

ПСИХОФИЗИОЛОГИЯ, ПСИХОДИАГНОСТИКА И ПСИХОТЕРАПИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ С ПСИХОГЕННЫМ АНАМНЕЗОМ

УДК 616-006.04

Бухтояров О.В.¹, Самарин Д.М.²

¹Филиал (г. Ижевск) научно-исследовательского института федеральной службы исполнения наказаний России (НИИ ФСИН России), г. Ижевск, Россия

²Медико-санитарная часть № 39 федеральной службы исполнения наказаний России (МСЧ-39 ФСИН России), г. Калининград, Россия

JUSTIFICATION FOR THE NECESSITY OF ANTI-RELAPSE REHABILITATION OF CANCER PATIENTS WITH PSYCHOGENIC MEDICAL HISTORY

Bukhtoyarov OV¹, Samarin DM²

¹Filial (g. Izhevsk) nauchno-issledovatel'skogo instituta federal'noy sluzhby ispolneniya nakazaniy Rossii (NII FSIN Rossii), g. Izhevsk, Russia

²Mediko-sanitarnaya chast' № 39 federal'noy sluzhby ispolneniya nakazaniy Rossii (MSCH-39 FSIN Rossii). 236010, g. Kaliningrad, Russia

Введение

В настоящее время реабилитация больных злокачественными опухолями ограничена мероприятиями, направленными на поддержание психологического и физического комфорта онкобольных после калечащих операций и последствий химио- и радиотерапии. Поскольку у каждого онкобольного после завершения лечения всегда сохраняется риск рецидива заболевания, то онкорезабилитация, на наш взгляд, должна обязательно содержать мероприятия, направленные на профилактику рецидива онкозаболевания. В проведении таких противорецидивных мероприятий на этапе реабилитации особенно нуждаются онкобольные, которые до постановки онкологического диагноза пережили какие-либо массивные психотравмы (смерть близкого человека, развод, частые семейные конфликты, смена места жительства и работы, появление инвалида в семье и др.), т.е. имели психогенный анамнез. У этой категории онкобольных нарушение высшей нервной деятельности сопровождается супрессией специфической противоопухолевой активности иммунной системы [1], от которой во многом зависит течение онкологического процесса и его исход.

На основании многолетних экспериментальных и клинических исследований, анализа научной литературы нами предложена концепция патогенетиче-

ски обоснованной противорецидивной реабилитации больных злокачественными опухолями, имеющих психогенный анамнез.

Теоретическое обоснование проведения патогенетически обоснованной противорецидивной реабилитации больных злокачественными опухолями с психогенным анамнезом. Научные исследования показали, что среди больных злокачественными опухолями, независимо от их гистологического вида, существует категория пациентов, имеющих психогенный анамнез. А именно, до постановки онкологического диагноза, в среднем за 1,5 года, пациенты находились в состоянии выраженного эмоционального напряжения, обусловленного рядом пережитых массивных психотравмирующих событий с последующим формированием ощущений беспомощности, безысходности, безнадежности, зачастую неосознаваемые больными, но указывающие на наличие психоземotionalных расстройств [2]. Онкологический диагноз становится дополнительной массивной, неисчерпаемой психотравмой, поэтому онкобольные с психогенным анамнезом находятся под влиянием двойной психотравмы, что практически в 100% случаев приводит к развитию многочисленных психических расстройств невротического уровня [3]. Недиагностированные и некупированные психические расстройства у этой категории онкобольных, помимо ухудшения качества

жизни, ассоциированы с угнетением специфической противоопухолевой активности иммунной системы [1], от которой во многом зависит течение и исход злокачественного опухолевого процесса.

На основании результатов многолетних лабораторных, клинических исследований и анализа научной

литературы нами предложен патогенез злокачественных опухолевых заболеваний у больных с психогенным анамнезом. Основой предложенного патогенеза является формирование устойчивого патофизиологического состояния организма, которое мы назвали «раковой репаративной ловушкой» [4].



Рисунок. «Раковая репаративная ловушка». Взаимосвязь между нервной системой, повреждением тканей, воспалением, репарацией и противоопухолевым иммунитетом в норме и при канцерогенезе у больных с психогенным анамнезом.

Началом формирования этого патологического состояния у пациентов с пережитыми массивными психотравмами является появление у них психоэмоциональных расстройств, на фоне которых происходит развитие устойчивого дисбаланса вегетативной нервной системы в сторону симпатико-/гиперсимпатикотонии. Постоянные нисходящие симпатикотонические влияния центральной нервной системы приводят к постоянному появлению многочисленных зон ишемии и гипоксии тканей, формированию в них некупирующегося хронического воспаления и микроповреждения тканей продуктами оксидативно-нитрозативного стресса. Это индуцирует постоянную стимуляцию клеточной пролиферации со стороны иммунной системы (дисбаланс Т-хелперов 1 и 2 типа, макрофагов 1 и 2 типа, поддержание воспаления, клеточной миграции, ангиогенеза и др.) для обеспечения репарации повреждённых тканей, что указывает на репаративную направленность иммунной системы. В тоже время, для успешной репарации требуется угнетение противо-

опухолевого иммунитета, чтобы пролиферирующие клетки (прежде всего стволовые, коммитированные в сторону определённой тканевой дифференцировки), схожие по фенотипу и свойствам со злокачественными опухолевыми клетками [5], не были элиминированы системой противоопухолевого иммунитета и не препятствовали бы репарации тканей.

Таким образом, представленные системные патологические многоуровневые события в организме онкобольных с психогенным анамнезом составляют основу патофизиологического состояния организма – состояния «раковой репаративной ловушки», при котором иммунная система одновременно обеспечивает не только репарацию повреждённых тканей, но и угнетение противоопухолевого иммунитета, фактически, участвуя в развитии и поддержании злокачественного опухолевого процесса, когда, например, даже НК-клетки поддерживают пролиферацию и ангиогенез [6]. Эти теоретические представления явились основой для создания концепции противорецидивной психоиммунологиче-

ской реабилитации больных злокачественными опухолями с психогенным анамнезом и разработки конкретных практических методов ее проведения.

Практические мероприятия противорецидивной реабилитации больных злокачественными опухолями с психогенным анамнезом. Все клинические исследования с участием онкобольных проводились с их добровольного письменного согласия и были одобрены Этическим комитетом НИИ клинической иммунологии СО РАМН (протокол № 48 от 08.04.2010).

Исходя из представлений о патогенезе злокачественных опухолевых заболеваний с психогенным анамнезом, нами предложено комплексное использование методов клинического, инструментального и лабораторного исследования для диагностики патологического состояния организма – состояния «раковой репаративной ловушки»:

1. Метод вариабельности сердечного ритма – для определения дисбаланса вегетативной нервной системы и выявления состояния симпатико-/гиперсимпатикотонии.
2. Метод проточной цитометрии – определение количества CD4+CD25+Foxp3+ регуляторных Т-лимфоцитов.
3. Метод спонтанной хемилюминесценции в плазме крови – для определения уровня оксидативного стресса.
4. Кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на опухолеассоциированные антигены (ОАА) – для оценки специфической противоопухолевой активности иммунной системы [7].
5. Клинико-психопатологический метод в сочетании с методом психометрии (опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90) – для диагностики психоэмоциональных расстройств.

Наличие негативных показателей по результатам всех проведенных исследований свидетельствует о состоянии «раковой репаративной ловушки», существование которой сопряжено с высоким риском рецидива/прогрессии злокачественного опухолевого заболевания [7].

Собственно методика противорецидивной психониммунологической реабилитации онкобольных с психогенным анамнезом включает два строго последовательных этапа:

I этап – диагностика и купирование нарушений высшей нервной деятельности (психических расстройств) с использованием методов медикаментозной и немедикаментозной психокоррекции, включая предложенную нами методику гипнотерапии [3].

II этап – повышение специфической противоопухолевой активности иммунной системы с использованием предложенных нами методов эпидермальной и экстракорпоральной иммунотерапии [8].

На I этапе реабилитации главной задачей является эффективное купирование психоэмоциональных расстройств с помощью различных методов психотерапии и/или медикаментозной терапии, используя анксиолитики (атадекс, микродозы диазепам и др.), антидепрессанты (венлафаксин, эсциталопрам и др.) и их комбинации. Обнаруженный ранее феномен зависимости специфической противоопухолевой активности иммунной системы онкологических больных от состояния высшей нервной деятельности показал [1], что эффективное купирование психоэмоциональных нарушений у онкобольных с психогенным

анамнезом сопровождается спонтанной активацией специфического противоопухолевого иммунитета [9], уменьшая риск рецидива онкозаболевания [7]. Однако, некупированные психоэмоциональные расстройства в сочетании со значительным повреждением тканей на фоне проведенной стандартной комбинированной терапии (хирургия, химио- и радиотерапия) усиливают состояние «раковой репаративной ловушки» и создают высокий риск рецидива/прогрессии онкозаболевания. Клинический опыт показывает, что на фоне некупированных психоэмоциональных расстройств рецидив онкозаболевания происходит также при других вариантах повреждения тканей (ушиб, солнечный ожог, чрезмерная физическая нагрузка и др.), при улучшении трофики тканей (физиопроцедуры, отдых на курорте, баня, массаж, методики психотерапии и релаксации с трофической направленностью и др.), при дополнительном психоэмоциональном стрессе (в особенности, напоминающем массивный стресс до постановки онкологического диагноза), а также при использовании методов иммунотерапии.

В ряде случаев, ни клинически, ни психометрически практически невозможно получить достоверную информацию о полноте купирования психоэмоциональных расстройств у онкобольных, что не позволяет перейти к следующему этапу реабилитации. В этой связи, использование кожной пробы ГЗТ на ОАА является надёжным биологическим маркером существования психоэмоциональных расстройств (при отсутствии гиперемии кожи в месте внутрикожного введения ОАА), которые требуют дальнейшего продолжения медикаментозной и/или немедикаментозной терапии. При достоверном купировании психоэмоциональных расстройств у онкобольных с психогенным анамнезом повторная кожная проба ГЗТ на ОАА покажет появление реакции гиперемии кожи размером 10 мм и более, что позволяет перейти к следующему этапу реабилитации.

На II этапе реабилитации главной задачей является повышение специфической противоопухолевой активности иммунной системы онкобольных с психогенным анамнезом с использованием методов эпидермальной и экстракорпоральной иммунотерапии. У всех онкобольных с метастатическим онкопроцессом каждая процедура эпидермальной иммунотерапии сопровождалась местными реакциями гиперемии, болезненности, локального зуда в месте введения, а на 3 сутки наблюдались болезненные ощущения в области метастатических опухолевых образований (в том числе, ранее не диагностированных) и регионарных лимфоузлов, иногда повышение температуры тела до 37°C, ухудшение самочувствия в виде слабости, вялости и сонливости. Для купирования этих реакций пациентам назначался найз (nimesulide) по 100 мг 2 раза в день в течение 5–7 дней. Следует особо заметить, что чрезвычайно малая доза ОАА, вводимых на кожную при скарификации, приводила к системным реакциям организма. Можно предположить, что такой клинический эффект был обусловлен специфическими системными иммунными реакциями, которые связаны с захватом ОАА антиген-презентирующими дендритными клетками кожи (клетки Лангерганса) и миграцией этих клеток в регионарные лимфатические узлы. Антиген-презентирование ОАА в лимфатических узлах приводила к активации и клональной экспансии антиген-спец-

ифических Т-клеток с последующим развитием специфического воспаления в метастатических опухолевых очагах. Процедуры экстракорпоральной активации противоопухолевого иммунитета также сопровождались местными и системными реакциями организма, но клинически менее выраженными, чем при эпидермальной активации.

На фоне проводимых реабилитационных мероприятий у ряда онкобольных с психогенным анамнезом и метастатическим онкопроцессом наблюдались следующие варианты регрессии метастатических очагов: полное исчезновение мелких очагов, фибрирование опухолевых очагов несколько большего размера и формирование гемангиом на месте кровоснабжаемых крупных опухолевых очагов. Результаты психоиммунологической реабилитации у онкобольных с психогенным анамнезом и метастатическим онкопроцессом, включая повышение качества жизни, выживаемости и другие эффекты реабилитации более подробно представлены нами в главах книг [3, 10].

Представляется перспективным использование в патогенетически обоснованных психоиммунологических реабилитационных мероприятиях низких доз химиопрепаратов или неспецифических противовоспалительных средств для купирования процессов «раковой репаративной ловушки», а также

нейропротекторов в комбинированной терапии психических нарушений, в том числе обусловленных церебральными токсическими эффектами курсов химиотерапии.

Заключение

В настоящей работе представлен механизм канцерогенеза, в котором впервые патологические процессы не ограничены исключительно клеточно-молекулярно-генетическим уровнем организма и происходят из физиологических процессов. Это позволило сформировать системный клинический взгляд на патологические события в организме онкологических больных, переживших массивные психотравмы с последующим развитием у них психоэмоциональных расстройств, которые способны положить начало формированию злокачественных опухолевых заболеваний. Впервые предложена и клинически апробирована методика патогенетически обоснованной противорецидивной реабилитации онкологических больных с психогенным анамнезом, которая показала свою эффективность. Однако, предложенная методика реабилитации онкобольных требует дальнейшего развития и усовершенствования, а также более широкого клинического применения для получения устойчивых воспроизводимых клинических эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bukhtoyarov O.V., Samarin D.M. Psychogenic activation phenomenon of specific antitumor immunity in cancer patients. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2013; 5 (4): 198–205.
2. Бухтояров О.В., Архангельский А.Е. Психогенный кофактор канцерогенеза: возможности применения гипнотерапии. Санкт-Петербург: Алетейя; 2008.
3. Bukhtoyarov O.V., Samarin D.M. Psychogenic carcinogenesis. In: Mohan R. *Advances in cancer management*. Rijeka: InTech; 2012: 17–56.
4. Bukhtoyarov O.V., Samarin D.M. Pathogenesis of cancer: cancer reparative trap. *Journal of Cancer Therapy*, 2015; 6 (5): 399–412.
5. Erenpreiss J. *Current concepts of malignant growth. Part A: from a normal cell to cancer*. Riga: Zvaigzne Publishers; 1993.
6. Bruno A., Ferlazzo G., Albini A., Noonan D.M. (2014) A think tank of TINK/TANKs: tumor-infiltrating/tumor associated natural killer cells in tumor progression and angiogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 2014; 106 (8): dju200.
7. Бухтояров О.В., Самарин Д. М. Способ иммунодиагностики риска рецидива злокачественных опухолей. *Российский иммунологический журнал*, 2016; Т. 10 (19), № 2 (1): 534–536.
8. Bukhtoyarov O.V., Samarin D.M. Psycho-immunological rehabilitation of advanced cancer patients with psychogenic medical history. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2013; 5 (11): 489–502.
9. Бухтояров О.В., Самарин Д.М. К вопросу о взаимосвязи высшей нервной деятельности и противоопухолевого иммунитета у больных злокачественными опухолями. *Российский иммунологический журнал*, 2016; Т. 10 (19), № 2 (1): 8–10.
10. Bukhtoyarov O.V., Samarin D.M. Advanced cancer treatment: an original approach. In: Rangel L.B., Silva I.V. *Updates on cancer treatment*. Rijeka: InTech; 2015: 33–60.

REFERENCES:

1. Bukhtoyarov O.V., Samarin D.M. Psychogenic activation phenomenon of specific antitumor immunity in cancer patients. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2013; 5 (4): 198–205.
2. Buhtoyarov O.V., Arhangel'skij A.E. Psihogennyj kofaktor kancerogeneza: vozmozhnosti primenenija gipnoterapii [Psychogenic cofactor of carcinogenesis: possibilities to apply hypnotherapy]. Saint Petersburg: Aleteia; 2008.
3. Bukhtoyarov O.V., Samarin D.M. Psychogenic carcinogenesis. In: Mohan R. *Advances in cancer management*. Rijeka: InTech; 2012: 17–56.
4. Bukhtoyarov O.V., Samarin D.M. Pathogenesis of cancer: cancer reparative trap. *Journal of Cancer Therapy*, 2015; 6 (5): 399–412.
5. Erenpreiss J. *Current concepts of malignant growth. Part A: from a normal cell to cancer*. Riga: Zvaigzne Publishers; 1993.
6. Bruno A., Ferlazzo G., Albini A., Noonan D.M. (2014) A think tank of TINK/TANKs: tumor-infiltrating/tumor associated natural killer cells in tumor progression and angiogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 2014; 106 (8): dju200.
7. Buhtoyarov O.V., Samarin D.M. [Immunodiagnostic method of the risk of malignant tumors recurrence]. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*, 2016; Vol. 10 (19), N 2 (1): 534–536.
8. Bukhtoyarov O.V., Samarin D.M. Psycho-immunological rehabilitation of advanced cancer patients with psychogenic medical history. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2013; 5 (11): 489–502.
9. Buhtoyarov O.V., Samarin D.M. [To the question of interconnection of higher nervous activity and anti-tumor immunity in cancer patients]. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*, 2016; Vol. 10 (19), N 2 (1): 8–10.
10. Bukhtoyarov O.V., Samarin D.M. Advanced cancer treatment: an original approach. In: Rangel L.B., Silva I.V. *Updates on cancer treatment*. Rijeka: InTech; 2015: 33–60.

РЕЗЮМЕ

В клинической онкологии не существует представлений о канцерогенезе, которые выходят за пределы клеточно-молекулярно-генетического уровня организма, не существует выделение категории онкобольных с психогенным анамнезом и отсутствует также понятие «противорецидивная реабилитация онкологических больных». Но это не значит, что в реальной жизни всего этого нет. В наших исследованиях показано, что среди онкобольных имеются больные с психогенным анамнезом и высоким уровнем психоэмоциональных расстройств, которые оказывают существенное влияние на появление, развитие и их исход злокачественной опухолевой болезни. Нами представлен системный взгляд на патогенез злокачественных опухолей у больных с психогенным анамнезом, который выходит далеко за пределы клеточно-молекулярно-генетического уровня организма и учитывает участие высшей нервной деятельности, центральной и автономной нервной системы. В результате системных, многоуровневых изменений, в организме формируется устойчивое патофизиологическое состояние – состояние «раковой репаративной ловушки». В его основе лежит репаративная направленность иммунной системы с подавлением противоопухолевого иммунитета, которые формируются и поддерживаются в результате нарушений высшей нервной деятельности и дисбаланса автономной нервной системы в сторону симпатико-/гиперсимпатикотонии. Для диагностики состояния «раковой репаративной ловушки» предложено комплексное использование методов клинко-инструментального и лабораторного исследования. Предложен также метод иммунодиагностики риска рецидива злокачественных опухолей. Новые представления о патогенезе злокачественных опухолей у больных с психогенным анамнезом позволили разработать патогенетически обоснованные мероприятия противорецидивной реабилитации, которые состоят из двух строго последовательных этапов: этапа психокоррекции и этапа иммунокоррекции с использованием предложенных нами методов эпидермальной и экстракорпоральной иммунотерапии. Оригинальный междисциплинарный подход к реабилитации онкобольных с психогенным анамнезом показал свою эффективность и требует более широкого применения в клинической практике.

Ключевые слова: рак, противоопухолевый иммунитет, микроповреждение ткани, раковая репаративная ловушка, противорецидивная реабилитация, психогенный канцерогенез, психогенный анамнез, депрессия.

ABSTRACT

There are no concepts of carcinogenesis in clinical oncology, which go beyond the cellular-molecular -genetic level of the organism, there is no distinguishable categories of cancer patients with psychogenic medical history and there is no concept of "anti-relapse rehabilitation of cancer patients." But this does not mean that it is not present in real life. Our studies have shown that among all cancer patients there are patients with psychogenic medical history and a high level of psycho-emotional disorders, which have a significant effect on the occurrence, development and outcome of cancer disease. We have presented a systemic view of the pathogenesis of malignant tumors in patients with a psychogenic medical history, which goes far beyond the cellular-molecular-genetic level of the body. As a result of the systematic, multi-level changes in the body it generates a steady pathophysiological state – the state of "cancer reparative trap". This state is based on reparative orientation of the immune system with the suppression of anti-tumor immunity, which are formed and maintained as a result of disturbances of higher nervous activity and the imbalance of autonomic nervous system toward sympathico-/hypersympathicotonia. New ideas of the pathogenesis of malignant tumors in patients with a psychogenic medical history allowed to develop pathogenetically reasonable measures of anti-relapse rehabilitation, which consist of two strictly consecutive stages: a stage of psycho-correction and a stage of immunocorrection. The original interdisciplinary approach to rehabilitation of cancer patients with psychogenic medical history has shown to be effective and requires a broader application in clinical practice.

Keywords: cancer, anti-tumor immunity, tissue microdamage, cancer reparative trap, anti-relapse rehabilitation, psychogenic carcinogenesis, depression.

Контакты:

Бухтояров О.В. E-mail: bukhtoyarov@mail.ru