

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.01.11

Адреса для листування: вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010

Твіттер: @Svitlana1966

Е-пошта: svitlanazu@gmail.com

Надійшла до редакції: 04.04.2023

Прийнята до друку: 18.04.2023

Опублікована: 30.06.2023

ORCID IDs

Світлана Зубченко:

<http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>

Ірина Кріль:

<http://orcid.org/0000-0002-6728-5827>

Олена Надіжко:

<https://orcid.org/0000-0003-4656-9481>

Володимир Гаєвський:

<https://orcid.org/0000-0002-3782-4922>

Ігор Гайдучок:

<https://orcid.org/0000-0003-2897-8417>

Лілія Могильницька:

<https://orcid.org/0000-0001-8483-9644>

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Створення концепції: Світлана Зубченко, Олена Надіжко;

Результати дослідження: Ірина Кріль, Володимир Гаєвський, Ігор Гайдучок;

Написання: Світлана Зубченко, Ірина Кріль, Лілія Могильницька;

Редагування та затвердження остаточного варіанту: Світлана Зубченко, Ірина Кріль.

Дозвіл комісії з питань біоетики:

27.02.22, протокол № 1/22 Комісії з етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Фінансування: автори не отримали жодної фінансової підтримки свого дослідження.



© Всі автори, 2023

Посттравматичний стресовий розлад: клініко-лабораторні зміни та перспектива імунних порушень

Світлана Зубченко¹, Ірина Кріль¹, Олена Надіжко¹,
Володимир Гаєвський², Ігор Гайдучок¹,
Лілія Могильницька³

¹Кафедра клінічної імунології та алергології
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького, Львів, Україна

²Кафедра оториноларингології Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького,
Львів, Україна

³Кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини
ФПО Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

Вступ. Проблема поширення посттравматичного стресового розладу (ПТСР) за умов сьогодення в Україні і подолання його наслідків, у тім числі імунозалежних порушень – це одне з ключових питань, яке потребує широкого вивчення і вирішення у практичній медицині.

Матеріали та методи. Групу дослідження становили 79 (27,5 %) пацієнтів з верифікованим ПТСР: 46 (58,2 %) жінок і 33 (41,8 %) чоловіків, середній вік 38,7±7,2 років; контрольну групу – 20 практично здорових осіб. Для верифікації ПТСР використовували опитувальник Національного інституту психічного здоров'я (National Institute of Mental Health, NIMH), American National Center for PTSD (2013). Виконували збір анамнезу, клінічний огляд, загальні та біохімічні лабораторні дослідження, статистичний аналіз.

Результати. У всіх пацієнтів з ПТСР виявлено клінічні порушення та зміни в лабораторних показниках з вірогідним збільшенням абсолютних і відносних значень нейтрофілів і мононуклеарних клітин, підвищенням рівнів гострофазових білків і активацією трансаміназ. Цих пацієнтів ми охарактеризували як імунокомпрометованих осіб з перспективою вивчення імунологічних порушень.

Висновки. Результати огляду наукової літератури і виявлені нами клінічні і параклінічні прояви у пацієнтів з ПТСР вказують на роль імунних механізмів у формуванні цього синдрому і диктують необхідність розширення діагностичних заходів серед таких хворих з подальшою патогенетичною тактикою їх ведення.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, COVID-19, постінфекційні розлади, імунокомпрометовані пацієнти.

Post-traumatic stress disorder: Clinical and laboratory changes and potential for immune disorders

Svitlana Zubchenko¹, Iryna Kril¹, Olena Nadizhko¹,
Volodymyr Gayevsky², Ihor Hayduchok¹, Liliya Mogylnytska³

¹*Department of Clinical Immunology and Allergology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

²*Department of Otorhinolaryngology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

³*Department of Therapeutic Disciplines and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Background. The spread of post-traumatic stress disorder (PTSD) and overcoming its consequences, including immune-related disorders, is one of the critical issues requiring extensive study and resolution in practical medicine, particularly under present conditions in Ukraine.

Materials and methods. The study group consisted of 79 (27.5%) patients with verified PTSD: 46 (58.2%) female and 33 (41.8%) male, with an average age of 38.7±7.2 years; a control group of 20 apparently healthy people was used. The National Institute of Mental Health (NIMH) American National Center for PTSD (2013) questionnaire was used to verify PTSD. In addition, history taking, clinical examination, general and biochemical laboratory tests, and statistical analysis were performed.

Results. All patients with PTSD experienced clinical disorders and changes in laboratory indicators, with a probable increase in absolute and relative values of neutrophils and mononuclear cells, an increase in the levels of acute phase proteins, and activation of transaminases. In addition, these patients were characterized as immunocompromised patients with the potential to study immunological disorders.

Conclusions. The results of the review of the scientific literature and the clinical and paraclinical manifestations that we found in patients with PTSD indicate the role of immune mechanisms in the development of this syndrome and necessitate expanding diagnostic measures among such patients with the different pathogenetic approach of their management.

Keywords: Post-Traumatic Stress Disorder, COVID-19, Post-Infectious Disorders, Immunocompromised Patients.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.01.11

For correspondence: 69 Pekarska Street, Lviv, Ukraine, 79010

Twitter: @Svitlana1966

E-mail: svitlanazu@gmail.com

Received: 04 Apr, 2023

Accepted: 18 Apr, 2023

Published: 30 June, 2023

ORCID IDs

Svitlana Zubchenko:

<http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>

Iryna Kril:

<http://orcid.org/0000-0002-6728-5827>

Olena Nadizhko:

<https://orcid.org/0000-0003-4656-9481>

Volodymyr Hayevskyy:

<https://orcid.org/0000-0002-3782-4922>

Ihor Hayduchok:

<https://orcid.org/0000-0003-2897-8417>

Liliya Mogylnytska:

<https://orcid.org/0000-0001-8483-9644>

Disclosures: The authors declared no conflict of interest.

Author contributions:

Conceptualization: Svitlana Zubchenko, Olena Nadizhko;

Results of study: Iryna Kril, Volodymyr Hayevskyy, Ihor Hayduchok;

Writing: Svitlana Zubchenko, Iryna Kril, Liliya Mogylnytska;

Review & editing: Svitlana Zubchenko, Iryna Kril.

Ethical approval: 27.02.22, protocol No 1/22 of the Ethics Committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Funding: The authors received no financial support for their study.



© All authors, 2023

Вступ

Відомий психолог Роберт Еммонс ХХІ століття назвав «століттям травм» [6]. Пандемія COVID-19 стала психофізичним травмуючим фактором планетарного масштабу, призвела до масових летальних випадків, маніфестації постковідних ускладнень, інвалідизації, втрати психічного здоров'я з формуванням посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [30]. Посттравматичний стресовий розлад – тяжкий психічний стан, який є наслідком психотравмуючої події [4]. ПТСР виникає як відстрочена або затяжна реакція на стресову подію або ситуацію (короткочасну або тривалу), яка має суб'єктивний характер погрози або катастрофи, може викликати загальний дистрес майже у кожної людини. Термін «посттравматичний стресовий розлад» був уперше введений у США (1960-1970 роки) [17]. На тлі пандемії COVID-19 ще одним загрозливим викликом для України стала повномасштабна війна. Оскільки активна фаза війни в Україні триває з лютого 2022 року, то кількість постраждалих фізично та психологічно збільшується. Провідні українські фахівці в галузі психології та психотерапії констатували в українців формування «колективної травми» [6].

Загалом стресові події різної інтенсивності супроводжують людину впродовж життя, але патологія розвивається не у всіх. Показники поширеності ПТСР серед тих, хто пережили екстремальні ситуації, за різними джерелами становлять від 10 % (серед свідків) до 90 % (серед тяжко постраждалих осіб). Здебільшого симптоми ПТСР зникають протягом кількох тижнів після пережитої події, у майже 50 % пацієнтів симптоми впродовж року зникають без лікування, а в 10-20 % випадків розвивається хронічний неперервний перебіг ПТСР [17]. На початку повномасштабної війни в Україні переважали пацієнти з гострими стресовими розладами. Тепер (рік після початку ескалації конфлікту) домінують особи з ПТСР, що є наслідком пережитих травматичних подій.

Отже, проблема поширення ПТСР за умов сьогодення в Україні і подолання його наслідків, у тім числі імунозалежних порушень – це одне з ключових питань, яке потребує широкого вивчення і вирішення у практичній медицині.

Мета нашої роботи – проаналізувати дані опитувальника, клінічних і параклінічних проявів у пацієнтів з ПТСР і виокремити групу імунокомпрометованих хворих з перспективою вивчення імунологічних порушень і подальшою патогенетичною тактикою їх ведення.

Матеріали та методи

Дослідження проводили з дотриманням принципів 7-го перегляду Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Отримано згоду Комісії з етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1/22 від 27.02.22).

Дослідження відбувалося на базі кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного університету імені Данила Галицького в період вересень 2022 – січень 2023 року. Для верифікації ПТСР використовували опитувальник NIMH, American National Center for PTSD (2013). Критеріями включення були дорослі особи обох статей віком від 18 років до 65 років з даними анамнезу про перенесений тяжкий COVID-19 і/або стрес унаслідок війни чи інших катастрофічних подій, а також наявністю післястресових симптомів тривалістю більше одного місяця. Опитувальник складався з 4 блоків питань: 1) симптоми повторного переживання травматичної події (мін. 1 симптом); 2) симптоми уникання (мін. 1 симптом); 3) симптоми збудження та реактивності (мін. 2 симптоми); 4) симптоми порушення когнітивних функцій і настрою (мін. 2 симптоми). Кожний блок містив 8-10 симптомів, додатково в кінці анкети було питання щодо тривалості відповідних проявів (опитувальник додається). Кожна позитивна відповідь (Так) оцінювалась як наявність симптому: симптоми повторного переживання (мін. 1 позитивна відповідь); симптоми уникнення (мін. 1 позитивна відповідь); симптоми збудження та реактивності (мін. 2 позитивні відповіді); симптоми когнітивних функцій і настрою (мін. 2 позитивні відповіді). Сумарна (мінімальна) кількість позитивних відповідей для постановки діагнозу ПТСР – шість.

Критерії виключення: особи, які до одного місяця перенесли стресові події, діти, вагітні, ВІЛ-інфіковані, пацієнти з аутоімунними,

Introduction

The 21st century was called the “century of trauma” by the famous psychologist Robert Emmons [6]. The COVID-19 pandemic has become a traumatic psychophysical factor on a global scale. It has led to mass deaths, the manifestation of post-COVID complications, disability, and loss of mental health with the formation of post-traumatic stress disorder (PTSD) [30]. Post-traumatic stress disorder is a severe mental condition resulting from a traumatic event [4]. PTSD occurs as a delayed or prolonged reaction to a stressful event or situation (short-term or long-term), which has the subjective nature of a threat or disaster and can cause general distress in almost every person. The term “post-traumatic stress disorder” was first introduced in the USA (1960–1970) [17]. In the setting of the COVID-19 pandemic, a full-fledged war has become another threatening challenge for Ukraine. Since the active phase of the war in Ukraine has continued since February 2022, the number of physically and psychologically injured patients is increasing. Leading Ukrainian experts in psychology and psychotherapy noted the formation of “collective trauma” in Ukrainians [6].

In general, stressful events of varying intensity accompany a person throughout life, but not everyone develops a pathology. According to various sources, prevalence rates of PTSD among survivors of extreme situations range from 10% (among witnesses) to 90% (among severely injured persons). In most cases, the symptoms of PTSD disappear within a few weeks after the experienced event. In almost 50% of patients, symptoms disappear within a year without treatment, and a chronic continuous course of PTSD develops in 10–20% of cases [17]. Patients with acute stress disorders predominated at the beginning of the full-fledged war in Ukraine. Currently (a year after the start of the conflict escalation), people with PTSD dominate, which is a consequence of experienced traumatic events.

Thus, under present conditions in Ukraine, the problem of PTSD spreading and overcoming its consequences, including immune-dependent disorders, is one of the topical issues requiring extensive study and resolution in practical medicine.

The objective of our study was to analyze data from the questionnaire, clinical and paraclinical manifestations in PTSD patients, and to single out a group of immunocompromised patients with the potential of studying immunological disorders and different pathogenetic approaches to their management.

Materials and Methods

The study was conducted following the 7th revision of the Declaration of Helsinki Human Rights (2013) principles, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the relevant laws of Ukraine. Approval was obtained from the Ethics Committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (protocol No. 1/22 dated Feb 27, 2022).

The study was conducted from September 2022 to January 2023 based on the Department of Clinical Immunology and Allergology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The NIMH American National Center for PTSD (2013) questionnaire was used to verify PTSD. Inclusion criteria were adults of both sexes aged 18 to 65 with a history of severe COVID-19 and stress due to war or other catastrophic events, as well as the presence of post-traumatic stress symptoms lasting more than one month. The questionnaire consisted of 4 blocks of questions: 1 – symptoms of a repeated traumatic event experience (min. one symptom); 2 – symptoms of avoidance (min. one symptom); 3 – symptoms of agitation and reactivity (min. two symptoms); 4 – symptoms of impaired cognitive functions and mood (min. two symptoms). Each block contained 8–10 symptoms; the questionnaire included a question about the duration of the corresponding manifestations at the end (the questionnaire is attached). Each positive answer (Yes) was evaluated as the presence of a symptom: symptoms of a repeated experience (min. one positive answer); avoidance symptoms (min. one positive response); symptoms of agitation and reactivity (min. two positive answers); symptoms of cognitive functions and mood (min. two positive answers). The total (minimum) number of positive answers for diagnosing PTSD is six.

Exclusion criteria: persons who experienced stressful events for up to one month, chil-

онкологічними, гострими інфекційними та хронічними серцево-судинними, пульмонологічними, неврологічними, лімфопроліферативними хворобами, цукровим діабетом 1 і 2 типу, та будь-якими іншими супутніми декомпенсованими захворюваннями, а також особи, які зловживають алкоголем, наркотичними речовинами або підлягали впливу токсичних чи хімічних речовин.

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі, які за даними опитувальника набрали від 0 до 5 балів.

Проводили загальний огляд пацієнтів та основні параклінічні лабораторні обстеження: загальний аналіз крові (ЗАК), сечі, рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатиніну, С-реактивного протеїну (СРП). Усі дані огляду та обстеження пацієнтів вносили у розроблену нами авторську «Анкету клінічних і лабораторних даних ПТСР».

Для обробки емпіричних даних пацієнтів з групи дослідження, їх систематизації і кількісного опису, а також наочного представлення у вигляді рисунків використовували описативний статистичний метод. У разі нормального (Гауса) розподілу даних використовували критерій Шапіро-Вілка, при ненормальному розподілі даних використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Для порівняння даних між досліджуваною і контрольною групами були використані методи: аналіз варіаційних рядів – розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки ($M \pm m$), p – значущість різниці результатів отриманих у групах (ймовірність похибки при відхиленні нульової гіпотези за результатами тесту Стюдента).

Результати

Із 287 пацієнтів, які були скеровані на консультативний прийом, у групу дослідження увійшли 79 (27,5 %) осіб, яким за даними опитувальника верифіковано ПТСР, з них 46 (58,2 %) жінок і 33 (41,8 %) чоловіків, середній вік $38,7 \pm 7,2$ років, індекс маси тіла (ІМТ) від 22,0 і до 29,0. Серед пацієнтів групи дослідження були службовці – 29 (36,7%), робітники (у тім числі працівники сільського господарства) – 26 (32,9%),

домогосподарки – 9 (11,4%), військові – 8 (10,1%), медики – 7 (8,90%). Зауважимо, що з них – 19 пацієнтів мали статус тимчасово переселених осіб.

За результатами аналізу анамнестичних даних – до хвороби COVID-19 і/або перенесеного стресу внаслідок військових подій пацієнти вважали себе практично здоровими (що відповідало критеріям включення). Регулярний прийом медикаментозних препаратів заперечували, лише у разі потреби періодично приймали обезболювальні (нестероїдні протизапальні препарати), вітаміни, рослинні заспокійливі засоби, місцеві антисептичні та дезінфікуючі препарати.

Аналіз даних опитувальника зображено на Рис. 1. Як видно, серед симптомів, що тривали понад 1 місяць, були:

- 1) симптоми повторного переживання травматичної події – повторювані спогади або сни, пов'язані з подією – у 42 (53,2 %) пацієнтів, прискорене серцебиття – у 40 (50,6 %), пітливість – у 49 (62,0 %), тривожні думки – у 65 (82,3 %) осіб. Зауважимо, що підвищення артеріального тиску (АТ) вперше після перенесення травматичної події відзначили в себе 24 (30,4 %) осіб;
- 2) симптоми уникання – уникнення місць, подій або об'єктів, які нагадують про пережите – у 56 (70,9 %) пацієнтів;
- 3) симптоми збудження та реактивності – легко можуть злякатися – 42 (53,2 %) осіб, почуття напруги, підвищена «настороженість» – у 56 (70,9 %), труднощі з концентрацією – у 67 (84,8 %), труднощі з засинанням – у 57 (72,1 %), почуття дратівливості, спалахи гніву – у 53 (67,1 %) осіб;
- 4) симптоми порушення когнітивних функцій і настрою – проблеми із запам'ятовуванням ключових особливостей травматичної події у 19 (24,1 %) осіб, негативні думки про себе чи світ – у 47 (59,5 %), постійні негативні емоції – у 54 (68,4 %) осіб, втрата інтересу до попередньої діяльності – у 48 (60,6 %), відчуття відчуженості від друзів/родини – у 26 (32,9 %), почуття соціальної ізоляції – у 25 (31,6 %), труднощі з відчуттям позитивних емоцій у 68 (86,1 %) осіб.

Аналіз анамнестичних даних виявив, що серед пацієнтів з ПТСР у 67 (84,8 %) осіб був

dren, pregnant women, patients with AIDS, and patients with autoimmune, oncological, acute infectious, and chronic cardiovascular, pulmonary, neurological, and other concomitant decompensated diseases, as well as patients who abuse alcohol, narcotic substances or have been exposed to toxic or chemical substances.

The control group consisted of 20 apparently healthy people of the appropriate age and sex, who scored 0 to 5 points according to the questionnaire.

A general examination of patients and basic paraclinical laboratory tests were carried out: complete blood count (CBC), urinalysis, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine, and C-reactive protein (CRP) levels. All examination and test data of patients were entered into the author's "Questionnaire of Clinical and laboratory data of PTSD," developed by us.

A descriptive statistical method was used to process empirical data of patients from the study group, their systematization and quantitative description, and visual representation in the form of charts. In the case of normal data distribution or Gaussian distribution, the Shapiro-Wilk test was used; in the case of non-normal data distribution, the non-parametric Mann-Whitney U-test was used. In addition, the following methods were used to compare data between the study and control groups: analysis of variation series – calculation of the arithmetic mean and its mean error ($M \pm m$), p – the significance of the difference in the results obtained in the groups (probability of error when rejecting the null hypothesis according to the results of the Student's t -test).

Results

Two hundred eighty-seven patients were referred for consultation; the study group included 79 (27.5%) subjects who were verified with PTSD according to the questionnaire, of which 46 (58.2%) were female, and 33 (41.8%) were male patients, the average age was 38.7 ± 7.2 years, and body mass index (BMI) was 22.0 to 29.0. Patients of the study group included employees – 29 (36.7%), workers (including agricultural workers) – 26

(32.9%), homemakers – 9 (11.4%), military – 8 (10.1 %), and doctors – 7 (8.90 %). In addition, 19 of them had the status of temporarily displaced persons.

Based on the results of anamnestic data analysis, patients considered themselves practically healthy before COVID-19 and/or experienced stress due to military hostilities (which met the inclusion criteria). Therefore, the regular intake of medicinal drugs was denied; only when needed, painkillers (non-steroidal anti-inflammatory drugs), vitamins, herbal sedatives, local antiseptics, and disinfectants were taken occasionally.

The analysis of the questionnaire data is presented in Figure 1. As it is shown, the symptoms that lasted more than one month were as follows:

1. Symptoms of the repeated traumatic event experience – recurring memories or dreams related to the event – 42 (53.2%) patients, palpitations – 40 (50.6%), sweating – 49 (62.0%), anxiety – 65 (82.3%) patients. Note that 24 (30.4%) people stated elevated blood pressure (BP) for the first time after experiencing a traumatic event.
2. Symptoms of avoidance – avoidance of places, events, or objects that remind of the experience – 56 (70.9%) patients.
3. Symptoms of agitation and reactivity – easily frightened – 42 (53.2%) people, feeling of tension, increased "alertness" – 56 (70.9%), difficulty concentrating – 67 (84.8%), difficulty falling asleep – 57 (72.1%), feelings of irritability, outbursts of anger – 53 (67.1%) patients.
4. Symptoms of impaired cognitive functions and mood – problems with remembering critical features of the traumatic event – 19 (24.1%), negative thoughts about themselves or the world – 47 (59.5%), constant negative emotions – 54 (68.4%), loss of interest in previous activities – 48 (60.6%), feeling alienated from friends/family – 26 (32.9%), feeling of social isolation – 25 (31.6%), difficulties with feeling positive emotions – 68 (86.1%) patients.

The analysis of anamnestic data showed that among patients with PTSD, 67 (84.8%) subjects were infected with COVID-19 in

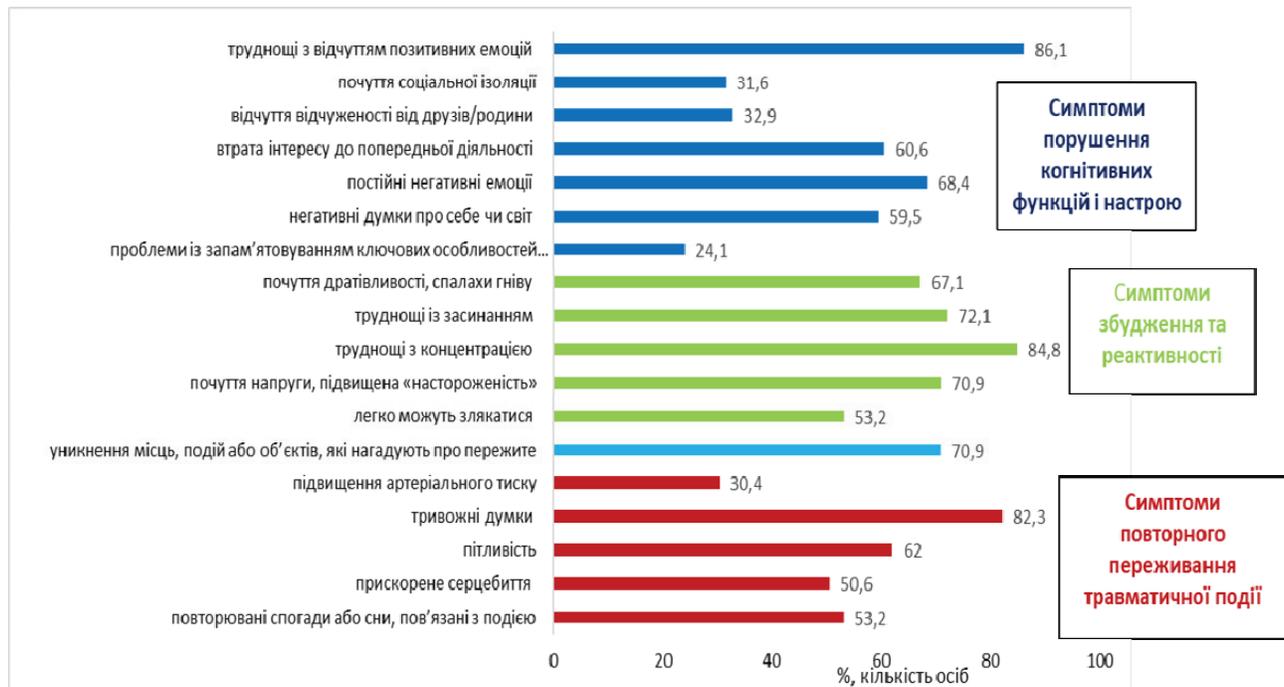


Рисунок 1. Аналіз даних опитувальника пацієнтів групи дослідження, n=79 (%)

перенесений COVID-19 у 2020-2022 роках, з них в 11 (16,4 %) осіб – безсимптомна форма, підтверджена серологічними даними, у 36 (53,8 %) осіб – легка форма, у 12 (17,9 %) осіб – середньої тяжкості з лікуванням в амбулаторних умовах і у восьми (11,9 %) осіб – тяжкий з потребою кисневої підтримки у відділеннях інтенсивної терапії. Загалом у 18 (22,8 %) пацієнтів з перенесеним COVID-19 симптоми, пов'язані зі стресовими розладами (зазначеними в опитувальнику), вперше з'явилися на тлі інфікування SARS CoV2 та утримуються понад 6 місяців.

За даними анамнезу нам також стало відомо, що 28 (35,4 %) пацієнтів групи дослідження відвідували консультації у психологів і психотерапевтів, 25 (31,6 %) – приймали антидепресанти, 11 (13,9 %) осіб відмовились з різних причин від прийому антидепресантів, 36 (45,6 %) – приймали снодійні препарати і 47 (59,5 %) осіб регулярно приймали різні заспокійливі препарати, які підбирали самостійно.

Аналіз результатів лабораторних досліджень засвідчив, що зміни загальних і біохімічних показників виявлені серед усіх пацієнтів з ПТСР, а саме: лімфопенію виявлено – у 15

(18,9 %) осіб, лімфоцитоз – у 26 (32,9 %), моноцитоз – у 31 (39,2 %), нейтропенію – у 18 (22,8 %), а в 27 (34,1 %) пацієнтів – підвищення кількості нейтрофілів. ШОЕ у 19 (24,1 %) пацієнтів була незначно підвищена, а підвищені рівні СРП виявлені у 24 (30,4 %) осіб. У дев'яти (11,4 %) осіб були незначно підвищені рівні печінкових ферментів АЛТ, АСТ, натомість, креатинін у всіх досліджених був у межах фізіологічних значень. Ми провели порівняльний аналіз лабораторних показників у пацієнтів з ПТСР і контрольній групі, що подано в Табл. 1.

Опрацьовано абсолютні та відносні значення показників ЗАК. Як видно з Табл.1, абсолютна кількість загальних нейтрофілів ($p=0,001$), мононуклеарних клітин (лімфоцитів ($p=0,010$), моноцитів ($p=0,002$)) у пацієнтів з ПТСР була вірогідно більшою порівняно з групою контролю. Щодо відносних показників, то їх значення у мононуклеарних лімфоцитів також були вірогідно вищими порівняно з контрольною групою: лімфоцити ($p=0,0461$), моноцити ($p=0,0375$).

Як сказано вище, хоча серед пацієнтів з ПТСР ми мали осіб з незначно підвищеними показниками білків гострої фази та пе-

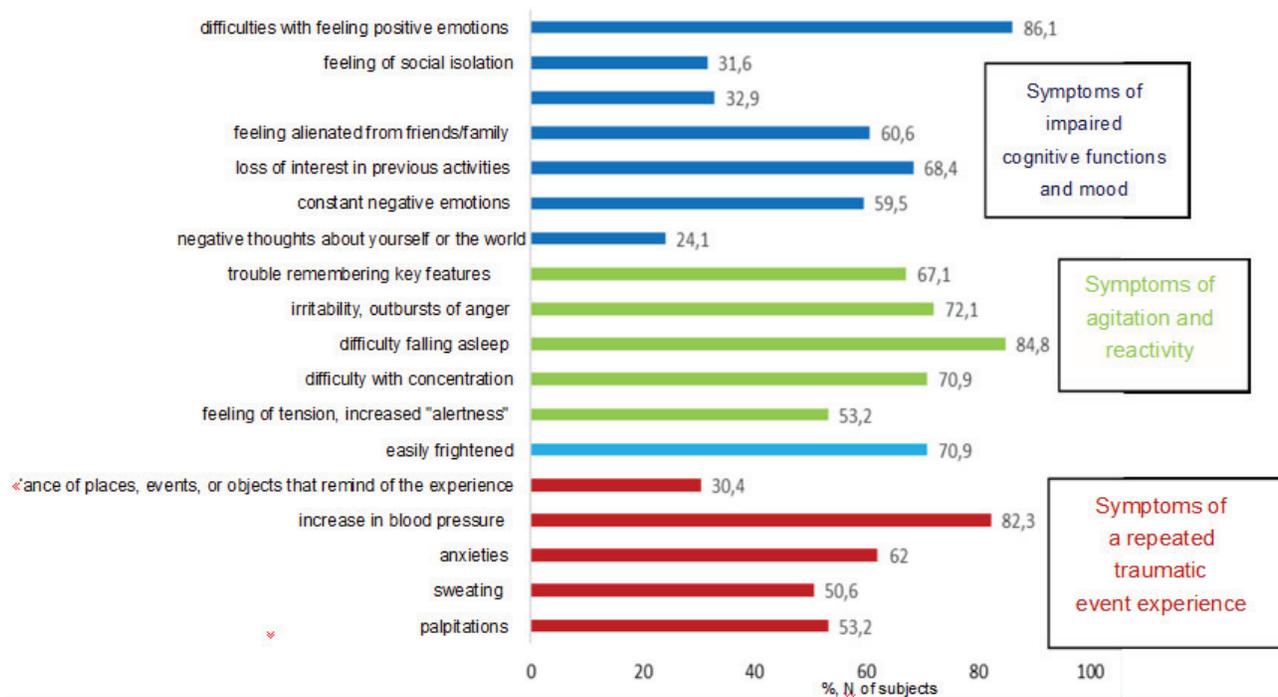


Figure 1. Analysis of data from the patient questionnaire of the study group, n=79 (%)

2020–2022, of which 11 (16.4%) had an asymptomatic form, confirmed by serological data, 36 (53.8%) patients had a mild form, 12 (17.9%) people have a moderate form with treatment in outpatient conditions, and eight (11.9%) people had a severe form with the need for oxygen support in intensive care units. In total, symptoms related to stress disorders (specified in the questionnaire) first appeared in the settings of SARS-CoV2 infection in 18 (22.8%) patients with COVID-19 and persisted for more than six months.

According to the anamnestic data, we also learned that 28 (35.4%) patients of the study group attended consultations with psychologists and psychotherapists, 25 (31.6%) took antidepressants, 11 (13.9%) subjects refused to take antidepressants for various reasons, 36 (45.6%) took sleeping pills, and 47 (59.5%) patients regularly took various sedatives, which they selected independently.

Analysis of the laboratory test results showed that changes in general and biochemical indicators were found among all patients with PTSD, namely: lymphopenia was found in 15

(18.9%) people; lymphocytosis – 26 (32.9%), monocytosis – 31 (39.2%), neutropenia – 18 (22.8%), and an increase in the neutrophil count – 27 (34.1%) patients. ESR was slightly elevated in 19 (24.1%) patients, and elevated CRP was found in 24 (30.4%) individuals. Nine (11.4%) people had slightly increased ALT and AST liver enzyme levels. On the other hand, all subjects' creatinine was within physiological values. We conducted a comparative analysis of laboratory parameters in patients with PTSD and the control group, presented in Table 1.

Total and relative values of CBC indicators were analyzed. As can be seen from Table, the total neutrophil count ($p=0.001$), mononuclear cells (lymphocytes ($p=0.010$), and monocytes ($p=0.002$)) in patients with PTSD were significantly higher compared to the control group. As for relative indicators, their values in mononuclear lymphocytes were also considerably higher compared to the control group: lymphocytes ($p=0.0461$) and monocytes ($p=0.038$).

As described above, we did not obtain a statistically significant difference compared with the control group. However, there were indi-

Таблиця 1

**Порівняльна оцінка лабораторних показників
у пацієнтів з ПТСР і контрольній групі, M±m**

Показники		Контроль, n=20	Хворі, n=79	P
Лейкоцити	Г/л	6,21±0,61	6,71±0,59	0,557
Загальні нейтрофіли	%	61,72±7,9	43,00±5,71	0,058
	Г/л	3,82±0,22	2,88±0,11*	0,001
Лімфоцити	%	27,91±5,31	45,81±7,10*	0,046
	Г/л	1,73±0,12	3,07±0,51*	0,010
Моноцити	%	5,51±0,42	7,20±0,70*	0,038
	Г/л	0,34±0,02	0,48±0,04*	0,002
Еозинофіли	%	3,62±0,71	2,60±0,32	0,192
	Г/л	0,22±0,04	0,17±0,02	0,266
ШОЕ	мм/год	8,32±1,22	10,5±2,01	0,352
СРП	мг/л	5,51±1,01	8,11 ±2,13	0,283
АЛТ	од/л	22,71±1,01	27,41±3,09	0,152
АСТ	од/л	22,91±1,38	26,53±2,05	0,148
Креатинін	мкмоль/л	73,42±8,06	70,41±7,19	0,782

Примітка: p – вірогідність різниці поміж групами дослідження.

цинкових трансаміназ, однак при порівнянні з групою контролю ми не отримали статистично вірогідної різниці.

Обговорення

У напрямі вивчення природи ПТСР упродовж багатьох років науковці досліджували нейрофізіологічні механізми травмуючої події і вплив на них таких факторів як вік, стать, наявність супутньої соматичної патології, генетичні особливості відповіді на стрес тощо [10]. Зокрема, визначено, що факторами ризику формування ПТСР є чоловіча стать, молодший вік і менша кількість років офіційної освіти [11]. У нашому дослідженні ПТСР був більшою мірою виявлений серед осіб жіночої статі і здебільшого молодого віку. Однак ці дані були очікуваними, оскільки серед осіб, які звернулись на консультативний прийом, більшу кількість становили саме жінки. З анамнезу стало відомо, що у 22,8 % пацієнтів симптоматика з'явилась під час/після COVID-19 і утримується понад 6 місяців. Це дає змогу припустити наявність у цих пацієнтів постковідних порушень (або формування long COVID-19), що асоціюються у нашому випадку з ПТСР [29, 30].

На підставі багатьох даних визначено, що нейроендокринна реакція на стрес реалізується через взаємодію двох провідних систем – вегетативної нервової системи (ВНС) і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГНС)

системи, які передають сигнали до периферичних органів та імунної системи [15]. При гострому стресі гіпоталамус виділяє кортикотропний-релізінг-гормон (КРГ), що активує ГГНС. Кортикотропний-релізінг-гормон через взаємодію з відповідними рецепторами гіпофіза викликає вивільнення у кровотік адренкортикотропного гормону (АКТГ) передньої долі гіпофіза. Також АКТГ стимулює синтез глюкокортикоїдів (кортизолу) кори наднирників [9]. Паралельно активується симпатична нервова система (СНС) і синтезуються катехоламіни (адреналін, норадреналін). Відомо, що дія таких гормонів фізіологічно викликає збільшення частоти серцевих скорочень і підвищення АТ [23]. Зафіксовані в опитувальнику і виявлені при об'єктивному обстеженні прояви тахікардії і підвищення АТ підтверджували дані про участь СНС у процесі формування ПТСР. Причому такі симптоми з'явилися у пацієнтів вперше вже після перенесеної стресової події.

Синтезовані біологічно активні речовини впливають на імунокомпетентні клітини (ІКК). Згідно з сучасними дослідженнями, у пацієнтів з ПТСР спостерігались підвищені рівні моноцитів, CD4+-лімфоцитів, CD8+-лімфоцитів, натуральних кілерів (NK) і В-лімфоцитів периферичної крові та прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 17 (IL-17), IL-12) [2, 28]. За даними 20 досліджень (мета-аналіз 2015 року) в осіб з діагностованим

Table 1

**Comparative assessment of laboratory indicators
in patients with PTSD and the control group, M±m**

Indicators		Control, n=20	Patients, n=79	p
WBC	g/L	6.21±0.61	6.71±0.59	0.557
Total neutrophils	%	61.72±7.91	43.00±5.71	0.058
	g/L	3.82±0.22	2.88±0.11*	0.001
Lymphocytes	%	27.91±5.31	45.81±7.10*	0.046
	g/L	1.73±0.12	3.07±0.51*	0.010
Monocytes	%	5.51±0.42	7.20±0.70*	0.038
	g/L	0.34±0.02	0.48±0.04*	0.002
Eosinophils	%	3.62±0.71	2.60±0.32	0.192
	g/L	0.22±0.04	0.17±0.02	0.266
ESR	mm/h	8.32±1.22	10.50±2.01	0.352
CRP	mg/L	5.51±1.01	8.11 ±2.13	0.283
ALT	units/L	22.71±1.01	27.41±3.09	0.152
AST	units/L	22.91±1.38	26.53±2.05	0.148
Creatinine	µmol/L	73.42±8.06	70.41±7.19	0.782

Note: p is the probability of a difference between study groups

viduals with slightly increased indicators of acute phase proteins and liver transaminases among patients with PTSD.

Discussion

In the process of studying the nature of PTSD, for many years, scientists have studied the neurophysiological mechanisms of a traumatic event and the effect of such factors as age, gender, the presence of concomitant somatic pathology, genetic features of the response to stress, etc. on them [10]. In particular, it was determined that risk factors for developing PTSD are male gender, younger age, and fewer years of formal education [11]. In our study, PTSD was found, to a greater extent, among women and mostly young people. However, these data were predictable since most people who applied for consultation were women. Furthermore, from the anamnesis, we learned that the symptoms appeared during/after COVID-19 in 22.8% of patients and persisted for more than six months. This allows us to assume the presence of post-COVID disorders (or the development of long COVID-19) in these patients, which are associated with PTSD in this case [29,30].

Based on many data, it has been determined that the neuroendocrine stress response is realized through the interaction of two leading systems – the autonomic nervous system (ANS) and the hypothalamic-pituitary-adrenal

(HPA) axis, which transmit signals to peripheral organs and the immune system [15]. Under acute stress, the hypothalamus secretes corticotropin-releasing hormone (CRH), which activates the HPA axis. Corticotropin-releasing hormone, through interaction with the corresponding receptors of the pituitary gland, causes the release of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) from the anterior pituitary into the bloodstream. In turn, ACTH stimulates the synthesis of glucocorticoids (cortisol) in the adrenal cortex [9]. At the same time, the sympathetic nervous system (SNS) is activated, and catecholamines (adrenaline, noradrenaline) are synthesized. Physiologically the effect of these hormones is known to cause increased heart rate and elevated blood pressure [22]. Manifestations of tachycardia and increased blood pressure, recorded in the questionnaire and revealed during an objective examination, confirmed the data on the involvement of SNS in the process of PTSD development. Moreover, these symptoms appeared in patients for the first time after a stressful event.

Synthesized biologically active substances affect immunocompetent cells (ICC). According to modern studies, increased levels of peripheral blood monocytes, CD4+ lymphocytes, CD8+ lymphocytes, natural killer (NK) and B-cells, and pro-inflammatory cytokines (interleukin 17 (IL-17), IL-12) were observed in

ПТСР було також визначено підвищення рівнів прозапальних цитокінів: IL-6, IL-1, IL-1 β , інтерферону гамма (IFN- γ) і фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α), білків гострої фази (СРП) на тлі зниження рівнів антизапальних маркерів (IL-10 та інших).

Відомо, що ІКК мобілізуються з кісткового мозку на периферію, де контактують з молекулярними структурами, які пов'язані з небезпекою – алармінами – DAMP (Damage associated molecular patterns, DAMP). Аларміни (наприклад, мітохондріальні активні форми кисню) є етіологічними та підтимуєчими факторами місцевих або системних запальних реакцій без впливу патогенів або деструкції тканин [7]. DAMP зв'язують PRR (Pattern recognition receptors), RAGE (Receptor for advanced glycation end products), активують TLRs (Toll-like receptors) на клітинах вродженого імунітету, стимулюють активність ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) до продукції прозапальних цитокінів [8]. Є факт формування «порочного кола» – впливу прозапальних цитокінів (IL-6, IL-1 β і TNF- α) на синтез білків гострої фази і, відповідно, – надмірної активації системи комплементу та підтримки запалення [10]. Роль ІКК у патогенезі ПТСР була підтверджена в працях Wohleb ES, та інших, зокрема продемонстровано ініціацію синтезу моноцитами прозапальних цитокінів через активність NF- κ B [26]. А в працях Tan KS, Elkhatib доведено вплив норадреналіну на лімфоцити, зокрема активацію ними синтезу прозапальних цитокінів через стимуляцію шляхів NF- κ B, B-raf- ERK1/2 і p38 [5, 25]. У дослідженнях Kuan PF, O'Donovan A – у пацієнтів з ПТСР виявлено підвищену периферичну активність NF- κ B і транскрипційні зміни в моноцитах, які підтримували запальний процес [12, 18]. Зростання рівня прозапальних цитокінів призводило до гіперреактивності осі ГГНС [15]. Фізіологічно, взаємодія кортизолу з відповідним рецептором пригнічує запалення через стимуляцію транскрипції протизапальних генів у ядрі, або шляхом інгібування експресії прозапальних білків у цитозолі [10]. У праці Michoroulos V та інших виявлено, що за умов хронічного стресу кортизол не може інгібувати NF- κ B-опосередковане вивільнення прозапальних цитокінів, і отже, хронізує запальний процес [15].

Науковці Університету Еморі (США) довели, що нейрозапальні зміни можуть пояснити клінічні симптоми ПТСР. Вчені виділили механізми формування нейрозапалення через підвищення периферичного запалення: 1) транспортування IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α цитокін-специфічними транспортерами через гемато-енцефалічний бар'єр; 2) активовані цитокінові рецептори на аферентних нервових волокнах (наприклад, блукаючий нерв) передають цитокінові сигнали до відповідних ділянок мозку; 3) мікрогліальні клітини, активовані цитокінами, синтезують білок хемоатрактант моноцитів (MCP-1), який стимулює хемотаксис активованих моноцитів, макрофагів і лімфоцитів до мозку. Доведено здатність прозапальних цитокінів змінювати функції (синтез, зворотне захоплення, вивільнення) нейромедіаторів, впливати на синтез серотоніну через кінуреніновий шлях [19, 3]. Відомо, що серотонін належить до регуляторних гормонів і підвищує синтез протизапальних цитокінів. Проте прозапальні цитокіни збільшують активність IDO (Indolamin-2,3-dioxygenase), яка перетворює триптофан (основну амінокислоту серотоніну) на кінуренін. Як доказ, в експерименті було визначено, що інтерферонотерапія (IFN- α) у пацієнтів з ПТСР посилювала зростання кінуреніну та зменшення рівня триптофану, що сприяло розвитку депресії, тривоги, порушенню когніцій, розлади пам'яті тощо. Отже, прозапальні цитокіни можуть знижувати концентрацію серотоніну, впливаючи на кінуреніновий шлях, що призводить до когнітивних і соматичних проявів ПТСР. Крім того, активована мікроглія та астроцити виробляють цитокіни, що сприяють нейрозапаленню [10]. У дослідженнях на тваринних моделях, висвітлених у працях Deslauriers J, Levkovitz Y, підтверджено такий механізм формування запального процесу. Акцентовано, що запалення може впливати на клітини нервової системи, синтез нейромедіаторів і передачу ними сигналів пов'язаних зі страхом, тривогою та регуляцією емоцій [4,14].

Seyma Katrinli та інші підтвердили роль запалення у розвитку ПТСР і доцільність використання імуномодуючої тактики лікування з метою профілактики можливих інфекційних, аутоімунних та алергічних ускладнень [13].

patients with PTSD [2, 28]. Furthermore, according to the data of 20 studies (meta-analysis of 2015), an increase in the levels of pro-inflammatory cytokines was also determined in patients diagnosed with PTSD: IL-6, IL-1, IL-1 β , interferon-gamma (IFN- γ) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), acute phase proteins (CRP) in the settings of decreased levels of anti-inflammatory markers (IL-10, etc.).

ICC is known to be mobilized from the bone marrow to the periphery, where they come into contact with molecular structures associated with danger-alarmins – DAMP (Damage associated molecular patterns). Alarmins (for example, mitochondrial reactive oxygen species) are etiological and stimulating factors of local or systemic inflammatory reactions without the influence of pathogens or tissue destruction [7]. DAMPs bind PRR (Pattern recognition receptors) and RAGE (Receptor for advanced glycation end products), activate TLRs (Toll-like receptors) on cells of innate immunity and stimulate the activity of nuclear factor kappa-B (NF- κ B) for the production of pro-inflammatory cytokines [8]. There is a case of “vicious cycle” development – the influence of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-1 β , and TNF- α) on the synthesis of acute phase proteins and, accordingly, excessive activation of the complement system and maintenance of inflammation [10]. The ICC role in PTSD pathogenesis was confirmed in the studies of Wohleb ES et al., in particular, the initiation of the pro-inflammatory cytokine synthesis by monocytes through the activity of NF- κ B was revealed [26].

Furthermore, the studies of Tan KS and Elkhatab proved the norepinephrine effect on lymphocytes, in particular, their activation of the pro-inflammatory cytokine synthesis through the stimulation of the NF- κ B, B-Raf-ERK1/2, and p38 pathways [5, 25]. The studies of Kuan PF and O'Donovan A found the increased peripheral activity of NF- κ B and transcriptional changes in monocytes, which maintained the inflammatory process in patients with PTSD [12, 18]. Increased pro-inflammatory cytokines led to hyperreactivity of the HPA axis [15]. Physiologically, the interaction of cortisol with the corresponding receptor inhibits inflammation by stimulating the transcription of anti-inflammatory genes in the nucleus or inhibiting the expression of pro-inflammatory proteins in the

cytosol [10]. Michopoulos V et al.'s work showed that under chronic stress conditions, cortisol could not inhibit the NF- κ B-mediated release of pro-inflammatory cytokines and, thus, makes the inflammatory process chronic [15].

Scientists from Emory University (USA) proved that neuroinflammatory changes could explain clinical symptoms of PTSD. Scientists identified the mechanisms of neuroinflammation due to increased peripheral inflammation: 1) transport of IL-1 α , IL-1 β , IL-6, and TNF- α by cytokine-specific transporters through the blood-brain barrier; 2) activated cytokine receptors on afferent nerve fibers (for example, the vagus nerve) transmit cytokine signals to the corresponding areas of the brain; 3) microglial cells activated by cytokines synthesize monocyte chemoattractant protein (MCP-1), which stimulates the chemotaxis of activated monocytes, macrophages, and lymphocytes to the brain. Furthermore, the ability of pro-inflammatory cytokines to change the functions (synthesis, reuptake, release) of neurotransmitters to influence the synthesis of serotonin through the kynurenine pathway has been proven [3,19]. Serotonin is known to belong to the regulatory hormones and increase the synthesis of anti-inflammatory cytokines. However, pro-inflammatory cytokines increase the activity of IDO (Indoleamine-pyrole 2,3-dioxygenase), which converts tryptophan (the main amino acid of serotonin) to kynurenine. As evidence, it was determined in the experiment that interferon therapy (IFN- α) in patients with PTSD increased the increase of kynurenine and decreased tryptophan levels, which contributed to the development of depression, anxiety, impaired cognition, memory disorders, etc. Therefore, pro-inflammatory cytokines can reduce the concentration of serotonin, affecting the kynurenine pathway, which leads to the cognitive and somatic manifestations of PTSD. In addition, activated microglia and astrocytes produce cytokines contributing to neuroinflammation [10]. Such mechanism of the development of the inflammatory process was confirmed in the studies on animal models, highlighted in the works of Deslauriers J and Levkovitz Y. It has been emphasized that inflammation can affect the nervous system cells, the neurotransmitter synthesis and their signal transmission related to fear, anxiety, and regulation of emotions [4, 14].

Учені кафедри психології Каліфорнійського університету досліджували емпіричну гіпотезу двонаправленості зв'язку ПТСР із формуванням хронічного запального процесу. Для обґрунтування зазначеної гіпотези науковці висунули кілька постулатів: 1) периферичне запалення, впливаючи на мозок, підвищує ймовірність розвитку ПТСР; 2) периферичні цитокіни можуть долати гематоенцефалічний бар'єр та ініціювати синтез прозапальних цитокінів у ЦНС, впливаючи на когнітивні процеси; 3) ПТСР може активувати поведінкові зміни (наприклад, сидячий спосіб життя, куріння) і фізіологічні процеси, які посилюють запалення; 4) ПТСР (фізіологічно) розвивається внаслідок порушенням регуляції адаптивної відповіді на стрес (дистрес), включаючи гіперреактивність СНС і зниження активності глюкокортикоїдів, що виробляються ГГНС. Висновком було підтвердження ролі нейро-імунно-ендокринних механізмів у формуванні ПТСР. На користь вищезгаданої гіпотези про залучення, в тім числі імунних механізмів у патогенезі ПТСР, свідчать результати сучасних генетичних досліджень [16, 24]. Зокрема, у багатьох дослідженнях доведено імунно-генетичну схильність до розвитку запалення при ПТСР [13,21,22,27,28].

У нашому дослідженні також виявлено клінічні зміни та порушення загальних і біохімічних показників крові у пацієнтів з діагностованим ПТСР, що є підґрунтям щодо зацікавленості імунної системи у його розвитку. Проведений нами ретроспективний аналіз амбулаторних карт даних пацієнтів свідчив про асоціативні зв'язки між клінічними, загальнолабораторними та імунними показниками: підвищення чи зниження кількості лімфоцитів, нейтрофілів, наростання кількості моноцитів, рівнів СРП, ШОЕ, печінкових ферментів. Відтак таких пацієнтів ми охарактеризували як імунікомпрометованих осіб.

Результати нашого дослідження важливі, оскільки вивчення порушень у стані здоров'я, пов'язаних зі стресовими розладами після COVID-19 чи на тлі повномасштабної війни, вивчалися недостатньо. За даними низки досліджень висувається припущення, що ці зміни пов'язані з активацією так званих млявих імунотропних інфекцій, які ми

також плануємо дослідити на другому етапі роботи. У майбутньому результати нашої роботи допоможуть скорегувати стратегію лікування імунікомпрометованих пацієнтів із ПТСР.

У висновках: формування ПТСР серед пацієнтів, у тім числі після перенесеного COVID-19, – це серйозна проблема психічного та соматичного здоров'я, що свідчить про надзвичайну актуальність питання сьогоденні, необхідність його ранньої діагностики, терапії, профілактики. Проведений аналіз даних наукової літератури та власних досліджень визначив роль імунних механізмів у формуванні ПТСР і диктує необхідність розширення діагностичних заходів серед пацієнтів, які постраждали від наслідків перенесеного COVID-19 і воєнних дій в Україні з подальшою патогенетичною тактикою їх ведення.

Обмеження дослідження

Це дослідження мало деякі обмеження і слабкі сторони – низький розмір вибірки та неповна відповідність щодо фонового стану здоров'я, оскільки частина пацієнтів становила тимчасово переселених осіб. Також при заповненні анкет пацієнтами ми включали питання щодо проведення вакцинації проти SARS-CoV-2 і ймовірну наявність поствакцинальних подій. Однак ці дані ми лише плануємо проаналізувати. У перспективі ми запланували також дослідити цитокіновий профіль, активізаційні та імунорегуляторні маркери, показники апоптичної та антиапоптичної активності ІКК та їх кореляції з клінічними та параклінічними змінами у пацієнтів з ПТСР.

Дослідження проводилося з дотриманням принципів 7-го перегляду Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Отримано згоду Комісії з етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1/22 від 27.02.22).

Заява про інформовану згоду: інформовану згоду отримано від усіх учасників дослідження.

Seyma Katrinli et al. confirmed the role of inflammation in developing PTSD and the feasibility of using an immunomodulatory treatment approach to prevent possible infectious, autoimmune, and allergic complications [13].

Scientists from the Department of Psychology at the University of California investigated the empirical hypothesis of a bidirectional relationship between PTSD and the formation of a chronic inflammatory process. To substantiate this hypothesis, scientists put forward several postulates: 1) affecting the brain, peripheral inflammation increases the likelihood of developing PTSD; 2) peripheral cytokines can overcome the blood-brain barrier and initiate the pro-inflammatory cytokine synthesis in the CNS, affecting cognitive processes; 3) PTSD can activate behavioral changes (e.g., sedentary lifestyle, smoking) and physiological processes that increase inflammation; 4) PTSD (physiologically) develops as a result of dysregulation of the adaptive response to stress (distress), including the SNS hyperreactivity and a decreased activity of glucocorticoids produced by the HPA axis. The conclusion confirmed the role of neuro-immuno-endocrine mechanisms in the development of PTSD. Furthermore, in favor of the hypothesis mentioned above, the results of modern genetic studies evidence the involvement of immune mechanisms in the pathogenesis of PTSD [16, 24]. In particular, many studies have proven an immune-genetic predisposition to developing inflammation in PTSD [13,21,22,27,28].

Our study also revealed clinical changes and disturbances of general and biochemical blood parameters in patients diagnosed with PTSD, which is the basis for the immune system's involvement in its development. Moreover, our retrospective analysis of outpatient medical records showed associative relationships between the clinical, general laboratory, and immune indicators: increase or decrease in the number of lymphocytes, and neutrophils, increase in the monocyte count, and levels of CRP, ESR, and liver enzymes. Therefore, we characterized these patients as immunocompromised.

The findings of our study are significant because the health impairments associated with stress disorders following COVID-19 or in the context of full-scale war have been understud-

ied. Furthermore, according to the data of several studies, it is suggested that these changes are associated with activating the so-called "sluggish" immunotropic infections, which we also plan to investigate in the second stage of work. In the future, the results of our work will allow us to adjust the treatment strategy of immunocompromised patients with PTSD.

In conclusions: The development of PTSD among patients, including the past medical history of COVID-19, is a topical issue of mental and somatic health. It indicates the extreme significance of the case today and the requirement for its early diagnosis, therapy, and prevention. Furthermore, the data analysis from the scientific literature and our research indicates the role of immune mechanisms in developing PTSD. It necessitates expanding diagnostic measures among patients who suffered from the consequences of the previous COVID-19 and hostilities in Ukraine with different pathogenetic approaches to their management.

Study limitations

This study had some limitations and weaknesses – small sample size and incomplete compliance in terms of background health, as some patients were temporarily displaced patients. Also, when patients filled out questionnaires, we included questions about vaccination against SARS-CoV-2 and the probable presence of post-vaccination events. However, we only plan to analyze these data.

In the future, we also plan to study the cytokine profile, activation, and immunoregulatory markers, indicators of apoptotic and antiapoptotic activity of ICC, and their correlation with clinical and paraclinical changes in PTSD patients.

Institutional Review Board Statement:

The study was conducted following the 7th revision of the Declaration of Helsinki Human Rights (2013) principles, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the relevant laws of Ukraine. Approval was obtained from the Ethics Committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (protocol No. 1/22 dated Feb 27, 2022).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

References

1. Чабан О.С., Хаустова О.О. Пацієнт з посттравматичним стресовим розладом як вчасно виявити та ефективно допомогти, (online) 26.05.2022 <https://youtu.be/-2pO17QsbqA>.
2. Bam M, Yang X, Busbee BP, Aiello AE, Uddin M, Ginsberg JP, Galea S, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Increased H3K4me3 methylation and decreased miR-7113-5p expression lead to enhanced Wnt/ β -catenin signaling in immune cells from PTSD patients leading to inflammatory phenotype. *Mol Med*. 2020 Nov 14;26(1):110. doi: 10.1186/s10020-020-00238-3.
3. Capuron L, Neutrauer G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, et al. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry*. 2003 Nov;54:906–14. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00173-2.
4. Deslauriers J, van Wijngaarde M, Geyer MA, Powell S, Risbrough VB. Effects of LPS-induced immune activation prior to trauma exposure on PTSD-like symptoms in mice. *Behav Brain Res*. 2017 Apr;323:117–23. doi: 10.1016/j.bbr.2017.01.048.
5. Elkhatib SK, Moshfegh CM, Watson GF, Case AJ. T-lymphocyte tyrosine hydroxylase regulates Th17 T-lymphocytes during repeated social defeat stress. *Brain Behav Immun*. 2022 May 14;104:18-28. doi: 10.1016/j.bbi.2022.05.007.
6. Emmons R. *The Little Book of Gratitude: Create a life of happiness and wellbeing by giving thanks*. Gaia, USA. 2016. 187.
7. Franklin TC, Xu C, Duman RS. Depression and sterile inflammation: essential role of danger associated molecular patterns. *Brain Behav Immun*. 2018 Aug;72:2–13. doi: 10.1016/j.bbi.2017.10.025.
8. Fleshner M, Frank M, Maier SF. Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42:36–45. doi: 10.1038/npp.2016.125.
9. Herman JP, McKlveen JM, Solomon MB, Carvalho-Netto E, Myers B. Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz J Med Biol Res*. 2012 Apr;45:292–8. doi: 10.1590/S0100-879X2012007500041.
10. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Apr;73:143–53. doi: 10.1111/pcn.12820.
11. Ivey-Stephenson AZ, Crosby AE, Jack S, Haileyesus T, Kresnow-Sedacca MJ. Suicide Trends Among and Within Urbanization Levels by Sex, Race/Ethnicity, Age Group, and Mechanism of Death – United States, 2001-2015. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance Summaries*, 2017;66(18):1-16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6618a1>.
12. Kuan PF, Yang X, Clouston S, Ren X, Kotov R, Waszczuk M, et al. Cell type-specific gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder in World Trade Center responders. *Transl Psychiatry*. 2019;9:1. doi: 10.1038/s41398-018-0355-8.
13. Katrinli S, Zheng Y, Gautam A, Hammamieh R, Yang R, Venkateswaran S, et al. PTSD is associated with increased DNA methylation across regions of HLA-DPB1 and SPATC1L. *Brain Behav Immun* 2020;91:429–36. doi: 10.1016/j.bbi.2020.10.023.
14. Levkovitz Y, Fenchel D, Kaplan Z, Zohar J, Cohen H. Early post-stressor intervention with minocycline, a second-generation tetracycline, attenuates post-traumatic stress response in an animal model of PTSD. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:124–32. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.11.012.
15. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:254–70. doi: 10.1038/npp.2016.146.
16. Muniz Carvalho C, Wendt FR, Maihofer AX, Stein DJ, Stein MB, Sumner JA, et al. Dissecting the genetic association of C-reactive protein with PTSD, traumatic events, and social support. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46:1071–7. doi: 10.1038/s41386-020-0655-6.
17. Nievergelt CM, Maihofer AX, Klengel T, Atkinson EG, Chen CY, Choi KW, et al. International meta-analysis of PTSD genome-wide association studies identifies sex- and ancestry-specific genetic risk loci. *Nat Commun*. 2019;10:4558. doi: 10.1038/s41467-019-12576-w.
18. O'Donovan A, Cohen BE, Seal KH, Bertenthal D, Margaretten M, Nishimi K, et al. Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2015;77:365–74. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.06.015.
19. Serhiyenko V, Holzmann K, Holota S, Derkach Z, Nersesyan A, et al. An exploratory study of physiological and biochemical parameters to identify simple, robust and relevant biomarkers for therapeutic interventions for PTSD: study rationale, key elements of design and a context of war in Ukraine. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2022 Dec; 69(2). <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/740>.
20. Smith AK, Ratanatharathorn A, Maihofer AX, Naviaux RK, Aiello AE, Amstadter AB, et al. Epigenome-wide meta-analysis of PTSD across 10 military and civilian cohorts identifies methylation changes in AHRH. *Nat Commun*. 2020;11:5965. doi: 10.1038/s41467-020-19615-x.

21. Snijders C, Maihofer AX, Ratanatharathorn A, Baker DG, Boks MP, Geuze E, et al. Longitudinal epigenome-wide association studies of three male military cohorts reveal multiple CpG sites associated with post-traumatic stress disorder. *Clin Epigenetics*. 2020;12:11. doi: 10.1186/s13148-019-0798-7.
22. Stein MB, Chen CY, Ursano RJ, Cai T, Gelernter J, Heeringa SG, et al. Genome-wide association studies of posttraumatic stress disorder in 2 cohorts of US army soldiers. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:695–704. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0350.
23. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:318–28. doi: 10.1038/nri1810.
24. Sumner JA, Nishimi KM, Koenen KC, Roberts AL, Kubzansky LD. Posttraumatic stress disorder and inflammation: untangling issues of bidirectionality. *Biol Psychiatry*. 2020;87:885–97. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.11.005.
25. Tan KS, Nackley AG, Satterfield K, Maixner W, Diatchenko L, Flood PM. Beta2 adrenergic receptor activation stimulates pro-inflammatory cytokine production in macrophages via PKA- and NF-kappaB-independent mechanisms. *Cell Signal*. 2007;19:251–60. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.06.007.
26. Wohleb ES, Powell ND, Godbout JP, Sheridan JF. Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior. *J Neurosci*. 2013;33:13820–33. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1671-13.2013.
27. Yuan N, Chen Y, Xia Y, Dai J, Liu C. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry*. 2019;9:233. doi: 10.1038/s41398-019-0570-y.
28. Zhou J, Nagarkatti P, Zhong Y, et al. Dysregulation in microRNA expression is associated with alterations in immune functions in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *PLoS ONE*. 2014;9:e94075. doi: 10.1371/journal.pone.0094075.
29. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatology International*. 5 May 2022 <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05146-9>. 30.
30. Zubchenko S, Nadizhko O, Horbal N, Gaiduch I, Gasparyan A. 10th International Scientific-Practical Conference "Christmas Readings in Lviv": "COVID-19, LONG-COVID-19, POST-COVID-19: THEIR MULTIPLICITY AND IMMUNE DISORDERS". *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci* www.mspsss.org.ua ISSN 2708-8642 (online) 2023, Vol. 71, 1 doi:10.25040/ntsh2022.01.0.