання цієї секреції. В даному дослідженні пацієнтки з непліддям, що розвинулось на тлі ПТСР, мали значення ЛГ в межах референтних нормальних ($2,0 \pm 0,5$ ОД/л), але в кілька рази менше, ніж жінки з іншими механізмами непліддя ($12,0 \pm 3,6$ ОД/л у жінок з непліддям до розвитку ПТСР, $9,0 \pm 1,9$ ОД/л у жінок з непліддям без критеріїв ПТСР) та здорові жінки ($9,2 \pm 3,4$ ОД/л).

Для ФСГ було констатовано подібний розподіл – групі II була властивою найменша концентрація гормону $2,8 \pm 0,4$ ОД/л, в групі I та ГП вона була більшою ($4,7 \pm 1,9$ ОД/л та $3,4 \pm 2,9$ ОД/л.). Найбільший показник було виявлено в ГК – $8,9 \pm 3,7$ ОД/л. Порушення співвідношення ЛГ/ФСГ, а саме зростання його більше 3 належить до лабораторних критеріїв синдрому полікістозних яєчників, а отже можуть бути причиною непліддя, асоційованого з ановуляцією. Жінки що в дитинстві зазнали дії травматичного фактору з формуванням ПТСР частіше, ніж однолітки мають проблеми з настанням вагітності, а також порушення

менструального циклу незалежно від інших чинників, як то зайва вага тіла, тиреоїдна дисфункція, синдром полікістозних яєчників. Підвищена концентрація ЛГ, визначена в фолікулярну фазу циклу, була властивою лише I групі, де розлади фертильності передували дії травматичного фактору, співвідношення ЛГ/ФСГ у них було більшим 3. Так само наближеним до 3 це співвідношення було в ГП, а от у пацієнток з безпліддям, що виникло вторинно відносно ПТСР, воно було близьким до 1.

Традиційно гормоном стресу вважають кортизол. Продукт пучкової зони кори наднирників чинить різнобічний вплив на вуглеводневий та мінеральний обмін, антипроліферативний та ангіотензивний ефект.

Таблиця 4.2

Показники вуглеводневого обміну у жінок з безпліддям та ПТСР

Показник	Група I (n=36)	Група II (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Кортизол в слині, нг/мл,	8,8±0,3*	10,3±0,4*#	5,4±0,2	5,9±0,3
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,9	4,2±1,1	3,9±0,5	4,1±0,9
Інсулін, мкМО\мл	26,8±2,9*	7,9±1,4#	8,1±2,8	9,0±3,0
Індекс НОМА	3,9±0,9	2,9±0,8	1,8±0,7	1,6±0,6
α-амілаза в ранковій слині, ОД/л	138,8±25,9*	68,7±14,8*#	32,8±7,8	28,9±8,6
Добова секреція α-амілаза в слині, ОД/л	97,8±21,5*	98,0±16,7*	49,4±2,6	43,8±3,1

Примітка: * $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

$p \leq 0,05$ при порівнянні з групою I

Пацієнткам з ПТСР властивий підвищений рівень кортизолу в слині, що свідчить про пролонговану реакцію організму на перенесену травму (8,8±0,3 нг/мл в I групі, 10,3±0,4 нг/мл в II групі), в групах ПТСР вміст цього гормону в слині був

майже вдвічі меншим ($5,4 \pm 0,2$ нг/мл в ГП та $5,9 \pm 0,3$ нг/мл у здорових жінок). Процес утворення кортизолу регулюється адено-кортикотропним гормоном гіпофізу, цей процес в нормі чітко контролюється негативним зворотнім зв'язком. Неадекватна стимуляція гіпофізу у разі пролонгованої стимуляції кортикотропним релізінг- гормоном проявляється різними нозологіями – від імунодефіциту та порушення пам'яті до ожиріння та серцево-судинних захворювань. ПТСР супроводжується зростанням вмісту кортизолу у всіх середовищах. Таке зростання бачимо як в групі I ($8,8 \pm 0,3$ нг/мл), так і в групі II ($10,3 \pm 0,4$ нг/мл), що перевищує показник ГК ($5,0 \pm 0,3$ нг/мл). Натомість пацієнтки з безпліддям, але без критеріїв ПТСР, мали середню концентрацію кортизолу в сироватці не більше, ніж здорові жінки ($5,4 \pm 0,2$ нг/мл). Підвищений вміст кортизолу у жінок з ПСТР може мати самостійне патогенетичне значення в механізмі порушення фертильності.

Середні концентрації глюкози в сироватці було визначено у всіх учасниць дослідження натще. Як було показано в розділі III, саме групі I більш властивим є явище інсулінорезистентності. Втім до дослідження не було включено жінок з декомпенсованим цукровим діабетом, тому ранкова концентрація глюкози в сироватці не відрізнялась між групами та не виходила за межі референтних значень.

Натомість підвищений вміст інсуліну – лабораторний критерій інсулінорезистентності- виявлено у пацієнток групи I. Середня концентрація інсуліну в цій групі склала $26,8 \text{ мкМО/мл}$, що вище референтних значень. В інших групах учасниць концентрація інсуліну в сироватці перебувала в межах норми – $7,9 \pm 1,4 \text{ мкМО/мл}$ в групі II, $8,1 \pm 2,8 \text{ мкМО/мл}$ в групі III та $9,0 \pm 3,0 \text{ мкМО/мл}$ – в ГК.

В умовах концентрації глюкози в сироватці менше 7 ммоль/л найбільш чутливим способом виявити інсулінорезистентність є обчислення індексу НОМА. В групах з ПТСР цей індекс було підвищено, у жінок з безпліддям, що передувало ПТСР до $3,6 \pm 0,9$, дещо менше відхилення від норми виявлено у жінок, що мали безпліддя після формування ПТСР – $2,8 \pm 0,8$. Жінки з безпліддям без ПТСР мали значення індексу в межах $1,8 \pm 0,7$, здорові жінки – $1,6 \pm 0,6$. Таким чином, ПТСР

супроводжується порушенням вуглеводного обміну, що є більш вираженими у разі, коли безпліддя передує ПТСР.

α -амілаза слини є продуктом ацинарних клітин слинних залоз, активність секреції яких регулюється як симпатичною, так і парасимпатичною нервовою системами, а сам центр слиновиділення перебуває під регуляцією центральної нервової системи. Активація симпатичної нервової системи спричинює підвищення вмісту α -амілази в слині, а парасимпатичної – зменшення вмісту в слині всіх органічних сполук, α -амілази зокрема. В нормальних умовах максимальну концентрацію α -амілази в слині спостерігають пізно ввечері, а мінімальну реєструють зранку.

Саме таку закономірність виявлено в групі контролю – значення в ранковій слині перебувало на середньому рівні $28,9 \pm 8,6$ ОД/л, а в добовій пробі – $43,8 \pm 3,7$. Попри порушену репродуктивну функцію, пацієнтки групи III мали аналогічну закономірність - в ранковій пробі слини значення α -амілази у них перебувало на середніх показниках $32,8 \pm 7,8$ ОД/л, а в добовій – $49,4 \pm 2,6$ ОД/л.

α -амілаза в змішаній слині відображає білково-синтетичну функцію слини, визначення цієї концентрації є доступним способом оцінки рівня стресостійкості та типу реагування нервової системи. Таке дослідження у жінок II групи показало значне підвищення середньодобової концентрації маркеру при порівнянні зі здоровими жінками – $98,0 \pm 16,7$ ОД/л, що свідчило про підвищену напруженість вегетативної нервової системи у жінок з ПТСР. Пацієнтки I групи також характеризувались середньодобовою концентрацією на рівні II групи – $97,8 \pm 21,5$ ОД/л, що також значно перевищувало середньодобовий показник групи здорових жінок.

Групи з ПТСР, крім того, вирізняла більша ранкова концентрація α -амілази в слині. Втім в групі I, де безпліддя передувало формуванню ПТСР, ранкова концентрація маркеру в півтора рази перевищувала середньодобову – $138,8 \pm 25,9$ ОД/л. Це також в 5 разів перевищує показник ранкової проби у здорових жінок. Таке співвідношення свідчить про більш глибокі порушення вегетативної регуляції у жінок з непліддям, що передувало ПТСР, у тому числі – в нічний час, що може

посилювати гормональні порушення. Зокрема, синтез пролактину, якому дуже притаманна циркадність, може мати причину розладів у такій дискоординованій вегетативній регуляції.

У жінок групи II ранкова концентрація α -амілази в середньому також перевищувала показних ГК, але лише втричі ($68,7 \pm 14,8$ ОД/л). Цей показник був вірогідно меншим, ніж в групі I, і також був меншим середньодобового показника в цій групі.

Методом кореляційного аналізу Спірмана обчислено залежність між гормональними коефіцієнтами (співвідношення ЛГ/ФСГ та ІВТ) та вмістом кортизолу в слині (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Коефіцієнти кореляції між гормональними індексами та вмістом кортизолу в слині

Коефіцієнт кореляції	Група I (n=36)	Група II (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
ЛГ/ФСГ	0,69	0,56	0,45	0,58
ІВТ	0,57	0,84	0,46	0,54

Таким чином, у всіх пацієнток з безпліддям, попри високу частоту виявлення відхилення вмісту репродуктивних гормонів від референтних значень, у всіх них зв'язок між вмістом кортизолу в крові співвідношення ЛГ/ФСГ не є сильним. Лише в групі I його можна вважати помірним, а решті груп – слабким.

Для ІВТ виявлено іншу закономірність – між цим співвідношенням виявлено тісну кореляційну залежність від вмісту кортизолу в групі II (0,84), в решті груп – помірним.

Таблиця 4.4 містить коефіцієнти кореляції для співвідношення репродуктивних гормонів та ранковою концентрацією α -амілази в сечі.

Таблиця 4.4

Коефіцієнти кореляції між гормональними індексами та ранковим вмістом α -амілази в слині

Коефіцієнт кореляції	Група I (n=36)	Група II (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
ЛГ/ФСГ	0,84	0,66	0,45	0,58
ІВТ	0,67	0,54	0,46	0,54

Концентрація α -амілази мала більший вплив на співвідношення ЛГ/ФСГ в групі I – отриманий коефіцієнт кореляції 0,84 свідчить про сильний зв'язок. В цій групі так само виявлено помірний зв'язок між ранковим показником α -амілази та ІВТ (коефіцієнт 0,67). Для пацієнток групи II виявлено лише помірний зв'язок між співвідношенням ЛГ/ФСГ та ранковим вмістом α -амілази в сечі, для решти пацієнтів залежностей не виявлено.

Таблиця 4.5 містить коефіцієнти кореляції для визначених гормональних співвідношень та середньодобовою концентрацією α -амілази.

Таблиця 4.5

Коефіцієнти кореляції між гормональними індексами та середньодобовим вмістом α -амілази в слині

Коефіцієнт кореляції	Група I (n=36)	Група II (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
ЛГ/ФСГ	0,54	0,81	0,45	0,58
ІВТ	0,57	0,63	0,46	0,54

Середньодобова концентрація α -амілази в слині чинила вплив на концентрацію ЛГ/ФСГ переважно в групі II – коефіцієнт кореляції склав 0,81, що свідчить про сильний зв'язок. Також для цього показника виявлено помірну кореляцію з ІВТ також в групі II (0,63). В решті груп коефіцієнти кореляції свідчать про слабкий зв'язок між параметрами.

Таким чином, у пацієток з розвитком безпліддя після травматичної події виявлено більший, ніж у інших жінок з порушеною репродуктивною функцією, вміст пролактину ($59,9 \pm 18,9$ нг/мл проти $13,56 \pm 5,6$ нг/мл в ГК та $36,9 \pm 12,3$ нг/мл в групі безпліддя, що передувало ПТСР) та тестостерону ($3,3 \pm 1,9$ нмоль/л проти $1,3 \pm 0,6$ нмоль/л та $1,9 \pm 0,9$ нмоль/л). Всім пацієткам з безпліддям та ПТСР властивою є висока концентрація кортизолу в слині ($8,8 \pm 0,3$ нг/мл в групі I, $10,3 \pm 0,4$ нг/мл в групі II, в групі контролю – $5,9 \pm 0,03$ нг/мл) та середньодобова концентрація α -амілази ($97,8 \pm 21,5$ ОД/л в групі I, $98,0 \pm 16,7$ ОД/л в групі II проти $43,8 \pm 3,1$ ОД/л). Пацієтки з безпліддям, що було констатовано до ПТСР, мали підвищений вміст α -амілази в ранковій порції слюни ($138,7 \pm 25,9$ ОД/л проти $68,7 \pm 14,8$ ОД/л в групі II та $28,9 \pm 8,6$ ОД/л в групі контролю).

4.2. Цервікальний скринінг та вагінальний біоценоз у пацієток з ПТСР та безпліддям

Одним з досліджень, якого зазнали всі включені до дослідження пацієтки, було цитологічне вивчення цервікального епітелію. Епітелій шийки матки є особливою зоною, де формується лінія контакту багат шарового плоского та циліндричного епітелію, де є реалізується баланс гормональної регуляції та взаємодії запальних та протизапальних факторів. Цитологічне дослідження цервікального епітелію в першу чергу є чутливим скринінговим методом виявлення раку шийки матки, але водночас, його можна застосувати для оцінки координованості імунної та гормональної регуляції, що є важливим з огляду на вплив ПТСР на обидва напрямки. Результати розподілу учасниць за результатом цитологічного дослідження наведено в таблиці 4.6.

Перш ніж аналізувати цей розподіл, слід врахувати віковий склад груп, адже більш старший вік є незалежним фактором ризику ранніх цервікальних уражень. Саме групі I була властивою більша частка жінок старше 35 років, тому закономірною була більша частота виявлення ранніх цервікальних уражень - ASCUS в 27,8%, LSIL в 16,7%.

**Результати ПАП-тесту (методом рідинної цитології) у пацієнток з
безпліддям**

Результат	I група (n=36) [£]	II група (n=31) ^{£β}	ГП (n=45)	ГК (n=30)
NSIL	20 (55,5%)*	24 (77,4%)*#	40 (88,9%)	28 (93,3%)
ASCUS	10 (27,8%)*	4 (12,9%)*#	3 (6,7%)	1(3,3%)
LSIL	6 (16,7%)*	3 (9,7%)*#	2 (4,4%)	1 (3,3%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

$p \leq 0,05$ при порівнянні з групою I

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

β $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою I

Група II мала в своєму складі більше молодих жінок, тому і виявлення цитологічного дослідження ASCUS мало місце в 12,9%, а LSIL – в 9,7%, тобто вірогідно рідше, ніж в групі I. Обидві групи жінок з ПТСР за розподілом результатів цитологічного дослідження відрізнялись від ГК де ранні цервікальні ураження було виявлено лише в 3,3%. Група порівняння за розподілом цитологічного дослідження була наближеною до ГК – ASCUS було виявлено в 6,7%, LSIL – в 4,4%. В даному дослідженні не було виявлено випадків тяжкого інтраепітеліального ураження.

Отримані дані свідчать про те, що імунні розлади, притаманні ПТСР, мають реалізацію і на регуляцію цервікального епітелію.

Наступним етапом вивчення впливу ПТСР на локальний імунний статус репродуктивних органів було виявлення збудників ІПСШ (таблиця 4.7).

Пацієнтки з ПТСР частіше мали позитивний тест на ІПСШ, у 27,8% учасниць групи I та 35,5% групи II виявлено ДНК *Chlamidia trach.*, (в ГК – 16,7%), 22,2% та 22,6% - ДНК *Trichomonas vaginalis* - у здорових жінок - лише 13,3%, 22,2% та 22,3% - ДНК *Mycoplasma genitalium*, у здорових жінок – лише 3,3%. Персистенція ДНК патогенних мікроорганізмів є одним з наслідків системної та локальної імуносупресії, яка супроводжує ПТСР.

Таблиця 4.7

Виявлення збудників ІПСШ у пацієток з безпліддям

Результат	I група (n=36)	II група (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
<i>Chlamidia trach.</i>	10(27,8%)*	11 (35,5%)*	6 (13,3%)	5 (16,7%)
<i>Trichomonas vaginalis,</i>	8 (22,2%)*	7(22,6%)*	2 (4,4%)	4 (13,3%)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	12 (33,3%)*	10 (32,3%)*	2 (4,4%)	1 (3,3%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

. Водночас, персистенція ДНК збудників ІПСШ відіграє роль і в порушенні реалізації репродуктивної функції. З цієї точки зору на увагу заслуговував розподіл учасниць дослідження за кількістю виявлених при проведенні ПЛР збудників (таблиця 4.8).

Таблиця 4.8

Розподіл пацієток з безпліддям за кількістю виявлених збудників ІПСШ

Результат	I група (n=36) ^β	II група (n=31) ^{β£}	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Жодного збудника	9 (25,0%)*	10 (32,2%)*	35(77,8%)	20 (66,7%)
Один збудник	11 (30,5%)*	14 (45,2%) [#]	7 (15,6%)	8 (26,7%)
2 та більше збудників	14 (38,9%)*	7 (22,6%)* [#]	3 (6,7%)	2 (6,7%)

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою Iβ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК# $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

За цією ознакою між групами було виявлено відмінності. В групах з ПТСР частка жінок, у яких не було виявлено жодного збудника, в групі I склала 25,0% та в групі II 32,3%, тоді як в групі здорових жінок вона склала 66,7%, а у жінок з безпліддям без ПТСР – 77,8%. Крім того, у жінок з безпліддям, що існувало до ПТСР (група I), в 38,9% було виявлено ДНК двох та більше збудників, в групі здорових жінок, а також в групі порівняння - лише в 6,7%. Звертає на себе увагу, що в групі II домінували пацієнтки з виявленим ДНК одного збудника (45,2%), 2 та більше збудників мали лише 22,6% обстежених. Такий розподіл свідчить про більше глибоке ураження імунної системи у жінок групи I.

Всі пацієнтки з безпліддям, у яких було виявлено збудників ІПСШ, отримали відповідний курс лікування перед ініціацією циклу ДРТ.

Мікроскопія вагінальних виділень є важливим маркером благополуччя імунної та гормональної регуляції. Результати вивчення цих показників наведено в таблиці 4.9.

Переважає більшість жінок ГК (70%), як і групи порівняння (80%), мали нормальну кількість лейкоцитів в полі зору, що свідчило про відсутність запальної реакції. В групі I таку ознаку мали лише 25,0% жінок, в групі II – 32,2%. Натомість кількість лейкоцитів в полі зору від 10 до 50 мали 38,9% жінок групи I та 33,3% - групи II (в ГП – 13,3% та в ГК – 23,3%). Ще більшою є відмінність між групами за часткою пацієнток з кількістю лейкоцитів більше 50 в полі зору – в групі I такий результат мікроскопії вагінальних виділень мали 30,6% жінок, в групі II – 22,6%, в той час як жінки ГП та ГК – лише в 6,7% випадків. Таким чином, жінкам з безпліддям та ПТСР властивий більш активний запальний процес в епітелії піхви.

Збільшення кількості злущених епітеліальних клітин також є ознакою активного запального процесу. Кількість злущеного епітелію було визначено як значну у 72,2% зразках виділень групи I та в 71,0% - групи II, в ГК – лише в 20,0%, в ГП – в 13,3%. Більш інтенсивний запальний процес супроводжується злущуванням більш глибоких шарів епітелію, що проявляється появою проміжних та парабазальних епітеліальних клітин. Таку ознаку виявлено в помірній кількості в 19,4% зразків групи I та в 25,8% зразків групи II, та лише 6,7% зразків ГП та ГК.

В значній кількості проміжний епітелій виявлено в 13,9% зразків групи I та в 12,9% групи II, в ГК та ГП в поодиноких випадках.

Таблиця 4.9

Ознаки запального процесу вагінальних виділень у жінок з безпліддям

Ознака	I група (n=36) ^β	II група (n=31) ^{βξ}	ГП (n=45)	ГК (n=30)
Лейкоцитів до 10 в п/з	9 (25,0%)*	10 (32,2%)*	36(80,0%)	21(70,0%)
Лейкоцитів 10-50 в п/з	14 (38,9%)*	11 (33,3%)*	6 (13,3%)	7 (23,3%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	11 (30,6%)*	10(22,6%)*	3 (6,7%)	2 (6,7%)
Епітелій поверхневий в помірній кількості	10 (27,8%)*	9 (29,0%)*	36 (80,0%)	26 (86,7%)
Епітелій поверхневий в значній кількості	26 (72,2%)*	22 (71,0%)*	9 (20,0%)	4 (13,3%)
Епітелій проміжний в помірній кількості	7 (19,4%)*	8 (25,8%)*	3 (6,7%)	2 (6,7%)
Епітелій проміжний в значній кількості	5 (13,9%)*	4 (12,9%)*	1 (2,2%)	1 (3,3%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Склад вагінальної мікрофлори є важливим критерієм оцінки нормальної регуляції репродуктивної системи, адже умовами для домінування та розмноження нормальних морфотипів лактобактерій є баланс локального імунного захисту та гормональної регуляції, що результує нормальним вмістом глікогену в поверхневих шарах епітелію. Саме тому для комплексної оцінки локального імунітету у пацієнок з безпліддям було вивчення біоценозу піхви за критеріями Хей-Айсон. Розподіл пацієнок за ступенем вагінальних виділень наведено в таблиці 4.10.

Пацієнтки з ПТСР частіше, ніж жінки ГК, мали ступінь III вагінальних виділень, що відповідає бактеріальному вагінозу – 22,2% в I групі та 17,8% - в II.

В групі жінок з безпліддям без ПТСР частота виявлення бактеріального вагінозу (13,3%) відповідала показнику ГК (10%). Висока поширеність явища вагінального дисбіозу серед пацієнток з ПТСР, з одного боку є наслідком порушеного гормонального балансу, з іншого – виступає в якості чинника, що підтримує локальний імунний дисбаланс.

Таблиця 4.10

Результати мікроскопії вагінальних виділень за Хей-Айсон у жінок з безпліддям.

Ступінь	I група (n=36) ^β	II група (n=31) ^β	ГП (n=45)	ГК (n=30)
0	1 (2,7%)	1 (3,2%)	1 (2,2%)	1 (3,3%)
I (нормальний)	12 (33,3%)*	13 (41,9%)*	24 (53,3%)	22 (73,3%)
II (проміжний)	3 (8,3%)	4 (12,9%)*	7 (15,6%)*	2 (6,7%)
III (бактеріальний вагіноз)	8 (22,2%)*	8 (17,8%)	6 (13,3%)	3 (10,0%)
IV (аеробний вагініт)	6 (16,7%)*	5 (16,1%)*	7 (15,6%)*	2 (6,7%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

^β $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з ГК

Частота аеробного вагініту є значно більшою у пацієнток з безпліддям, як з проявами ПТСР, так і без них – 16,7% в групі I, 16,1% - в групі II та 15,6% - в ГП, серед здорових жінок ГК – лише 6,7%. Така висока поширеність цього ступеню вагінальних виділень у жінок з безпліддям корелює з високою частотою виявлення ПСШ та інших ознак запального процесу піхви – значної кількості лейкоцитів та злущеного епітелію.

Таким чином, пацієнтки з безпліддям, яке існувало до констатації ПТСР, частіше мали ранні цервікальні ураження – в 27,8% ASC-US та в 16,7% - LSIL. У жінок з безпліддям, що виникло на тлі ПТСР, ранні цервікальні ураження виявлено дещо рідше (в 12,9% та в 9,7% відповідно), але частіше, ніж в ГК, де аномальний результат цитології виявлено у 6,6% обстежених. Пацієнтки з ПТСР частіше мали

позитивний тест на ППШ, у 27,8% учасниць групи I та 35,5% групи II виявлено ДНК *Chlamidia trach.*, (в ГК – 16,7%), 22,2% та 22,6% - ДНК *Trichomonas vaginalis* - у здорових жінок - лише 13,3%, 22,2% та 22,3% - ДНК *Mycoplasma genitalium*, у здорових жінок – лише 3,3%. В вагінальних виділеннях пацієнток з ПТСР при мікроскопії частіше виявлено значну кількість лейкоцитів (в 30,6% випадках в групі I та в 22,6% - в групі II, в ГК – 6,7%), злушеного епітелію (72,2%, 71,0% та 13,3% відповідно). Жінки з ПТСР та безпліддям частіше, ніж здорові жінки, мають ступінь виділень за Хей-Айсон, що відповідає бактеріальному вагінозу (22,2% в групі I та 17,8% в групі II, в ГК 10,0), та аеробному вагініту (16,7%, 16,1% та 6,7% відповідно).

4.3.Локальний імунний статус у пацієнток з посттравматичним стресовим розладом та безпліддям

Пацієнткам з непліддям різного походження є властивим порушення імунного цервікального статусу. Як видно з таблиці 4.11, жінки всіх груп неплідності мали вміст ІЛ-8, що був вірогідно вищим показника контрольної групи. Підвищення вмісту цього цитокіну в рамках активації запальної реакції має наслідком клітинну проліферацію, міграцію, інвазію та ангіогенез.

Таблиця 4.11

Вміст прозапальних цитокінів у цервікальному слизі обстежених пацієнток

Цитокін	I група (n=36)	II група (n=31)	ГП (n=45)	ГК (n=30)
ІЛ-8, pg/ml	599,60±47,21*	711,9±43,19*	769,2±34,82*	289,4±19,08
ІЛ-6, pg/ml	375,9±19,22*	294,8±47,23*	316,8±79,33*	134,6±19,02
СІЛП, pg/ml	363,8±26,17*	359,8±26,33*	324,1±49,23*	144,8±10,17
Лактоферин, ng/ml	18,94±7,21*	27,6±3,38*	21,3±5,93*	3,5±5,16

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з ГК

Відповідно до даних таблиці 4.11 у пацієток всіх груп рівень ІЛ-8 був вірогідно підвищений щодо аналогічних значень групи контролю: в групі I у 2,01 рази, в групі II - 2,4 рази, в групі III – в 2,6 разів.

Клітини цервікального епітелію в нормальних умовах продукують ІЛ-8, роль якого є незамінною в регуляції функції цервікального слизу. Крім того, збільшення цервікальної концентрації ІЛ-8 є асоційованим із більшою частотою невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій, що свідчить про вагомий внесок цього фактору у реалізацію репродуктивної функції.

Вірогідне підвищення рівня ІЛ-8 в цервікальному слизі обстежених пацієток з безпліддям всіх досліджуваних груп вказує на активацію протизапальної ланки імунозапальної реакції цервікального епітелію. Це корелює з даними про високу частоту бактеріального вагінозу та аеробного вагініту у них, а також може бути наслідком персистенції ІПСШ.

Всім пацієнткам з 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 з непліддям, що передувало розвитку ПТСР (група I), було властиве найбільш виражене зростання вмісту ІЛ-6 у цервікальному слизі - в підгрупі IA вона в 2,5 рази, в IIB - майже в 3 рази перевищувала показник групи здорових жінок. У жінок, що відзначили порушення фертильності після дії травмуючого фактору (група II), - дещо менше, але все одно в 2,2 рази вище показника контрольної групи. У жінок з непліддям без ПТСР вміст цього чинника є в 2,3 рази вищим, ніж у здорових жінок.

Секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази (СІЛП) є ще одним маркером запалення, вміст якого є підвищеним у всіх пацієток з непліддям (таблиця 4.11).

Секреція СІЛП активується в рамках запалення, особливо цей процес виражено на поверхнях слизових оболонок, у тому числі - цервікального каналу, він посилює антиспермальну реакцію. Як показано в таблиці 4.11, вміст СІЛП

найбільш високим є у пацієнток групи I, тобто у разі непліддя, що передувало розвитку ПТСР, - він в 2,5 раза перевищував показник контрольної групи. В групі жінок, у яких непліддя стало наслідком ПТСР, показник в 2,2 раза перевищував значення здорових жінок, як і у пацієнток з непліддям без ПТСР. Для цього чинника доведеним є самостійне патогенетичне значення для порушення фертильності.

Лактоферин належить до маркерів запального процесу, попри його провідну роль в транспортуванні заліза. Результати вивчення його концентрації в цервікальному слизі пацієнток з непліддям наведено в таблиці 4.11.

Показано зростання вмісту цього маркеру у жінок з непліддям невідомого походження. Найбільшу концентрацію лактоферину виявлено у пацієнток II групи вона була в 8 разів більше показника здорових жінок (ГК). У жінок I групи рівень лактоферину в 5 разів перевищував показник контрольної групи, в III групі - в 6 разів.

Таким чином, у пацієнток з ПТСР та безпліддям рівень ІЛ -6 та СІЛП та лактоферину в цервікальному слизі був вірогідно підвищений аналогічних значень групи контролю, що вказує на активування протизапальної ланки імунзапальної реакції та корелює з частотою невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Найбільше значення ІЛ -6 та СІЛП є властивим жінкам, що мали непліддя до розвитку ПТСР, лактоферину – жінкам, з порушенням фертильності, що настали після дії травматичного фактору.

Матеріали цього розділу оприлюднено в публікації:

Карлова, О., & Блалі, Ф. (2024). Гормональний статус пацієнток з безпліддям та посттравматичним стресовим розладом . *Репродуктивне здоров'я жінки*, (6), 22–26. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2024.313539>

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК З ПОСТТРАВМАТИЧНИМ СТРЕСОВИМ РОЗЛАДОМ ТА БЕЗПЛІДДЯ

5.1. Динаміка гормональної регуляції та тлі лікування

Як було показано в попередніх розділах, пацієнтки з ПТСР та безпліддям мають значні зрушення гормональної та імунної регуляції, що відрізняють їх як від здорових жінок, так і від пацієнток з розладами фертильності, але без ознак ПТСР. Такі зміни впливають на реалізацію репродуктивної функції – як на настання вагітності, так і на її виношування.

Саме тому пацієнток груп I та II залежно від тактики лікування поділено на підгрупи А та В. До групи I А (18 жінок) та ІА (15 пацієнток) увійшли особи, які отримували в комплексі підготовки лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, ендокринних розладів у обох партнерів. До групи I В (18 осіб) та II В (16 пацієнток) увійшли жінки, які додатково отримували когнітивну психотерапію, орієнтовану на травму. Сеанси проводились сертифікованим фахівцем за індивідуально розробленою схемою, 1 раз на тиждень протягом 3 місяців.

Ефективність лікування було оцінено за 3 місяці за лабораторними та клінічними критеріями. В першу чергу було оцінено динаміку гормональних зрушень. Так, чинником, що істотно відрізняв всіх пацієнток з безпліддям, була висока концентрація пролактину в крові, особливо високі значення гормону було виявлено у пацієнток групи II. Всі пацієнтки з безпліддям в процесі лікування за виявлення підвищеного вмісту пролактину отримували препарати, призначені для його зниження (каберголін 0,25 мг один раз на тиждень протягом місяця). Тому через місяць спостерігаємо нормалізацію концентрації пролактину у всіх групах (таблиця 5.1).

Втім вже через 3 місяці спостереження між підгрупами спостерігаємо відмінності. Пацієнтки підгруп А, які отримували лише традиційне лікування ендокринних розладів, через 3 місяці демонструють підвищення рівня пролактину до 45,6 нг/мл в підгрупі ІА та 47,9 нг/мл в підгрупі ІІА. Зміни, що лежать в основі ПТСР, сприяють підтримуванню високої секреції пролактину, що не сприяє реалізації репродуктивної функції.

Таблиця 5.1

Динаміка вмісту пролактину в сироватці пацієнток з безпліддям

Підгрупа	Пролактин, нг/мл		
	До лікування	через 1 міс	через 3 міс
Підгрупа І А (n=18)	38,8±14,6	15,6±3,8	45,6±2,6 ^β
Підгрупа І В (n=18)	35,9±9,82	16,9±3,3	18,4±3,1 ^{β,μ}
Підгрупа ІІ А (n=15)	60,9±17,0	19,7±4,2	47,9±8,9 ^β
Підгрупа ІІ В (n=16)	58,8±19,6	18,7±5,1	21,6±2,1 ^{β,μ}
ГП (n=45)	34,8±17,4	19,6±4,1	19,1±4,2 ^μ

Примітки: β - відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$;

μ - відмінність у динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

У пацієнток з безпліддям без однак ПТСР зниження вмісту пролактину є стійким – від 34,8 нг/мл до лікування до 19,6 нг/мл через 1 місяць та 19,1 нг/мл через 3 місяці, тобто традиційна терапія у них має високу ефективність.

Звертає на себе увагу динаміка вмісту пролактину у жінок з ПТСР, які додатково отримували сеанси КПТОТ. На тлі стійкого зниження протягом першого місяця (від 35,9 нг/мл до 16,9 нг/мл в підгрупі ІВ та від 58,8 нг/мл до 18,7 нг/мл в підгрупі ІІВ) через 3 місяці середня концентрація показника лишається в межах норми (18,6 нг/мл в підгрупі ІВ та 21,6 нг/мл в підгрупі ІІВ). Корекція постстресових

розладів дозволяє ефективно утримувати пролактинемію, що має значення для прогнозу ДРТ.

Описану закономірність підтверджено також динамікою частки пацієток з підвищеним вмістом пролактину в кожній підгрупі, яку наведено на рисунку 5.1

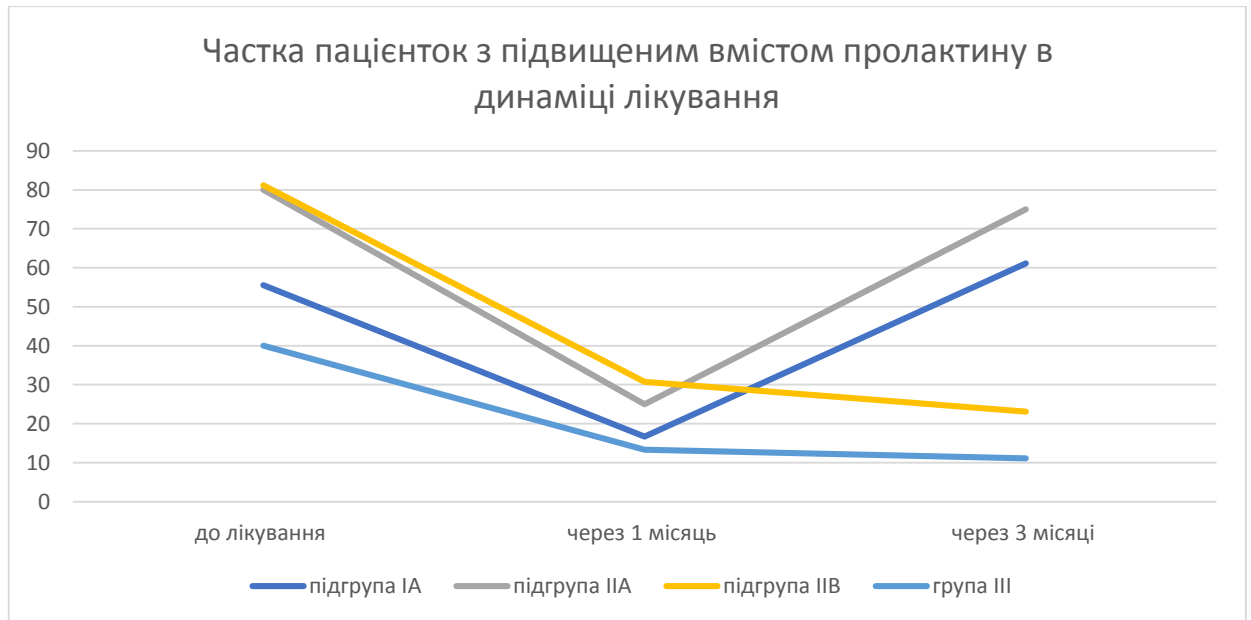


Рисунок 5.1 Динаміка частки пацієток з підвищеним вмістом пролактину в динаміці лікування

Таблиця 5.2

Динаміка вмісту естрадіолу сироватці пацієток з безпліддям

Підгрупа	Естрадіол, пг/мл		
	До лікування	через 1 міс	через 3 міс
Підгрупа I A (n=18)	25,8±9,6	86,6±23,9	55,6±22,6 ^β
Підгрупа I B (n=18)	23,8±6,8	96,9±35,3	108,4±13,1 ^{β,μ}
Підгрупа II A (n=15)	99,8±23,5	98,7±24,2	99,9±18,9
Підгрупа II B (n=16)	98,8±29,4	98,7±34,2	101,6±22,1
ГП (n=45)	87,6±14,6	99,7±13,1	101,1±24,2

Примітки: β - відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$;

μ - відмінність у динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

До початку лікування пацієнтки з безпліддям, що передувало ПТСР, характеризувались вірогідно зниженим вмістом естрадіолу - до 25,8 пг/мл в підгрупі ІА та 23,8 пг/мл в підгрупі ІВ, що отримало пояснення в більш глибоких та тривалих гормональних розладах цієї категорії пацієнток. На тлі лікування вже протягом 1 місяця відмічено підвищення середньої концентрації гормону до 86,6 пг/мл в підгрупі ІА та 96,9 пг/мл в підгрупі ІВ. Втім через 3 місяці від початку лікування в підгрупі ІА знов зареєстровано стійке зниження естрадіолу до 55,6 пг/мл. Це узгоджується з динамікою концентрації пролактину – саме в цій підгрупі зафіксовано його зростання через 3 місяці спостереження.

Водночас КПТОТ, яку проводили пацієнтками з безпліддям, що передувало ПТСР, дозволила зафіксувати концентрацію естрадіолу на значеннях, що не відрізняються від показника здорових жінок - 108,4 пг/мл.

Пацієнтки з безпліддям, що розвинулось на тлі ПТСР, так само, як і пацієнтки з безпліддям без ПТСР, мали середню концентрацію естрадіолу в межах референтних значень, що не відрізняло їх від здорових жінок. Призначення пацієнткам підгрупи ІВ КПТОТ не вплинуло на динаміку цього показника.

Таблиця 5.3

Динаміка вмісту прогестерону в сироватці пацієнток з безпліддям

Підгрупа	Прогестерон, нг/мл		
	До лікування	через 1 міс	через 3 міс
Підгрупа І А (n=18)	3,2±1,6	24,6±7,3	28,6±12,6 ^μ
Підгрупа І В (n=18)	3,6±2,8	23,9±6,5	31,4±13,9 ^μ
Підгрупа ІІ А (n=15)	4,6±2,3	28,7±9,2	29,9±8,9 ^μ
Підгрупа ІІ В (n=16)	3,9±3,5	28,9±8,2	31,2±6,2 ^μ
ГП (n=45)	19,4±5,1	29,9±7,3	31,1±4,2

Примітка: μ - відмінність у динаміці є вірогідною, p≤0,05.

На початку дослідження було відмічено статистично вірогідне зменшення вмісту прогестерону у пацієток з безпліддями та ПТСР (до 3,4 нг/мл в групі I та 4,1 нг/мл в групі II, проти 23,6 нг/мл в ГК). В рамках підготовки до процедури ДРТ всі жінки отримували препарат прогестерону з 16 по 26 день циклу в профілактичній дозі, що знайшло відображення в динаміці вмісту цього гормону в сироватці (таблиця 5.3).

Призначення КПОТ не впливало на динаміку прогестерону у жінок з безпліддям.

На початку дослідження було показано, що безпліддя, яке розвинулось на тлі ПСТР, супроводжувалось зростаннями середньої концентрації загального тестостерону до 3,3 нмоль/л проти 1,9 нмоль/л у жінок групи I та 1,3 нмоль/л у здорових жінок, що отримало пояснення у вигляді припущення про прямий вплив стресу на синтез чоловічих статевих гормонів. Корекція ендокринних розладів в рамках підготовки до ДРТ не передбачала прямого впливу на секрецію тестостерону, тому динаміка концентрації цього гормону (таблиця 5.4) є наслідком комплексної терапії.

Таблиця 5.4

Динаміка вмісту загального тестостерону в сироватці пацієток з безпліддям

Підгрупа	Загальний тестостерон, нмоль/л		
	До лікування	через 1 міс	через 3 міс
Підгрупа I A (n=18)	1,5±1,0	1,3±1,2	1,6±0,9
Підгрупа I B (n=18)	2,0±0,8	1,6±1,3	1,4±1,3
Підгрупа II A (n=15)	3,8±1,5	1,7±1,4	3,9±1,3 ^{βμ}
Підгрупа II B (n=16)	3,1±0,9	1,8±1,2	1,8±0,7 ^β
ГП (n=45)	1,8±0,7	1,7±1,3	1,8±0,9

Примітки: β - відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$;

μ - відмінність у динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

На тлі корекції ендокринних розладів, зниження рівня пролактину зокрема, протягом вже першого місяця лікування всі пацієнтки з безпліддям мають нормальну концентрацію загального тестостерону. Втім жінки групи II, що до лікування мали високі концентрації тестостерону, вже за 3 місяці знов демонструють підвищення його вмісту - 1,7 нмоль/л через 1 місяць та 3,9 нмоль/л через 3 місяці. Тобто розлади, спричинені ПТСР мають глибокий вплив на гормональну регуляцію. Натомість пацієнтки підгрупи IIВ, що протягом 3 місяців отримували сеанси КПТОТ, зберігають концентрацію загального тестостерону на рівні показника здорових жінок – 1,8 нмоль/л.

Тісно пов'язаним з загальним тестостероном є показник концентрації ГСЗГ. Саме пацієнтки групи II до початку лікування демонстрували стійке зниження цього показника. В динаміці лікування цей показник залишався зниженим (таблиця 5.5) у пацієнток підгрупи IIА.

Таблиця 5.5

Динаміка вмісту ГЗСГ в сироватці пацієнток з безпліддям

Підгрупа	ГСЗГ, нмоль/л		
	До лікування	через 1 міс	через 3 міс
Підгрупа I А (n=18)	37,8±7,1	39,3±6,2	43,6±7,9
Підгрупа I В (n=18)	42,1±8,1	46,8±7,3	43,4±8,3
Підгрупа II А (n=15)	18,8±3,5	16,7±8,4 ^β	20,0±3,3 ^μ
Підгрупа II В (n=16)	20,3±4,9	41,8±7,2 ^β	45,8±0,7 ^β
ГП (n=45)	44,4±4,4	47,7±8,3	41,8±0,9

Примітки: β - відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$;

μ - відмінність у динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

Попри корекцію рівня пролактину та відновлення нормального вмісту тестостерону, вміст білка, що зв'язує статеві гормони як через 1, так і через 3 місяці від початку лікування залишається зниженим – 16,7 нмоль/л та 20,0 нмоль/л проти

46,7 нмоль/л в групі контролю. Це свідчить про підтримку гормональних розладів на тлі ПТСР, попри нормалізацію вмісту основних гормонів.

Втім підгрупа жінок, у яких безпліддя розвинулось внаслідок ПТСР, та які отримували КПТОТ, вже через один місяць від початку лікування мають нормальні значення ГСЗГ (41,8 нмоль/л), закономірність зберігається і через 3 місяці (45,8 нмоль/л). Таким чином, терапія, спрямована на корекцію ПТСР, сприяє більш глибокій корекції гормональних розладів. На корись цього свідчить і динаміка ІВТ, яку зображено на рисунку 5.2

Пацієнтки підгрупи ІА через 1 місяць лікування мають середнє значення ІВТ на межі 14,2%, через 3 місяці - 17,6, тобто проведена корекція не впливає на цей показник.

Натомість призначення КПТОТ дозволило нормалізувати цей інтегральний показник в підгрупі ІВ – від 17,5 на початку лікування до 8,7 через 1 місяць та 6,4 через 3 місяці.

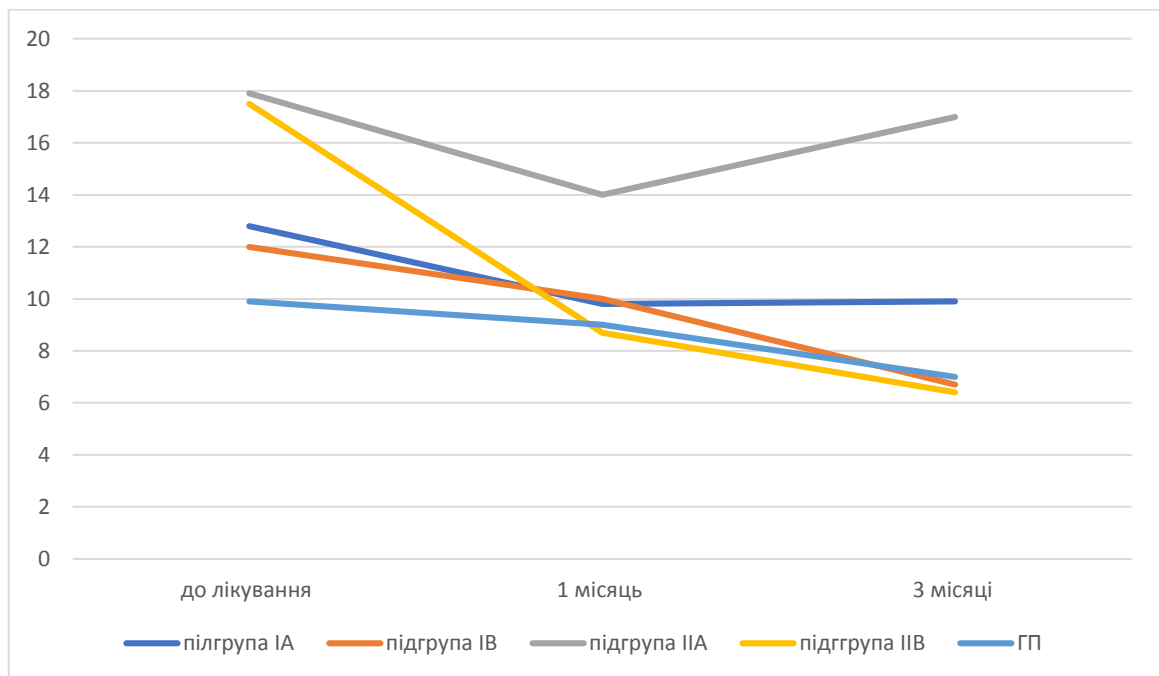


Рисунок 5.2 Динаміка ІВТ у пацієток з безпліддям в процесі лікування

ФСГ є одним із гонадотропних гормонів, зміни секреції його виявлено у пацієнток з ПТСР. Так у пацієнток групи II його значення було найменшим, хоч і перебувало в межах референтних значень. В процесі лікування на тлі корекції ендокринних розладів зафіксовано наближення концентрації гормону до показника ГК – 8,9 ОД/л протягом першого місяця у всіх пацієнток з безпліддям – 6,3 ОД/л в підгрупі IA, 6,9 ОД/л – в підгрупі IB, 6,7 ОД/л- ПА та 7,8 ОД/л - ПВ (таблиця 5.6).

Таблиця 5.6

Динаміка вмісту ФСГ в сироватці пацієнток з безпліддям

Підгрупа	ФСГ, ОД/л		
	До лікування	через 1 міс	через 3 міс
Підгрупа I A (n=18)	3,9±0,9	6,3±1,2	4,6±1,9 ^{βμ}
Підгрупа I B (n=18)	5,1±1,1	6,9±1,3	7,3±1,7 ^β
Підгрупа II A (n=15)	2,6±0,5	6,7±1,4	4,0±1,3 ^{βμ}
Підгрупа II B (n=16)	3,0±0,9	7,8±1,2	8,8±1,7 ^β
ГП (n=45)	3,4±2,9	7,7±8,3	8,5±0,9

Примітки: β - відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$;

μ - відмінність у динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

Проте вже через 3 місяці від початку лікування в підгрупах А відмічено тенденцію до зниження показника – до 4,6 ОД/л в підгрупі IA та 4,0 ОД /л – в підгрупі ПА. Така динаміка заслуговує на увагу, адже для успішної реалізації репродуктивної функції більш важливим є співвідношення секреції гонадотропних гормонів, а не їх абсолютна концентрація

У пацієнток з безпліддям на тлі ПТСР, які додатково отримували КПТОТ, тенденція є протилежною – через 3 місяці від початку лікування вони мають вміст ФСГ 7,3 ОД/л в підгрупі IB та 8,8 ОД /л – в підгрупі ПВ. Тут слід також відзначити, що знижена концентрація ФСГ до початку лікування була властивою і групі

пацієнок з безпліддям без ознак ПТСР, в динаміці корекції ендокринних розладів вона також нормалізувалась.

Аналогічну закономірність визначено і для ЛГ (таблиця 5.7). Якщо до початку лікування група II характеризувалась найменшим значенням цього гонадотропоного гормону, то вже через місяць показники в ній наблизились до значень контрольної групи – 9,7ОД/л в підгрупі ІА та 10,8ОД/л в підгрупі ІВ. Проте через 3 місяці лікування виявлено тенденцію до зниження вмісту ЛГ в підгрупі II A до 5,4ОД/л, в підгрупі, що додатково отримувала ПОТ, вона залишилась на стійкому рівні – 10,9 ОД/л.

В групі I значення ЛГ до початку лікування перебувало в межах норми, але незначно перевищувало показник ГК – 12,3 ОД/л в підгрупі ІА та 11,9 ОД /л в підгрупі ІВ.

Через місяць лікування в обох підгрупах концентрація ЛГ зменшилась до значення ГК – 9,3 ОД /л та 9,9 ОД/л, ця тенденція збереглась і через 3 місяці лікування.

Таблиця 5.7

Динаміка вмісту ЛГ в сироватці пацієнок з безпліддям

Підгрупа	ЛГ, ОД/л		
	До лікування	через 1 міс	через 3 міс
Підгрупа I A (n=18)	12,3±1,9	9,3±2,0	9,6±2,4
Підгрупа I B (n=18)	11,9±2,1	9,9±1,9	9,3±1,7
Підгрупа II A (n=15)	2,1±0,5	9,7±2,4	5,4±1,5 ^{βμ}
Підгрупа II B (n=16)	1,9±0,6	10,8±2,2	10,9±2,7 ^β
ГП (n=45)	9,0±1,9	9,7±3,3	9,5±3,9

Примітки: β - відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$;

μ - відмінність у динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

ГП за вмістом ЛГ не відрізнялась від ГК, в динаміці лікування змін в ній також не зафіксовано.

Співвідношення ЛГ/ФСГ є ще одним інтегральним показником діяльності репродуктивної системи, що має прогностичне значення (рисунок 5.3). До початку лікування цей індекс мав значення більше 3 у пацієток І групи, в процесі корекції ендокринних розладів він зменшився, лишившись таким через 3 місяці. В підгрупі ІА індекс не перевищив одиницю через 1 місяць лікування, залишавшись таким через 3 місяці. Натомість в підгрупі ІВ на тлі корекції ПТСР ПОТ зафіксовано стійку нормалізацію індексу на рівні 1,1 через 1 місяць лікування та 1,3 – через 3

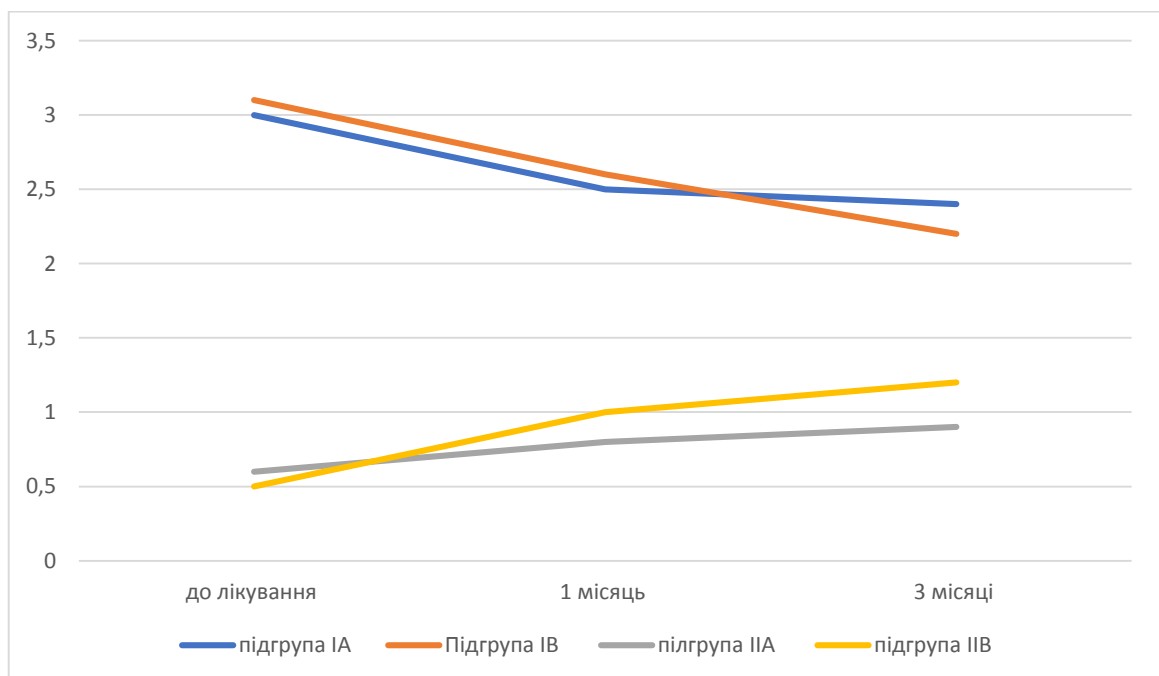


Рисунок 5.3 Динаміка співвідношення ЛГ/ФСГ у жінок з безпліддям в процесі лікування.

Отримані дані свідчать про глибокі розлади гіпофізарної регуляції на тлі ПТСР та більш ефективну їх корекцію у разі комплексного лікування з застосуванням ПОТ.

Для пацієток групи ІІ було обчислено сильний кореляційний зв'язок між вмістом кортизолу в крові та ІВТ, тому важливо було оцінити динаміку цього показника в процесі лікування (таблиця 5.8).

Закономірним було виявлене підвищення рівня кортизолу в слині у пацієнток з ПТСР. Однак динаміка його змін сильно відрізняється між підгрупами. Так, у жінок підгруп А попри лікування, що включало протизапальні засоби та корекцію гормональних розладів, концентрація кортизолу в слині залишалась підвищеною.

В підгрупі ІА до початку лікування вона склала 8,3 нг/мл, через 3 місяці – 8,3 нг/мл та через 6 – 8,6 нг/мл, в підгрупі ІА – 10,1 нг/мл, 10,8 нг/мл та 10,4 нг/мл.

За умови долучення КПТОТ вже від першого місяця спостерігаємо зменшення показника від 7,9 нг/мл в підгрупі ІВ до 6,9 нг/мл, через 3 місяці – до 5,3 нг/мл, в підгрупі ІІВ - 10,5 нг/мл, 7,1 нг/мл та 5,4 нг/мл. Враховуючи значення кортизолу для реалізації репродуктивної функції, отримані результати є вагомим аргументом для включення ПОТ до комплексної підготовки до ДРТ у жінок з безпліддям на тлі ПТСР.

Таблиця 5.8

Динаміка вмісту кортизолу в слині пацієнток з безпліддям

Підгрупа	Кортизол, нг\мл		
	До лікування	через 1 міс	через 3 міс
Підгрупа І А (n=18)	8,3±0,3	8,3±2,0	8,6±0,4 ^β
Підгрупа І В (n=18)	7,9±0,2	6,9±0,9	5,3±0,7 ^μ
Підгрупа ІІ А (n=15)	10,1±0,5	10,8±0,4	10,4±1,5 ^β
Підгрупа ІІ В (n=16)	10,5±0,6	7,1±0,2	5,4±0,7 ^μ
ГП (n=45)	5,4±0,2	5,7±3,3	5,5±3,9

Примітки: β - відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$;

μ - відмінність у динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

Аналогічну закономірність виявлено і для α-амілази в слині (таблиця 5.9).

Саме між ранковим вмістом α-амілази в слині та співвідношенням ЛГ/ФСГ виявлено сильний кореляційний зв'язок. До початку лікування найбільше значення

цього показника в слині було властиве пацієнткам групи I, дещо менше – групі II, але все одно більше показника здорових жінок.

В динаміці лікування вміст α -амілази в ранковій порції слини не зменшувався у пацієнток підгруп А – від 158,3 ОД /л на початку лікування до 178,3 ОД/л через місяць та 157,6 ОД/л через 3 місяці в підгрупі ІА та від 65,1ОД/л до 79,8ОД/л та 68,4 ОД/л в підгрупі ІІА.

Таблиця 5.9

Динаміка вмісту α -амілази в слині пацієнток з безпліддям

Підгрупа	α -амілаза, ОД/л		
	До лікування	через 1 міс	через 3 міс
Підгрупа I А (n=18)	158,3 $\pm$ 28,3	178,3 $\pm$ 21,0	157,6 $\pm$ 23,4 ^{β}
Підгрупа I В (n=18)	129,9 $\pm$ 19,2	76,9 $\pm$ 17,8	35,3 $\pm$ 9,7 ^{$\beta\mu$}
Підгрупа II А (n=15)	65,1 $\pm$ 20,5	79,8 $\pm$ 13,4	68,4 $\pm$ 21,5 ^{β}
Підгрупа II В (n=16)	70,5 $\pm$ 19,6	47,1 $\pm$ 14,2	34,4 $\pm$ 7,7 ^{$\beta\mu$}
ГП (n=45)	32,6 $\pm$ 7,8	35,7 $\pm$ 13,3	35,5 $\pm$ 13,9

Примітки: β - відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$;

μ - відмінність у динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

Натомість застосування КПТОТ дозволило ефективно зменшити вміст цього лабораторного маркера стресу від 129,9 ОД/л на початку лікування до 76,9ОД /л через 1 місяць та 35,3 ОД/л через 3 місяці в підгрупі ІІА та від 70,5 ОД/л до 47,1 ОД/л та 34,4 ОД/л в підгрупі ІІВ.

Таким чином, застосування КПТОТ у пацієнток з ПТСР та безпліддям дозволяє досягнути протягом 3 місяців зниження вмісту пролактину (від 35,9 нг/мл до 18,4 нг/мл в підгрупі ІІА та від 58,8 нг/мл до 21,6 нг/мл в підгрупі ІІВ, в підгрупах традиційної підготовки до ДРТ від 38,8 нг/мл до 45,5нг/мл та 60,9 нг/мл до 47,4 нг/мл відповідно), нормалізації ІВТ (від 17,5 до 6,4 в підгрупі ІІВ проти 17,2 та 17,6 в ІІА), співвідношення ЛГ/ФСГ.

5.2. Динаміка локальних імунних чинників в процесі лікування пацієнток з посттравматичним стресовим розладом та безпліддям

В попередніх розділах було показано, що крім гормональних розладів, пацієнтки з ПТСР мають порушення локального імунного статусу.

Через 1 та 3 місяці після лікування проведено повторне визначення маркерів в цервікальному слизі.

Таблиця 5.10 містить дані про динаміку ІЛ-8 в цервікальному слизі у пацієнток з непліддям та ПТСР залежно від застосованої тактики лікування.

У результаті проведеного курсу лікування причини непліддя вже через 1 місяць після завершення лікування було виявлено тенденцію до зниження концентрації прозапального ІЛ-8 в цервікальному слизі в усіх групах непліддя незалежно від схеми лікування.

Найбільше зниження - на 35% від вихідного рівня зареєстровано у жінок з непліддям без ПТСР (група ІІІ). Втім через 3 місяці відмічено збільшене значення прозапального цитокіну у жінок із ПТСР та непліддям, що отримували стандартне лікування (підгрупи ІА та ІІА).

Таблиця 5.10

Динаміка вмісту ІЛ -8 в цервікальному слизі пацієнток з безпліддям

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

Примітки: β - відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$;

μ - відмінність у динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

В підгрупі ІА цей показник на 40% вищий значення жінок ГП, в ІА- на 45%. Натомість в підгрупах, де пацієнтки отримували додатково КПТОТ, через 3 місяці відмічено зниження вмісту ІЛ-8 на - 62% від вихідного рівня в підгрупі ІВ та на 68% - в підгрупі ІІВ та досягнення показника контрольної групи (289,4 pg/ml). В підгрупі ІВ через 1 місяць лікування значення ІЛ-8 знизилось в 1,5 раза від вихідного значення, через 3 місяці - в 2,7 раза. В підгрупі ІІВ цервікальна концентрація ІЛ-8 знизилась в 1,4 раза через 1 місяць та в 3,1 раза через 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 цитокіном системного походження. Усунення гормональних розладів, лікування генітальних інфекцій у пацієнток ІІІ групи, тобто у жінок з непліддям без супутнього ПТСР, призводить до зниження вмісту ІЛ-6 в цервікальному слизі до показника контрольної групи вже через 3 місяці (таблиця 5.11).

Таблиця 5.11

Динаміка вмісту ІЛ-6 в цервікальному слизі пацієнток з безпліддям

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

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

Пацієнтки групи I, у яких порушення фертильності передувало ПТСР, незалежно від методу лікування зберігали високі концентрації ІЛ-6 в цервікальному слизі, в 1,5 рази вище значення здорових жінок (таблиця 5.12).

В II групі, куди входили жінки з непліддям, яке розвинулось на тлі ПТСР, динаміка цервікального ІЛ-6 залежала від обсягу лікування - на тлі стандартної терапії показник в 1,7 рази перевищував групу контролю, а на тлі додаткової психотерапії знизився до нормального значення 112 pg/ml. Саме в II групі 3 місячний курс КПТОТ дозволив знизити вміст цервікального ІЛ-6, що також має прямий вплив на реалізацію репродуктивної функції.

Через 1 місяць після завершення лікування у всіх пацієнток спостерігали зниження цервікальної концентрації СІЛП, що є результатом проведеного протизапального лікування та корекції ендокринних розладів – від 28% від вихідного рівня у жінок підгрупі ІВ до 38% і підгрупі ІА. Через 3 місяці у жінок з непліддям без ПТСР показник сягає значення групи здорових жінок.

Таблиця 5.12

Динаміка вмісту секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази в цервікальному слизі пацієнток з безпліддям

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

Примітки: β - відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$;

μ - відмінність в динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

Втім в групі жінок, де безпліддя супроводжується синдромом ПТСР, зміни імунної системи є більш глибокими, тому через 3 місяці після завершення лікування вміст СІЛП в цервікальному слизі залишався підвищеним, що може бути перешкодою як до настання, так і для виношування вагітності - в 1,6 разів від показника групи III в підгрупі IA, в 1,7 разів - в підгрупі IB та вдвічі - в підгрупі IIA. Виключення складала підгрупа II B, куди увійшли пацієнтки з ПТСР, де первинною була травма. Включення до лікування КПТОТ призводило не лише до статистично значимого зниження вмісту СІЛП, але і до досягнення ним значень здорових жінок контрольної групи.

Подібну закономірність виявлено і для лактоферину – прозапального чинника цервікального слизу, зростання якого відіграє патогенетичну роль в механізмах порушення фертильності (таблиця 5.13).

На тлі проведеного традиційного патогенетичного лікування в групі пацієнток з безпліддям без ПСТР відмічено істотне зниження цервікального вмісту лактоферину – в 3,2 рази від вихідного рівня. У жінок, у яких непліддя було асоційованим з ПТСР, через 3 місяці від завершення стандартного лікування (підгрупа IA), відмічено незначне зниження вмісту лактоферину в цервікальному слизі, яке не мало статистичної значимості.

Виключення складали пацієнтки підгруп B, які додатково до патогенетичного лікування неплідності отримували психотерапію ПТСР, через 3 місяці за цим параметром досягнули значення показників контрольної групи – 4,3 ng/ml в підгрупі IB та 4,1 ng/ml в підгрупі IIB (у здорових жінок 3,5 ng/ml).

КПТОТ – 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 та поведінковими реакціями людини. Мета КПТОТ полягає в тому, щоб запропонувати навички та стратегії, щоб допомогти розуміти, переробляти емоції та спогади, пов'язані з травматичним досвідом.

Таблиця 5.13

Динаміка вмісту лактоферину в цервікальному слизі пацієнток з безпліддям

Група	Лактоферин, ng/ml	
	через 1 міс	через 3 міс
Підгрупа I А (n=18)	18,2±4,15	15,1±2,53 ^β
Підгрупа I В (n=18)	19,7±2,49	4,3±4,91 ^{β,μ}
Підгрупа II А (n=15)	21,4±6,23	16,6±3,11 ^β
Підгрупа II В (n=16)	19,7±2,92	4,1±1,12 ^{β,μ}
ГП (n=45)	20,1±3,93	6,6±2,12

Примітки: β - відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$;

μ - відмінність в динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$.

Таким чином, застосування в комплексному лікуванні пацієнток з непліддям на тлі ПСТР психотерапії, орієнтованої на травму, дозволяє досягнути зниження вмісту ІЛ-8 в 1,5 рази через 1 місяць після лікування та в 2,7 рази від вихідного рівня через 3 місяці у жінок, що мали непліддя до реалізації ПТСР, в 1,4 та 3,1 рази у жінок, що відмітили порушення фертильності після розвитку ПТСР. Цервікальна концентрація лактоферину через 3 місяці лікування знизилась в 4,3 рази та 6,7 разів відповідно. Зниження цервікальної концентрації ІЛ-6 та СІЛП на тлі психотерапії отримано лише у жінок з непліддям, що розвинулось після ПТСР – в 1,3 та 1,4 рази через 1 місяць лікування та в 2,6 та в 2,7 разів відповідно, що має сприятливий вплив на реалізацію репродуктивної функції.

5.3. Клінічна ефективність лікування пацієнток з безпліддям та ПТСР

У всіх пацієнток, включених до дослідження, після проведеного курсу лікування ІПСШ, неспецифічних запальних захворювань статевих органів, корекції обмінних та гормональних розладів було застосовано методику ДРТ. Вибір методу визначався станом фертильної функції чоловіка, попередньо було проведено процедуру стимуляції овуляції з отриманням яйцеклітин.

Для оцінки впливу КПТОТ на ефективність лікування безпліддя було проведено порівняння частоти настання вагітності в циклах ДРТ у пацієнток різних груп та між підгрупами в межах однієї групи (таблиця 5.14).

У жінок, що мали безпліддя до ПТСР частота вдалих спроб імплантації склала 31 з 36 учасниць дослідження (86,1%). Однак в підгрупі ІА, що отримувала стандартну підготовку до протоколу ДРТ вагітність після 3 спроб настала лише у 15 з 18 пацієнток (83,3%), в підгрупі ІВ – у всіх 18 (100%). Крім того, 66,7% пацієнток підгрупи ІВ ультразвукову візуалізацію плодового яйця після першої спроби ДРТ, в підгрупі ІА – лише 44,4%.

Таблиця 5.14

Частота вдалої імплантації у пацієнток з безпліддям та ПТСР

Підгрупа	Вдала імплантація		
	I спроба	II спроба	III спроба
Підгрупа ІА(n=18)	8 (44,4%) ^β	2 (11,1%) ^β	3 (16,7%) ^β
Підгрупа ІВ(n=18)	12 (66,7%) ^β	5 (27,8%) ^β	1 (5,5%) ^β
Підгрупа ІІА (n=15)	7 (46,7%) ^β	2 (13,3%) ^β	1 (6,7%)
Підгрупа ІІВ (n=16)	10 (62,5%) ^β	5 (31,3%) ^β	1 (6,3%)
ГП (n=45)	30 (66,7%)	10 (22,2%) ^β	5 (11,1%)

Примітка ^β відмінність між підгрупами в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

В групі II із 31 пацієнтки вагітність за допомогою ДРТ було отримано у 26 (83,9%), однак в підгрупі стандартної підготовки ця частота склала 66,7%, в підгрупі, де додатково проводили КПТОТ – 100%. Відмінність присутня і в частоті настання вагітності з першої спроби імплантації 62,5% в підгрупі КПТОТ та 46,7% в підгрупі традиційної підготовки. Такі відмінності можна пояснити сприятливими змінами локального цервікального імунітету та нормалізацією секреції гормонів стресу.

При проведенні ДРТ у пацієнток з безпліддям без ПТСР, частота настання вагітності також сягнула 100%, 66,7% з них настали з першої спроби імплантації.

Численні зміни в імунній, ендокринній та інших системах регуляції гомеостазу, що особливо є вираженими на тлі ПТСР, призводять до того, що кожна десята вагітність в світі переривається до терміну 12 тижнів. Враховуючи численні розлади імунної та гормональної регуляції у пацієнток, а також для клінічної оцінки ефективності включення до лікування КПТОТ, проаналізовано частоту втрати вагітності до 12 тижнів, а не лише її настання (таблиця 5.15).

В усіх підгрупах частота втрат вагітності була невисокою, але чітко окреслено відмінність між підгрупами А та В. Так, серед жінок, що мали безпліддя до ПТСР, 4 вагітності перервалися шляхом мимовільного викидня, 3 – шляхом аборт, що не відбувся. Але в підгрупі ІА це 23,1% та 15,4% відповідно, в підгрупі ІВ – лише по 5,5%.

Таблиця 5.15

Частота втрат вагітності у жінок з безпліддям та ПТСР

Підгрупа	Втрата вагітності	
	Мимовільний викидень	Аборт, що не відбувся
Підгрупа ІА(n=13)	3 (23,1%) ^{βΣ}	2(15,4%) ^{βΣ}
Підгрупа ІВ(n=18)	1 (5,5%) ^β	1 (5,5%) ^β
Підгрупа ІІА (n=10)	2 (20,0%) ^{βΣ}	2 (20,0%) ^{βΣ}
Підгрупа ІІВ (n=16)	1 (6,2%) ^β	1 (6,2%) ^β
ГП (n=45)	2 (4,4%)	3 (6,7%)

Примітка β відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

Σ – відмінність з ГП є вірогідною, $p \leq 0,05$

У жінок, що констатували безпліддя вже на тлі ПТСР – по 3 вагітності перервалися за описаними механізмами, втім в підгрупі ІІА- по 20%, ІІВ – по 6,2%.

Таблиця 5.16 містить дані про частоту ускладнень першого триместру вагітності у жінок з безпліддям на тлі ПТСР. Жінки з ПТСР мали більшу частоту кровотеч в першому триместрі вагітності. Так, в підгрупі ІА 46,2% жінок мали скарги на геморагічні виділення до 6 тижнів, та 23,1%- на геморагічні виділення після 6 тижнів, в підгрупі ІІА – 50,0% та 30,0% випадків. В групі жінок, що отримували лікування з приводу безпліддя без ПСТР, лише 17,8% жінок мали кровотечу до 6 тижнів та 13,3% - після 6 тижнів.

Застосування КПТОТ в рамках підготовки до вагітності дозволило знизити частоту вагінальної кровотечі до 6 тижнів до 16,7% в підгрупі ІВ та 25,0% в підгрупі ІІВ, після 6 тижнів – до 5,6% та 6,2% відповідно.

Таблиця 5.16

**Частота ускладнень першого триместру вагітності у жінок з безпліддям
та ПТСР**

Підгрупа	Ускладнення	
	Геморагічні виділення до 6 тижнів	Геморагічні виділення після 6 тижнів
Підгрупа ІА(n=13)	6 (46,2%) ^β	3 (23,1%) ^β
Підгрупа ІВ(n=18)	3 (16,7%) ^β	1 (5,6%) ^β
Підгрупа ІІА (n=10)	5 (50,0%) ^β	3 (30,0%) ^β
Підгрупа ІІВ (n=16)	4 (25,0%) ^β	1 (6,2%)
ГП (n=45)	8 (17,8%)	6 (13,3%)

Примітка: β відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

Таким чином, ПТСР зменшує ефективність ДРТ (83,3% в підгрупі ІА та 66,7% в підгрупі ІІА), а також збільшує ризик втрати вагітності до 12 тижнів (23,1% мимовільного викидня та 15,4% аборт, що не відбувся, в підгрупі ІА та по 20,0% відповідно в підгрупі ІІА). У жінок з ПТСР на тлі застосування ДРТ виявлено підвищену частоту вагінальних кровотеч до 6 тижнів – 46,2% в підгрупі ІА та 50,0%

в підгрупі ПА та після 6 тижнів - 23,1% та 30,0%, в групі порівняння – 17,8% та 13,3% відповідно.

Застосування КПТОТ дозволяє підвищити ефективність ДРТ до 100%, знизити частоту репродуктивних втрат від 38,5% до 11,1% в групі І та від 40,0% до 12,4% в групі ІІ, геморагічних виділень до 6 тижнів до 16,7% в групі І та 25,0% в групі ІІ, геморагічних виділень - до 5,6% та 6,2% відповідно.

Результати цього розділу оприлюднено в публікації:

Карлова ОО, Блалі ФЕ. (2024). Цервікальні імунні зміни у жінок з непліддям та синдромом посттравматичного розладу в динаміці лікування. Український журнал здоров'я жінки. 5(174): 4-9. doi: 10.15574/HW.2024.5(174).49

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Події в Україні початку XXI сторіччя безповоротно змінили хід світової історії. Втрата рідних, руйнування житла та інфраструктури, страх за майбутнє країни та родини спричиняють високу частоту синдрому посттравматичного стресового розладу, вплив якого на соматичне та репродуктивне здоров'я є і значним і малодослідженим водночас.

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР)- психіатричний розлад, що розвивається у осіб після перенесеної фізичної або фізичної травми та полягає у низці психічних та емоційних реакцій через 6 місяців та більше після події [21]. Явище є відомим вже понад 100 років, його описували під назвами синдрому «напруженої оболонки», «втоми від битви», та «серця солдата». 1980 року на підставі вивчення військових, що брали участь у війні у В'єтнамі, розлад було визначено таким, що має психіатричну природу та сформульовано його назву [33]. На початку вивчення синдрому його визначали як явище, властиве лише учасникам бойових дій, зараз його розглядають як можливе ускладнення переживання будь-якої травми. ПТСР розглядають як тріаду нав'язливих (переживання події, що персистує), уникаючих (спроби уникнути всього, що нагадує про подію) та гіпретривожних проявів. Цю тріаду було сформульовано Асоціацією психіатрів Америки ще в 80-их роках минулого сторіччя [5], деталі критеріїв синдрому зазнали наразі вже п'ятого перегляду, втім поєднання трьох груп симптомів лишилось сталим. 2013 року було оприлюднено п'ятий перегляд критеріїв, 2022 року його було додатково оновлено, але лише в частині, що стосується діагностики його у дітей [3]. Відрізнити синдром від нормальної реакції на стрес, як на чинник надзвичайної сили, дозволяють саме тривалість існування симптомів – більше 1 місяця від дії чинника, а також їх вплив на здатність особи функціонувати соціально та фахово [151].

ПТСР не лише порушує якість життя, але чинить обтяжливий вплив на розвиток, прогресування та перебіг соматичних захворювань. Так, Kratzer L. et al. (2022), вивчаючи соматичну патологію у осіб, що зазнали насильства в дитинстві та мали ПТСР наслідком цієї події, виявили, що найбільш частими проявами були біль в суглобах та головний біль [68]. Cooper S. et al. (2017) запропонували поняття «симптоми, що не мають медичного пояснення», в яке вони вклали скарги на головний біль, біль в грудях, спині та животі тощо. Такі симптоми є причинами звертання за медичною допомогою, проте при ретельному обстеження патофізіологічних зрушень не виявляють. Частка таких звернень до лікарів загальної практики та вузьких фахівців може сягати 20%, а серед повторних звернень – і 30% [23]. Соматичні прояви у таких пацієнтів пояснюють ураженням вегетативної нервової системи, дисбалансом ендокринної та імунної системи [125]. Аналогічне пояснення має і вплив ПСТР на репродуктивну функцію.

За даними Wamser-Nanney R.(2019) [150] до 16,7% жінок, що зазнали дії травмуючого чинника, при плануванні в подальшому вагітності констатують невдачу, але найбільший вплив на фертильність має не характер та тяжкість травми, а саме розвиток ПТСР. Водночас, сам факт нереалізованої репродуктивної функції, і в якості власної фізичної неспроможності, так і в визнанні неможливості мати нащадків, є доволі потужним стресовим чинником, що може спричинити розвиток ПТСР [60]. Тоді вадне коло вегетативних, гормональних та імунних розладів замикається, і його обов'язково слід враховувати обираючи формуючи комплексний план обстеження та лікування пацієнток з безпліддям.

ПТСР характеризується явищами уникнення та негативними змінами в когнітивних здібностях і настрої, а також змінами в збудженні та реактивності, які викликають постійний стрес у постраждалих осіб [9]. Дослідження біологічних систем, які беруть участь у патогенезі та збереженні цих симптомів, може допомогти дослідникам і клініцистам отримати більш повне розуміння розладу [38]. Зміни обміну кортизолу свідчать про пов'язані з посттравматичним стресовим розладом зміни в активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі, що реагує на стрес. Зокрема, докази вказують на більш високу чутливість глюкокортикоїдних

рецепторів при ПТСР [30], що призводить до посилення чутливості негативного зворотного зв'язку, зрештою, до зниження базального рівня кортизолу. Враховуючи роль кортизолу в процесах пам'яті, вважається, що нижчі базальні концентрації кортизолу перешкоджають пригніченню пам'яті про страх, що призводить до характерних симптомів ПТСР, таких як повторне переживання травматичної події (наприклад, спогади, нав'язливі думки) [100].

Результати мета-аналізів показали, що гіпокортизолемічний патерн виявляється лише в певних підгрупах або не виявляється, що дає підстави для пошуку інших патогенетичних чинників [128]. Одним із таких чинників може бути час, що минув після травматичної події. У своїй моделі Steudte-Schmiedgen S. et al. (2016) припустив, що початкове посилення базальної секреції кортизолу у осіб, які зазнали травми, може перетворитися на дозозалежне зниження, що призведе до зниження рівня циркулюючого базального кортизолу [130]. Крім того, ця гіпокортизолемічна картина була запропонована як фактор ризику розвитку ПТСР, що полягає в вищому базальному або реактивному рівнях кортизолу. Отже, залежно від часу вимірювання, аномальні рівні кортизолу також можуть бути поширеними у здорових людей, які зазнали травми [96].

Хронічна гіперактивність вегетативної нервової системи, особливо її симпатичної гілки, вважається ключовим патологічним механізмом ПТСР. Знижена варіабельність серцевого ритму і підвищені концентрації норадреналіну були визначені як кореляти ПТСР [7].

У дослідженні альфа-амілази слини, сурогатного маркера активності вегетативної нервової системи, Thoma M. et al. (2012) спостерігали змінений циркадний паттерн секреції у пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом порівняно з особами, які не зазнали травми, що підтверджує гіпотезу про порушення регуляції норадренергічної системи при посттравматичному стресовому розладі. У той же час, вплив травми також, здається, пов'язаний зі змінами в симпатичній активності, з різними результатами для різних периферичних маркерів: в осіб, які зазнали травми, може бути вищий пульс, але не вищий артеріальний тиск [136]. Крім того, Rombold-Bruehl F. et al. (2019) виявили,

що нижча варіабельність серцевого ритму також виявилася предиктором кількості вторгнень у аналоговому дослідженні травми, підкреслюючи її потенціал як фактора біологічної вразливості для наступних симптомів посттравматичного ПТСР [107].

Декілька досліджень на сьогоднішній день досліджували обидві системи стресу паралельно, використовуючи одиничні показники активності вегетативної нервової системи в крові або сумарний показник, отриманий із сечі, відібраної протягом 12 годин або 24 години. Крім того, вони можуть свідчити про те, що вони пов'язані з ПТСР. За даними Swift A. et al. (2021), що аналізували вплив асоційованого з непліддям стресу на рівень кортизолу у волоссі, показали, що між цим показником та рівнем стресу, виміряного шкалою Копенгаген є міцний негативний зв'язок. Натомість між цим показником та коефіцієнтом якості життя було виявлено значний позитивний зв'язок [133].

Неплідність є чинником, що, не маючи безпосереднього впливу на соматичну захворюваність, досить сильно погіршує якість життя. Водночас, на порушення фертильності впливають численні захворювання ендокринної, серцево-судинної, нервової системи та імунної регуляції.

Питання взаємного впливу безпліддя та психічних розладів, за висловлюванням Roomer K. (2022), тягнеться корінням до Біблії [123]. Ще 1993 року Volgsten K. et al. зазначили, що тяжкість психологічних розладів при безплідді можна порівняти лише з онкологічними захворюваннями. За даними DeBerardis D. (2014), від 25 до 60% всіх пацієнток з безпліддям мають психіатричні розлади від тривожності та депресії до більш тяжких [9]. З огляду на це легко пояснити, що розподіл первинного та вторинного безпліддя в групі І значно відрізнявся від ГП. В цілому в світі співвідношення первинного та вторинного безпліддя складає 3:1 [116]. Саме таке співвідношення виявлено в ГП. Втім в І групі частка первинного безпліддя була ще більшою – 80,5%. Тобто абсолютна більшість жінок з непліддям, потрапивши в травматичну ситуацію, що в подальшому спричинила ПТСР, до цього не мали вагітностей. Можна припустити, що неблагополучний психологічний стан, спричинений у них порушенням фертильності, сприяв

розвитку цього важкого ускладнення. На користь такого висновку свідчить і розподіл пацієнток за тривалістю проблеми безпліддя. В ГП 66,7% жінок свідчили, що мали невдачі з настанням вагітності протягом від 1 до 3 років. В І групі майже половина пацієнток мала тривалість ненастання вагітності більше 5 років, що також сприяло розладам психічного здоров'я.

Натомість пацієнтки ІІ групи мали протилежний розподіл. Більше 70% цих пацієнток мали вагітності в минулому, їх безпліддя було вторинним. Ці пацієнтки, попри ПТСР, швидше звертались за медичною допомогою, період ненастання вагітності у 65% не тривав більше 3 років.

Становлення менструальної функції є предиктором ендокринного благополуччя в репродуктивному періоді. Пізнє менархе можна розглядати як ознаку схильності до порушеної овуляції, його частота в групах безпліддя та ГП (22,2%) є статистично вищою, ніж в групі здорових жінок. Пояснення цьому лежить в ендокринній причині безпліддя, синдромі полікістозних яєчників зокрема, частка якого в структурі причин репродуктивних розладів сягає 46,5% [69]. Аналогічну закономірність виявлено для ювенільних маткових кровотеч – частота таких розладів пубертату в групах І та ГП – більше третини, в групі ІІ та ГК – не більше 10%. Дещо менш поширеною ознакою є аномальні маткові кровотечі в репродуктивному періоді – 27,8% в групі І та 31,1 в групі порівняння. Такі рясні маткові кровотечі однією з своїх причин, особливо в молодому віці, ановуляторну дисфункцію, тобто є асоційованими з безпліддям [27]. Розлади овуляції, що є провідним механізмом безпліддя, були діагностованими у кожній третій жінки з ненастанням вагітності, за виключенням жінок, що виявили порушення репродукції після впливу травмуючого фактору, який спричинив ПТСР.

Переважає більшість пацієнток І групи мала первинну неплідність, всього 5,5% жінок цієї групи мали 1 пологи в минулому. Подібний розподіл виявлено в групі порівняння – 17,7% мали пологи, решта вагітностей завершилися без пологів. Тобто серед жінок, що мали порушення репродуктивної функції до дії травматичного чинника, домінували не лише жінки без вагітностей, але і без пологів в минулому. Така ситуація є самотійним психогенним чинником, що

спричинює тривожність та депресію. Патогенез розвитку ПТСР остаточно не є вивченим, ще 2000 року Brewin C. et al. окреслили чинники ризику його розвитку. До них належать жіноча стать, низький соціально-демографічний статус та передування травмі ментальних розладів, на кшталт депресії та тривожності, так само як і наявність їх в сімейному анамнезі [137]. Тобто безпліддя є фактором ризику розвитку ПСТР після фізичної або психологічної травми.

З таких позицій варто відзначити, що з 2 жінок І групи, які мали пологи, одна при розпитуванні вказала на наявність депресивного стану в післяпологовому періоді, що вимагала психотерапії та медикаментозного лікування. В контрольній групі одна пацієнтка також вказала на післяпологову депресію в минулому, в решті груп такої особливості в анамнезі не було.

Частота тубектомії була незначною в усіх групах, з тенденцією до підвищення в групі порівняння, лише в І групі таких випадків не було. Ендоскопічні втручання в порожнину матки протягом останніх років набувають все більшої поширеності, як з метою діагностики хронічного ендометриту, так і для резекції поліпу або консервативної міомектомії. Серед обстежених пацієнток найбільшою частота ендоскопічних втручань в порожнину матки була в групі порівняння (26,6%), що можна пояснити найбільшою тривалістю безпліддя у них – 82,3% жінок в цій групі мали проблему протягом 3 років та більше [156]. Не виявлено вагомих відмінностей між групами за частотою оперативних втручань на яєчниках, за виключенням тенденції до зростання в групі порівняння, що може мати аналогічне пояснення.

Налагодження цервікального скринінгу призвело до зростання виявлення патології епітелію шийки матки, все більшої популярності набувають деструктивні операції з цього приводу. Їх частота в усіх групах була однаковою, коливалась навколо 30%.

І група та група порівняння означилась більшою частотою аномальних маткових кровотеч, відтак в них частіше, ніж в інших групах, присутня вказівка на вишкрібання стінок порожнини матки.

Групи пацієнток були неоднорідними за частотою різних видів ендокринної патології. В І групі було зазначено 33,3% пацієнток з порушенням вуглеводного обміну та 38,9% -з ожиріння, в групі порівняння – 37,8% та 40% відповідно. У жінок з ожирінням порушується секреція гонадотропних гормонів, тобто відсутнє повноцінне дозрівання фолікулу та овуляція, за рахунок посиленої периферійної ароматизації андрогенів в естрогени [11]. Інсулінорезистентність, в свою чергу, призводить до гіперандрогенемії [32]. В групі контролю лише кожна 5 учасниця мала такі ендокринні розлади. Але варто звернути увагу на ІІ групу обстежених, де частота ожиріння була нижчою, ніж в інших групах з безпліддям (29%), а порушень вуглеводного обміну – лише 16,2%.

Особливу увагу слід приділити явищу гіперпролактинемії. Пролактин є гормоном, секреція його значно активується на тлі стресу. Водночас, високий вміст гормону є фактором пригнічення овуляції, тобто етіологічним чинником безпліддя [12]. В групі порівняння лише 15,6% пацієнток мали вказівку на підвищений рівень пролактину. В І групі 38,9% пацієнток мали підвищений рівень пролактину, в ІІ групі – 32,3%, тобто психологічні порушення, що лежать в основі ПТСР, мають вплив на репродуктивну функцію, в тому числі, і через підвищений вміст цього фактору.

У жінок з безпліддям з вторинним розвитком ПТСР середня концентрація пролактину є вищою, ніж у жінок контрольної групи (36,9 нг/мл проти 13,5 нг/мл), так само як і у жінок з порушенням фертильності без виявлених критеріїв ПСТР (34,8 нг\мл).

У жінок з непліддям, що розвинулось після впливу травматичного чинника, вміст пролактину значно вище, ніж у інших групах порушеної фертильності – 59,5 нг\мл.

Пролактин – один з провідних регуляторів репродуктивної функції. Прийнято вважати, що гіперпролактинемія порушує фертильність шляхом викиду допаміну з гіпоталамусу з пригніченням утворення гонадотропного релізінг – гормону [12]. Пролактину є властивою здатність пригнічувати активність реакції вісі гіпоталамус-гіпофіз- наднирники на стрес, що доведено в експериментах на

тваринах шляхом внутрішньомозкового введення гормону [156]. У жінок з штучно створеним стресом (перегляд фільмів жаху) інтенсивність викиду пролактину спочатку посилюється, а потім реєструють поступове зниження його концентрації [159]. Порушення адаптації організму до стресу, що лежить в основі формування ПТСР, супроводжується підвищенням сироваткового вмісту пролактину. В цьому дослідженні показано, що жінки з непліддям на тлі ПТСР частіше мають підвищений вміст пролактину (80,6%), в інших групах жінок з непліддям - не більше 44,4% ($p \leq 0,05$), у здорових жінок – лише 20%.

Такі результати дозволяють припустити, що розлади фертильності на тлі ПТСР мають в основі підвищену секрецію пролактину, у жінок, що мали порушення репродуктивної функції до дії травматичного чинника цей механізм не є провідним.

За середньою концентрацією естрадіолу від всіх інших груп відрізнялась I, де вміст гормону хоч і перебував в межах референтних значень для фолікулярної фази циклу, але був значно меншим (23,4 пг/мл), ніж у жінок інших груп (від 87,6 пг/мл в III групі до 103,5 пг/мл в групі здорових жінок). В експерименті було показано, що естрогени мають здатність порушувати негативний зворотній зв'язок між кортизолом та адренкортикотропним гормоном. Цим пояснюють більшу схильність жінок до розвитку як ПТСР, так і окремих його складових – депресії та тривожності зокрема [137]. В I групі пацієнток спостерігаємо зниження середньої концентрації естрадіолу, тобто травматична подія у них мала місце вже на тлі оваріальної дисфункції, підвищений вміст естрогенів порушував адаптацію до стресу. Pineles S. et al. (2016) довели, що низький рівень естрогенів в лютеїнову фазу циклу, при порівнянні з ранньою фолікулярною, зменшує здатність до пригнічення страху на стирання неприємних спогадів про травматичну подію.

В дослідженні виявлено зниження рівня прогестерону у жінок з неплідністю та ПТСР, що має пояснення в розладах овуляції, як причини ненастання вагітності. Середня концентрація прогестерону в I (3,4 пг/мл) та II групі (4,1 пг/мл) перебувала в межах референтних значень, але була вірогідно меншою показника як здорових жінок (23,6 пг/мл) так і жінок з непліддям без ознак ПТСР (19,4 пг/мл). Водночас,

один з метаболітів прогестерону – аллопрегнанолаон- має позитивний вплив на процеси пригнічення страху та стирання лякливих спогадів. Тому знижена концентрація прогестерону, особливо на тлі зниженого вмісту естрадіола, тобто в другій половині менструального циклу, може відігравати патогенетичну роль в розвитку та прогресуванні ПТСР [32].

Тестостерон є важливим гормоном-учасником реалізації репродуктивної функції, зростання його концентрації є одним з патогенетичних механізмів розладів фертильності на всіх рівнях. Взаємний вплив ПТСР та синтезу тестостерону є дискутабельним – від даних про відсутність зв'язку між вмістом тестостерону та синдромом [151] до наявності такого зв'язку лише у чоловіків [34] та вагомого зростання вмісту андрогену на тлі травматичного розладу [40]. В даному дослідженні зростання рівня тестостерону за межі референтних значень виявлено лише у тих жінок, у яких порушення фертильності стало ускладненням перенесеного стресу ($3,3 \pm 1,9$ нмоль/л), що може мати самостійне патогенетичне значення. У решти жінок середній вміст тестостерону коливався від 1,3 нмоль/л у здорових жінок до 1,5 нмоль/л в I групі та 1,8 нмоль/л у жінок з непліддям без ознак ПТСР.

Гонадотропні гормони, що синтезуються в передній частці гіпофізу, на тлі хронічного впливу стресу зазнають впливу посиленого утворення адренокортикотропного гормону, що зменшує як фонову секрецію гормонів, так і пульсові коливання цієї секреції [37]. В даному дослідженні пацієнтки з безпліддям, що розвинулось на тлі ПТСР, мали значення ЛГ в межах референтних нормальних (2,0 ОД/л) але в кілька рази менше, ніж жінки з іншими механізмами непліддя (12,0 ОД/л у жінок з непліддям до розвитку ПТСР, 6,0 ОД/л у жінок з непліддям без критеріїв ПТСР) та здорові жінки (9,2 ОД/л). Порушення співвідношення ЛГ/ФСГ, а саме зростання його більше 3 належить до лабораторних критеріїв синдрому полікістозних яєчників, а отже можуть бути причиною непліддя, асоційованого з ановуляцією. Jacobs M. et al. (2015) аналізували репродуктивну функцію жінок, що в дитинстві зазнали дії травматичного фактору з формуванням ПТСР. Вони показали, що ці жінки частіше,

ніж однолітки мають проблеми з настанням вагітності, а також порушення менструального циклу незалежно від інших чинників, як то зайва вага тіла, тиреоїдна дисфункція, синдром полікістозних яєчників. Підвищена концентрація ЛГ, визначена в фолікулярну фазу циклу, була властивою лише I групі, де розлади фертильності передували дії травматичного фактору.

Пацієнткам з ПТСР властивий підвищений рівень кортизолу в слині, що свідчить про пролонговану реакцію організму на перенесену травму (8,8 нг/мл в I групі, 10,3 нг/мл в II групі), в групах ПТСР вміст цього гормону в слині був майже вдвічі меншим (5,4 нг/мл в III групі та 5,9 нг/мл у здорових жінок). Процес утворення кортизолу регулюється адено-кортикотропним гормоном гіпофізу, цей процес в нормі чітко контролюється негативним зворотнім зв'язком. Неадекватна стимуляція гіпофізу у разі пролонгованої стимуляції кортикотропним релізінг-гормоном проявляється різними нозологіями – від імунодефіциту та порушення пам'яті до ожиріння та серцево-судинних захворювань [16]. ПТСР супроводжується зростанням вмісту кортизолу у всіх середовищах. Таке зростання бачимо як в I, так і в II групах, але в групі непліддя, що настало після стресової події, вміст кортизолу є більшим, що може мати самостійне патогенетичне значення в механізмі порушення фертильності.

Одним з досліджень, якого зазнали всі включені до дослідження пацієнтки, було цитологічне вивчення цервікального епітелію. Епітелій шийки матки є особливою зоною, де формується лінія контакту багат шарового плоского та циліндричного епітелію, де є реалізується баланс гормональної регуляції та взаємодії запальних та протизапальних факторів. Цитологічне дослідження цервікального епітелію в першу чергу є чутливим скринінговим методом виявлення раку шийки матки, але водночас, його можна застосувати для оцінки координованості імунної та гормональної регуляції, що є важливим з огляду на вплив ПТСР на обидва напрямки.

Перш ніж аналізувати цей розподіл, слід врахувати віковий склад груп, адже більш старший вік є незалежним фактором ризику ранніх цервікальних уражень. Саме групі I була властивою більша частка жінок старше 35 років, тому

закономірною була більша частота виявлення ранніх цервікальних уражень - ASCUS в 27,8%, LSIL в 16,7%. Група II мала в своєму складі більше молодих жінок, тому і виявлення цитологічного дослідження ASCUS мало місце в 12,9%, а LSIL – в 9,7%, тобто вірогідно рідше, ніж в групі I. Обидві групи жінок з ПТСР за розподілом результатів цитологічного дослідження відрізнялись від ГК де ранні цервікальні ураження було виявлено лише в 3,3%. Група порівняння за розподілом цитологічного дослідження була наближеною до ГК – ASCUS було виявлено в 6,7%, LSIL – в 4,4%. В даному дослідженні не було виявлено випадків тяжкого інтраепітеліального ураження.

Пацієнтки з ПТСР частіше мали позитивний тест на ППСШ, у 27,8% учасниць групи I та 35,5% групи II виявлено ДНК *Chlamidia trach.*, (в ГК – 16,7%), 22,2% та 22,6% - ДНК *Trichomonas vaginalis* - у здорових жінок - лише 13,3%, 22,2% та 22,3% - ДНК *Mycoplasma genitalium*, у здорових жінок – лише 3,3%. Персистенція ДНК патогенних мікроорганізмів є одним з наслідків системної та локальної імуносупресії, яка супроводжує ПТСР. Водночас, персистенція ДНК збудників ППСШ відіграє роль і в порушенні реалізації репродуктивної функції.

Отримані дані свідчать про те, що імунні розлади, притаманні ПТСР, мають реалізацію і на регуляцію цервікального епітелію.

В групах з ПТСР частка жінок, у яких не було виявлено жодного збудника, в групі I склала 25,0% та в групі II 32,3%, тоді як в групі здорових жінок вона склала 66,7%, а у жінок з безпліддям без ПТСР – 77,8%. Крім того, у жінок з безпліддям, що існувало до ПТСР (група I), в 38,9% було виявлено ДНК двох та більше збудників, в групі здорових жінок, а також в групі порівняння - лише в 6,7%. Звертає на себе увагу, що в групі II домінували пацієнтки з виявленим ДНК одного збудника (45,2%), 2 та більше збудників мали лише 22,6% обстежених. Такий розподіл свідчить про більше глибоке ураження імунної системи у жінок групи I.

Переважає більшість жінок ГК (70%), як і групи порівняння (80%), мали нормальну кількість лейкоцитів в полі зору, що свідчило про відсутність запальної реакції. В групі I таку ознаку мали лише 25,0% жінок, в групі II – 32,2%. Натомість кількість лейкоцитів в полі зору від 10 до 50 мали 38,9% жінок групи I та 33,3% -

групи II (в ГП – 13,3% та в ГК – 23,3%). Ще більшою є відмінність між групами за часткою пацієнток з кількістю лейкоцитів більше 50 в полі зору – в групі I такий результат мікроскопії вагінальних виділень мали 30,6% жінок, в групі II – 22,6%, в той час як жінки ГП та ГК – лише в 6,7% випадків. Таким чином, жінкам з безпліддям та ПТСР властивий більш активний запальний процес в епітелії піхви.

Збільшення кількості злущених епітеліальних клітин також є ознакою активного запального процесу. Кількість злущеного епітелію було визначено як значну у 72,2% зразках виділень групи I та в 71,0% - групи II, в ГК – лише в 20,0%, в ГП – в 13,3%. Більш інтенсивний запальний процес супроводжується злущуванням більш глибоких шарів епітелію, що проявляється появою проміжних та парабазальних епітеліальних клітин. Таку ознаку виявлено в помірній кількості в 19,4% зразків групи I та в 25,8% зразків групи II, та лише 6,7% зразків ГП та ГК. В значній кількості проміжний епітелій виявлено в 13,9% зразків групи I та в 12,9% групи II, в ГК та ГП в поодиноких випадках.

Склад вагінальної мікрофлори є важливим критерієм оцінки нормальної регуляції репродуктивної системи, адже умовами для домінування та розмноження нормальних морфотипів лактобактерій є баланс локального імунного захисту та гормональної регуляції, що результує нормальним вмістом глікогену в поверхневих шарах епітелію.

Пацієнтки з ПТСР частіше, ніж жінки ГК, мали ступінь III вагінальних виділень, що відповідає бактеріальному вагінозу – 22,2% в I групі та 17,8% - в II. В групі жінок з безпліддям без ПТСР частота виявлення бактеріального вагінозу (13,3%) відповідала показнику ГК (10%). Висока поширеність явища вагінального дисбіозу серед пацієнток з ПТСР, з одного боку є наслідком порушеного гормонального балансу, з іншого – виступає в якості чинника, що підтримує локальний імунний дисбаланс.

Частота аеробного вагініту є значно більшою у пацієнток з безпліддям, як з проявами ПТСР, так і без них – 16,7% в групі I, 16,1% - в групі II та 15,6% - в ГП, серед здорових жінок ГК – лише 6,7%. Така висока поширеність цього ступеню вагінальних виділень у жінок з безпліддям корелює з високою частотою виявлення

ПСШ та інших ознак запального процесу піхви – значної кількості лейкоцитів та злущеного епітелію.

Пацієнткам з непліддям різного походження є властивим порушення імунного цервікального статусу [14]. Жінки всіх груп неплідності мали вміст ІЛ-8, що був вірогідно вищим показника контрольної групи. Підвищення вмісту цього цитокіну в рамках активації запальної реакції має наслідком клітинну проліферацію, міграцію, інвазію та ангиогенез [118].

Клітини цервікального епітелію в нормальних умовах продукують ІЛ-8, роль якого є незамінною в регуляції функції цервікального слизу. Jenabi M. et al. (2022) засвідчили, що збільшення цервікальної концентрації ІЛ -8 є асоційованим з більшою частотою невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій.

На відміну від ІЛ-8, ІЛ-6 переважно має системне походження, відтак значно потужніше впливає на регуляцію інших медіаторів запалення. Так, у пацієнток з непліддям показано прогностичне значення зростання його вмісту в фолікулярній рідині для неуспішності спроб лікування [2].

Секреція СІЛП активується в рамках запалення, особливо цей процес виражено на поверхнях слизових оболонок, у тому числі - цервікального каналу, він посилює антиспермальну реакцію. Madendag G. et al. (2020) показали зростання показника у жінок з непліддям при порівнянні зі здоровими жінками.

Лактоферин належить до маркерів запального процесу, попри його провідну роль в транспортуванні заліза. Показано зростання вмісту цього маркеру у жінок з непліддям невідомого походження [124]. У всіх пацієнток з непліддям в даному дослідженні було виявлено зростання вмісту лактоферину в 3-4 рази при порівнянні з групою контролю.

Таким чином, жінки з непліддям незалежно від його походження, є властивими зростання вмісту прозапальних чинників в цервікальному слизі. Лікування цих пацієнток проведено лікування виявленої причини неплідності - ерадикація збудників захворювань, що передаються статевим шляхом, корекцію гормональних розладів.

В першу чергу було оцінено динаміку гормональних зрушень. Так, чинником, що істотно відрізняв всіх пацієнток з безпліддям, була висока концентрація пролактину в крові, особливо висо±кі значення гормону було виявлено у пацієнток групи II. Всі пацієнтки з безпліддям в процесі лікування за виявлення підвищеного вмісту пролактину отримували препарати, призначені для його зниження (каберголін 0,25 мг один раз на тиждень протягом місяця).

Втім вже через 3 місяці спостереження між підгрупами спостерігаємо відмінності. Пацієнтки підгруп А, які отримували лише традиційне лікування ендокринних розладів, через 3 місяці демонструють підвищення рівня пролактину до 45,6 нг/мл в підгрупі ІА та 47,9 нг/мл в підгрупі ІА. Зміни, що лежать в основі ПТСР, сприяють підтримуванию високої секреції пролактину, що не сприяє реалізації репродуктивної функції

У пацієнток з безпліддям без однак ПТСР зниження вмісту пролактину є стійким – від 34,8 нг/мл до лікування до 19,6 нг/мл через 1 місяць та 19,1 нг/мл через 3 місяці, тобто традиційна терапія у них має високу ефективність.

Звертає на себе увагу динаміка вмісту пролактину у жінок з ПТСР, які додатково отримували сеанси ПОТ. На тлі стійкого зниження протягом першого місяця (від 35,9нг/мл до 16,9 нг/мл в підгрупі ІВ та від 58,8 нг/мл до 18,7 нг/мл в підгрупі ІВ) через 3 місяці середня концентрація показника лишається в межах норми (18,6нг/мл в підгрупі ІВ та 21,6нг/мл в підгрупі ІВ). Корекція постстресових розладів дозволяє ефективно утримувати пролактинемію, що має значення для прогнозу ДРТ.

До початку лікування пацієнтки з безпліддям, що передувало ПТСР, характеризувались вірогідно зниженим вмістом естрадіолу – до 25,8 пг/мл в підгрупі ІА та 23,8 пг/мл в підгрупі ІВ, що отримало пояснення в більш глибоких та тривалих гормональних розладах цієї категорії пацієнток. На тлі лікування вже протягом 1 місяця відмічено підвищення середньої концентрації гормону до 86,6 пг/мл в підгрупі ІА та 96,9 пг/мл в підгрупі ІВ. Втім через 3 місяці від початку лікування в підгрупі ІА знов зареєстровано стійке зниження естрадіолу до 55,6

пг\мл. Це узгоджується з динамікою концентрації пролактину – саме в цій підгрупі зафіксовано його зростання через 3 місяці спостереження.

Водночас ПОТ, яку проводили пацієнтками з безпліддям, що передувало ПТСР, дозволила зафіксувати концентрацію естрадіолу на значеннях, що не відрізняються від показника здорових жінок - 108,4пг\мл.

Пацієнтки з безпліддям, що розвинулось на тлі ПТСР, так само, як і пацієнтки з безпліддям без ПТСР, мали середню концентрацію естрадіолу в межах референтних значень, що не відрізняло їх від здорових жінок. Призначення пацієнткам підгрупи ІВ ПОТ не вплинуло на динаміку цього показника.

На початку дослідження було відмічено статистично вірогідне зменшення вмісту прогестерону у пацієнток з безпліддями та ПТСР (до 3,4 нг/мл в групі І та 4,1нг/мл в групі ІІ, проти 23,6 нг/мл в ГК). В рамках підготовки до процедури ДРТ всі жінки отримували препарат прогестерону з 16 по 26 день циклу в профілактичній дозі, що знайшло відображення в динаміці вмісту цього гормону в сироватці.

Призначення КПТОТ не впливало на динаміку прогестерону у жінок з безпліддям.

На початку дослідження було показано, що безпліддя, яке розвинулось на тлі ПСТР, супроводжувалось зростаннями середньої концентрації загального тестостерону до 3,3 нмоль\л проти 1,9 нмоль/ л у жінок групи І та 1,3 нмоль /д у здорових жінок, що отримало пояснення у вигляді припущення про прямий вплив стресу на синтез чоловічих статевих гормонів. Корекція ендокринних розладів в рамках підготовки до ДРТ не передбачала прямого впливу на секрецію тестостерону, тому динаміка концентрації цього гормону є наслідком комплексної терапії.

На тлі корекції ендокринних розладів, зниження рівня пролактину зокрема, протягом вже першого місяця лікування всі пацієнтки з безпліддям мають нормальну концентрацію загального тестостерону. Втім жінки групи ІІ, що до лікування мали високі концентрації тестостерону, вже за 3 місяці знов демонструють підвищення його вмісту – 1,7 нмоль/л через 1 місяць та 3,9нмоль/л

через 3 місяці. Тобто розлади, спричинені ПТСР мають глибокий вплив на гормональну регуляцію. Натомість пацієнтки підгрупи ІВ, що протягом 3 місяців отримували сеанси КПТОТ, зберігають концентрацію загального тестостерону на рівні показника здорових жінок – 1,8 нмоль/л.

Тісно пов'язаним з загальним тестостероном є показник концентрації ГСЗГ. Саме пацієнтки групи ІІ до початку лікування демонстрували стійке зниження цього показника. В динаміці лікування цей показник залишався зниженим у пацієнток підгрупи ІА.

Попри корекцію рівня пролактину та відновлення нормального вмісту тестостерону, вміст білка, що зв'язує статеві гормони як через 1, так і через 3 місяці від початку лікування залишається зниженим – 16,7 нмоль/л та 20,0 нмоль/л проти 46,7 нмоль/л в групі контролю. Це свідчить про підтримку гормональних розладів на тлі ПТСР, попри нормалізацію вмісту основних гормонів.

Втім підгрупа жінок, у яких безпліддя розвинулось внаслідок ПТСР, та які отримували КПТОТ, вже через один місяць від початку лікування мають нормальні значення ГСЗГ (41,8 нмоль/л), закономірність зберігається і через 3 місяці (45,8 нмоль/л). Таким чином, терапія, спрямована на корекцію ПТСР, сприяє більш глибокій корекції гормональних розладів. На користь цього свідчить і динаміка ІВТ.

Пацієнтки підгрупи ІА через 1 місяць лікування мають середнє значення ІВТ на межі 14,2%, через 3 місяці – 17,6, тобто проведена корекція не впливає на цей показник.

Натомість призначення КПТОТ дозволило нормалізувати цей інтегральний показник в підгрупі ІВ – від 17,5 на початку лікування до 8,7 через 1 місяць та 6,4 через 3 місяці.

ФСГ є одним із гонадотропних гормонів, зміни секреції його виявлено у пацієнток з ПТСР. Так у пацієнток групи ІІ його значення було найменшим, хоч і перебувало в межах референтних значень. В процесі лікування на тлі корекції ендокринних розладів зафіксовано наближення концентрації гормону до показника ГК – 8,9 ОД/л протягом першого місяця у всіх пацієнток з безпліддям – 6,3 ОД/л в підгрупі ІА, 6,9 ОД/л – в підгрупі ІВ, 6,7 ОД/л – ІА та 7,8 ОД/л – ІВ.

Проте вже через 3 місяці від початку лікування в підгрупах А відмічено тенденцію до зниження показника – до 4,6 ОД/л в підгрупі ІА та 4,0 ОД /л – в підгрупі ІА. Така динаміка заслуговує на увагу, адже для успішної реалізації репродуктивної функції більш важливим є співвідношення секреції гонадотропних гормонів, а не їх абсолютна концентрація.

У пацієнток з безпліддям на тлі ПТСР, які додатково отримували КПТОТ, тенденція є протилежною – через 3 місяці від початку лікування вони мають 7,3 ОД/л ФСГ в підгрупі ІВ та 8,8 ОД /л – в підгрупі ІВ. Тут слід також відзначити, що знижена концентрація ФСГ до початку лікування була властивою і групі пацієнток з безпліддям без ознак ПТСР, в динаміці корекції ендокринних розладів вона також нормалізувалась.

Аналогічну закономірність визначено і для ЛГ. Якщо до початку лікування група ІІ характеризувалась найменшим значенням цього гонадотропного гормону, то вже через місяць показники в ній наблизились до значень контрольної групи – 9,7 ОД/л в підгрупі ІІА та 10,8 ОД/л в підгрупі ІІВ. Проте через 3 місяці лікування виявлено тенденцію до зниження вмісту ЛГ в підгрупі ІІА до 5,4 ОД/л, в підгрупі, що додатково отримувала КПТОТ, вона залишилась на стійкому рівні – 10,9 ОД/л.

В результаті проведеного курсу лікування причини непліддя вже через 1 місяць після завершення лікування було виявлено тенденцію до зниження концентрації прозапального ІЛ-8 в цервікальному слизі в усіх групах непліддя незалежно від схеми лікування. Втім через 3 місяці відмічено значно істотніше зниження вмісту прозапального ІЛ-8 у пацієнток з непліддям, що не мали ПТСР. Одночасно в підгрупах, що додатково отримували КПТОТ, продемонстровано статистично значиму динаміку зниження цервікальної концентрації ІЛ-8 протягом 3 місяців істотне зниження концентрації фактора, в підгрупах традиційного лікування спостерігали лише тенденцію до зниження. 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 цитокіном системного походження. Усунення гормональних розладів, лікування генітальних інфекцій у пацієнток ІІІ групи, тобто у жінок з непліддям без супутнього ПТСР, призводить до зниження вмісту ІЛ-6 в цервікальному слизі до показника контрольної групи. В групі І, до якої входили пацієнтки ПТСР, що розвинувся на тлі проблеми ненастання вагітності, на тлі лікування досягнуто зниження вмісту цитокіну в цервікальному слизі, але він все одно перевищував показник здорових жінок, незалежно від застосованого лікувального алгоритму. Натомість у жінок, у яких непліддя було вторинним стосовно діє травматичного чинника, що спричинив ПТСР, 3 місячний курс КПТОТ дозволив знизити вміст цервікального ІЛ-6, що також має прямий вплив на реалізацію репродуктивної функції.

Через 1 місяць після завершення лікування у всіх пацієнток спостерігали зниження цервікальної концентрації СІЛП, що є результатом проведеного протизапального лікування та корекції ендокринних розладів. У жінок з непліддям без ПТСР через 3 місяці показник сягає значення групи здорових жінок. Втім в групі жінок, де безпліддя супроводжується синдромом ПТСР, зміни імунної системи є більш глибокими, тому через 3 місяці після завершення лікування вміст СІЛП в цервікальному слизі залишався підвищеним, що може бути перешкодою як до настання, так і для виношування вагітності. Однак в підгрупі ІІ В, куди увійшли пацієнтки з ПТСР, де первинною була травма, включення лікування КПТОТ призводило не лише до статистично значимого зниження вмісту СІЛП, але і до досягнення ним значень здорових жінок контрольної групи.

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

На тлі проведеного традиційного патогенетичного лікування в групі пацієнток з непліддям без ПСТР відмічено істотне зниження цервікального вмісту лактоферину, вміст якого до початку лікування було значно підвищено. У жінок, у яких непліддя було асоційованим з ПТСР, через 3 місяці від завершення лікування, відмічено зниження вмісту лактоферину в цервікальному слизі, яке, однак, не мало

статистичної значимості. Виключення складали пацієнтки підгруп В, які додатково до патогенетичного лікування неплідності отримували психотерапію ПТСР, через 3 місяці за цим параметром досягнули значення показників контрольної групи.

КПТОТ - 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 та поведінковими реакціями людини. Мета КПТОТ полягає в тому, щоб запропонувати навички та стратегії, щоб допомогти розуміти, переробляти емоції та спогади, пов'язані з травматичним досвідом.

У всіх пацеїнток, включених до дослідження, після проведеного курсу лікування ІПСШ, неспецифічних запальних захворювань статевих органів, корекції обмінних та гормональних розладів було застосовано методику ДРТ. Вибір методу визначався станом фертильної функції чоловіка, попередньо було проведено процедуру стимуляції овуляції з отриманням яйцеклітин.

У жінок, що мали безпліддя до ПТСР частота вдалих спроб імплантації склала 31 з 36 учасниць дослідження (86,1%). Однак в підгрупі ІА, що отримувала стандартну підготовку до протоколу ДРТ вагітність після 3 спроб настала лише у 15 з 18 пацеїнток (83,3%), в підгрупі ІВ – у всіх 18 (100%). Крім того, 66,7% пацеїнток підгрупи ІВ ультразвукову візуалізацію плодового яйця після першої спроби ДРТ, в підгрупі ІА – лише 44,4%.

В групі ІІ із 31 пацеїнтки вагітність за допомогою ДРТ було отримано у 26 (83,9%), однак в підгрупі стандартної підготовки ця частота склала 66,7%, в підгрупі, де додатково проводили КПТОТ – 100%. Відмінність присутня і в частоті настання вагітності з першої спроби імплантації 62,5% в підгрупі КПТОТ та 46,7% в підгрупі традиційної підготовки. Такі відмінності можна пояснити сприятливими змінами локального цервікального імунітету та нормалізацією секреції гормонів стресу.

При проведенні ДРТ у пацеїнток з безпліддям без ПТСР, частота настання вагітності також сягнула 100%, 66,7% з них настали з першої спроби імплантації.

Численні зміни в імунній, ендокринній та інших системах регуляції гомеостазу, що особливо є вираженими на тлі ПТСР, призводять до того, що кожна десята вагітність в світі переривається до терміну 12 тижнів. Враховуючи численні розлади імунної та гормональної регуляції у пацієнток, а також для клінічної оцінки ефективності включення до лікування КПТОТ, проаналізовано частоту втрати вагітності до 12 тижнів, а не лише її настання.

В усіх підгрупах частота втрат вагітності була невисокою, але чітко окреслено відмінність між підгрупами А та В. Так, серед жінок, що мали безпліддя до ПТСР, 4 вагітності перервалися шляхом мимовільного викидня, 3 – шляхом аборту, що не відбувся. Але в підгрупі ІА це 23,1% та 15,4% відповідно, в підгрупі ІВ – лише по 5,5%.

У жінок, що констатували безпліддя вже на тлі ПТСР – по 3 вагітності перервалися за описаними механізмами, втім в підгрупі ІІА- по 20%, ІІВ – по 6,2%.

Таким чином, результати дослідження розкривають нові дані щодо патогенезу імунних та гормональних розладів на тлі ПТСР та безпліддя, а також потенційний сприятливий вплив КПТОТ та них.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове рішення актуальної проблеми сучасної гінекології – удосконалення лікування безпліддя у пацієнток з посттравматичним стресовим розладом шляхом вивчення їх гормонального та локального імунного статусу та розробки алгоритму корекції.

1. Пацієнтки з безпліддям, що передувало ПТСР, частіше, ніж жінки з порушенням фертильності на тлі ПТСР, мають вік старше 45 років (33,3% та 19,4% відповідно), рідше - вік від 25 до 34 років (13,9% та 32,3%). Вони також частіше мають цукровий діабет (33,3% проти 16,2%), ожиріння (38,9% проти 29,0%) та гіперандрогенію (27,8% проти 16,2%). Пацієнткам з безпліддям та ПТСР є більш притаманними гіпертонічна хвороба (19,4% в групі I та II проти 6,7% в групі здорових жінок), порушення серцевого ритму (33,4% в групі I, 35,7% в групі II проти 10,0%), хронічний бронхіт (19,7%, 25,8% та 6,7% відповідно), бронхіальна астма (16,7%, 16,1% та 6,7% відповідно), хронічні обструктивні захворювання легень (13,9%, 12,9% та 3,3% відповідно), хронічний пієлонефрит (27,9%, 19,4% та 6,7% відповідно), повторні епізоди гострого пієлонефриту (16,7%, 25,8% та 6,7% відповідно). 3-поміж ендокринних нозологій у жінок з ПТСР поширеною є гіперпролактинемія (38,9% в групі I, 32,3% в групі II та 6,6% в групі контролю).

2. Пацієнтки з ПТСР, що мали неплідність до дії травматичного фактору, переважно мали первинну форму порушення фертильності (80,5%, пацієнтки групи II – в 19,4%), з'ясовану ендокринну чи трубну етіологію безпліддя (38,9% та 33,3%, в групі II – 32,3% та 12,9%), частіше мали невдалі спроби ДРТ в минулому (33,3% проти 3,2%). Жінки I групи частіше, ніж пацієнтки групи II та здорові жінки мали пізнє менархе (22,2% проти 6,5% та 6,6% відповідно), маткові кровотечі підліткового (33,3% проти 9,7% та 6,6%) та репродуктивного періоду (27,8% проти 12,0% та 10,0%) та розлади овуляції (36,1% проти 9,7% та 6,6%).

3. У пацієнток з розвитком безпліддя після травматичної події виявлено більший, ніж у інших жінок з порушеною репродуктивною функцією, вміст пролактину ($59,9 \pm 18,9$ нг/мл проти $13,56 \pm 5,6$ нг/мл в ГК та $36,9 \pm 12,3$ нг/мл в групі

безпліддя, що передувало ПТСР) та тестостерону ($3,3 \pm 1,9$ нмоль/л проти $1,3 \pm 0,6$ нмоль/л та $1,9 \pm 0,9$ нмоль/л). Всім пацієнткам з безпліддям та ПТСР властивою є висока концентрація кортизолу в слині ($8,8 \pm 0,3$ нг/мл в групі I, $10,3 \pm 0,4$ нг/мл в групі II, в групі контролю – $5,9 \pm 0,03$ нг/мл) та середньодобова концентрація α -амілази ($97,8 \pm 21,5$ ОД/л в групі I, $98,0 \pm 16,7$ ОД/л в групі II проти $43,8 \pm 3,1$ ОД/л). Пацієнтки з безпліддям, що було констатовано до ПТСР, мали підвищений вміст α -амілази в ранковій порції слюни ($138,7 \pm 25,9$ ОД/л проти $68,7 \pm 14,8$ ОД/л в групі II та $28,9 \pm 8,6$ ОД/л в групі контролю).

4. Пацієнтки з безпліддям, яке існувало до констатації ПТСР, частіше мали ранні цервікальні ураження – в 27,8% ASC-US та в 16,7% - LSIL. У жінок з безпліддям, що виникло на тлі ПТСР, ранні цервікальні ураження виявлено дещо рідше (в 12,9% та в 9,7% відповідно), але частіше, ніж в ГК, де аномальний результат цитології виявлено у 6,6% обстежених. Пацієнтки з ПТСР частіше мали позитивний тест на ІПСШ, у 27,8% учасниць групи I та 35,5% групи II виявлено ДНК *Chlamidia trach.*, (в ГК – 16,7%), 22,2% та 22,6% - ДНК *Trichomonas vaginalis* - у здорових жінок - лише 13,3%, 22,2% та 22,3% - ДНК *Mycoplasma genitalium*, у здорових жінок – лише 3,3%. В вагінальних виділеннях пацієнток з ПТСР при мікроскопії частіше виявлено значну кількість лейкоцитів (в 30,6% випадках в групі I та в 22,6% - в групі II, в ГК – 6,7%), злущеного епітелію (72,2%, 71,0% та 13,3% відповідно). Жінки з ПТСР та безпліддям частіше, ніж здорові жінки, мають ступінь виділень за Хей-Айсон, що відповідає бактеріальному вагінозу (22,2% в групі I та 17,8% в групі II, в ГК - 10,0%), та аеробному вагініту (16,7%, 16,1% та 6,7% відповідно).

5. У пацієнток з ПТСР та безпліддям виявлено підвищений вміст прозапальних чинників в цервікальному слизі: ІЛ -6 ($375,9 \pm 19,22$ pg/ml в групі I та $294,8 \pm 47,23$ pg/ml в групі II проти $134,6 \pm 19,08$ в ГК), ІЛ- 8 ($599,6 \pm 47,21$ pg/ml, $711,9 \pm 43,9$ pg/ml та $289,4 \pm 19,0$ pg/ml відповідно, СІЛП ($363,8 \pm 26,17$ pg/ml, $359,8 \pm 26,33$ pg/ml та $144,8 \pm 10,17$ pg/ml відповідно) та лактоферину ($18,94 \pm 7,21$ ng/ml, $27,6 \pm 3,38$ ng/ml та $3,5 \pm 5,16$ ng/ml відповідно), що вказує на активування протизапальної ланки імунозапальної реакції та корелює з частотою невдалих спроб допоміжних

репродуктивних технологій. Найбільше значення ІЛ –6 та СІЛП є властивим жінкам, що мали непліддя до розвитку ПТСР, лактоферину – жінкам, з порушенням фертильності, що настали після дії травматичного фактору.

6. Застосування КПТОТ у пацієнток з ПТСР та безпліддям дозволяє досягнути протягом 3 місяців зниження вмісту пролактину (від 35,9 нг/мл до 18,4 нг/мл в підгрупі ІА та від 58,8 нг/мл до 21,6 нг/мл в підгрупі ІВ, в підгрупах традиційної підготовки до ДРТ динаміка від 38,8 нг/мл до 45,5 нг/мл та 60,9 нг/мл до 47,4 нг/мл відповідно), нормалізації ІВТ (від 17,5 до 6,4 в підгрупі ІВ проти 17,2 та 17,6 в ІА), співвідношення ЛГ/ФСГ, вмісту кортизолу (від 7,9 нг/мл до 5,3 нг/мл в підгрупі ІВ, та від 10,5 нг/мл до 5,4 нг/мл в підгрупі ІВ). Крім того, досягнуто ефективного зменшення вмісту α -амілази 129,9 ОД/л на початку лікування до 35,3 ОД/л в підгрупі ІА та від 70,5 ОД/л до 34,4 ОД/л в підгрупі ІВ.

7. Застосування в комплексному лікуванні пацієнток з непліддям на тлі ПСТР психотерапії, орієнтованої на травму, дозволяє досягнути зниження вмісту ІЛ-8 в 1,5 рази через 1 місяць після лікування та в 2,7 рази від вихідного рівня через 3 місяці у жінок, що мали непліддя до реалізації ПТСР, в 1,4 та 3,1 рази у жінок, що відмітили порушення фертильності після розвитку ПТСР. Цервікальна концентрація лактоферину через 3 місяці лікування знизилась в 4,3 рази та 6,7 разів відповідно. Зниження цервікальної концентрації ІЛ-6 та СІЛП на тлі психотерапії отримано лише у жінок з непліддям, що розвинулось після ПТСР – в 1,3 та 1,4 рази через 1 місяць лікування та в 2,6 та в 2,7 разів відповідно, що має сприятливий вплив на реалізацію репродуктивної функції.

8. ПТСР зменшує ефективність ДРТ (83,3% в підгрупі ІА та 66,7% в підгрупі ІА), а також збільшує ризик втрати вагітності до 12 тижнів (23,1% мимовільного викидня та 15,4% абортів, що не відбувся, в підгрупі ІА та по 20,0% відповідно в підгрупі ІА). У жінок з ПТСР на тлі застосування ДРТ виявлено підвищену частоту вагінальних кровотеч до 6 тижнів – 46,2% в підгрупі ІА та 50,0% в підгрупі ІА та після 6 тижнів – 23,1% та 30,0%, в групі порівняння – 17,8% та 13,3% відповідно. Застосування КПТОТ дозволяє підвищити ефективність ДРТ до 100%, знизити частоту репродуктивних втрат від 38,5% до 11,1% в групі І та від 40,0% до 12,4% в

групі II, геморагічних виділень до 6 тижнів до 16,7% в групі I та 25,0% в групі II, геморагічних виділень - до 5,6% та 6,2% відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнток, що звернулись для застосування допоміжних репродуктивних технологій з метою лікування безпліддя, необхідно консультувати медичним психологом для виявлення ПСТР
2. При виявленні ПТСР в рамках комплексної підготовки до ДРТ доцільно застосовувати 3 місячний курс КПТОТ

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Наказ МОЗ України №2264 від 15.12.2022 «Про затвердження стандартів медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення».
2. Загородня О., Моцюк Ю., Амерханова Т. Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023. №4, с. 79–84. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285769.
3. Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Dec;123 Suppl 2:S18-24. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.09.008.
4. Abrams D., Manstead A. A test of theories of social facilitation using a musical task. *British Journal of Social Psychology*. 1981. 20: 271-278. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8309.1981.tb00497.x>
5. Akbaribazm M, Goodarzi N, Rahimi M. Female infertility and herbal medicine: An overview of the new findings. *Food Sci Nutr*. 2021 Aug 15;9(10):5869-5882. doi: 10.1002/fsn3.2523.
6. Ali N, Nater UM. Salivary Alpha-Amylase as a Biomarker of Stress in Behavioral Medicine. *Int J Behav Med*. 2020 Jun;27(3):337-342. doi: 10.1007/s12529-019-09843-x.
7. Alvares GA, Quintana DS, Hickie IB, Guastella AJ. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2016 Mar;41(2):89-104. doi: 10.1503/jpn.140217.
8. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002. Erratum in: *Diabetes Care*. 2021 Sep;44(9):2182. doi: 10.2337/dc21-ad09.
9. American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.)*. doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787

- 10.Baas MAM, van Pampus MG, Braam L, Stramrood CAI, de Jongh A. The effects of PTSD treatment during pregnancy: systematic review and case study. *Eur J Psychotraumatol*. 2020 Jul 9;11(1):1762310. doi: 10.1080/20008198.2020.1762310.
- 11.Babineau V, Fonge YN, Miller ES, Grobman WA, Ferguson PL, Hunt KJ, Vena JE, Newman RB, Guille C, Tita ATN, Chandler-Laney PC, Lee S, Feng T, Scorza P, Takács L, Wapner RJ, Palomares KT, Skupski DW, Nageotte MP, Sciscione AC, Gilman S, Monk C. Associations of Maternal Prenatal Stress and Depressive Symptoms With Childhood Neurobehavioral Outcomes in the ECHO Cohort of the NICHD Fetal Growth Studies: Fetal Growth Velocity as a Potential Mediator. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Sep;61(9):1155-1167. doi: 10.1016/j.jaac.2022.03.021.
- 12.Balasubramaniam M, Telles S, Doraiswamy PM. Yoga on our minds: a systematic review of yoga for neuropsychiatric disorders. *Front Psychiatry*. 2013 Jan 25;3:117. doi: 10.3389/fpsyt.2012.00117.
- 13.Benjet C, Bromet E, Karam EG, Kessler RC, McLaughlin KA, Ruscio AM, Shahly V, Stein DJ, Petukhova M, Hill E, Alonso J, Atwoli L, Bunting B, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, de Girolamo G, Florescu S, Gureje O, Huang Y, Lepine JP, Kawakami N, Kovess-Masfety V, Medina-Mora ME, Navarro-Mateu F, Piazza M, Posada-Villa J, Scott KM, Shalev A, Slade T, ten Have M, Torres Y, Viana MC, Zarkov Z, Koenen KC. The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium. *Psychol Med*. 2016 Jan;46(2):327-43. doi: 10.1017/S0033291715001981.
- 14.Berkowitz GS, Wolff MS, Janevic TM, Holzman IR, Yehuda R, Landrigan PJ. The World Trade Center disaster and intrauterine growth restriction. *JAMA*. 2003 Aug 6;290(5):595-6. doi: 10.1001/jama.290.5.595-b.
- 15.Bisson JI, Roberts NP, Andrew M, Cooper R, Lewis C. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 13;2013(12):CD003388. doi: 10.1002/14651858.CD003388.pub4.
- 16.Black PH. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med Hypotheses*. 2006;67(4):879-91. doi: 10.1016/j.mehy.2006.04.008.

17. Bosquet Enlow M, Egeland B, Carlson E, Blood E, Wright RJ. Mother–infant attachment and the intergenerational transmission of posttraumatic stress disorder. *Development and Psychopathology*. 2014;26(1):41-65. doi:10.1017/S0954579413000515
18. Bisson JI, Berliner L, Cloitre M, Forbes D, Jensen TK, Lewis C, Monson CM, Olf M, Pilling S, Riggs DS, Roberts NP, Shapiro F. The International Society for Traumatic Stress Studies New Guidelines for the Prevention and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: Methodology and Development Process. *J Trauma Stress*. 2019 Aug;32(4):475-483. doi: 10.1002/jts.22421.
19. Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry*. 2005 Feb;162(2):214-27. doi: 10.1176/appi.ajp.162.2.214. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2005 Apr;162(4):832.
20. Bröcker E, Olf M, Suliman S, Kidd M, Greyvenstein L, Seedat S. A counsellor-supported 'PTSD Coach' intervention versus enhanced Treatment-as-Usual in a resource-constrained setting: A randomised controlled trial. *Cambridge Prisms: Global Mental Health*. 2024;11:e7. doi:10.1017/gmh.2023.92
21. Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*. 2019 Oct;18(3):259-269. doi: 10.1002/wps.20656.
22. Caparros-Gonzalez RA, Romero-Gonzalez B, Peralta-Ramirez MI, Ayers S, Galán-Paredes A, Caracuel-Romero A. Assessment of posttraumatic stress disorder among women after childbirth using the City Birth Trauma Scale in Spain. *Psychol Trauma*. 2021 Jul;13(5):545-554. doi: 10.1037/tra0001007.
23. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
24. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019 Jul 20;394(10194):240-248. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30934-1.

25. Chen TH, Chang SP, Tsai CF, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum Reprod.* 2004 Oct;19(10):2313-8. doi: 10.1093/humrep/deh414.
26. Chourpiliadis C, Zeng Y, Lovik A, et al. Metabolic Profile and Long-Term Risk of Depression, Anxiety, and Stress-Related Disorders. *JAMA Netw Open.* 2024;7(4):e244525. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.4525
27. Cooper A, Abbass A, Town J. Correction: Cooper, A.; Abbass, A.; Town, J. Implementing a Psychotherapy Service for Medically Unexplained Symptoms in a Primary Care Setting. *Journal of Clinical Medicine* 2017, 6, 109-141. *J Clin Med.* 2018 Mar 6;7(3):47. doi: 10.3390/jcm7030047.
28. Croissant M, Glaesmer H, Klucken T, Kirschbaum C, Gao W, Stalder T, Sierau S. Endocannabinoid concentrations in hair and mental health of unaccompanied refugee minors. *Psychoneuroendocrinology.* 2020 Jun;116:104683. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104683.
29. Daldrup R., Beutler L., Engle D., Greenberg L. Focused expressive psychotherapy: Freeing the overcontrolled patient. New York, 1998 NY: Guilford Press.
30. Daskalakis NP, Lehrner A, Yehuda R. Endocrine aspects of post-traumatic stress disorder and implications for diagnosis and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Sep;42(3):503-13. doi: 10.1016/j.ecl.2013.05.004.
31. Davis LL, Urganus A, Gagnon-Sanschagrin P, Maitland J, Qu W, Cloutier M, Guérin A, Aggarwal J. Patient journey before and after a formal post-traumatic stress disorder diagnosis in adults in the United States - a retrospective claims study. *Curr Med Res Opin.* 2023 Nov;39(11):1523-1532. doi: 10.1080/03007995.2023.2269839.
32. Dietrich KM, Strumbel NM, Baumann AM, Nguyen-Feng VN. Experiences with One-to-One Trauma Center Trauma-Sensitive Yoga Sessions: Consensual Qualitative Research. *Int J Yoga Therap.* 2024 Nov 1;34(2024):Article 14. doi: 10.17761/2024-D-23-00091.
33. Domar AD, Zuttermeister PC, Friedman R. The psychological impact of infertility: a comparison with patients with other medical conditions. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1993;14 Suppl:45-52.

34. Duan-Porter W, Coeytaux RR, McDuffie JR, Goode AP, Sharma P, Mennella H, Nagi A, Williams JW Jr. Evidence Map of Yoga for Depression, Anxiety, and Posttraumatic Stress Disorder. *J Phys Act Health*. 2016 Mar;13(3):281-8. doi: 10.1123/jpah.2015-0027.
35. Eisenberg N, Spinrad TL, Eggum ND. Emotion-related self-regulation and its relation to children's maladjustment. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:495-525. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131208.
36. El Founti Khsim, I.; Martínez Rodríguez, M.; Riquelme Gallego, B.; Caparros-Gonzalez, R.A.; Amezcua-Prieto, C. Risk Factors for Post-Traumatic Stress Disorder after Childbirth: A Systematic Review. *Diagnostics* 2022, 12, 2598. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112598>
37. Fahami F, Hoseini Quchani S, Ehsanpour S, Zargham A. Women's lived experiences of female infertility. *Iran J Obstet Gynecol Infertil*. 2010;13(4):45–53
38. Fischer S., Ehlert U. Psychoneuroendocrinology and Clinical Psychology. *Clinical Psychology in Europe*. 2019. 1(2), 1-13. <https://doi.org/10.32872/cpe.v1i2.33030>
39. Forehand JA, Dufort V, Gradus JL, et al. Association between post-traumatic stress disorder severity and death by suicide in US military veterans: retrospective cohort study. *The British Journal of Psychiatry*. 2022;221(5):676-682. doi:10.1192/bjp.2022.110
40. Ghasemi M, Kordi M, Asgharipour N, Esmaeili H, Amirian M. The effect of a positive reappraisal coping intervention and problem-solving skills training on coping strategies during waiting period of IUI treatment: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2017 Nov;15(11):687-696.
41. Gilsanz P, Winning A, Koenen KC, et al. Post-traumatic stress disorder symptom duration and remission in relation to cardiovascular disease risk among a large cohort of women. *Psychological Medicine*. 2017;47(8):1370-1378. doi:10.1017/S0033291716003378
42. Glover DA, Poland RE. Urinary cortisol and catecholamines in mothers of child cancer survivors with and without PTSD. *Psychoneuroendocrinology*. 2002 Oct;27(7):805-19. doi: 10.1016/s0306-4530(01)00081-6.

43. Goenjian A, Steinberg A, Pynoos R. Long-Term Course of PTSD and Depression Among Adults, Mediating and Moderating Factors in Recovery, and Current Trends for Treatment. In: Goenjian A, Steinberg A, Pynoos R, eds. *Lessons Learned in Disaster Mental Health: The Earthquake in Armenia and Beyond*. Cambridge University Press; 2022:111-136.
44. Graham AM, Rasmussen JM, Entringer S, Ben Ward E, Rudolph MD, Gilmore JH, Styner M, Wadhwa PD, Fair DA, Buss C. Maternal Cortisol Concentrations During Pregnancy and Sex-Specific Associations With Neonatal Amygdala Connectivity and Emerging Internalizing Behaviors. *Biol Psychiatry*. 2019 Jan 15;85(2):172-181. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.06.023.
45. Groarke A, Curtis R, Groarke JM, Hogan MJ, Gibbons A, Kerin M. Post-traumatic growth in breast cancer: how and when do distress and stress contribute? *Psychooncology*. 2017 Jul;26(7):967-974. doi: 10.1002/pon.4243.
46. Grundström H, Malmquist A, Ivarsson A, Torbjörnsson E, Walz M, Nieminen K. Fear of childbirth postpartum and its correlation with post-traumatic stress symptoms and quality of life among women with birth complications - a cross-sectional study. *Arch Womens Ment Health*. 2022 Apr;25(2):485-491. doi: 10.1007/s00737-022-01219-7.
47. Guideline Development Panel for the Treatment of PTSD in Adults, American Psychological Association. Summary of the clinical practice guideline for the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Am Psychol*. 2019 Jul-Aug;74(5):596-607. doi: 10.1037/amp0000473.
48. Haelyon H. The psychological needs of women undergoing IVF treatment. *J Reprod Stem Cell Biotechnol*. 2010;1(2):212–8.
49. Hahn C, Caraway J, Hansen K, Ranum E. Exposure to traumatic events, emotion regulation, and traumatic stress among infertility patients: a moderation analysis. *Hum Fertil (Camb)*. 2021 Apr;24(2):136-143. doi: 10.1080/14647273.2019.1593517.
50. Halligan SL, Herbert J, Goodyer IM, Murray L. Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biol Psychiatry*. 2004 Feb 15;55(4):376-81. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.09.013.

- 51.Hashemi M, Mahmoudzadeh M. The lived experiences of childhood trauma in war: has post-traumatic growth occurred? *Eur J Psychotraumatol*. 2025 Dec;16(1):2468605. doi: 10.1080/20008066.2025.2468605.
- 52.Heyne CS, Kazmierczak M, Souday R, Horesh D, Lambregtse-van den Berg M, Weigl T, Horsch A, Oosterman M, Dikmen-Yildiz P, Garthus-Niegel S. Prevalence and risk factors of birth-related posttraumatic stress among parents: A comparative systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2022 Jun;94:102157. doi: 10.1016/j.cpr.2022.102157.
- 53.Hembree EA, Foa EB, Dorfman NM, Street GP, Kowalski J, Tu X. Do patients drop out prematurely from exposure therapy for PTSD? *J Trauma Stress*. 2003 Dec;16(6):555-62. doi: 10.1023/B:JOTS.00000004078.93012.7d.
- 54.Hilberdink CE, de Rooij SR, Olff M, Bosch JA, van Zuiden M. Acute stress reactivity and intrusive memory development: a randomized trial using an adjusted trauma film paradigm. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 May;139:105686. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105686.
- 55.Hill MN, Campolongo P, Yehuda R, Patel S. Integrating Endocannabinoid Signaling and Cannabinoids into the Biology and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Jan;43(1):80-102. doi: 10.1038/npp.2017.162.
- 56.Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002 Jun;54(2):161-202. doi: 10.1124/pr.54.2.161.
- 57.Imel ZE, Laska K, Jakupcak M, Simpson TL. Meta-analysis of dropout in treatments for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2013 Jun;81(3):394-404. doi: 10.1037/a0031474.
- 58.Inslicht SS, Marmar CR, Neylan TC, Metzler TJ, Hart SL, Otte C, McCaslin SE, Larkin GL, Hyman KB, Baum A. Increased cortisol in women with intimate partner violence-related posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Aug;31(7):825-38. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.03.007.

59. Jonas DE, Cusack K, Forneris CA, et al. Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD); 2013.
- 60 Jones CE. Queering gendered disabilities. *J Lesbian Stud.* 2021;25(3):195-211. doi: 10.1080/10894160.2020.1778852.
- 61.Kalk NJ, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR. The role of central noradrenergic dysregulation in anxiety disorders: evidence from clinical studies. *J Psychopharmacol.* 2011 Jan;25(1):3-16. doi: 10.1177/0269881110367448.
- 62.Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Benjet C, Bromet EJ, Cardoso G, Degenhardt L, de Girolamo G, Dinolova RV, Ferry F, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lepine JP, Levinson D, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Posada-Villa J, Scott KM, Stein DJ, Ten Have M, Torres Y, Viana MC, Petukhova MV, Sampson NA, Zaslavsky AM, Koenen KC. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *Eur J Psychotraumatol.* 2017 Oct 27;8(sup5):1353383. doi: 10.1080/20008198.2017.1353383.
- 63.Keyes KM, McLaughlin KA, Demmer RT, Cerdá M, Koenen KC, Uddin M, Galea S. Potentially traumatic events and the risk of six physical health conditions in a population-based sample. *Depress Anxiety.* 2013 May;30(5):451-60. doi: 10.1002/da.22090.
- 64.Klaassens ER, Giltay EJ, Cuijpers P, van Veen T, Zitman FG. Adulthood trauma and HPA-axis functioning in healthy subjects and PTSD patients: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2012 Mar;37(3):317-31. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.07.003.
- 65.Kinney KL, Rao U, Bailey B, et al. Dynamics of diurnal cortisol and alpha-amylase secretion and their associations with PTSD onset in recent interpersonal trauma survivors. *Psychological Medicine.* 2023;53(6):2212-2273. doi:10.1017/S0033291721004050
- 66.de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HG. Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *J Psychiatr Res.* 2006 Sep;40(6):550-67. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.08.002.

- 67.Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, Karam EG, Meron Ruscio A, Benjet C, Scott K, Atwoli L, Petukhova M, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bunting B, Ciutan M, de Girolamo G, Degenhardt L, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Kawakami N, Lee S, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Sampson N, Ten Have M, Torres Y, Viana MC, Williams D, Xavier M, Kessler RC. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med*. 2017 Oct;47(13):2260-2274. doi: 10.1017/S0033291717000708.
- 68.Koenen KC, Sumner JA, Gilsanz P, et al. Post-traumatic stress disorder and cardiometabolic disease: improving causal inference to inform practice. *Psychological Medicine*. 2017;47(2):209-225. doi:10.1017/S0033291716002294
- 69.Kratzer L, Knefel M, Haselgruber A, Heinz P, Schennach R, Karatzias T. Co-occurrence of severe PTSD, somatic symptoms and dissociation in a large sample of childhood trauma inpatients: a network analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Aug;272(5):897-908. doi: 10.1007/s00406-021-01342-z.
- 70.Kuhn E, van der Meer C, Owen JE, Hoffman JE, Cash R, Carrese P, Olf M, Bakker A, Schellong J, Lorenz P, Schopp M, Rau H, Weidner K, Arnberg FK, Cernvall M, Iversen T. PTSD Coach around the world. *Mhealth*. 2018 May 25;4:15. doi: 10.21037/mhealth.2018.05.01.
- 71.Lancaster CL, Teeters JB, Gros DF, Back SE. Posttraumatic Stress Disorder: Overview of Evidence-Based Assessment and Treatment. *J Clin Med*. 2016 Nov 22;5(11):105. doi: 10.3390/jcm5110105. PMID: 27879650
- 72.Lewis C, Roberts NP, Gibson S, Bisson JJ. Dropout from psychological therapies for post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults: systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol*. 2020 Mar 9;11(1):1709709. doi: 10.1080/20008198.2019.1709709.
- 73.Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiol Rev*. 2016 Oct;96(4):1593-659. doi: 10.1152/physrev.00002.2016.

74. Liu Z, Doege D, Thong MSY, Arndt V. The relationship between posttraumatic growth and health-related quality of life in adult cancer survivors: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Nov 1;276:159-168. doi: 10.1016/j.jad.2020.07.044.
75. Lohr JB, Palmer BW, Eidt CA, Ailaboyina S, Mausbach BT, Wolkowitz OM, Thorp SR, Jeste DV. Is Post-Traumatic Stress Disorder Associated with Premature Senescence? A Review of the Literature. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jul;23(7):709-25. doi: 10.1016/j.jagp.2015.04.001.
76. Loman MM, Gunnar MR; Early Experience, Stress, and Neurobehavioral Development Center. Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 May;34(6):867-76. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.05.007.
77. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Buck Louis GM. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study--the LIFE study. *Hum Reprod*. 2014 May;29(5):1067-75. doi: 10.1093/humrep/deu032.
78. Maroufizadeh S, Karimi E, Vesali S, Omani Samani R. Anxiety and depression after failure of assisted reproductive treatment among patients experiencing infertility. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Sep;130(3):253-6. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.03.044.
79. Mavranouzouli I, Megnin-Viggars O, Daly C, et al. Psychological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2020;50(4):542-555. doi:10.1017/S0033291720000070
80. Massarotti C, Gentile G, Ferreccio C, Scaruffi P, Remorgida V, Anserini P. Impact of infertility and infertility treatments on quality of life and levels of anxiety and depression in women undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Jun;35(6):485-489. doi: 10.1080/09513590.2018.1540575.
81. McDonnell GA, Pope AW, Schuler TA, Ford JS. The relationship between cancer-related worry and posttraumatic growth in adolescent and young adult cancer survivors. *Psychooncology*. 2018 Sep;27(9):2155-2164. doi: 10.1002/pon.4785.

82. Meysner L., Cotter P., Lee C. W. Evaluating the efficacy of EMDR with grieving individuals: A randomized control trial. *Journal of EMDR Practice and Research*. 2016. 10(1), 2–12. <https://doi.org/10.1891/1933-3196.10.1.2>
83. Morris MC, Hellman N, Abelson JL, Rao U. Cortisol, heart rate, and blood pressure as early markers of PTSD risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2016 Nov;49:79-91. doi: 10.1016/j.cpr.2016.09.001.
84. Mouthaan J, Sijbrandij M, Luitse JS, Goslings JC, Gersons BP, Olf M. The role of acute cortisol and DHEAS in predicting acute and chronic PTSD symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Jul;45:179-86. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.04.001.
85. Murray J, Ehlers A, Mayou RA. Dissociation and post-traumatic stress disorder: two prospective studies of road traffic accident survivors. *British Journal of Psychiatry*. 2002;180(4):363-368. doi:10.1192/bjp.180.4.363
86. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2018). Post-traumatic stress disorder (NICE guideline NG116). Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116>
87. Newnham EA, Mergelsberg ELP, Chen Y, Kim Y, Gibbs L, Dzidic PL, Ishida DaSilva M, Chan EYY, Shimomura K, Narita Z, Huang Z, Leaning J. Long term mental health trajectories after disasters and pandemics: A multilingual systematic review of prevalence, risk and protective factors. *Clin Psychol Rev*. 2022 Nov;97:102203. doi: 10.1016/j.cpr.2022.102203.
88. Newton CR, Sherrard W, Glavac I. The Fertility Problem Inventory: measuring perceived infertility-related stress. *Fertil Steril*. 1999 Jul;72(1):54-62. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00164-8.
89. Ney L, Stone C, Nichols D, Felmingham K, Bruno R, Matthews A. Endocannabinoid reactivity to acute stress: Investigation of the relationship between salivary and plasma levels. *Biol Psychol*. 2021 Feb;159:108022. doi: 10.1016/j.biopsycho.2021.108022.
90. Niemeyer H, Knaevelsrud C, Schumacher S, Engel S, Kuester A, Burchert S, Muschalla B, Weiss D, Spies J, Rau H, Willmund GD. Evaluation of an internet-based intervention for service members of the German armed forces with deployment-related

- posttraumatic stress symptoms. *BMC Psychiatry*. 2020 May 6;20(1):205. doi: 10.1186/s12888-020-02595-z.
91. Nijdam MJ, van Amsterdam JG, Gersons BP, Olff M. Dexamethasone-suppressed cortisol awakening response predicts treatment outcome in posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord*. 2015 Sep 15;184:205-8. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.058.
92. Nijdam MJ, Gersons BPR, Reitsma JB, de Jongh A, Olff M. Brief eclectic psychotherapy v. eye movement desensitisation and reprocessing therapy for post-traumatic stress disorder: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. 2012;200(3):224-231. doi:10.1192/bjp.bp.111.099234
93. O'Donohue MP, Amir Hamzah K, Nichols D, Ney LJ. Trauma film viewing and intrusive memories: Relationship between salivary alpha amylase, endocannabinoids, and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*. 2024 Jun;164:107007. doi: 10.1016/j.psyneuen.2024.107007.
94. Olza Fernández I. PTSD and obstetric violence. *Midwifery Today Int Midwife*. 2013 Spring;(105):48-9, 68.
95. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull*. 2003 Jan;129(1):52-73. doi: 10.1037/0033-2909.129.1.52.
96. Pacella ML, Hruska B, Steudte-Schmiedgen S, George RL, Delahanty DL. The utility of hair cortisol concentrations in the prediction of PTSD symptoms following traumatic physical injury. *Soc Sci Med*. 2017 Feb;175:228-234. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.12.046.
97. Parto JA, Evans MK, Zonderman AB. Symptoms of posttraumatic stress disorder among urban residents. *J Nerv Ment Dis*. 2011 Jul;199(7):436-9. doi: 10.1097/NMD.0b013e3182214154.
98. Paul MS, Berger R, Berlow N, Rovner-Ferguson H, Figlerski L, Gardner S, Malave AF. Posttraumatic growth and social support in individuals with infertility. *Hum Reprod*. 2010 Jan;25(1):133-41. doi: 10.1093/humrep/dep367.
99. Prestifilippo JP, Fernández-Solari J, de la Cal C, Iribarne M, Suburo AM, Rettori V, McCann SM, Elverdin JC. Inhibition of salivary secretion by activation of cannabinoid

- receptors. *Exp Biol Med* (Maywood). 2006 Sep;231(8):1421-9. doi: 10.1177/153537020623100816
100. de Quervain D, Schwabe L, Roozendaal B. Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Jan;18(1):7-19. doi: 10.1038/nrn.2016.155.
101. Ranjbar F, Warmelink JC, Gharacheh M. Prenatal attachment in pregnancy following assisted reproductive technology: a literature review. *J Reprod Infant Psychol*. 2020 Feb;38(1):86-108. doi: 10.1080/02646838.2019.1705261.
102. Rapcencu AE, Gorter R, Kennis M, van Rooij SJH, Geuze E. Pre-treatment cortisol awakening response predicts symptom reduction in posttraumatic stress disorder after treatment. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Aug;82:1-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.04.010.
103. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Andrew R, Wood PJ, Whorwood CB, Phillips DI. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):245-50. doi: 10.1210/jcem.86.1.7145.
104. Rich CW, Domar AD. Addressing the emotional barriers to access to reproductive care. *Fertil Steril*. 2016 May;105(5):1124-1127. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.017.
105. Roberts AL, Agnew-Blais JC, Spiegelman D, et al. Posttraumatic Stress Disorder and Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in a Sample of Women: A 22-Year Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(3):203–210. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2632
106. Roberts AL, Galea S, Austin SB, Cerda M, Wright RJ, Rich-Edwards JW, Koenen KC. Posttraumatic stress disorder across two generations: concordance and mechanisms in a population-based sample. *Biol Psychiatry*. 2012 Sep 15;72(6):505-11. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.020.
107. Rombold-Bruehl F, Otte C, Renneberg B, Schmied A, Zimmermann-Viehoff F, Wingenfeld K, Roepke S. Lower heart rate variability at baseline is associated with more consecutive intrusive memories in an experimental distressing film paradigm. *World J Biol Psychiatry*. 2019 Oct;20(8):662-667. doi: 10.1080/15622975.2017.1372628.

108. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar;20(1):41-47. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/klooney.
109. Roozitalab S, Rahimzadeh M, Mirmajidi SR, Ataee M, Esmaelzadeh Saeieh S. The Relationship Between Infertility, Stress, and Quality of Life with Posttraumatic Stress Disorder in Infertile Women. *J Reprod Infertil*. 2021 Oct-Dec;22(4):282-288. doi: 10.18502/jri.v22i4.7654.
110. Rosner R., Pfoh G., Kotořcová M. Treatment of complicated grief. *European Journal of Psychotraumatology*. 2011. 2, 7995–8005. 10.3402/ejpt.v2i0.7995
111. Sánchez M. J., Palacios A. G. Post-traumatic stress disorder in pregnancy, childbirth and postpartum. *Matronas Prof*. 2007. I. 1.p. 12-19.
112. Sander LB, Schorndanner J, Terhorst Y, Spanhel K, Pryss R, Baumeister H, Messner EM. 'Help for trauma from the app stores?' A systematic review and standardised rating of apps for Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Eur J Psychotraumatol*. 2020 Jan 9;11(1):1701788. doi: 10.1080/20008198.2019.1701788.
113. Scott KM, Koenen KC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Benjet C, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, de Girolamo G, Florescu S, Iwata N, Levinson D, Lim CC, Murphy S, Ormel J, Posada-Villa J, Kessler RC. Associations between lifetime traumatic events and subsequent chronic physical conditions: a cross-national, cross-sectional study. *PLoS One*. 2013 Nov 19;8(11):e80573. doi: 10.1371/journal.pone.0080573.
114. Sejbaek CS, Hageman I, Pinborg A, Hougaard CO, Schmidt L. Incidence of depression and influence of depression on the number of treatment cycles and births in a national cohort of 42,880 women treated with ART. *Hum Reprod*. 2013 Apr;28(4):1100-9. doi: 10.1093/humrep/des442.
115. Seng JS, Low LK, Sperlich M, Ronis DL, Liberzon I. Prevalence, trauma history, and risk for posttraumatic stress disorder among nulliparous women in maternity care. *Obstet Gynecol*. 2009 Oct;114(4):839-847. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b8f8a2.
116. Serrano-Ibáñez ER, Corrás T, Del Prado M, Diz J, Varela C. Psychological Variables Associated With Post-Traumatic Stress Disorder in Firefighters: A Systematic Review. *Trauma Violence Abuse*. 2023 Oct;24(4):2049-2066. doi: 10.1177/15248380221082944.

117. Shani C, Yelena S, Reut BK, Adrian S, Sami H. Suicidal risk among infertile women undergoing in-vitro fertilization: Incidence and risk factors. *Psychiatry Res.* 2016 Jun 30;240:53-59. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.003.
118. Shapiro F (2018) *Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) Therapy: Basic Principles, Protocols and Procedures* (3rd edn). Guilford Press.
119. Shapiro F. Efficacy of the eye movement desensitization procedure in the treatment of traumatic memories. *J. Traum. Stress.* 1989, 2: 199-223. <https://doi.org/10.1002/jts.2490020207>
120. Sharp L, Redfearn D, Timmons A, Balfe M, Patterson J. Posttraumatic growth in head and neck cancer survivors: Is it possible and what are the correlates? *Psychooncology.* 2018 Jun;27(6):1517-1523. doi: 10.1002/pon.4682.
121. Shaw JG, Asch SM, Kimerling R, Frayne SM, Shaw KA, Phibbs CS. Posttraumatic stress disorder and risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2014 Dec;124(6):1111-1119. doi: 10.1097/AOG.0000000000000542.
122. Shields KE, Lyerly AD. Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1077-1081. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a9ca67.
123. Shephard B. *A war of nerves: Soldiers and psychiatrists in the twentieth century.* Harvard University Press, 2001.
124. Shlomi Polachek, I., Dulitzky, M., Margolis-Dorfman, L. et al. A simple model for prediction postpartum PTSD in high-risk pregnancies. *Arch Womens Ment Health* 19, 483–490 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0582-4>.
125. Schmidt L, Christensen U, Holstein BE. The Social epidemiology of coping with infertility. *Hum Reprod.* 2005;20(4):1044-52.
126. Schultebrasucks K, Rombold-Bruehl F, Wingefeld K, Hellmann-Regen J, Otte C, Roepke S. Heightened biological stress response during exposure to a trauma film predicts an increase in intrusive memories. *J Abnorm Psychol.* 2019 Oct;128(7):645-657. doi: 10.1037/abn0000440
127. Schumacher S, Engel S, Niemeyer H, Küster A, Burchert S, Skoluda N, Rau H, Nater UM, Willmund GD, Knaevelsrud C. Salivary Cortisol and Alpha-Amylase in

Posttraumatic Stress Disorder and Their Potential Role in the Evaluation of Cognitive Behavioral Treatment Outcomes. *J Trauma Stress*. 2022 Feb;35(1):78-89. doi: 10.1002/jts.22683.

128. Schumacher S, Niemeyer H, Engel S, Cwik JC, Laufer S, Klusmann H, Knaevelsrud C. HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis focusing on potential moderators. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 May;100:35-57. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.005.

129. Solomon R. M., Shapiro F. EMDR and the adaptive information processing model: Potential mechanisms of change. *Journal of EMDR Practice and Research*. 2008. 2(4), 315–325. <https://doi.org/10.1891/1933-3196.2.4.315>.

130. Steudte-Schmiedgen S, Kirschbaum C, Alexander N, Stalder T. An integrative model linking traumatization, cortisol dysregulation and posttraumatic stress disorder: Insight from recent hair cortisol findings. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Oct;69:124-35. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.015.

131. Stevens NR, Miller ML, Puetz AK, Padin AC, Adams N, Meyer DJ. Psychological Intervention and Treatment for Posttraumatic Stress Disorder During Pregnancy: A Systematic Review and Call to Action. *J Trauma Stress*. 2021 Jun;34(3):575-585. doi: 10.1002/jts.22641.

132. Swift A, Reis P, Swanson M. Infertility-related stress and quality of life in women experiencing concurrent reproductive trauma. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2022 Jun;43(2):171-176. doi: 10.1080/0167482X.2021.2008901.

133. Swift A, Reis P, Swanson M. Infertility Stress, Cortisol, Coping, and Quality of Life in U.S. Women Who Undergo Infertility Treatments. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2021 May;50(3):275-288. doi: 10.1016/j.jogn.2020.12.004.

134. Tabatabaei MS, Ahmed M. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Methods Mol Biol*. 2022;2508:115-134. doi: 10.1007/978-1-0716-2376-3_10.

135. Tedeschi R. G., Calhoun L. G. Target Article: "Posttraumatic Growth: Conceptual Foundations and Empirical Evidence". *Psychological Inquiry*. 2004. 15(1), 1–18. https://doi.org/10.1207/s15327965pli1501_01

136. Thoma MV, Joksimovic L, Kirschbaum C, Wolf JM, Rohleder N. Altered salivary alpha-amylase awakening response in Bosnian War refugees with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Jun;37(6):810-7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.09.013.
137. Town J.M., Driessen E. Emerging Evidence for Intensive Short-Term Dynamic Psychotherapy with Personality Disorders and Somatic Disorders. *Psychiatr. Ann.* 2013, 43, 502–507.
138. Yang SR, Yeo JH. Effects of Irrational Parenthood Cognition, Post Traumatic Stress Disorder and Spousal Support on Quality of Life of Infertile Women. *Korean J Women Health Nurs*. 2017 Jun;23(2):145-153. doi: 10.4069/kjwhn.2017.23.2.145.
139. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, Hobfoll SE, Koenen KC, Neylan TC, Hyman SE. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Oct 8;1:15057. doi: 10.1038/nrdp.2015.57.
140. Yehuda R, Engel SM, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, Berkowitz GS. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4115-8. doi: 10.1210/jc.2005-0550.
141. Ying LY, Wu LH, Loke AY. The Experience of Chinese Couples Undergoing In Vitro Fertilization Treatment: Perception of the Treatment Process and Partner Support. *PLoS One*. 2015 Oct 2;10(10):e0139691. doi: 10.1371/journal.pone.0139691.
142. Udo I, Javinsky T-R, Awani T. Eye movement desensitisation and reprocessing: part 1 – theory, procedure and use in PTSD. *BJPsych Advances*. Published online 2022;1-10. doi:10.1192/bja.2022.32
143. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
144. Van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L. Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body, and society. 1st ed. New York: Guilford. 1996. 559 p.
145. Van der Meer CAI, Bakker A, van Zuiden M, Lok A, Olff M. Help in hand after traumatic events: a randomized controlled trial in health care professionals on the

efficacy, usability, and user satisfaction of a self-help app to reduce trauma-related symptoms. *Eur J Psychotraumatol.* 2020 Mar 10;11(1):1717155. doi: 10.1080/20008198.2020.1717155.

146. Van Heumen MA, Hollander MH, van Pampus MG, van Dillen J, Stramrood CAI. Psychosocial Predictors of Postpartum Posttraumatic Stress Disorder in Women With a Traumatic Childbirth Experience. *Front Psychiatry.* 2018 Jul 31;9:348. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00348.

147. Van Sielegheem S, Danckaerts M, Rieken R, Okkerse JME, de Jonge E, Bramer WM, Lambregtse-van den Berg MP. Childbirth related PTSD and its association with infant outcome: A systematic review. *Early Hum Dev.* 2022 Nov;174:105667. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2022.105667.

148. Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, Lundkvist O, Sundström Poromaa I. Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 2008 Sep;23(9):2056-63. doi: 10.1093/humrep/den154.

149. Wall C. L., Carson J., Brown G., Bailey R. “It’s a Right Pain in the Pelvis!”: Post-Traumatic Stress and Post-Traumatic Growth in a Sample of Females Experiencing Chronic Pelvic Pain. *Women’s Reproductive Health.* 2024. 11(3), 717–728. <https://doi.org/10.1080/23293691.2024.2323737>

150. Wamser-Nanney R. Trauma exposure, PTSD and indices of fertility. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2020 Jun;41(2):116-121. doi: 10.1080/0167482X.2019.1619691.

151. Wdowiak A, Wdowiak A, Moroz E, Bojar I. Comparison of selected sperm parameters between 6,278 males in Poland and Ukraine. *Ann Agric Environ Med.* 2016;23(1):174–81.

152. Williams C, Bell S. Milly Dowler’s sister: we have a chance to be happy. *BBC News.* 2018. 28 Jun (<https://www.bbc.com/news/uk-44616763>).

153. Williams T, Phillips NJ, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Mar 2;3(3):CD002795. doi: 10.1002/14651858.CD002795.pub3.

154. Wingenfeld K, Whooley MA, Neylan TC, Otte C, Cohen BE. Effect of current and lifetime posttraumatic stress disorder on 24-h urinary catecholamines and cortisol: results from the Mind Your Heart Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Feb;52:83-91. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.10.023.
155. Womersley JS, du Plessis M, Greene MC, van den Heuwel LL, Kinyanda E, Seedat S. Advances in the molecular neurobiology of posttraumatic stress disorder from global contexts: A systematic review of longitudinal studies. *Cambridge Prisms: Global Mental Health*. 2023;10:e62. doi:10.1017/gmh.2023.53
156. World Health Organization. (2011). Global Status Report on Non-Communicable Diseases 2010. Geneva: WHO.
157. World Health Organization. Infertility Definition and Terminology. 2020 <https://www.who.int/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research/key-areas-of-work/fertility-care/infertility-definitions-and-terminology> (26 June 2020, date last accessed).
158. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021; 70(4):1-187. doi:10.15585/mmwr.rr7004a1
159. Zaccari B, Sherman ADF, Febres-Cordero S, Higgins M, Kelly U. Findings from a pilot study of Trauma Center Trauma-Sensitive Yoga versus cognitive processing therapy for PTSD related to military sexual trauma among women Veterans. *Complement Ther Med*. 2022 Nov;70:102850. doi: 10.1016/j.ctim.2022.102850.
160. Zhang X, Deng X, Mo Y, Li Y, Song X, Li H. Relationship between infertility-related stress and resilience with posttraumatic growth in infertile couples: gender differences and dyadic interaction. *Hum Reprod*. 2021 Jun 18;36(7):1862-1870. doi: 10.1093/humrep/deab096.
161. Zhou Z, Zheng D, Wu H, Li R, Xu S, Kang Y, Cao Y, Chen X, Zhu Y, Xu S, Chen ZJ, Mol BW, Qiao J. Epidemiology of infertility in China: a population-based study. *BJOG*. 2018 Mar;125(4):432-441. doi: 10.1111/1471-0528.14966.

Перелік публікацій за результатами дослідження

1. Карлова ОО, Блалі ФЕ. (2023). Ендокринна і гінекологічна захворюваність у жінок із непліддям та посттравматичним стресовим розладом. Український журнал Здоров'я жінки. 5(168): 14-20; doi: 10.15574/HW.2023.168.14. *(дисертанткою виконано набір пацієнток в групи, аналіз та узагальнення отриманої інформації).*
2. Карлова О., Блалі Ф. (2024). Гормональний статус пацієнток з безпліддям та посттравматичним стресовим розладом. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (6), 22–26. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2024.313539> *(дисертанткою самостійно виконано набір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання статті).*
3. Карлова ОО, Блалі ФЕ. (2024). Цервікальні імунні зміни у жінок з непліддям та синдромом посттравматичного розладу в динаміці лікування. Український журнал здоров'я жінки. 5(174): 4-9. doi: 10.15574/HW.2024.5(174).49 *(авторка особисто набирала матеріал для досліджень, аналізувала отримані відмінності).*