

Психологічний статус вагітних і рівень автоантитіл до нейроантигенів у III триместрі вагітності

С.І. Жук, О.Д. Щуревська

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: встановлення ступеня пошкодження (залучення) ЦНС у вагітних залежно від рівня тривожності. **Матеріали та методи.** Скринінгово обстежено 300 вагітних у III триместрі вагітності. Визначено психологічний статус шляхом співбесіди, анкетування, психологічного тестування (шкала Спілберга–Ханіна) та проведено клініко-лабораторне дослідження: рівень нейроантитіл до загального білка мієліну (ЗБМ), нейроспецифічної енолази (НСЕ), білка S-100, загального мозкового антигену (ЗМА) у венозній крові. **Результати.** Виявлено зростання 3 показників: антитіл до ЗБМ, НСЕ і ЗМА залежно від рівня тривожності і нормальні значення рівня до білка S-100. Відзначено залежність від ступеня тривожності: найвищий рівень нейроантитіл в групі з високою тривожністю – 63,6% до ЗБМ, 68% до НСЕ, 45,4% до ЗМА, найнижчий – в групі з низькою тривожністю (39,2%, 59,2% і 21,4% відповідно).

Заключення. Виходячи з отриманих даних, можна констатувати органічну природу змін у ЦНС вагітних при високому рівні стресу, який надалі може проявлятися психоневрологічною патологією, що необхідно враховувати в роботі з цими пацієнтками. Вагітні з високим рівнем тривожності повинні бути виділені в групу ризику щодо можливої патології у їхніх дітей, зокрема в аспекті віддалених нервово-психічних розладів.

Ключові слова: вагітність, стрес, тривожність, плід, нейроімунологія, нейроантитіла.

Вагітність для кожної жінки повинна бути природною і радісною подією, яка супроводжується позитивними емоціями. Це особливий творчий період, коли вона проходить і досягає нових рівнів свого життя, як біологічного, так і психологічного та соціального. Проте для більшості жінок вагітність стає тригером, який частіше «пробуджує» старі, глибоко приховані проблеми і може провокувати нові. Усе це є причиною стресу, який негативно відображається на перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, стані плода і новонародженого [1].

Стрес активує гіпоталамико-гіпофізарну систему. Це надалі реалізується в ендокринних, біохімічних, імунних і певних клінічних проявах. Під час дії стресора надзвичайної сили може навіть запускатися так званий механізм знищуючої саморегуляції, хоча кореляції між силою стресу і його ефектом на людину немає. Усе залежить від індивідуальних механізмів реагування і захисту [2].

Описано жінок групи ризику щодо психологічних проблем під час вагітності: підлітки, жінки, які вживають психоактивні речовини, ті, що раніше мали психічні розлади (депресія, ПРЛ, шизофренія і т.д.), невдалі історії попередніх вагітностей, з багатоплідними вагітностями, які існували перед вагітністю захворюваннями (цукровий діабет, рак та ін.), патологічним перебігом вагітності, психозом чи депресією після попередніх пологів. Психосоціальні проблеми – у спілкуванні з чоловіком і вихованні дітей, насильство у сім'ї, економічні негаразди та інше посилюють психоемоційне навантаження на вагітну і є додатковою причиною її тривоги за себе і майбутню дитину [1].

Проблема вивчення стресу під час вагітності є актуальною в усіх країнах світу, але є певні методологічні складнощі і

невідповідність результатів у зв'язку з використанням різних методик [3]. Найчастіше рівень стресу визначають за рівнем гормонів стресу, зокрема кортизолу, або шляхом використання спеціальних психологічних анкет. Проте під час вагітності навіть в нормі визначається підвищений рівень кортизолу, і реакція організму вагітної на нього не завжди рівнозалежна. Стандартні психологічні тести, що визначають рівень стресового навантаження, наприклад шкала Холмса–Рейфа, Ріддера, не можуть адекватно оцінити емоційні переживання вагітної.

З психологічної точки зору стан стресу є специфічною формою відображення людиною екстремальної ситуації і відповідною моделлю поведінки як реакції на нього. Найчастіше це проявляється у вигляді стану тривоги. Тривожність – набута поведінкова диспозиція, що спонукає людину сприймати широке коло об'єктивно безпечних подій як загрозу, тобто її інтенсивність не відповідає справжній величині небезпеки. Доведено, що її рівень може корелювати з рівнем захворюваності, оскільки наслідки стресу добре відомі: поступове зниження життєвого тону, поява вегетативних розладів, послаблення імунітету та порушення його диференціювання у вигляді аутоімунних реакцій. Під впливом стресу адаптаційні резерви організму поступово виснажуються, і виникає низка захворювань спочатку функціонального, а потім і органічного характеру. Відома роль аутоімунних реакцій в патології ЦНС і ускладнень гестації [4–8], тому було логічно припустити можливу роль стресу у їхньому запуску.

Мета дослідження: визначення ступеня пошкодження (залучення) ЦНС у вагітних залежно від рівня тривожності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було скринінгово обстежено 300 жінок у III триместрі вагітності, які перебували під спостереженням жіночої консультації КМПБ № 2.

Суттєвої різниці між пацієнтками за віком, паритетом, соціальним статусом не було. Так, середній вік обстежуваних жінок склав $29,08 \pm 5,15$ року, паритет: першовагітні першородиллі – 52,2%, повторновагітні першородиллі – 7,7%, повторновагітні повторнородиллі – 40,1% жінок. Перебували у шлюбі – 50,24%, у незареєстрованому шлюбі – 46,3%, одинокі – 3,46% жінок. Мали вищу освіту – 62,3%, середню спеціальну – 15,4%, середню – 22,3%. Працювали – 56,03%, були безробітними – 43,97% жінок.

У всіх пацієнток було обстежено психологічний стан шляхом співбесіди, анкетування, психологічного тестування (шкала Спілберга–Ханіна) та у 75 вагітних проведено клініко-лабораторне дослідження: визначали рівень нейроантитіл до основних нейроантигенів у венозній крові (лабораторія нейроімунології НДІ нейрохірургії НАМН України); вміст автоантитіл визначали методом імуноферментного аналізу зі специфічними нейроантигенами.

Для дослідження частоти і рівня тривожності використовували шкалу Спілберга–Ханіна. Ця анкета складається з окремих тверджень, які дозволяють оцінити реактивну тривожність (рівень тривожності в даний момент) і особистісну (тривожність як стійка характеристика).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Згідно з літературними даними реактивна тривожність характеризується напруженням, неспокоєм, нервозністю. Дуже висока реактивна тривожність спричинює розлади уваги, іноді – тонкої координації. Особистісна тривожність прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, емоціональними, невротичними зривами і психосоматичними захворюваннями [9].

Рівень ситуативної і реактивної тривожності залежить від кількості стресогенних факторів і особистісного сприйняття їх вагітними. Виділення і структурування стресогенних факторів під час вагітності необхідне для надання їм своєчасної необхідної допомоги. Сума балів за шкалою Спілберга–Ханіна менше 30 свідчить про низький рівень тривожності, 31–45 – середній і 46 – високий рівень тривожності.

Відповідно до отриманих даних рівень особистісної і реактивної тривожності був практично однаковим, і її структура представлена на мал. 1.

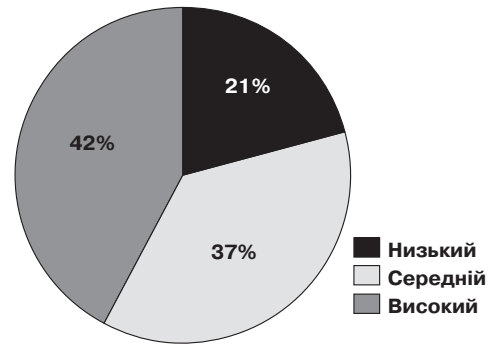
Суб'єктивно рівень стресу під час вагітності самі жінки оцінювали як помірний – у 80,2% випадків, низький – у 19,8%, на високий рівень стресу не вказала жодна вагітна, що не відповідало результатам психологічного тестування.

У якості основних чинників стресу під час вагітності обстежені жінки виділяли наступні: рівень матеріального становища, соціальні негаразди в країні, незадовільна якість медичного забезпечення, стосунки в сім'ї, переживання за майбутні пологи і дитину. Рівень тривожності можна розглядати як рівень і вид стресу, який має значення у виникненні патології. Відповідно до результатів тесту Спілберга–Ханіна отримано наступні дані (див. мал.1): найбільше було жінок з високим рівнем тривожності – 42%, дещо менше – із середнім – 37% і лише у кожної 5-ї жінки був низький рівень тривожності.

Ще задовго до серйозних наукових досліджень в цій галузі було відомо, що стрес може спровокувати те чи інше захворювання, оскільки імунна система організму є як стрес-афекторною, так і стрес-ефекторною [2]. Але практично не було знайдено робіт, які б вивчали дані взаємозв'язки під час вагітності, зокрема в аспекті стресів і емоційних реакцій вагітної жінки. Тому для дослідження цих патогенетичних механізмів з метою оптимізації діагностики, уточнення прогнозу і вироблення оптимальної тактики їхньої корекції необхідно дослідити біомаркери пошкодження нервової тканини: автоантитіла до основного білка мієліну, білка S-100, нейроспецифічної енолази та загального людського антигену.

Експресія в межах нервової тканини в нормі практично виключає їхню наявність у периферійній крові і свідчить про патологію ЦНС і гематоенцефалічного бар'єра. За даними літератури [5, 6]:

– загальний білок мієліну (ЗБМ) – один з головних білкових компонентів мієліну центральної нервової системи (ЦНС), який становить близько 30% протеїнів в мієліні. Усі відкриті властивості ЗБМ дозволяють зв'язати порушення його метаболізму з розвитком демієлінізувального процесу. Тому найчастіше його визначення проводили у хворих з розсіяним склерозом. Оскільки деструкція білої речовини мозку супроводжується виділенням цього білка з пошкодже-



Мал. 1. Частота рівня тривожності в обстежених вагітних

ної тканини, його підвищений рівень є індикатором вираженості патологічного процесу;

– білок S-100 є специфічним білком астроцитарної глії, що здатен зв'язувати Ca²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺. Він залучений в різноманітні процеси: скорочення, рухливість, клітинний ріст і диференціація, прогресія клітинного циклу, транскрипція, клітинна організація мембран і динаміка цитоскелета, захист від оксидативного пошкодження клітини, фосфорилування, секреція. Вважається, що білок S-100 виконує як внутрішньоклітинні, так і позаклітинні функції, а деякі з них секретуються і діють подібно до цитокінів. Він також виконує трофічні функції для нейронів, бере участь в становленні основних форм вродженої поведінки, механізмів пам'яті і навчання. Також є маркером пошкодження мозку. Використовується як для моніторингу, так і контролю за перебігом захворювання;

– нейроспецифічна енолаза (НСЕ) – гліколітичний нейроспецифічний ізофермент енолази, який присутній в клітинах нейроендокринного походження, нейронах головного мозку, периферійної нервової системи, еритроцитах та тромбоцитах, тому рівень цього маркера може бути підвищеним при багатьох патологічних станах: дрібноклітинному раку легенів, нейроендокринних пухлинах, нейроblastомі та ін. Але найчастіше він зростає при швидкому руйнуванні нейронів, що використовується в діагностиці і оцінюванні прогнозу пошкоджень нервової системи різноманітного генезу (травматичного, ішемічного і ін.);

– загальний людський мозковий антиген (ЗЛМА) також в цілому характеризує ступінь пошкодження ЦНС.

Отримані дані представлені в таблиці і характеризують закономірну тенденцію зростання показників нейроантитіл до ЗБМ, НСЕ і ЗЛМА залежно від рівня тривожності: найвищий рівень в групі з високою тривожністю і найнижчий – у групі з низькою. Привертає увагу практично однаковий рівень у всіх групах антитіл до білка S-100, який значно нижчий у порівнянні з контрольним значенням, що свідчить про збереження нейротрофічної функції і відсутність пошкодження астроглії.

Під час її реферування було знайдено одиничні статті про значення нейроантитіл в акушерській та перинатальній патології. Зокрема, В.Г. Левченко зі співавторами (2010) встановили роль антитіл до основного білка мієліну в патогенезі гестозу і його прогностичну цінність в оцінюванні ступеня тяжкості і ризику еклампсії [6].

Рівень нейроавтоантитіл до мозкових антигенів залежно від рівня тривожності у вагітних досліджуваних груп

Рівень тривожності	Автоантитіла до мозкових антигенів			
	ЗБМ	Білок S-100	НСЕ	ЗЛМА
Низький, n=27	28,0±3,95	10,61±1,4	25,38±1,94	29,06±2,6
Середній, n=26	28,92±5,28	10,32±1,45	25,9±2,43	29,97±2,9
Високий, n=22	29,7±2,4	10,63±2,45	26,3±2,52	30,2±2,7
Референтні значення лабораторії	26,05±1,50	12,60±0,25	23,10±0,35	29,00±1,50

D. Gazzolo (2002) описує кореляцію між рівнем антитіл до білка S-100 і ступенем плацентарної дисфункції, зокрема ризиком народження плодів з затримкою внутрішньоутробного розвитку [10].

Т.В. Дегтяренко (2012) виявлено стійкі підвищені рівні антитіл до білка S-100 у вагітних з нейротропними інфекціями в якості провідного механізму ураження нейроструктур мозку плода в антенатальний період, що спричинює вроджену патологію ЦНС, а надалі – затримку психічного розвитку дитини [11].

Більшість закордонних публікацій доводять значення високих рівнів нейроантитіл під час вагітності в розвитку перинатальної патології і віддалених наслідків – у формуванні психоневрологічної патології у дітей в старшому віці, що отримало назву так званого материнського ефекту [2, 12–14].

Материнські IgG виявляються в крові плода вже з 13 тиж вагітності. До 30-го тижня вагітності вони становлять приблизно 50% від циркулюючих рівнів у матері. Нейрогематоенцефалічний бар'єр, що активно розвивається, є вразливим до дії материнських антитіл, які можуть знаходитись в його руслі до 6 міс після народження [12, 13].

Вони можуть мати як захисну, так і руйнівну функцію. Зокрема, описана роль материнських нейроавтоантитіл у розвитку аутизму – особливо важкого розладу нервової системи людини. Більшість пацієнтів з аутичними розладами (АР) мають серйозні довочасні порушення в соціальному та мовному функціонуванні, що зумовлює необхідність значних економічних витрат держави на їхню соціальну адаптацію і життєву підтримку. Етіологія аутизму на сьогодні описується як поєднання генетичної гетерогенності з аутоімунними процесами. Висвітлена роль кількох комбінацій аутоантитіл у патогенезі АР, і саме в цьому напрямку проводиться пошук тест-систем і ліків проти цієї недуги, так званих «блокаторів антитіл» [15–17].

Основні прояви аутистичного спектра з'являються між 2 і 5 роками життя, тобто не можна у даному дослідженні підтвердити чи заперечити зазначене вище, але, враховуючи отримані результати, вважаємо за доцільне віднести жінок з високим рівнем тривожності під час вагітності до групи ризику щодо розвитку цієї патології.

Психологический статус беременных и уровень аутоантител к нейроантигенам в III триместре беременности

С.И. Жук, О.Д. Щуревская

Цель исследования: установление степени повреждения (вовлечения) ЦНС у беременных в зависимости от уровня тревожности.

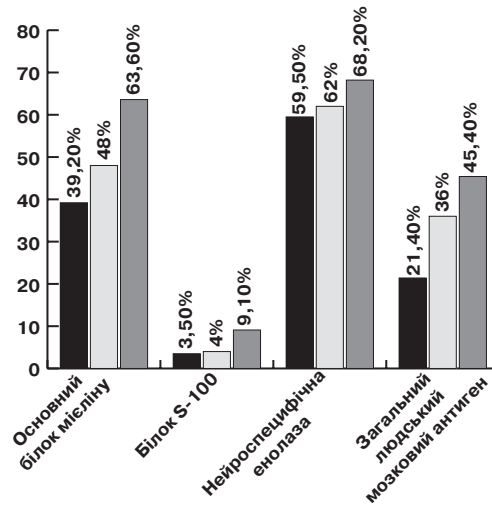
Материалы и методы. Скринингово обследованы 300 беременных в III триместре беременности. Исследовано психологический статус путем собеседования, анкетирования, психологического тестирования (шкала Спилберга–Ханина) и проведено клинико-лабораторное исследование: уровень нейроантител к общему белку миеллина (ОБМ), нейроспецифической эналазе (НСЭ), белку S-100, общему мозговому антигену (ОМА) в венозной крови.

Результаты. Отмечено увеличение 3 показателей: антител к ОБМ, НСЭ и ОМА в зависимости от уровня тревожности и нормальные значения уровня к белку S-100. Выявлена зависимость от степени тревожности: высокий уровень нейроантител к нейроантигенам в группе с высокой тревожностью – 63,6% к ОБМ, 68% к НСЭ, 45,4% к ОМА, самый низкий – в группе с низкой тревожностью (39,2%, 59,2% и 21 4% соответственно).

Выводы. Исходя из полученных данных, можно констатировать органическую природу изменений в ЦНС беременных при высоком уровне стресса, который в дальнейшем может реализоваться в психоневрологической патологии. Это необходимо учитывать в работе с данными пациентками. Беременные с высоким уровнем тревожности должны быть выделены в группу риска по возможной патологии у их детей, в частности, в аспекте отдаленных нервно-психических расстройств.

Ключевые слова: беременность, стресс, тревожность, плод, нейроиммунология, нейроантитела.

■ Низкий уровень
 □ Середній рівень
 ■ Високий рівень



Мал. 2. Структура нейроантитіл залежно від рівня тривожності вагітних, %

Кількість жінок, які мали підвищені показники тих чи інших нейроантитіл, досягала 68% і, закономірно, була більшою в групі з високим рівнем тривожності, що свідчить про пошкодження тих чи інших структур ЦНС (мал. 2).

ВИСНОВКИ

Отже, виходячи з отриманих даних, можна констатувати органічну природу змін в ЦНС вагітних при високому рівні стресу, який надалі може проявлятися психоневрологічною патологією, що необхідно враховувати в роботі з цими пацієнтками. Також доцільно виділяти вагітних з високим рівнем тривожності в групу ризику щодо можливої патології у їхніх дітей, зокрема в аспекті віддалених нервово-психічних розладів.

The psychological status of pregnant women and the level of neuroautoantibodies in the third trimester of pregnancy

S.I. Zhuk, O.D. Shchurevska

Aim: To investigate the level of damage (involvement) CNS depending on the level of anxiety.

Materials and methods. Screening of 300 pregnant women in the third trimester of pregnancy were conducted. Psychological status through interviews, questionnaires, psychological tests (Spielberg anxiety scale) and clinical laboratory testing (the neuroantibodies level to TMP, NSE, S-100 protein, TBA) in venous blood were done.

Results. TMP, NSE, TBA antibodies level depends of the degree of anxiety. The normal values of S-100 protein antibodies were found. The highest neuroantibodies level in the group with high anxiety, 63.6% of TMP, NSE- 68% , TBA- 45.4%and lowest-in the low anxiety group (39.2%, 59.2% and 21 4%, respectively) were reported.

Conclusions. We can talk about the organic nature of the changes in the central nervous system of pregnant women with high levels of stress, which subsequently can be realized in the psycho-neurological pathology. That must be considered in dealing with these patients. Pregnant women with high levels of anxiety should be allocated in a possible risk for the neuropsychiatric disorders in their children.

Key words: pregnancy, stress, anxiety, fetus, neuroimmunology, neuroantibodies.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: fetalmedic@ukr.net

Щуревская Оксана Дмитриевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: oxanalikar@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Gourounti K. Psychosocial stress in HighRisk Pregnancy / Gourounti K., Karpathiotaki N., Vaslamatzis G. // International Archives of Medicine. – 2015. – № 95. – P. 1–9.
- Пауэр М.Л. Рождение ребенка, дистресс и риск болезней / Пауэр М.Л., Шулькин Дж. – М.: Трида-Х, 2010. – 264 с.
- How to Measure Prenatal Stress? A Systematic Review of Psychometric Instruments to Assess Psychosocial Stress during Pregnancy / Nast I., Bolten M., Meinschmidt G, Hellhammer D.H. // Paediatric and Perinatal Epidemiology. – 2011. – № 4. – P. 313–322.
- Некоторые иммунологические показатели у детей с задержкой психомоторного развития вследствие перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза / Каримова Х.М., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М. и др. // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 8. – С. 57–62.
- Сергеева С.П. Цитокины и ответ иммунной системы в условиях острого нарушения мозгового кровообращения / Сергеева С.П. // Вестник ВГМУ. – 2009. – № 1. – С. 1–15.
- Содержание комплексов основного белка миелина с антителами класса G в сыворотке крови при нормальной беременности и гестозе / Левченко В.Г., Мальцева Н.В., Лыкова О.Ф. и др. // Медицинская иммунология. – 2010. – № 1. – С. 155–160.
- Ткаченко О.В. Деякі клініко-неврологічні характеристики і показники рівня антитіл до нейроантігенів в гострому періоді поєднаної краніо-фасціальної травми / Ткаченко О.В., Петрова У.М. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – К.: ПП Балук І.Б., 2015. – С. 292–296.
- The calcium binding protein, S100B, is increased in the amniotic fluid of women with intra-amniotic infection/inflammation and preterm labor with intact or ruptured membranes / Friel LA, Romero R, Edwin S та ін.]. // J Perinat Med. – 2007. – № 5. – P. 385–393.
- Носкова О.В. Особенности тревожного состояния женщин при беременности и его психокоррекция // Медицинская психология. – 2008. – № 3. – С. 52–56.
- Maternal nitric oxide supplementation decreases cord blood S100B in intrauterine growth-retarded fetuses / [D. Gazzolo, M. Bruschetti, R. Di Iorio та ін.]. // Clinical chemistry. – 2002. – № 4. – P. 647–650.
- Дегтяренко Т.В. Роль епігенетичних факторів в патогенезі пренатального ураження спеціалізованих систем мозку / Дегтяренко Т.В. // Збірник наукових праць Кам'янець-Подільського Національного педагогічного університету імені Івана Огієнка. – Кам'янець-Подільський: Медобори-2006, 2012. – С. 69–77.
- Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain / Braunschweig D., Krakowiak P., Duncanson P. та ін.]. // Transl Psychiatry. – 2013. – № 7. – P. 1–9.
- Goines P., Van de Water J. The Immune System's Role in the Biology of Autism // Curr. Opin. Neurol. – 2010. – № 2. – P. 111–117.
- Hansen D. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up / Hansen D., Lou H.C., Olsen J. // The Lancet. – 2000. – № 356. – P. 875–880.
- Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра / Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Коваль-Зайцев А.А. и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 8. – С. 41–45.
- Hyperactivity and attention deficits in mice with decreased levels of stress-inducible phosphoprotein 1 (STIP1) / Beraldo F.H, Thomas A., Kolisnyk B та ін.]. // Disease Models and Mechanisms. – 2015. – № 8. – P. 1457–1466.
- Prenatal stress and risk of autism / Kinney D.K., Munir K.M, Crowley D.J., Miller A.M. // Neurosci Biobehav Rev. – 2008. – № 8. – P. 1519–1532.

Статья поступила в редакцию 26.04.2016