

Нейроімуннологія стресової вагітності

С.І. Жук, О.Д. Щуревська

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

Сьогодні практично кожна жінка є групою високого ризику щодо стресів під час вагітності, проте їхній характер, інтенсивність, тривалість впливу у всіх жінок різні. Групою надзвичайно високого ризику є вагітні, які проживають в умовах військової агресії, соціальних та гуманітарних криз. Період реактивної адаптації до стресу у них швидко змінюється дезадаптацією. Це відбувається за рахунок нейроімуннологічних механізмів, що надалі реалізуються в ускладненому перебігу вагітності і пологів.

Мета дослідження: вивчення впливу стресорних факторів на функцію імунної системи у вагітних і їхньої можливої ролі у виникненні ускладнень гестації.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було обстежено 78 вагітних у III триместрі гестації, які були розподілені на дві групи. До 1-ї групи (основної) увійшли 42 вагітні, вимушені переселенки з Луганської і Донецької областей; до 2-ї групи – 36 вагітних з фізіологічним перебігом гестації. Проводили загальноклінічні дослідження, психологічне тестування (за шкалою Спілберґера–Ханіна), а також імунологічні дослідження: визначення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові за допомогою методу непрямой імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл CD3+, CD4+, CD8+ та обчисленням імунорегуляторного індексу CD4+ / CD8+, CD20+ і CD16+, функціональної активності лімфоцитів і рівня ЦИК.

Результати. У вагітних 1-ї групи (вимушені переселенки) визначали загальну лімфопенію і суттєве зростання рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦИК). Такі показники свідчать про стан вираженого пригнічення імунітету (лімфопенія), ускладненого перебігу вагітності, схильність до інфекційно-запальних процесів, більш тяжкого перебігу і тривалої реконвалесценції. У вагітних 2-ї групи кількість лімфоцитів знаходилась у межах нормативних показників, проте відзначали активацію числа Т-клітин (CD4+, CD8+, CD16+), а також їхню функціональну активність (РБТЛ), що свідчило про активацію стану Т-клітинної ланки імунітету.

Заключення. Результати дослідження доводять імносупресивну роль психосоціальних факторів у жінок–вимушених переселенок і наявність у них стрес-індукованої декомпенсації психонейроендокринної системи.

Ключові слова: психонейроімуннологія, вагітність, тривожність, жінки–вимушені переселенки, стрес.

Neuroimmunology of stressful pregnancy

S.I. Zhuk, O.D. Shchurivska

Nowadays, almost every woman is at high risk because of stress during pregnancy, but their nature, intensity, duration of exposure are different for each woman. Extremely high-risk groups are pregnant women living in conditions of military aggression, social and humanitarian crises. The period of reactive adaptation to stress in them is rapidly changing maladaptation. This is due to neuro-immunological mechanisms, which are further implemented in the complicated pregnancy and childbirth.

The objective: is to establish the stressors effects on the function of the immune system of pregnant women and their possible role in the occurrence of complications of gestation.

Materials and methods. To achieve this goal, we surveyed 78 pregnant women in the third trimester of pregnancy. They were divided into 2 groups: 1 group (main) – 42 pregnant women, displaced from Lugansk and Donetsk regions, 2 group – 36 pregnant women with physiological pregnancy. General clinical studies, psychological testing (Spielberger–Hanin scale) and immunological studies: population and subpopulation composition of blood lymphocytes using the method of indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies CD3+, CD4+, CD4+, CD8+, CD8+ CD20+ and CD16+, study of lymphocyte functional activity and determination of CIC were conducted.

Results. Total lymphopenia and significant increase in the level of circulating immune complexes (CIC) were found in pregnant women of the 1 group (forcibly displaced). This indicates a state of marked suppression of immunity (lymphopenia), complicated pregnancy, susceptibility to infectious-inflammatory processes, severe course and prolonged convalescence. The number of lymphocytes was within the normative parameters in pregnant women of the second group. Activation of the number of T cells (CD4+, CD8+, CD16+), as well as their functional activity (RBTL) were found. Which points at the activation of the T-cells immunity type.

Conclusions. The results of the study prove the immunosuppressive role of psychosocial factors in internally displaced women and the presence of stress-induced decompensation of the psychoneuroendocrine system in them.

Keywords: psychoneuroimmunology, pregnancy, anxiety, women–forcibly displaced, stress.

Нейроиммунология стрессовой беременности

С.И. Жук, О.Д. Щуревская

Сегодня практически каждая женщина является группой высокого риска возникновения стрессов во время беременности, по их характер, интенсивность, продолжительность воздействия различается у всех женщин. Группой крайне высокого риска являются беременные, проживающие в условиях военной агрессии, социальных и гуманитарных кризисов. Период реактивной адаптации к стрессу у них быстро меняется дезадаптацией. Это происходит за счет нейроиммунологических механизмов, что в дальнейшем реализуется в осложненном течении беременности и родов.

Цель исследования: изучение влияния стрессорных факторов на функцию иммунной системы у беременных и их возможной роли в возникновении осложненной гестации.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели были обследованы 78 беременных в III триместре гестации, которых разделили на две группы. В 1-ю группу (основную) вошли 42 беременные, вынужденные переселенки из Луганской и Донецкой областей; во 2-ю группу – 36 беременных с физиологическим течением гестации. Проводили общеклинические исследования, психологическое тестирование (по шкале Спилберґера–Ханіна), а также иммунологические исследования: определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител CD3+, CD4+, CD8+ и вычислением иммунорегуляторного индекса CD4+ / CD8+, CD20+ и CD16+, функциональной активности лимфоцитов и уровня ЦИК.

Результаты. У беременных 1-й группы (вынужденные переселенки) определяли общую лимфопению и существенный рост уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Такие показатели свидетельствуют о состоянии выраженного угнетения иммунитета (лимфопения), склонности к осложненному течению беременности, инфекционно-воспалительным процессам, их тяжелому течению

АКУШЕРСТВО

и длительной реконвалесценции. У беременных 2-й группы количество лимфоцитов находилось в пределах нормативных показателей, однако отмечали активацию числа Т-клеток (CD4+, CD8+, CD16+), а также их функциональную активность (РБТЛ), что свидетельствовало об активации состояния Т-клеточного звена иммунитета.

Заключення: Результаты исследования доказывают иммуносупрессивную роль психосоциальных факторов у женщин – вынужденных переселенок и наличие у них стресс-индуцированной декомпенсации психонейроэндокринной системы.

Ключевые слова: психонейроиммунология, беременность, тревожность, женщины – вынужденные переселенки, стресс.

Загальновідомим є той факт, що стрес може мати прямий вплив на стан імунної системи з наступними системними і практично непередбачуваними наслідками. Це визначає надзвичайну актуальність даної проблеми. У сучасній медицині навіть сформувався її новий напрямок – психонейроіммунологія, дослідження якої використовуються лікарями всіх спеціальностей.

Разом з тим в акушерській практиці таких досліджень порівняно небагато і їхні результати іноді суперечливі. Це пов'язано з трьома особливостями фізіологічних змін періоду гестації, які відбуваються на всіх рівнях і системах організму: психологічному, ендокринному та імунному.

Зокрема, навіть у нормі будь-яка вагітність сама по собі є нормативним (адаптивним) стресором для будь-якої жінки. Він зумовлює перебудову її психологічного статусу відповідно до потреб кожного триместра вагітності і підготовки до пологів. Також певні зміни відбуваються у нейроендокринній і імунній системах. Загальновідомою особливістю періоду гестації є фізіологічна імуносупресія, яка, з одного боку, спрямована на захист внутрішньоутробного плода, проте, з іншого боку, робить вразливим материнський організм до дії патогенів. Усі ці 3 системи під час вагітності тісно взаємопов'язані. Тому дисбаланс будь-якої із зазначених ланок призводить до загальної дисрегуляції системи і виникнення патологічних станів.

Необхідно враховувати також, що будь-який стресовий фактор, як гострий, так і хронічний, може спричинити серйозний збій і подальше виснаження регуляторних механізмів з негативними наслідками для жінки і внутрішньоутробного плода: зростає ризик передчасних пологів, народження дитини з низькою масою при доношеній вагітності, низькою оцінкою за шкалою Апгар, подальшими перово-психічними і поведінковими розладами [6].

Джерела стресу під час вагітності можуть бути абсолютно різноманітними: від надмірного фізичного навантаження до стихійних лих. Але особливе місце серед них посідають психоемоційні стреси, пов'язані з соціальною та економічною нестабільністю, конфліктними ситуаціями в сім'ї, переживаннями з приводу результату виношування даної вагітності та ін.

Можна сказати, що сьогодні практично кожна жінка є групою високого ризику стресів під час вагітності, проте їхній характер, інтенсивність, тривалість впливу у всіх жінок різні. Але групою надзвичайно високого ризику є вагітні, які проживають в умовах військової агресії, соціальних та гуманітарних криз. Стресові розлади у них зумовлені багатокomпонентними процесами, які зумовлені дією тривалого хронічного стресу внаслідок несприят-

ливого впливу соціального середовища, складного психологічного клімату в сім'ї і на роботі, матеріального неблагополуччя та ін. Усе це викликає у них відчуття страху, тривожності, переживання, до яких вагітна не готова ні фізично, ні психологічно. Унаслідок цього швидко виникає синдром емоційного вигорання, коли організм витрачає свої захисні ресурси, виснажується і поступається стресу. Період реактивної адаптації змінюється дезадаптацією, коли стрес починає виконувати руйнівну функцію, у тому числі і за рахунок залучення нейроімунологічних механізмів, що падає трансформуються в ускладнення вагітності і пологів [5].

Мета дослідження: вивчення впливу стресорних факторів на функцію імунної системи у вагітних і їхньої можливої ролі у виникненні ускладнень гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було обстежено 78 вагітних у III триместрі гестації, які були розподілені на дві групи. До 1-ї групи (основної) увійшли 42 вагітні, вимушені переселенки з Луганської і Донецької областей: до 2-ї групи – 36 вагітних з фізіологічним перебігом гестації, які знаходились під спостереженням жіночої консультації КМШБ №2.

Критерії включення:

- спонтанна одноплідна вагітність,
- III триместр вагітності,
- відсутність тяжкої екстрагенітальної патології,
- інформована згода вагітної на проведення дослідження.

Критерії виключення:

- вагітність, що настала внаслідок ДРТ,
- багатоплідна вагітність,
- I–II триместр вагітності,
- наявність тяжкої екстрагенітальної патології,
- відсутність інформованої згоди на проведення дослідження.

Усім жінкам проводили загальноклінічні, а також імунологічні дослідження: визначення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові за допомогою методу непрямой імуофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл CD3+, CD4+, CD8+ та обчисленням імунорегуляторного індексу CD4+ / CD8+, CD20+ і CD16+. Функціональну активність лімфоцитів визначали за такими показниками: проліферативна активність ліфоцитів, фагоцитарна активність лімфоцитів, активність мітопероксидази нейтрофільних гранулоцитів, адгезивна активність нейтрофільних гранулоцитів і рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Таблиця 1

Соціодемографічні показники вагітних досліджуваних груп

Показник	1-а група, n=42	2-а група, n=36
Вік, роки	29,12±4,91	27,25±4,16
Першовагітні, n (%)	37 (88,1)	32 (88,9)
Повторновагітні першороділлі, n (%)	1 (2,4)	2 (5,5)
Повторновагітні повторнороділлі, n (%)	4 (9,5)	2 (5,5)
Вища освіта, n (%)	32 (76,2)	28 (77,8)
Середня, неповна вища освіта, n (%)	10 (23,8)	8 (22,2)
Незадовільне матеріальне становище, n (%)	3 (7,1)	1 (2,7)
Задовільні побутові умови (власна квартира), n (%)	26 (61,9)	29 (80,5)
Незадовільні побутові умови, n (%)	16 (38,1)	7 (19,4)

АКУШЕРСТВО

Таблиця 2

Рівень особистісної та реактивної тривожності у вагітних обстежуваних груп, n (%)

Група жінок	Високий рівень		Середній рівень		Низький рівень	
	реактивної тривожності	особистісної тривожності	реактивної тривожності	особистісної тривожності	реактивної тривожності	особистісної тривожності
1-а, n=42	19 (45,2)	15 (35,7)	15 (35,7)	17 (40,5)	8 (19,0)	10 (23,8)
2-а, n=36	11 (30,5)	9 (25)	10 (27,7)	10 (27,7)	15 (41,7)	17 (47,2)

Таблиця 3

Імунологічні показники периферійної крові вагітних обстежуваних груп

Показник		1-а група, n=42	2-а група, n=36	Референтні значення
Лімфоцити	%	20,15±5,3*	24,5±5,7	28-34
	Абс. величина·10 ⁹	1,5±0,4	1,6±0,4	2,0±0,24
Т-лімфоцити (CD3+)	%	71,9±7,8	76,03±6,1	68,39±1,10
	Абс. величина·10 ⁹	1,2±0,3	1,2±0,3	1,15±0,38
Т-лімфоцити-хелпери (CD4+)	%	45,2±6,2	46,2±4,2**	36,35±4,96
	Абс. величина·10 ⁹	0,65±0,2	0,7±0,2	0,44±0,05
Т-лімфоцититоксичні (CD8+)	%	23,9±4,6	29,57±5,2**	24,61±2,91
	Абс. величина·10 ⁹	0,45±0,18	0,52±0,27	0,37±0,03
Імунорегуляторний індекс		1,8±0,67	1,74±0,96	1,47±0,2
В-лімфоцити (CD20+)	%	11,26±4,4	11,8±3,2	11,71±2,67
	Абс. величина·10 ⁹	0,2±0,15	0,2±0,16	0,24±0,03
NK-клітини (CD16+)	%	15,38±3,98	17,32±4,3**	12,97±4,57
	Абс. величина·10 ⁹	0,24±0,8	0,28±0,09	0,25±0,04
Проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ), спонтанна проліферація	%	3,85±2,26	5,42±2,5**	0-2
Фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів (НСТ-тест), спонтанна	у.о.	262,43±27,1	263,29±27,9	255,5±8,2
Активність мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів, спонтанна	у.о.	15,53±5,01	15,23±4,7	18-23
Адгезивна активність нейтрофільних гранулоцитів	%	41,13±10,0	38,10±9,6	35-55
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК)	%	137,5±45,4*	121,67±25,9**	70-80

Примітки: * – p_{1,3}<0,05; ** – p_{2,3}<0,05.

Психологічний статус досліджували шляхом співбесіди, анкетування, психологічного тестування (шкала Спілберґера-Ханіна за тестами особистісної і реактивної тривожності) [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення саме імунних механізмів реалізації стресу у даному дослідженні продиктовані життям, оскільки вже п'ятий рік наш пологовий будинок (КМПБ № 2) надає допомогу жінкам-вимушеним переселенкам з Донецької та Луганської областей. Ця група вагітних і роділець знаходиться у стані постійного хронічного стресу, зумовленого зміною звичного місця проживання і стилем життя, матеріальним становищем, порушеннями сімейними зв'язками, вищим рівнем конфліктних ситуацій, досить часто – не-

можливістю отримати доступ до належного рівня медичної допомоги та ін.

Суттєвої різниці між пацієнтками за віком, паритетом, терміном вагітності не встановлено. Проте у жінок 1-ї групи спостерігалась відмінність у соціальному статусі: вищий відсоток безробіття, гірші побутові умови (табл. 1). Це є причиною зростання психоемоційного напруження і фактором виникнення емоційних, поведінкових та психофізіологічних порушень.

Одним з проявів стресу є тривожність, що проявляється переживанням особистої загрози, підвищеною чутливістю до невдач, невдоволенням собою та ін. Тривожність розвивається з внутрішнього особистісного конфлікту і частіше спостерігається саме у жінок, тому що бурхливі соціальні зміни у суспільстві значно збільшують діапазон цінностей та різноманітних ролей жінки-матері [4].

Кожна вагітність для жінки є фізіологічним стресом, реакція на який зумовлена її особистісними характеристиками та індивідуальною реактивністю, що також проявляється тим чи іншим ступенем тривожності. Це є нормальною реакцією ЦНС, що забезпечує мобілізацію організму для уникнення загрози. Але має значення визначення рівня тривожності, який корелює з частотою патології.

Для дослідження частоти і рівня тривожності використовували шкалу Спілберґера–Хашіна, яка дозволяє оцінити реактивну тривожність (рівень тривожності у даний момент) і особистісну (тривожність як стійка індивідуальна характеристика).

Дані табл. 2 демонструють, що у вагітних–вимушених переселенок переважає високий рівень реактивної тривожності, який є відображенням високого рівня стресового навантаження у жінок даної групи і корелює з вищою частотою ускладнень вагітності і пологів. Під час аналізу перебігу вагітності виявлено закономірні результати щодо наявності ускладненого перебігу гестації у 1-й групі у 93,3% жінок порівняно з 70% – у 2-й групі у формі загрози преривання вагітності на різних термінах у кожній 4-й вагітній, ГРВІ – у кожній 5-й, також зафіксовано значну питому вагу запальних захворювань (вагініт, безсимптомна бактеріурія, гестаційний пієлонефрит), пізніх гестозів [8].

Як соціальні стресові фактори, так і ускладнений перебіг вагітності можуть взаємозумовлювати і потенціювати дію один одного, запускаючи хибне коло розладів на всіх рівнях, за яких досить важко встановити і розірвати основні патогенетичні ланки. Проте одним з головних патогенетичних механізмів є імунологічний.

Як зазначає Т.В. Дегтяренко (2015), регуляторні механізми індивідуальної стрес-реактивності за своєю природою є саме психофізіологічними, і її ініціація є психогенною, а тому незалежно від виду стресора тільки виникнення збудження у нейроструктурах емоційного мозку та суто індивідуалізована інтерпретація інформаційних сигналів у неокортексі детермінують розгортання загального адаптаційного синдрому з подальшим залученням системи імуномодуляції [4].

Провівши оцінювання імунологічних показників периферійної крові, було виявлено певні відмінності між двома досліджуваними групами (табл. 3).

Відповідно до отриманих даних, у вагітних обох груп спостерігалися зміни імунограми, які характеризувались певними особливостями у кожній групі. Зокрема, у вагітних 1-ї групи (вимушені переселенки) визначали загальну лімфопенію і суттєве зростання рівня ЦІК. Такі показники свідчать про стан вираженого пригнічення імунітету (лімфопенія), ускладненого перебігу вагітності, схильність до інфекційно-запальних процесів, тяжчого перебігу і тривалої реконвалесценції.

Стрес, згідно з концепцією Гауса Сельє, має три стадії: напруження захисних механізмів, адаптації і виснаження. Тобто, внаслідок тривалої або надсильної дії стресора виникає кортизол-індукована декомпенсація психонейроендокринної системи з наступним пригніченням активності імунної системи, що відповідає структурі ускладнень вагітності у жінок цієї групи.

ЦІК – комплекси, що складаються з антигену, антигену і пов'язаних з ними компонентів комплементу С3, С4, С1q. У нормі імунні комплекси, що утворилися у кровотоці, фагоцитуються і руйнуються фагоцитами і печінкою. Але при зростанні їхньої кількості (перевищення майже вдвічі від нормативних показників) вони можуть відкладатися у тканинах, найчастіше в ендотелії кровоносних судин, ниркових клубочках і кірковому шарі нирок. Це спричинює активацію комплементу, локальне запалення і може бути тригером імуноопосередкованої патології, зокрема пізніх гестозів. Так, у вагітних даної групи частота прееклампсії не тільки суттєво перевищувала показники групи порівняння, але й характеризувалась атипичним перебігом і проявами рідкісних тяжких форм, зокрема еклампсії та ін.

Органом-мішенню для ЦІК є також плацента, яка не тільки виконує роль бар'єра від екзогенної інфекції, але й виступає як орган імунного захисту. У випадках порушення бар'єрної функції можлива не тільки дисемінація збудника у плід і розвиток внутрішньоутробної інфекції, але й розвиток інших патологічних станів плода й немовляти, пов'язаних із підвищеною антигенною стимуляцією [2].

У виникненні патології плода надзвичайно велику роль відіграє материнський стресовий гормон – кортизол, який шляхом безпосереднього транспорту проникає крізь плаценту і моделює його ріст, розвиток [7]. Але спричинена стресом імунна дисрегуляція під час вагітності має унікальні наслідки для здоров'я плода у подальшому, які характеризуються не тільки ризиком розвитку порушень імунної функції у новонароджених з підвищеною чутливістю до інфекційно-запальних процесів, а і слабкою реакцією на вакцинацію у підлітковому віці, розвитком метаболічних, когнітивних і нейроповедінкових порушень [3].

У вагітних 2-ї групи кількість лімфоцитів знаходилась у межах нормативних показників, проте визначалась активація числа Т-клітин (CD4+, CD8+, CD16+), а також їхньої функціональної активності (РБТЛ), що свідчило про активацію стану Т-клітинної ланки імунітету. Рівень ЦІК перевищував нормативні показники, але значно менше порівняно з 1-ю групою. Такі показники відновлюють фази напруженої адаптації імунної системи зі збереженням її функціональної активності, що чітко відобразилось у більш низькій частоті і структурі ускладнень вагітності.

ВИСНОВКИ

Провести чіткі паралелі між лабораторними показниками стану імунологічних механізмів захисту чи агресії у вагітних і конкретною патологією практично неможливо у зв'язку з їхньою неспецифічністю, а також надзвичайною мінливістю і лабільністю. Проте все ж таки можна зробити висновки про імуносупресивну роль психосоціальних факторів у жінок–вимушених переселенок. Це робить їх групою ризику щодо ускладнень гестації, а також більшої чутливості до інфекційних агентів з подальшим високим ризиком розвитку і генералізації інфекційно-запальних процесів.

Сведения об авторах

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

ORCID: 0000-0003-1565-8166

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

ORCID: 0000-0002-7236-348X