Д 2012
3-132

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАМН

На правах рукописи

БУХТОЯРОВ
Олег Викторович

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ, ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ И ДИНАМИКА В ПРОЦЕССЕ ПСИХОКОРРЕКЦИИ

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология
19.00.04 – медицинская психология

Диссертация на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук профессор,
академик РАМН Козлов В.А.
доктор медицинских наук Бутома Б.Г.

Санкт-Петербург
2011

СПИСОК

основных сокращений и условных обозначений

А	–	активность (из теста «САН»)
АГР	–	агрессивность
АКТ	–	активность (опросник «7-бальная самооценка состояния»)
АПП	–	аппетит
ВНС	–	вегетативная нервная система
ВСР	–	вариабельность сердечного ритма
ВЫТ	–	вытеснение (механизм психологической защиты)
ГГА	–	гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система
ГЗТ	–	гиперчувствительность замедленного типа
ГСП	–	гипносуггестивная психотерапия
ДЖЦ	–	доминанта жизненной цели
ЗАМ	–	замещение (механизм психологической защиты)
ИН	–	индекс напряжения
ИРИ	–	иммунорегуляторный индекс
КЖ	–	качество жизни
ЛАК-клетки	–	лимфокин-активированные киллеры
ОТР	–	отрицание (механизм психологической защиты)
ПАМ	–	показатель активности моноцитов
ПАН	–	показатель активности нейтрофилов
ПЗЛ	–	психологическая защита личности
ПРО	–	проекция (механизм психологической защиты)
РФАК	–	реактивные формы азота и кислорода
С	–	самочувствие (из теста «САН»)
ТЛ	–	тревожность личностная
ТС	–	тревожность ситуационная
T-reg	–	регуляторные Т-клетки (Т-лимфоциты)

ХПЭС	–	хронический психоэмоциональный стресс
ЦИК	–	циркулирующие иммунные комплексы
ШАС	–	шкала астенического состояния
ШД	–	шкала депрессии
ANX	–	тревога
DEP	–	депрессия
CD3+	–	общее количество лимфоцитов
CD4+	–	Т-лимфоциты хелперы
CD8+	–	Т-лимфоциты цитотоксические
CD16+	–	натуральные киллеры, NK-клетки
CD20+	–	В-лимфоциты
CD34	–	стволовые клетки
GSI	–	индекс тяжести психических расстройств
HLA-DRmon	–	экспрессия молекул HLA на моноцитах
HLA-DRyp	–	уровень экспрессии молекул HLA-DR
IFN-γ	–	интерферон-γ
Ig A, G, M	–	иммуноглобулины A, G, M
IL	–	интерлейкины
PhGr	–	фагоцитоз гранулоцитарный
PhMon	–	фагоцитоз моноцитарный
SOM	–	соматизация
T-reg	–	Т-регуляторные клетки
TNF-α	–	фактор некроза опухоли-α
TGF-β	–	трансформирующий ростовой фактор-β
VEGF	–	эндотелиальный фактор роста сосудов

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....17
1.1 Роль иммунной и нервной систем в развитии злокачественных опухолей.....17
1.2 Изменения иммунной системы при хроническом стрессе.....21
1.2.1 Хроническое воспаление, хронический стресс и злокачественный опухолевый процесс..... 23
1.2.2 Иммунная система, хронический стресс и рак в модели in vivo.... 25
1.3 Взаимодействие иммунной системы и злокачественной опухоли.....26
1.3.1 Иммуносупрессорная роль регуляторных Т-клеток при раке.....28
1.3.2 Иммуносупрессорная роль ганглиозидов опухолевых клеток..... 30
1.4 Роль интерлейкинов в злокачественном опухолевом процессе.....31
1.5 Психогенные факторы в развитии злокачественных опухолей.....36
1.6 Психическое состояние онкологических больных..... 39
1.6.1 Психологическая защита личности и копинг-стратегии..... 42
1.6.2 Роль личности в развитии злокачественных опухолей..... 44
1.6.3 Возможность психогенной смерти онкологических больных.....46
1.6.4 Роль иммунной системы и психического состояния в спонтанной регрессии рака.....52
1.7 Возможности применения гипносуггестивной психотерапии..... 55
1.8 Заключение..... 62
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 64
2.1 Общая характеристика исследуемых групп.....64
2.2 Методы и уровни исследования.....71
2.2.1 Иммунологические методы..... 75
2.2.2 Методы исследования психического состояния..... 83
2.2.3 Исследование состояния вегетативной нервной системы.....89
2.2.4 Метод гипносуггестивной психотерапии.....92
2.2.5 Методы статистической обработки 95

Глава 3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ НА ФОНЕ ПСИХОТЕРАПИИ..... 97
3.1 Клинико-иммунологическая характеристика больных меланомой на фоне психотерапии.....97
3.2 Клинико-психологическая характеристика и качество жизни больных меланомой на фоне психотерапии.....105
3.2.1 Исследование психометрических показателей и качества жизни больных меланомой на этапе «до-после» психотерапии.....109
3.2.2 Лонгитюдные исследования психометрических показателей и качества жизни больных меланомой после психотерапии.....114
3.3 Нейровегетативные изменения у больных меланомой на фоне применения психотерапии.....121
3.4 Выживаемость больных меланомой на фоне применения психотерапии.....128
Глава 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ ПСИХОТЕРАПИИ..... 131
4.1 Клинико-иммунологическая характеристика больных раком желудка на фоне применения психотерапии.....131
4.1.1 Исследование динамики стволовых клеток и длины теломер лимфоцитов на фоне психотерапии.....137
4.2 Клинико-психологическая характеристика и качество жизни больных раком желудка на фоне психотерапии.....142
4.2.1 Исследование психометрических показателей и качества жизни больных раком желудка до и после психотерапии.....147
4.2.2 Лонгитюдные исследования психометрических показателей и качества жизни больных раком желудка после психотерапии.....150
4.3 Нейровегетативные изменения у больных раком желудка на фоне применения психотерапии.....152
4.4 Выживаемость больных раком желудка на фоне применения психотерапии.....158

Глава 5. КЛИНИЧЕСКОЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПСИХОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ..... 161

5.1 Исследование значимости психогенных факторов в развитии злокачественных опухолей..... 161

5.2 Концепция доминанты жизненной цели как системный взгляд на участие психогенных факторов в развитии опухолей..... 165

5.3 Гипотеза психогенных влияний на развитие опухолей 175

Глава 6. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ОНКОБОЛЬНЫХ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПСИХОКОРРЕКЦИИ И НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ..... 180

6.1 Иммунологические и психологические эффекты медикаментозной психокоррекции онкологических больных..... 180

6.2 Суггестивная индукция «спонтанной регрессии рака»..... 184

6.3 Применение психотерапии у больной раком желудка..... 194

6.4 Случай психогенной смерти онкологической больной..... 196

6.5 Возможности применения ГСП у больного раком желудка..... 199

Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... 201

7.1 Изменения иммунологических параметров у онкобольных при психотерапии и медикаментозной психокоррекции..... 201

7.2 Психогенный компонент злокачественной опухолевой болезни: обоснование применения психотерапии..... 212

7.3 Психогенная смерть в онкологии: патогенез, формы развития, возможности профилактики..... 222

7.4 Изменения психометрических показателей, качества жизни и выживаемости онкобольных на фоне психотерапии..... 229

ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 237

ВЫВОДЫ..... 242

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 244

ЛИТЕРАТУРА..... 245

ПРИЛОЖЕНИЯ..... 295

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что основу патогенеза злокачественных опухолей составляют иммунологические нарушения, которые, наряду с повреждением генетического аппарата клеток, проявляются дисфункцией клеточного звена иммунной системы, искажением механизмов контроля и дифференцировки клеток, иммунологической толерантностью и невозможностью эффективного иммунного ответа на развивающуюся опухоль (Антонов В.Г., Козлов В.К., 2004; Заридзе Д.Г., 2004; Tubiana M., 2008; Finn O.J., 2008; Prendergast G.C., 2008). В этой связи, закономерное использование в современной онкологии широкого арсенала методов иммунотерапии, в том числе ДНК вакцин, хотя и явилось новым шагом в лечении злокачественных опухолей, однако проблему их эффективного лечения не решило (Nedospasov S.A., Kuprash D.V., 2007; Ferrantini M. et al. 2008; Rice J. et al. 2008).

Вместе с тем, экспериментальные и клинические исследования, проведённые в России и за рубежом, доказали наличие тесных взаимных морфофункциональных связей между двумя важнейшими интегративными системами организма – нервной и иммунной (Hall N.R. et al., 1985; Pert C.B. et al., 1985; Абрамов В.В. и др., 2001; Ader R. et al., 2001; Корнева Е.А., 2003; Абрамова Т.Я., 2004; Besedovsky H.O., Rey A.D., 2007), что послужило основой формирования современного научного направления – психонейроиммунологии и её научной ветви – психоиммунологии рака (Walker L.G., 2000; Conti A., 2000; Lewis C. et al., 2002; Vedhara K., Irwin M., 2005). Связи между психогенными факторами, возникновением и развитием злокачественных опухолей чрезвычайно сложны и во многом непонятны (Reynaert Ch. et al., 2000), однако появление психогенно индуцированных иммунологических расстройств, связанных с канцерогенезом, вполне реально.

Так, хронический психоэмоциональный стресс (ХПЭС) способен повреждать ДНК клеток и препятствовать репарации ДНК посредством активации эндогенных мутагенов – реактивных форм кислорода, азота и др., формируя нестабильность генома (Dimitroglou E. et al., 2003; Caspi A. et al., 2003; Gidron Y. et al., 2006; Yan B. et al., 2006; Thompson H.J., 2006; Simon N.M. et al., 2006; Halliwell B., 2007). Хронический стресс всегда сопровождается иммунодепрессией, снижением количества и цитотоксической активности CD8+ и NK-клеток, нарушением их надзорных функций, процессов апоптоза, активацией провоспалительных цитокинов и поддержанием в организме очагов не купирующегося хронического воспаления (Miller G.E. et al., 2002; Segerstrom S.C., Miller G.E., 2004; Lutgendorf S.K. et al., 2005; Yin D. et al., 2006). Это приводит к накоплению в организме злокачественно трансформированных клеток и повышению их инвазивного потенциала (Sood A.K. et al., 2006). Психоэмоциональный стресс сопряжён с высоким риском развития и прогрессирования злокачественных опухолей (Thaker P.H. et al., 2006; Norman S.B. et al., 2006), повышенным уровнем смертности онкобольных (Kiecolt-Glaser J.K. et al., 2002; Reiche E.M. et al., 2005; Barak Y., 2006).

Хронический стресс, проявляясь на всех уровнях организма, приводит к атрофии нейронов гиппокампа и миндалины (Conrad Ch.D., 2006), пролонгированной гипоактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовых структур (McEwen B.S., 2000; Ostrander M.M. et al., 2006) и ускоренному старению организма (Cherkas L.F. et al., 2006; Aubert G, Lansdorp P.M., 2008). Столь глубокие повреждающие действия хронического стресса указывают на существенное влияние психогенного фактора в развитии опухолевого процесса и свидетельствуют о принципиальной возможности применения психотерапии и медикаментозной психокоррекции с целью купирования иммунологических расстройств у больных злокачественными опухолями.

Ранее проведённый мета-анализ 85 исследований, связанных с оценкой влияния различных методов психологического воздействия на иммунитет,

показал такую возможность, но наиболее убедительными оказались результаты применения гипносуггестивной психотерапии (ГСП) (Miller G.E., Cohen S., 2001). Эффекты ГСП сопровождались активацией цитотоксичности NK-клеток (Gruzelier J.H., 2002), повышением количества Т-лимфоцитов (CD3+ и CD4+) (Kiecolt-Glaser J.K. et al., 2001) и экспрессией ряда цитокинов субпопуляциями Т-клеток (Wood G.J. et al., 2003). К тому же, применение онкобольными аутогипноза помогает им справиться с психическими и физическими страданиями, что сопровождается улучшением иммунных функций (Hidderley M., Holt M., 2004; Ott M.J. et al., 2006). Мета-анализ 116 клинических исследований, связанных с применением ГСП в онкологии показал высокие результаты: антидепрессивный эффект наблюдался у 92%, улучшение физического самочувствия у 93%, уменьшение тошноты у 81% и головной боли у 92% пациентов (Devine E.C., Westlake S.K., 1995). Применение ГСП повышает также многолетнюю выживаемость онкобольных (Walker L.G. et al., 2000), хотя некоторые авторы с этим не согласны (Ross L. et al., 2002).

К сожалению, приходится констатировать недостаточное внимание к возможностям применения клинически обоснованной психокоррекции в купировании иммунологических и психических расстройств, которые наблюдаются у онкобольных в 20-100% случаев (Fallowfield L. et al., 2001; Atesci F.C. et al., 2004; Keller M. et al., 2004; Rosman S., 2004; Grassi L. et al., 2005; Смулевич А.Б. и др., 2009). Хотя, например, применение лечебного гипноза в онкологии имеет такую же давнюю историю, как и сама проблема злокачественных опухолей (Walker L.G., 2004; Liossi C., 2006). Большинство зарубежных работ отражает в основном симптоматическую направленность медикаментозной и немедикаментозной психокоррекции, которая не имеет патогенетически значимой направленности применения в отношении купирования иммунологических и психоэмоциональных расстройств, а связана лишь с улучшением «качества конца жизни» и умением онкобольных жить со смертельной болезнью.

Таким образом, сказанное выше определяет высокую актуальность междисциплинарных психоиммунологических исследований, обусловленных необходимостью теоретических и практических разработок клинически обоснованных методов психокоррекции, в том числе ГСП, направленных на купирование иммунологических и коморбидных психических расстройств, а также повышение выживаемости больных злокачественными опухолями.

Цель исследования

Исследовать иммунологические и психологические изменения у больных злокачественными опухолями при использовании медикаментозной и немедикаментозной психокоррекции.

Задачи исследования:

1. Изучить изменение содержания цитокинов в нативной плазме крови у больных злокачественными опухолями при использовании медикаментозной психокоррекции.

2. Исследовать изменение специфической противоопухолевой активности иммунной системы у больных злокачественными опухолями при медикаментозной коррекции психоэмоциональных расстройств.

3. Исследовать взаимосвязи между иммунологическими и психологическими изменениями у больных меланомой и раком желудка.

4. Оценить изменение иммунной системы и психоэмоционального состояния больных меланомой и раком желудка при использовании немедикаментозной психокоррекции (психотерапии).

5. Провести мультицентровое анамнестическое исследование больных злокачественными опухолями различных локализаций, направленное на выяснение значимости психогенных факторов в их развитии.

6. Исследовать выживаемость больных меланомой и раком желудка на фоне применения немедикаментозной психокоррекции (психотерапии).

Научная новизна

Впервые обнаружен феномен повышения специфической противоопухолевой активности иммунной системы у больных злокачественными опухолями, вне зависимости от их локализации, при эффективном купировании у них психоэмоциональных расстройств. Исследование цитокинового профиля (панель 30 Plex) нативной плазмы у этих онкобольных не позволило выявить цитокиновый механизм обнаруженного феномена, что может свидетельствовать о существовании надцитокинового механизма управления противоопухолевой активностью иммунной системы онкобольных со стороны ЦНС и высшей нервной деятельности. Обнаружены модулирующие влияния эффективной медикаментозной психокоррекции на уровни плазменных концентраций ряда цитокинов (VEGF, FGF-basic, IL-12p40/p70, RANTES, MCP-1, IL-1RA, IP-10), что указывает на особенности межклеточных взаимодействий, а в сочетании с данными о повышении реакции ГЗТ на ОААГ, отражают противоопухолевую направленность эффективной психокоррекции. Показано, что у больных с различными злокачественными опухолями плазменные уровни кортизола имеют прямые корреляционные связи с IL-2R, что, в определённой мере, указывает на подавление противоопухолевой активности иммунной системы при стрессовом состоянии организма.

Впервые изучена динамика длины теломер в Т-лимфоцитах (CD4+ и CD8+) у больных раком желудка и обнаружено укорочение длины теломер в среднем на 500 пар нуклеотидов в сравнении с контрольной группой здоровых доноров, что косвенно свидетельствует о функциональной дефектности, снижении пролиферативного потенциала в этих популяциях лимфоцитов. Обнаружено увеличение длины теломер в лимфоцитах на 1000 пар нуклеотидов на фоне применения немедикаментозной психокоррекции (суггестивной психотерапии). Впервые показано увеличение в крови больных раком желудка содержания стволовых клеток с иммунофенотипами CD34+CD38- в 2-17,9 раз, CD34+CD38+ в 1,3-8,9 раз и общего количества CD34+ в 3,48 раз с одно-

временным увеличением в 1,79 раз числа апоптотических лимфоцитов при эффективном использовании немедикаментозной психокоррекции (суггестивной психотерапии). Полученные факты аргументируют возможность психотерапевтической индукции обновления нарушенных звеньев иммунной системы онкобольных, очевидно, за счёт активного включения комплексных нейро-иммунно-эндокринных регуляторных механизмов, обуславливающих, в частности, мобилизацию стволовых клеток из костного мозга и обновление пула циркулирующих лимфоцитов.

Выявлено множество прямых и обратных корреляционных взаимосвязей между параметрами Т-клеточного, В-клеточного и моноцитарно-макрофагального звеньев иммунной системы больных меланомой и раком желудка с различными психометрическими показателями: параметры клеточного звена иммунной системы преимущественно сопряжены с показателями позитивного психоэмоционального состояния, а параметрами гуморального звена – с негативным психоэмоциональным состоянием. Наиболее «психогенно чувствительными» клетками иммунной системы, с которыми имеется наибольшее число корреляций, является популяция CD16+ клеток.

Выявлено иммуномодулирующее влияние немедикаментозной психокоррекции (суггестивной психотерапии) у больных меланомой и раком желудка. Полученные данные свидетельствуют о тесном функционировании иммунной системы и высшей нервной деятельности в поддержании гомеостаза на уровне целого организма и указывают на возможные нарушения этих взаимодействий при развитии опухолевого процесса. Большинство больных (61,8%) злокачественными опухолями 23 видов считают психогенные факторы существенными при развитии заболевания. В структуре психотравмирующих факторов ведущее место занимают ситуации утраты (смерть близких людей), развод, частые семейные конфликты, перемена места жительства, появление инвалида в семье и др. Продолжительность действия

психотравм варьирует от 1,3 до 3,2 лет, что свидетельствует о наличии ХПЭС задолго до клинической манифестации онкологического заболевания.

Предложена новая теоретическая концепция доминанты жизненной цели, базирующаяся на последовательной смене доминантных состояний человека: от утраты «доминанты жизненной цели» (относительного здоровья) до развития «онкологической доминанты» (опухолевой болезни), что позволило обосновать целесообразность применения психотерапии в комплексных реабилитационных программах.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о возможностях высшей нервной деятельности в регуляции иммунной системы больных злокачественными опухолями, что открывает перспективы дальнейших экспериментальных и клинических исследований в рамках психоиммунологии злокачественных опухолей – нового направления психонейроиммунологии. Представлены данные о тесной связи специфической противоопухолевой активности иммунной системы больных злокачественными опухолями с их психоэмоциональным состоянием, независимо от локализации опухоли, что вносит существенный вклад в понимание и разработку новых клинических подходов, направленных на повышение эффективности применения иммунотерапии злокачественных опухолей.

Практическая ценность работы заключается в получении клинически значимых результатов, связанных с коррекцией иммунологических изменений у больных злокачественными опухолями, улучшением их психоэмоционального состояния и повышением качества жизни при использовании медикаментозной психокоррекции. Кроме того, достигнуто повышение выживаемости онкобольных при использовании разработанной методики немедикаментозной психокоррекции (психотерапии). Полученные результаты свидетельствуют о том, что для коррекции иммунологических изменений у боль-

ных злокачественными опухолями целесообразно применения методов медикаментозной и немедикаментозной психокоррекции в комплексных лечебно-реабилитационных программах, как на стационарном, так и амбулаторном этапах.

Внедрение результатов работы в практику

Предложена диагностическая проба для оценки состояния специфической противоопухолевой активности иммунной системы онкобольных. Внедрена в клиническую практику методика суггестивной психотерапии для коррекции психоэмоциональных расстройств у больных злокачественными опухолями. Материалы исследований послужили основой для практической реализации в Калининградской области психоиммунологической стратегии противорецидивной реабилитации больных злокачественными опухолями как важной составляющей интегративного подхода в комплексном лечении и реабилитации онкологических больных. Предложенная стратегия получила поддержку Министерства здравоохранения Правительства Калининградской области. Результаты проведенных исследований используются в программе подготовки студентов и аспирантов на медицинском факультете и кафедре общей психологии Балтийского федерального университета им. И. Канта (г. Калининград).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Повышение специфической противоопухолевой активности иммунной системы у больных злокачественными опухолями происходит при достоверном улучшении психоэмоционального состояния на фоне медикаментозной психокоррекции.

2. У больных меланомой и раком желудка имеется сопряженность иммунологических изменений с психометрическими и вегетативными изменениями.

3. Изменения иммунной системы иммуномодулирующего характера у больных меланомой и раком желудка получены в результате применения немедикаментозной психокоррекции (психотерапии).

4. Достоверное улучшение психоэмоционального состояния и повышение качества жизни больных меланомой и раком желудка в результате немедикаментозной психокорекции (психотерапии) связано с повышением выживаемости больных.

5. Развитию злокачественных опухолей вне зависимости от их тканевой локализации предшествует состояние хронического психоэмоционального стресса, обусловленное рядом психотравмирующих событий.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: 1) заседании Санкт-Петербургского общества психотерапевтов (Санкт-Петербург, февраль 1993, апрель 1995); 2) научно-практической конференции медицинской службы Северного флота РФ (г. Североморск, март 1994 г., октябрь 1996 г.); 3) научно-практической конференции по неотложной кардиологии (г. Санкт-Петербург, март 1996 г.); 4) 3-rd Biannual International Symposium «Aritmija Lietuva' 96» (г. Клайпеда, Литва, май 1996 г.); 5) XIII International AIDS Conference (г. Дурбан, ЮАР, 12.07.2000 г.); 6) международном семинаре в Университете им. Дж. Хопкинса по программе международного обмена Академии совершенствования образования (AED) (г. Балтимор, штат Мэриленд, США, 14.08.2001 г.); 7) расширенных семинарах ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН (г. Новосибирск, 3 февраля 2005 г., 7 ноября 2005 г., 30 марта 2006 г., 7 декабря 2007 г.) и заседании Проблемной комиссии (г. Новосибирск, 01 сентября 2011 г.); 8) международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт-Петербург, 16-19 июня 2009 г.; 7-10 июня 2011 г.); 9) Second World Congress on Cancer (г. Коттаям, Керала, Индия, 3-5 сентября 2010г.); 10) международной научно-

практической конференции «Кого, как и зачем мы лечим?» (г. Калининград, 29 октября 2010 г.); 11) XI Международном конгрессе «Научные и прикладные аспекты концепции здорового образа жизни» (г. Москва, 8-12 декабря 2010 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликована 41 печатная работа, из них 1 монография и 15 работ, опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, в которых решением ВАК рекомендуется публикация основных результатов диссертации на соискание учёной степени доктора наук.

Электронный архив ЦНМБ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль иммунной и нервной систем в развитии злокачественных опухолей

Связи между иммунной и нервной системами, высшей нервной деятельностью при возникновении и развитии злокачественных опухолей чрезвычайно сложны и во многом ещё непонятны, но между ними совершенно точно определён посредник – психо-нейро-эндокрино-иммунная ось (Reynaert Ch. et al., 2000). Именно взаимоотношения иммунной, нервной, эндокринной систем и высшей нервной деятельности являются предметом изучения молодой междисциплинарной науки – психонейроиммунологии (иммунофизиологии), формирование которой началось в середине 70-х годов прошлого века. Одним из основателей этого научного направления по праву можно считать академика РАМН профессора Е.А. Корневу (Корнева Е.А., 2003), за рубежом основоположником психонейроиммунологии считается американский учёный R. Ader (Fleshner M., Laudenslager M.L., 2004).

В поле зрения психонейроиммунологии закономерно попали проблемы онкологии, что привело к появлению целого научного направления – психоиммунологии рака (Walker L.G., 2000; Conti A., 2000; Lewis C. et al., 2002). В начале 80-х годов XX столетия фундаментальные исследования открыли существование вегетативной иннервации всех лимфоидных органов (Felten D.L. et al., 1985), а на клетках иммунной системы были обнаружены нейропептидные рецепторы (Pert C.B. et al., 1985). Оказалось, что многие цитокины, пептидные гормоны, нейромедиаторы и их рецепторы оказались общими для нервной, эндокринной и иммунной систем. Это явилось прямым доказательством существования тесных взаимных морфофункциональных связей, в которых мозгу отводится иммунорегулирующая роль, а иммунная система выполняет сенсорные функции (Hall N.R. et al., 1985). Доказательством существова-

ния тесных психонейроиммунных связей служат следующие факты, полученные в многочисленных исследованиях (Ader R. et al., 2001; Vedhara K., Irwin M., 2005):

1. нервные окончания обнаружены в тканях лимфоидных органов;

2. изменения в головном и спинном мозгу изменяют иммунные функции и, наоборот, изменения в иммунной системе изменяют активность головного и спинного мозга;

3. изменение уровней гормонов и нейротрансмиттеров изменяет иммунные реакции;

4. лимфоциты чувствительны к воздействию гормонов и нейротрансмиттеров;

5. лимфоциты способны продуцировать гормоны и нейротрансмиттеры;

6. цитокины, продуцируемые активированными лимфоцитами, оказывают влияние на центральную нервную систему (головной и спинной мозг);

7. психологические факторы способны изменять чувствительность или способствовать регрессированию аутоиммунных, инфекционных заболеваний и неоплазм;

8. иммунологическая активность способна редуцировать хронический стресс;

9. иммунологическая активность может быть изменена гипносуггестивными воздействиями;

10. иммунологическая активность может быть модифицирована экспериментально плацебо-эффектом.

В течение последних 30 лет накоплен огромный фактический материал в отношении существования единой нейро-эндокринно-иммунной системы, признание которой активизировало научный поиск в отношении участия иммунной системы в патогенезе различных заболеваний (Kerr D. et al., 2005). Всё больше появляется современных доказательств, что цитокины иммуноцитов участвуют в регуляции ГГН-оси и симпатического отдела ве-

гетативной нервной системы, а цитокины, продуцируемые нейронами головного мозга, играют ключевую роль в его работе и в интеграции нейроэндокринно-иммунной сети (Besedovsky H.O., Rey A.D., 2007). Обнаружено, что в ответ на стрессовые воздействия или боль в головном мозгу продуцируется β-эндорфин, который модулирует функции лимфоцитов, макрофагов, натуральных киллеров (NK-клеток), но в большой концентрации супрессирует активность NK-клеток и такой же супрессорной активностью в отношении NK-клеток обладает морфин (Narayan P. et al., 2001; Fichna J., Janecka A., 2004). В свою очередь, иммуноциты, также как и нейроны, имеют опиоидные рецепторы и способны продуцировать эндогенные опиоидные пептиды (Zhu W. et al., 2005), которые найдены и в опухолевых клетках человека, но их роль до конца не ясна.

Взаимоотношения между активностью NK-клеток, региональной активностью мозга и психологическими факторами у онкобольных показали тесные корреляции уровня активности NK-клеток с уровнем тревожности, которые опосредованы деятельностью церебрального кортекса и лимбической системы (Tashiro M. et al., 2001). При этом у больных различными злокачественными опухолями наблюдается редуцирование церебрального метаболизма именно в лимбических структурах головного мозга, обеспечивающих формирование мотиваций, эмоций, поведенческих реакций, адекватное приспособление организма к внешней среде и сохранение гомеостаза (Tashiro M. et al., 2001). У онкобольных с высоким уровнем цитотоксических Т-лимфоцитов и активностью NK-клеток наблюдаются более продолжительные сроки выживаемости (Blake-Mortimer J.S. et al., 2004).

Следует особо обратить внимание на возможность формирования психогенной иммунодепрессии, поскольку это явление тесно связано с развитием и прогрессией ряда иммуннозависимых заболеваний, в том числе, злокачественных опухолей (Kiecolt-Glaser J.K. et al., 2002; Uhlig T., Kallus K.W., 2005). Отечественные исследователи показали, что иммунная система и

высшая нервная деятельность оказывают взаимное влияние друг на друга через вегетативную нервную систему, ГГН-ось и цитокины, кроме того, выделены нейроиммунные типы людей, характеризующиеся особенностями сопряжения параметров высшей нервной деятельности и иммунной системы (Абрамов В.В. и др., 2001; Абрамова Т.Я., 2004). Имеются также многочисленные клинические доказательства тесной связи иммунной системы с высшей нервной деятельностью, что позволило некоторым авторам выделить отдельное клиническое направление – психотерапевтическую нейроиммунореабилитацию (Кожевников В.Н., Кожевникова Т.А., 2005). Нейроиммунологические исследования в онкологии показали, что высокая симпатическая активность у больных раком желудка сопряжена с выраженными признаками иммунодепрессии, высоким уровнем гнойно-септических осложнений после радикальной операции и худшими отдалёнными результатами лечения (3-х и 5-ти летняя выживаемость) (Соловьёва И.Г., 2002).

В исследованиях выявлено, что отсутствие социальной поддержки и низкий социально-экономический статус связаны с высоким уровнем смертности онкологических больных (Kroenke C.H. et al., 2006; Lehto U.S. et al., 2006; Decker C.L., 2007). Оказалось, что у больных злокачественными опухолями, которые имеют высокую социальную поддержку, наблюдается более высокая цитотоксическая активность NK-клеток в периферической крови и в тканях удалённой опухоли в сравнении с теми, кто такой поддержки не имеет. Следовательно, дистресс или его отсутствие влияют на клеточный состав микроокружения злокачественной опухоли (Lutgendorf S.K. et al., 2005).

Таким образом, можно утверждать, что компрометированная иммунная система больных злокачественными опухолями находится в тесном морфофункциональном единстве с нервной системой и высшей нервной деятельностью, влияние которых, в определённой мере, отражается на развитии и прогрессировании злокачественных опухолей.

1.2 Изменения иммунной системы при хроническом стрессе

Генетические повреждения необходимы, но недостаточны для опухолевого роста, прогрессирования или рецидивирования рака, поскольку формирование опухоли невозможно без нарушений в иммунной системе, в которых стрессовым факторам отводится значительная роль (Schussler G., Schubert C., 2001). Мета-анализ 300 работ показал, что острый стресс сопровождается адаптивным повышением активности иммунных функций или снижением некоторых из них, а хронический стресс всегда связан с обширными изменениями в иммунной системе (Gouin J-P., 2011), подавлением клеточного и гуморального звеньев иммунной системы (McEwen B.S., 2000; Segerstrom S.C., Miller G.E., 2004). Хронический стресс супрессирует нейрогенез, приводит к атрофии нейронов гиппокампа и миндалины (Nutt D.J. et al., 2004; Conrad Ch.D., 2006), всегда сопровождается снижением чувствительности (отвечаемости) гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и симпато-адреналомедулярной систем, что проявляется в дизрегуляции нейромедиаторных систем, нарушении гормональной экспрессии и функций иммунной системы с развитием иммунодепрессии (Ostrander M.M. et al., 2006). На клеточном уровне у стрессированных пациентов наблюдается лейкоцитоз, высокая концентрация циркулирующих нейтрофилов, редуцирование митоген-стимулированной пролиферации лимфоцитов и нейтрофильный фагоцитоз. На молекулярном уровне наблюдается высокие плазменные уровни базального кортизола, острофазовых белков, хемокинов, адгезивных молекул, плазменных концентраций интерлейкинов (IL) IL-1, IL-6, фактора некроза опухолей-α (TNF-α) и смещение баланса иммунного ответа с Th1 к Th2, т.е. в сторону гуморального звена иммунной системы (Reiche E.M. et al., 2005).

ХПЭС сопровождается активацией оксидантного стресса с продукцией эндогенных мутагенов – реактивных форм азота и кислорода (РФАК), способных повреждать ДНК и приводить к геномной нестабильности, накопле-

нию соматических мутаций (Gidron Y. et al., 2006; Halliwell B. 2007; Toyokuni S., 2008), что становится критическим событием в активации ключевых механизмов канцерогенеза. В свою очередь, оксидантный стресс поддерживает иммуносупрессию при злокачественных опухолях (Corzo C.A. et al., 2007), а провоспалительные цитокины, активированные ХПЭС, поддерживают само состояние психоэмоциональных расстройств (Dantzer R. et al., 2008), замыкая некоторые порочные круги психогенно индуцированной иммуносупрессии.

ХПЭС индуцирует апоптоз лимфоцитов и развитие иммуносупрессии посредством глюкокортикоидных путей, участия опиоидных систем (Wang J. et al., 2002), гена p53 и P13K/ядерного фактора kappaB (P13K/NF-kappaB) (Zhang Y. et al., 2008). На фоне ХПЭС происходит активация ростовых и ангиогенных факторов, протеаз, матричных металлопротеиназ, снижение уровня и активности цитотоксических Т-клеток и натуральных киллеров, что приводит к нарушению противоопухолевого иммунного надзора и развитию злокачественных опухолей (Reiche E.M. et al., 2004; Reiche E.M. et al., 2005).

Хронический психоэмоциональный стресс сопровождается дисфункцией теломер и сокращением их длины (Epel E.S. et al., 2004; Arehart-Treichel J., 2005), что также способствует формированию нестабильности генома и ускорению биологического старения (Анисимов В.Н., 2002; Simon N.M. et al., 2006; Cherkas L.F. et al., 2006), сокращению продолжительности жизни и появлению целого ряда заболеваний, включая злокачественные новообразования (Anisimov V.N., 2007; Kimura M. et al., 2008). Короткие теломеры являются биомаркёром старения клетки, указывают на стрессовую историю клетки и кумулятивное влияние на неё высокого уровня оксидантного стресса с участием эндогенных мутагенов (von Zglinicki T., Martin-Ruiz C.M., 2005).

Реакции иммунной системы в ответ на психологический стресс многолики, о чём свидетельствует тот факт, что, например, TNF-α, индуцируемый психологическим стрессом, обладает мутагенными свойствами (эндогенный мутаген), значительно повышая риск развития рака (Yan B. et al., 2006). Од-

нако этот же цитокин, но при «других условиях» в организме, является фактором регрессии опухоли и повышении выживаемости онкобольных, а «другие условия» могут быть созданы психологическими факторами. Так, социальная активность и оптимизм женщин раком молочной железы спустя 12 месяцев после операции имела тесные положительные корреляции со стимулированными ответами TNF-α (Marucha P.T. et al., 2005). Получается, что различные психологические ответы на различные стрессоры имеют различные иммунологические реакции, даже оптимизм имеет различные психологические оттенки и, соответственно, разные иммунные ответы, что становится одной из причин неоднозначности результатов психоиммунологических исследований (Segerstrom S.C., 2005; Barak Y., 2006). Человек в состоянии ХПЭС очень чувствителен к повреждающему действию различных мутагенов, у него чаще регистрируются спонтанные и индуцированные уровни повреждения ДНК (Dimitroglou E. et al., 2003), а в модели in vivo хронический стресс, практически, в 3 раза облегчает развитие злокачественных опухолей (Saul A.N. et al., 2005).

1.2.1 Хроническое воспаление, хронический стресс и злокачественный опухолевый процесс

В настоящее время имеется немало данных, свидетельствующих о том, что хроническое воспаление и злокачественный рост тесно связаны. Выявлены ключевые факторы: индукция пролиферации стволовых и полустволовых клеток-амплификаторов, образование стромы опухолей (Bhowmick N.A., Moses H.L., 2005), создающей адекватный внеклеточный матрикс для инвазии и метастазирования, ангиогенез и индукция микроциркуляции, обеспечивающей питание опухоли, удаляющей продукты её жизнедеятельности, и, наконец, образование ростовых факторов – цитокинов, необходимых для роста опухолей (Hussain S.P., Harris C.C., 2007; Federico A. et al., 2007).

Главной особенностью очагов хронического воспаления является генерация в них мощных окислителей, активных форм кислорода и азота: супероксида (O2), синглетного кислорода, H_2O_2, радикала гидроксила (OH'), оксида азота (NO), пероксинитрита (ONOO), нитратов (NO_3), нитритов (NO_2) и N_2O_3, способных вызывать онкогенные эффекты путём прямого повреждения ДНК и белков, мутаций ДНК с ингибированием функций клеточного восстановления, подавлением апоптоза клеток, а также через стимулирование ангиогенеза (Macarthur M. et al., 2004). Кроме того, в очагах воспаления активен фермент с канцерогенными свойствами – циклооксигеназа-2 (COX-2), индуцируемый провоспалительными цитокинами IL-1, IL-6 и TNF-альфа, вызывающий ингибирование апоптоза, модуляцию клеточной адгезии, стимуляцию ангиогенеза и иммуносупрессию (Marnett L.J., DuBois R.N., 2002).

Необходимо отметить, что если в клетках тканей продукция РФАК происходит за счёт гипоксии тканей в результате ишемии, то в очаге хронического воспаления к выработке РФАК клетками ткани добавляется выработка больших количеств РФАК клетками иммунной системы (Shacter E., Weitzman S.A., 2002). С уверенностью можно сказать, что хронические воспалительные процессы, ассоциированные с последующим развитием злокачественных опухолей, характеризуются ингибированием клеточного иммунитета, активацией системы гуморального иммунного ответа и стимуляцией ангиогенеза, что создает благоприятные условия для развития злокачественной опухоли (Balkwill F., Mantovani A., 2001).

Следует особо обратить внимание, что именно ХПЭС поддерживает очаги хронического воспаления, которые всегда имеются в организме, превращая их в не купирующиеся очаги за счёт активации в них провоспалительных цитокинов (Miller G.E. et al., 2002). В этих очагах вялотекущего воспаления генерация РФАК значительно превышает возможности их нейтрализации и элиминации, поэтому в этих очагах всегда регистрируются высокие уровни оксидативно-нитрозативного стресса и повреждения ДНК, что ассоцииров-

но с повышенным риском туморогенеза, а главными субстанциями, превращающими очаг воспаления в очаг опухоли, являются простагландины и цитокины (Federico A. et al., 2007; Kundu J.K., Surh Y.J., 2008).

1.2.2 Иммунная система, хронический стресс и рак в модели in vivo

В модели in vivo хронический стресс сопровождается гиперметаболическим синдромом со значительной потерей массы тела, гипергликемией, дислипидемией, повышением обмена аминокислота и ацидозом. Это связано с гиперкортицизмом, гиперлептинемией, инсулинорезистентностью и гипертиреоидизмом, что ведёт к значительной редукции энергетических резервов, компенсаторных возможностей и способностей организма справляться с инфекцией или злокачественными опухолями (Depke M. et al., 2008). Доказательством связей хронического стресса с развитием и прогрессированием злокачественных опухолей явились результаты экспериментов, которые показали наличие IL-6–зависимой активации преобразования сигнала и активатора транскрипции-3 через медиаторы стресса (норадреналин и адреналин), β1/β2-адренергические рецепторы и протеинкиназу A, что привело к повышению продукции матричных металлопротеиназ, инвазии и росту опухоли (Landen C.N. et al., 2007). К тому же, хронический стресс посредством β-адренергической активации индуцирует атрофию тимуса и повышение устойчивости к опухолям (Hasegawa H., Saiki I., 2005), а также индуцирует резистентность опухолевых клеток к химиопрепаратам через биологические эффекты адреналина, α2-адренергические рецепторы и повышение экспрессии гена mdr1, который кодирует транспортную активность АТФазы плазменной мембраны, способную «изгонять» проникающие в клетку молекулы цитостатика (Su F. et al., 2005). Нельзя также исключить, что хронический стресс посредством p38/стресс-активированной протеинкиназы и эндоплазматического ретикулярного стресса способствует формированию в организме

«спящих» опухолевых клеток, покоящихся многие годы и десятилетия, рефрактерных к химиотерапии, участвующих в метастазировании и рецидивировании рака (Ranganathan A.C. et al., 2006). В ряде исследований in vivo представлены некоторые другие механизмы индукции злокачетсвенных опухолей на фоне хронического стресса (Wells W.A., 2006; Thaker P.H. et al., 2006).

Следует сказать, что у животных в экспериментальных условиях наблюдается высокая эффективность лечения злокачественных опухолей, которой, к сожалению, у человека достичь не удаётся. Однако, если животных поместить в условия хронического стресса, то индукция рака и опухолевая прогрессия значительно усиливаются (Parker J. et al., 2004), а противоопухолевый эффект циклофосфамида резко снижается (Giraldi T. et al., 2009). Результаты экспериментов in vivo не могут быть прямо экстраполированы на человека (Knight A. et al., 2006), поскольку различия кроются в отсутствии у животных второй сигнальной системы, высшей нервной деятельности, которая, на наш взгляд, является скрытым фактором, препятствующим эффективному лечению злокачественных опухолей у человека.

Таким образом, изменения иммунной системы в ответ на ХПЭС весьма разнообразны, проявляются на всех уровнях исследования иммунной системы и указывают на возможность формирования психогенно обусловленной патогенетически значимой иммунопатологии при развитии опухолей.

1.3 Взаимодействие иммунной системы и злокачественной опухоли

В течение последнего десятилетия фундаментальные исследования показали, что формирование и прогрессирование опухолевого процесса является результатом тесного взаимодействия опухоли и организма-хозяина, в частности, его иммунной системы (Klein G., 2009). Свое влияние на опухолевый процесс иммунная система осуществляет, как прямо, так и опосредованно,

влияя на общий клинический статус организма, что заключается в восстановлении физиологических, патологических потерь клеточного пула и предотвращении аутоагрессии (Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В., 1997; Сепиашвили Р.И. и др., 2000). Эффективное функционирование иммунной системы наряду с внутриклеточными механизмами поддержания генетической стабильности во многом определяют опухолевый гомеостаз, дремлющее состояние опухоли или нарушения этого дремлющего состояния, приводящие к метастазированию (Demicheli R. et al., 2008; Hanahan D., Weinberg R.A., 2011).

Взаимодействие иммунной системы и злокачественной опухоли направлено либо на отторжение последней, либо на поддержание злокачественного опухолевого роста и прогрессию опухолевой болезни (Swann J.B., Smyth M.J., 2007), при этом чётко доказан факт именно угнетения противоопухолевой активности иммунной системы, а не полного его выключения у онкобольных. Это обосновывается данными о том, что снижение количества специализированных эффекторов или потеря ими функциональности характерны, как для механизмов врожденного (NK-клетки, естественные антитела, полиморфизм генов TLR4) (Zitvogel L. et al., 2008), так и адаптивного иммунного ответа (Hornychova H. et al., 2008), что сопровождается более тяжелым течением опухолевого заболевания и низкой эффективностью лечения.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что противоопухолевая активность иммунной системы в большинстве случаев неэффективна в результате реализации многочисленных путей опухолевого ускользания от эффекторов иммунной системы (Swann J.B., Smyth M.J., 2007; Nicolini A., Carpi A., 2009), что сопряжено с прогрессированием опухолевого процесса (Дейчман Г.И., 2000; Антонов В.Г., Козлов В.К., 2004а, 2004б). Более того, в этом феномене главную роль играют собственные механизмы иммунной системы, направленные на поддержание толерантности в отношении своих антигенов, что распространяется также на опухолеассоциированные антигены (ОААГ). Механизмы центральной и периферической толерантности приво-

дят к невозможности осуществления эффективного цитотоксического действия на опухоль. Кроме того, существует факт опухолевой резистентности к проводимой противоопухолевой терапии, что становится причиной смерти 90% больных (Бережная Н.М., Чехун В.Ф., 2005), а в механизме развития лекарственной резистентности существенная роль принадлежит гену множественной лекарственной устойчивости mdr1, который кодирует транспортную АТФазу плазматической мембраны, способную «изгонять» проникающие в клетку молекулы цитостатика (Вуд М.Э., Банн П.А., 2001). Интересен тот факт, что психологический стресс способен повышать экспрессию гена mdr1, индуцируя резистентность опухолей к химиопрепаратам (Su F. et al., 2005).

Среди наиболее важных супрессорных эффекторов следует отметить цитокины IL-10, TGF-β, а также Т-регуляторные клетки (regulatory T cells – T-reg) (Curiel T.J., 2007; Gobert M. et al., 2009).

1.3.1 Иммуносупрессорная роль регуляторных Т-клеток при раке

Основная функция регуляторных Т-клеток заключается в контролировании силы и продолжительности иммунного ответа через регуляцию функций Т-эффекторных клеток (CD4+- и CD8+-Т-лимфоцитов) (Донецкова А.Д. и др., 2008). В норме у здоровых доноров число T-reg составляет 5-10% от общего количества периферических CD4+-Т-клеток (Maloy K.J. et al., 2003; Sakaguchi S., 2005). У онкологических больных количество T-reg существенно повышается, особенно при распространённом опухолевом процессе и не зависит от гистологического типа опухоли (Vigorè L. et al., 2008). Различают следующие типы регуляторных Т-клеток: естественные (γδТ-клетки, экспрессирующие маркер CD8αα, NKT-клетки и T-reg-клетки) и индуцированные (Th3, Tr1, CD8+CD28- и T-reg-клетки). Первые дифференцируются в процес-

се нормального развития организма в тимусе вне зависимости от антигенной стимуляции, вторые формируются в ходе адаптивного иммунного ответа.

Следует отметить, что субпопуляция T-reg-клеток, имеющая иммунофенотип CD4+CD25+Foxp3+, отнесена и к естественным, и к индуцированным (Hori S. et al., 2003), поскольку кроме антигеннезависимой дифференцировки в тимусе установлена возможность конверсии CD4+-T-хелперов в T-reg на периферии под влиянием различных факторов (Gavin M.A. et al., 2007; Хаитов Р.М. и др., 2011). Для супрессии иммунного ответа T-reg выделяют цитокины: трансформирующий фактор роста TGF-β, IL-10, интерферон IFN-γ, IL-17, IL-35. Также на своей поверхности они экспрессируют CTLA-4-рецептор (CD152). Существует несколько механизмов супрессии: прямой, при непосредственном контакте между клетками, и дистантный, осуществляющийся на расстоянии, например, через растворимые цитокины. Мишенью действия T-reg являются, как Т-эффекторные клетки, так и дендритные клетки, ответственные за презентацию антигена и активацию Т-клеток. При дистантном механизме цитокины, выделяемые T-reg, например TGF-β, связываются со своими рецепторами на поверхности Т-эффекторных клеток и ингибируют их активацию, тем самым супрессируя иммунный ответ.

Ещё одним иммуносупрессорным механизмом с участием T-reg-клеток служит захват IL-2, который является основным аутокринным стимулирующим фактором, поддерживающим дифференцировку и клональную экспансию Т-клеток, при помощи рецептора CD25 и его секвестрация от эффекторных Т-клеток (Kasprowicz D.J. et al., 2003). Кроме того, T-reg-клетки, взаимодействуя с рецептором CD86 на дендритных клетках при помощи CTLA-4, способны ингибировать активацию дендритными клетками Т-клеток. При прямом механизме супрессии T-reg взаимодействуют с эффекторными Т-клетками и секретируют гранзим B, проникающий в клетки-мишени через перфорины, образующие поры в мембране. Это приводит к индукции апоптоза Т-клеток и их элиминации (Tang Q., Bluestone J.A., 2008). Показано, что

удаление Т-reg приводит к торможению роста трансплантированных сингенных опухолей у экспериментальных животных.

Важно отметить, что регуляция функций самих Т-reg-клеток зависит не только от факторов иммунной системы, но также находится пол нейроэндокринным контролем. В частности, кортизол стимулирует генерацию Т-reg-клеток (Ji H.B. et al., 2004). Таким образом, Т-reg-клеткам, в настоящее время, отводится наиболее значимая роль в подавлении, как специфических, так и неспецифических противоопухолевых иммунных реакций при развитии злокачественных опухолей (Черных Е.Р. и др., 2005; Кадагидзе З.Г. и др., 2006).

1.3.2 Иммуносупрессорная роль ганглиозидов опухолевых клеток

Ганглиозиды (гликосфинголипиды) – класс молекул, представленных во внешнем монослое плазматических мембран клеток млекопитающих, которые участвуют в процессах клеточного узнавания, рецепции вирусов, во взаимодействиях типа лиганд-рецептор, в клеточной адгезии и контроле клеточного роста. Злокачественные опухолевые клетки секретируют гликосфинголипиды (особенно ганглиозиды GM2 и GD3) и с высокой интенсивностью сбрасывают их в кровь со своей поверхности. Ганглиозиды играют важную роль в росте злокачественной опухоли. В частности, они супрессируют цитотоксичность NK-клеток, подавляя противоопухолевый иммунный ответ, участвуют в запуске апоптоза и стимулируют неоангиогенез, связываясь с рецепторами нормальных клеток эндотелия и повышая их способность реагировать на VEGF (Ladisch S. et al., 1992; Liu Y. et al., 2006).

Одним из механизмов формирования иммуносупрессии у больных злокачественными опухолями является конкурентное взаимодействие свободных ганглиозидов с рецепторами цитокинов за связывание интерлейкинов, играющих ключевую роль в формировании Т-клеточного ответа. Например, перехват только молекул IL-4 приводит к нарушению процессов активации и

созревания антиген-презентирующих клеток, в первую очередь дендритных, что отрицательно влияет на запуск системы отбора специфических Т-клеток и секреции цитокинов, обеспечивающих пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, а взаимодействие ганглиозидов с IL-2 приводит к подавлению пролиферации лимфоцитов (Соколова Ю.В., Сизякина Л.П., 2007).

1.4 Роль интерлейкинов в злокачественном опухолевом процессе

В настоящее время описано около 40 интерлейкинов (IL), которые представляют собой растворимые медиаторы, продуцируемые в основном лимфоцитами и моноцитами, обладающие регуляторным действием на клетки иммунной системы или клетки, участвующие в иммунной реакции организма. Рассмотрим некоторые цитокины, оказывающие влияние на опухолевый процесс.

IL-1 – полипептид с молекулярной массой 11-17 кДа, синтезируется эндотелиальными клетками, Т- и В-лимфоцитами, клетками стромы, эпителиальными клетками и является костимулятором Т-клеточной активации. До настоящего времени остается спорным вопрос о ведущей роли IL-1 в развитии опухолевого процесса, который способен, как стимулировать пролиферацию опухолевых клеток посредством активации IL-6, так и ингибировать опухолевую пролиферацию, индуцируя цитокины TNF-α, IL-12 и образование кислородных радикалов. В эксперименте получены убедительные данные о способности IL-1, введенного как системно, так и в опухоль, угнетать или задерживать на довольно продолжительные сроки опухолевый рост у животных при прививке им неопластических клеток (Berasain C. et al., 2009). Таким образом, действие IL-1 зависит от целого ряда факторов – характера его воздействия на различные звенья иммунного ответа, типа опухоли и т.д.

IL-2 – гликопротеин с молекулярной массой 15,5 кДа., который представляет собой Т-клеточный фактор роста и продуцируется, преимуществен-

но, активированными Т-клетками. Является фактором роста и активации NK, В- и Т-лимфоцитов. IL-2 является важным медиатором клеточного иммунитета. Несмотря на доказанную способность IL-2 повышать презентацию антигена иммунокомпетентным клеткам, активировать NK и цитотоксические Т-клетки, механизм противоопухолевого эффекта IL-2 еще не достаточно ясен при системном использовании IL-2 терапии. Несмотря на большие надежды, спектр опухолей, при которых IL-2 эффективен, оказался довольно узким, а наилучшие результаты получены при раке почки и диссеминированной меланоме кожи (объективный ответ составляет 29% и 23% соответственно) (Кадагидзе З.Г., 2003). При других формах злокачественных новообразований клинические эффекты незначительны.

IL-3 – полипептид с молекулярной массой 15-17 кДа, продуцируется Т-хелперами 1-го и 2-го класса, а также эпителиальными клетками тимуса, стромальными клетками костного мозга, нервными клетками и кератиноцитами. IL-3 известен, как поливалентный колониестимулирующий фактор, который непосредственно противоопухолевой активностью не обладает (Hundt S. et al., 2007), но оказывает влияние на активацию Т-клеток, особенно на стимулирование противоопухолевой цитотоксичности Т-лимфоцитов.

IL-4 – гликопротеин с молекулярной массой 19-22 кДа., продуцируется, в основном, популяцией Т-хелперных лимфоцитов 2-го класса, а также тучными клетками, макрофагами и клетками стромы. IL-4 является сильным ростовым фактором для В-лимфоцитов, способствует активации и размножению покоящихся клеток, играет важную роль в развитии аллергических и противовоспалительных реакций. Установлено, что клетки большинства опухолей человека продуцируют IL-4, а также его рецепторы. Связывание IL-4 с соответствующим рецептором приводит к подавлению роста опухоли. Механизм противоопухолевого действия IL-4 недостаточно изучен, но, вероятно, обусловлен способностью подавлять выработку некоторых цитокинов (Francipane M.G. et al., 2008). В то же время, показано, что под действием IL-

4 происходит экспрессия Foxp3-протеина на поверхности T-reg-клеток, что является фактором пролиферации и выживания T-reg-клеток, супрессирующих противоопухолевый иммунный ответ (Chapoval S. et al., 2010).

IL-5 – протеин с молекулярной массой около 18 кДа, синтезируется, в основном, Т-хелперами 2-го класса и тучными клетками. IL-5 является специфическим фактором роста эозинофилов. Имеющиеся данные свидетельствуют о способности IL-5 стимулировать цитотоксические Т-лимфоциты, участвовать в апоптозе, а также индуцировать экспрессию рецепторов для IL-2 на Т-клетках, что позволяет предполагать его возможную противоопухолевую активность (Tajima K. et al., 1998).

IL-6 – гликопротеин с молекулярной массой 21-26 кДа, синтезируется мононуклеарными фагоцитами, фибробластами, лимфоцитами, гепатоцитами, эндотелиальными, мезангиальными клетками (Kishimoto T., 1989). Индукторами выработки IL-6 являются IL-1, TNF-a, интерфероны, колониестимулирующие факторы, бактериальные продукты, митогены. IL-6 является мощным провоспалительным цитокином, костимулятором Т-клеток и тимоцитов, играет важную роль в торможении опухолевого роста, индуцируя продукцию IL-2, а также образование ЛАК-клеток под влиянием IL-2 и NK-клеток при действии IFN-γ. В тоже время, IL-6 может подавлять апоптоз нейтрофилов, обладающих высокой цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток, стимулировать рост ряда экспериментальных опухолей: рака шейки матки, почки, толстой кишки, молочной и предстательной желёз. Имеющиеся литературные данные указывают, что при большинстве злокачественных новообразований выявляется увеличение уровня экспрессии IL-6, что сопровождается неблагоприятным клиническим течением заболевания (Фрейдлин И.С., 2001; Putoczki T., Ernst M., 2010).

IL-7 – полипептид с молекулярной массой около 25 кДа, продуцируется клетками стромы костного мозга, тимуса и макрофагами, играет важную роль в лимфопоэзе. Данные о возможной роли IL-7 в противоопухолевом

иммунитете довольно противоречивы. С одной стороны, IL-7 усиливает экспрессию гена Bcl-2, тем самым блокируя процесс апоптоза. С другой стороны, трансфекция гена IL-7 в различные опухолевые клетки с последующей трансплантацией их животным приводила к подавлению опухолевого роста (Fry T.J., Mackall C.L., 2005).

IL-8 – полипептид с молекулярной массой около 8 кДа, синтезируется моноцитами, макрофагами, эндотелиальными и некоторыми другими клетками, является противовоспалительным цитокином, тормозит колониеобразующую активность ранних миелоидных предшественников, но вместе с тем, продуцируется клетками некоторых опухолей и является для них аутокринным фактором роста (Mukaida N., 2003). Кроме того, IL-8 может действовать синергично с VEGF, усиливая неоангиогенез (Haitian L. et al., 2006).

IL-9 – гликопротеин с молекулярной массой около 40 кД, продуцируется Т-хелперами 2-го типа. IL-9 является синергистом IL-1,2,4,5, ростовым фактором активированных Т-клеток и тучных клеток. Именно эти свойства предполагают участие IL-9 в противоопухолевом иммунитете, но до настоящего времени его роль в опухолевых процессах неясна (Goswami R., Kaplan M.H., 2011).

IL-10 – полипептид с молекулярной массой 17-21 кДа, вырабатывается Т-хелперами 1-го типа, моноцитами и цитотоксическими клетками, является ингибитором продукции ряда цитокинов, подавляя пролиферацию и активность Т-клеток, макрофагов и моноцитов. Различные опухолевые клетки способны продуцировать IL-10, который подавляет Т-клеточный иммунный ответ, способствуя стимуляции опухолевого роста. Однако, эффект IL-10 в отношении опухолевого роста неоднозначен и зависит от состояния иммунокомпетентных клеток. Имеются данные о способности IL-10 влиять на антигенпрезентирующую способность дендритных клеток, улучшая противоопухолевый иммунный ответ (Mocellin S. et al., 2005).

IL-11 – полипептид с молекулярной массой 24 кДа, продуцируется фибробластами, является гемопоэтическим ростовым фактором. Основное применение IL-11 связано с его способностью стимулировать восстановление и активность тромбоцитов, нейтрофилов, т.е. как стимулятора гемопоэза. Клинические исследования у онкобольных, получивших режим высокодозной химиотерапии и имевших высокий риск развития тромбоцитопении, показали способность IL-11 уменьшать количество тяжелых осложнений и снижать число трансфузий тромбоконцентрата (Putoczki T., Ernst M., 2010).

IL-12 – гетеродимер из двух полипептидных цепей с молекулярной массой 35 и 40 кДа, продуцируется макрофагами и антигенпрезентирующими клетками, известный как фактор стимуляции NK-клеток и фактор созревания цитотоксических лимфоцитов. Эти свойства IL-12 предполагают его важную роль в противоопухолевом иммунитете, что подтверждается экспериментально. Однако, системное клиническое применение IL-12 у больных с различными злокачественными опухолями выявила его значительную токсичность, обусловленную индукцией IL-10 и длительным периодом полураспада, а снижение дозы приводило к снижению противоопухолевого иммунного ответа и эффекта терапии (Del Vecchio M. et al., 2007).

IL-15 сходен по структуре, по чувствительным к нему рецепторам и по своим биологическим свойствам с IL-2, но, однако обладает более узким стимулирующим спектром действия в отношении клеток с противоопухолевой активностью (Fehniger T.A., Caligiuri M.A., 2001).

TNF (фактор некроза опухолей) – это целая группа цитокинов, продуцируемые стимулированными мононуклеарными фагоцитами, эндотелиальными клетками, антигенстимулированными Т-клетками, тучными клетками и активированными NK-клетками. Цитокины семейства TNF индуцируют цитолиз, усиливают экспрессию на клеточной поверхности антигенов гистосовместимости II класса и опухолеассоциированных антигенов, способствуя

развитию интенсивного иммунного ответа на опухоль. Однако клиническое применение TNF ограничено высокой токсичностью (Kystone E.C., 2011).

IFN-γ (интерферон гамма) является важнейшим противовоспалительным цитокином, который синтезируется NK клетками, CD4 Th1 клетками и CD8 цитотоксическими супрессорными клетками, подавляя рост опухолевых клеток, активируя эффекторные функции макрофагов, NK клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и подавляя ангиогенез (Schroder K. et al., 2004).

Анализ функционального предназначения рассмотренных цитокинов указывает на неоднозначность эффекторных функций большинства из них в отношении подавления или поддержания злокачественного опухолевого процесса в организме человека, когда один и тот же цитокин способен выполнять прямо противоположные функции. Складывается впечатление, что именно многофункциональность иммунной системы, плейотропность её эффектов и высокий регуляторный потенциал позволяют в полной мере реализовывать самые сложные запросы центральной нервной системы, высшей нервной деятельности, в том числе при формировании, развитии, прогрессировании и рецидивировании злокачественных опухолей.

1.5 Психогенные факторы в развитии злокачественных опухолей

В настоящее время нет строгих научных доказательств, что психоэмоциональный стресс является непосредственной причиной развития злокачественных опухолей, поэтому среди общепризнанных и достаточно изученных факторов химического, физического и биологического канцерогенеза (Зарид-зе Д.Г., 2004), психогенный фактор обычно не рассматривается. Основные трудности изучения связей психики и рака обусловлены невозможностью точного определения начала онкопроцесса в его асимптомной и манифестной фазах и индивидуальной дозы ХПЭС, что порождает скептическое отношение к самой возможности существования таких связей (Petticrew M. et al.,

1999; Li J. et al., 2002). Видимо, по этим причинам разошлись мнения 117 врачей-онкологов, 239 онкологических больных и 527 здоровых людей в отношении влияния психики на возникновение, прогрессирование и результаты лечения злокачественных опухолей. Так, 60% здоровых респондентов считают, что психика влияет на причину возникновения опухолей, 71% на прогрессирование и 72% на лечение. Онкобольные в 85% связывали влияние психики на прогрессию рака и в 86% на результаты его лечения, а онкологи думали иначе – 12% и 26% соответственно (Lemon J. et al., 2004).

Тем не менее, собрано огромное количество эмпирических и научных данных о том, что психологический стресс связан с высоким риском развития рака (McGee R., 1999; Саймонтон К., Саймонтон С., 2001; Ярёменко К.В., Пашинский В.Г., 2002; Ялкут С.И., 2006; Nielsen N.R., Grønbæk M., 2006). На существование связей психики и рака обратил внимание ещё римский врач Гален, который сделал вывод, что, например, жизнерадостные женщины реже заболевают раком, чем женщины, часто находящиеся в подавленном состоянии. В 1701 г. английский врач Гендрон в трактате, посвящённом природе и причинам рака, указывал на его взаимосвязь с «жизненными трагедиями, вызывающими сильные неприятности и горе» (Саймонтон К., Саймонтон С., 2001). Исторических фактов насчитывается достаточно много, но первое научное исследование связей психоэмоционального стресса и рака с применением статистики провёл в 1893 году английский хирург Herbert Snow, который заключил, что из всех возможных причин, вызывающих рак, наиболее мощными являются невротические, оказывающие серьёзное влияние на остальные факторы канцерогенеза (Neuhaus S.J. et al., 2004).

Данные многих популяционных исследований позволяют увидеть возможность психогенной индукции злокачественных опухолей. Например, различные стрессовые события в жизни, депрессия и безнадёжность могут играть важную роль в этиологии рака молочной железы (РМЖ) (Montazeri A. et al., 2004). Пережитый массивный стресс или каждодневный стресс повышают

риск РМЖ в 3,7 раза (Kruk J., Aboul-Enen H.Y., 2004). Явления расовой дискриминации существенно повышали заболеваемость РМЖ среди чернокожих женщин в США (Taylor T.R. et al., 2007). Популяционные исследования показали, что у женщин, переживших развод или потерю близкого человека, резко повышен риск заболеваемости РМЖ (Lillberg K., et al., 2003; Norman S.B. et al., 2006). Развитию меланомы также предшествовали ситуации утраты или незанятость в течение 5 лет до постановки диагноза (Havlik R.J. et al., 1992).

В одной из провинций Польши высокий уровень злокачественных новообразований был связан с психологическим стрессом на фоне социально-экономических преобразований в 80-х и 90-х годах прошлого столетия (Tukiendorf A., 2005). В России таких исследований, связанных с социальными потрясениями в годы перестройки, пока не проводилось.

Смерть в войне 6284 сыновей приводила к повышению у родителей заболеваемости злокачественными опухолями лимфатической и гемопоэтической систем, меланомой, а если рак был диагностирован до утраты, то риск смерти значительно возрастал (Levav I. et al., 2006). Популяционное исследование в Италии показало, что появление у детей опухолей центральной нервной системы и Ходжкинской лимфомы было существенно связано с последующим развитием у их матерей злокачественных опухолей респираторного тракта, а среди матерей, дети которых страдали лейкемией, наблюдались опухоли лимфогематопоэтической системы и РМЖ (Zuccolo L. et al., 2007).

О возможных связях психоэмоционального стресса с развитием злокачественных опухолей у детей более 50 лет назад сообщили в своей работе Greene и Miller (Greene Jr.W.A., Miller G., 1958). Позже, исследователи также обращали внимание на эти связи (Jacobs T.J., Charles E., 1980). Установлено, что смерть одного из родителей беременных женщин связана с высоким риском развития у рождённых детей четырёх типов опухолей: острая лимфобластная лейкемия, болезнь Ходжкина, эмбриональная карцинома яичек и аппендикулярный карциноид (Bermejo J.L. et al., 2007). Семейный психоло-

гический стресс ассоциирован с нарушением функционирования иммунной системы детей и повышением частоты их заболеваемости (Wyman P.A. et al., 2007). Складывается впечатление, что плод, новорожденный и младенец даже более чувствительны к повреждающему влиянию ХПЭС в континууме мать-младенец и родители-младенец, чем взрослые из-за полной зависимости от матери/родителей и отсутствия антистрессовых стратегий реагирования на реальные или мнимые угрозы. Вероятно, это создаёт реальные условия для психогенной индукции туморогенеза в развивающемся детском организме.

Учёными давно обращено внимание на редкость развития онкологических заболеваний и малый процент смертности от рака душевнобольных, за исключением больных параноидной шизофренией и маниакально-депрессивным психозом. При этой психопатологии заболеваемость, например, раком молочной железы в 9,5 раз выше, чем в общей популяции (Damjanovic A. et al., 2006; Levav I. et al., 2006).

Известно, что воздействие какого-либо канцерогена недостаточно для развития опухоли, а уменьшение его влияния не гарантирует эффективный противоопухолевый иммунитет и человек заболевает, даже если не был подвергнут особо сильному влиянию канцерогенов, поэтому некоторые авторы сделали вывод в своих исследованиях, что самой важной причиной рака, бесспорно, являются генетические факторы, но они следуют за стрессом, волей Бога, гормонами и факторами окружающей среды (Costanzo E.S. et al., 2005).

1.6 Психическое состояние больных злокачественными опухолями

В современном обществе, несмотря на успехи онкологии, злокачественные опухоли, по-прежнему, ассоциируется со смертным приговором, с «дамокловым синдромом» (Koocher G.P., O'Malley J.E., 1984), обречённостью и безнадёжностью (Гнездилов А.В., 2002; Akechi T. et al., 2005), а онкобольные оказываются высоко стигматизированными – «меченными раком» (Rosman

S., 2004). Онкобольные регулярно сталкиваются с избеганием, неловкостью или напряжённостью в общении, излишним восхищением и даже откровенной бестактностью со стороны окружающих людей, что крайне негативно отражается на их психическом состоянии с развитием социальной изоляции (Wilson K., Luker K.A., 2006; Block K.I. et al., 2006). Диагноз рака – это тяжелейший психологический дистресс, это кризисное состояние (Русина Н.А., 2002). Психологические исследования показали, что осознание онкобольными фатальности своего диагноза, отсутствие гарантий против возникновения рецидивов и метастазов, приводят к изменениям личности. Появляются обеднённость эмоциональной сферы и нестабильность эмоций, неадекватность самооценки и объективных ситуаций, высокий уровень аутоагрессии, склонность концентрироваться на своих проблемах, мнительность, пассивность, блокированная потребность в самореализации, ощущение нависшей угрозы, чувство собственного бессилия и безнадёжности (Тхостов А.Ш. и др., 1981; Блинов Н.Н. и др., 1990; Чаклин А.В., 1992). Очевидно, что пациенты после объявления диагноза оказываются в состоянии психологического кризиса, массированного психологического стресса, который сохраняется в дальнейшем (Akechi T., 2005; Mehnert A. et al., 2006), превращаясь в неисчерпаемый хронический стресс. Из 23 психотравмирующих ситуаций в онкологии, выделенных исследователями, самой дистрессовой оказалась прогрессия рака, а самыми дистрессовыми группами – больные с опухолями мягких тканей и раком молочной железы (Herschbach P. et al., 2004). Психические расстройства при онкопатологии всегда привлекали внимание исследователей, между которыми не прекращаются споры в отношении коморбидности злокачественных опухолей и психической патологии (Семке В.Я., 1999).

Давно замечено, что онкобольные имеют высокие уровни психической заболеваемости, существенно выше, чем в общей популяции, особенно среди тех, кто знает о своём диагнозе (Atesci F.C. et al., 2004). По данным литературы 30-50% онкобольных имеют критерии психиатрических диагнозов (Grassi

L. et al., 2005). В комплексном лечении онкопатологии, как правило, медицинские психологи и психиатры не принимают участие, поэтому психические нарушения среди онкобольных мало очевидны для хирургов (Fallowfield L. et al., 2005), хотя иногда они способны указать на наличие психических нарушений (Keller M. et al., 2004), но чаще всего психопатология вообще не выявляется (Kadan-Lottick N.S. et al., 2005). Диагностика психических расстройств у онкобольных представляет значительные трудности, о чём свидетельствует отсутствие единого мнения в отношении набора диагностических инструментов для применения их в онкологии (Kirsh K.L. et al., 2004; Pasquini M. et al., 2006). Сложная мозаика соматопсихических и психосоматических расстройств у онкобольных дополняется психическими нарушениями, обусловленными токсическим влиянием химиопрепаратов на головной мозг в виде феномена психического дефицита, получившего название «chemo brain» (химический мозг) (Staat K., Segatore M., 2005).

Основу психопатологии у онкобольных составляют непсихотические тревожные и депрессивные расстройства, которые при разных опухолях имеют различную структуру (Jones R.D., 2001; Prieto J.M. et al., 2002), но редко выявляются (Berard R.M., 2001; Chochinov H.M., 2001). Тревога же является общим, облигатным симптомом для онкобольных (Stark D. et al., 2002). Распространённость клинически выраженной депрессии среди онкобольных достигает 10%-50% (Lloyd-Williams M., Friedman T., 2001; Strong V. et al., 2004), а депрессивных симптомов 58% (Massie M.J., 2004). В 10% случаев у больных злокачественными опухолями встречаются также посттравматические стрессовые расстройства (ПТСР), которые раньше в онкологии не рассматривались (Ronson A., 2005; Sukegawa A. et al., 2006). Сочетание диссоциативных расстройств и дистресса становится надёжным предиктором развития ПТСР у онкобольных (Kangas M. et al., 2005).

Содружество тревоги и депрессии с опухолевым процессом является неблагоприятными прогностическим признаком течения и исхода опухолевой

болезни (Aarstad H.J. et al., 2005), а появление симптомов депрессии – это сигнал короткой жизни онкобольных (Brown K.W. et al., 2003; Arehart-Treichel J., 2003; Goodwin J.S. et al., 2004; Giese-Davis J. et al., 2006). Интересны результаты популяционного исследования с участием 10025 человек, которые были разделены на 4 группы: a) нет рака – нет депрессии, b) есть депрессия – нет рака, c) есть рак – нет депрессии и d) есть рак – есть депрессия. Через 8 лет документировано 1925 смертей и самый высокий уровень смертности был в группе d) «есть рак – есть депрессия» (Onitilo A.A. et al., 2006). К тому же, у онкобольных имеется высокая суицидальная готовность, и риск суицида сохраняется спустя длительное время после объявления диагноза и оказывается выше, чем в общей популяции (Akechi T. et al., 2002; Llorente M.D. et al., 2005; Twombly R., 2006).

Несмотря на важность диагностики депрессии у онкобольных, это представляет немалые трудности, поскольку соматические симптомы депрессии маскируются соматическими симптомами и последствиями лечения злокачественных опухолей (Spiegel D., Giese-Davis J., 2003a; Lloyd-Williams M., 2004). Обнаружено, что симптомы нарушения аппетита являются надёжными ориентирами в определении депрессии у онкобольных (Akechi T. et al., 2003). Имеющиеся проблемы диагностики депрессивных расстройств в онкологии создают не меньшие трудности в их лечении (Trask P.C., 2004).

Таким образом, изменения психического состояния у больных злокачественными опухолями следует рассматривать, как совокупность коморбидных психосоматических и соматопсихических расстройств, преимущественно, невротического уровня, обусловленных хроническим психоэмоциональным стрессом и соматогенной травматизацией.

1.6.1 Психологическая защита личности и копинг-стратегии

На пути стрессовой информации, «психического инфицирования» онкобольных оказывается психологическая защита личности (ПЗЛ). ПЗЛ – это естественная универсальная бессознательная система стабилизации личности, направленная на устранение или сведение к минимуму отрицательных эмоций, тревоги, напряжения, возникающих в результате психотравмирующих переживаний, конфликтов, фрустраций, стресса, к которым в высшей мере относится опухолевая болезнь (Гарбузов В.И., 1999; Еремеева А., Киршбаум Э., 2005). ПЗЛ встаёт на пути продвижения психотравмирующей информации от органов чувств к реакциям человека (Никольская И.М., Грановская Р.М., 2006), а главным показателем эффективности ПЗЛ является отсутствие тревоги (Вассерман Л.И., 1999).

Наиболее изученными механизмами психологической защиты являются: отрицание, подавление, регрессия, компенсация, проекция, замещение, интеллектуализация, реактивные образования (Вассерман Л.И., 1999; Яньшин П.В., 2004). В структуре личности человека ПЗЛ, действующая бессознательно, сочетается с сознательными механизмами регуляции эмоций, поведения и управления стрессом, так называемыми, совладающими или копинг-стратегиями (от англ. coping – преодолевать, справляться) (Волкова Н.В., 2004; Субботина Л.Ю., 2006). Выделяется 3 стратегии копинг-поведения: разрешение проблем, поиск социальной поддержки, а также избегание (Прохоров А.О., 2005; Крюкова Т.Л., 2005). От состояния всей системы защиты личности – бессознательной (психологическая защита) и сознательной (копинг-стратегии) зависит масштаб психосоматических последствий воздействия психогенных стрессоров на организм человека (Дементий Л.И., 2004; Прохоров А.О., 2005). Чем закончится у онкобольных интрапсихическая переработка информации о неизлечимом заболевании, которая названа «работой скорби», во многом зависит от состояния защиты личности (Коблер-Росс Е., 2001). Изучению ПЗЛ в онкологии посвящено немного исследований, в которых указывается, что онкобольные используют незрелые способы защи-

ты, которые проявляются в повышенной потребности во внешней поддержке и одобрении, уходе в обиду, неспособности опереться на себя, направлении агрессии на малозначимые помехи и подавление её в ситуациях, требующих серьёзных изменений (Ивашкина М.Г., 1998; Урядницкая Н.А., Цейтлин Г.Я., 1998; Непомнящая Н.И., 1998). ПЗЛ у онкобольных неэффективна из-за наличия, практически, у 90% больных явлений тревоги (Stark D., 2002).

Активная или пассивная стратегия поведения человека имеет различную нейрональную активностью головного мозга (Keay K.A., Bandler R., 2001; Dolcos F. et al., 2006). Многочисленные клинические исследования показали, что от вида копинг-стилей онкобольных зависит выживаемость и прогрессия рака (Luecken L.J., Compas B.E., 2002; Carlsson M. et al., 2005; Barron C.R. et al., 2005; Jim H.S. et al., 2006). Так, депрессивный копинг, ведущий к беспомощности и безнадёжности, имеет плохой прогноз в отношении выживаемости онкобольных, истощая психологические и соматические резервы (Faller H., Bülzebruck H., 2002; Watson M. et al., 2003). Изменение жизненного стиля улучшает адаптивность копинг-стратегий, снижает уровень дистресса, тревоги и повышает самооценку личности (Costanzo E.S. et al., 2005; Oster I. et al., 2006). Однако психологические приёмы далеко не всегда способны устранить дистресс у онкобольных (Fang C.Y. et al., 2006).

Таким образом, можно предположить, что неэффективные механизмы защиты личности от агрессивной вербальной и невербальной информации у больных злокачественными опухолями способствуют развитию истощающего ХПЭС с известными психосоматическими последствиями для организма.

1.6.2 Роль личности в развитии злокачественных опухолей

Мысли о возможных связях личности с развитием рака возникали у исследователей давно. Например, хорошо известна гипотеза о личностном «типе А», согласно которой вечно спешащие, нетерпеливые, ориентированные

на успех, агрессивные, амбициозные люди, не умеющие отдыхать, имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (Митрушина Н.А., 2004). Предложен также личностный «тип D» (от англ. distress – отчаяние, страдание), который отражает наличие у человека дистрессового состояния: беспокойства, печали, пессимизма, подавленности, скрытности, склонности к низкой самооценке и сдерживанию эмоций (Pedersen S.S., Denollet J., 2003), повышая в 4 раза риск развития инфаркта миокарда или внезапной смерти у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Sher L., 2005).

Наблюдение за несколькими тысячами онкобольных позволило L. Temoshok назвать их «хорошими» пациентами (из-за стремления казаться хорошими) и составить характеристики личностного «типа С» (от лат. cancer – рак) (Temoshok L., 1987): скромность, пассивность, послушание, сознательное подавление гнева и других эмоций, избегание любых конфликтов, подавленность, беспомощность, склонность к скрытому отчаянию, апатия, частая усталость, трудность адаптации, отсутствие «духа борьбы».

Аналогичные исследования в течение 35 лет проводил L. LeShan, который сделал вывод, что рак напрямую связан с внутренним состоянием человека: неспособностью выражать гнев, ощущением своей неполноценности, напряжённости в отношениях с одним или обоими родителями, переживанием тяжёлой эмоциональной потери с ощущениями беспомощности и безнадёжности (LeShan L., 1994). Подобное заключение сделал также известный немецкий психолог Г.Ю. Айзенк: «Курение и рак легких одновременно являются симптомами одного и того же расстройства личности, возможно, генетического происхождения. Раком болеют не от сигарет и не от дурной жизни, дело в другом, в типе личности, склонной к заболеванию раком, которая характеризуется неспособностью выражать эмоции, ощущениями безнадежности, беспомощности, депрессии, а также неправильной реакцией на стресс» (Айзенк Г.Ю., 2003).

Популяционные исследования в Дании, Японии и Швеции, где обследованы, соответственно, 19993, 30277 и 29595 человек, не нашли доказательства гипотезы о ведущей роли личности в развитии злокачественных опухолей (Shapiro I.R. et al., 2001; Nakaya N. et al., 2003; Hansen P.E. et al., 2005), что они подтвердили в своём позднем исследовании (Nakaya N. et al., 2006).

Прогнозирование возникновения злокачественных опухолей на основании личностных характеристик приводило к неоднозначным результатам, но параметры, которые выделялись всеми авторами, были беспомощность, безысходность, безнадёжность, утрата интереса и смысла жизни.

1.6.3 Возможность психогенной смерти онкологических больных

Феномен психогенной (вегетативной) смерти (ПС) наблюдался в истории всех человеческих обществ. Об этой загадочной смерти сообщалось в журналах многочисленных миссионеров и исследователей конца XIX – начала XX века, но первым, кто научно аргументировал этот феномен, был видный физиолог W.B. Cannon (Cannon W.B., 1942). Им были описаны смертные случаи от испуга среди аборигенов Австралии, Южной Америки, Африки, Новой Зеландии, Гаити, кто был приговорён к смерти знахарем, колдуном и такая смерть получила название «woodoo death» – вуду-смерть. В разные годы было описано множество случаев внезапной смерти от психогенных причин, что позволило исследователям провести сравнение между «woodoo death» и многочисленными случаями ПС в Западном обществе (Тополянский В.Д., Струковская М.В., 1986; Eastwell H.D., 1987; Schmid G.B., 2000).

Классический случай психогенной смерти в результате вербального массированного стресса привёл академик В.М. Бехтерев ещё в 1897 году (Бехтерев В.М., 2001). В эксперименте преступнику, приговоренному к смертной казни, при закрытых глазах было внушено, что вскрыта вена, и кровь непрерывно истекает из поврежденного сосуда. На самом деле сосуд был цел, а

вместо крови по его телу струилась теплая вода. Через несколько минут (!) преступник был мертв.

В наше время о подобном эксперименте, но без летального исхода, сообщил психолог В.В. Кондрашов, который внушил высокогипнабельному испытуемому, что тот попал в руки преступников, которые ножом вскрыли ему вены на руках. В это время ассистент указательным пальцем провел по руке испытуемого, который вскрикнул и с ужасом взглянул на руку. Далее произошло следующее: лицо испытуемого стало бледнеть, глаза закатились, тело обмякло, развились резкая брадикардия и гипотония. Продолжение эксперимента стало опасным, и пациент был выведен из гипнотического состояния позитивными суггестиями, после которых пребывал в хорошем настроении, прекрасном самочувствии и полностью амнезировал внушённые события (Кондрашов В.В., 2004).

Примером внезапной смерти в результате воздействия невербальной стрессовой информации служит случай, происшедший с мужчиной, закрытым в вагоне-холодильнике (Харди И., 1988). Когда утром открыли вагон, нашли его замерзшим насмерть. В ходе расследования выяснилось, что холодильник не был включён, а температура внутри холодильника была +10°С. Попав в холодильник, человек скончался при всех симптомах смерти от холода, которые возникли лишь на основе представлений и переживаний, связанных с такой смертью.

Практика морских катастроф также преподносит огромное количество случаев ПС в результате невербального массивного стресса, о которых сообщал французский врач А. Bombar, переплывший в одиночку на резиновой лодке Атлантический океан (Бомбар А., 1975). После аварии подводной лодки «Комсомолец» в Баренцевом море в 1989 году также имелись 4 случая внезапной смерти подводников после спасения. Необычными оказались результаты судебно-медицинской экспертизы этих трупов: морфологические изменения органов свидетельствовали о переохлаждении и быстрой гибели,

но биохимические показатели трупной крови и мочи оказались нехарактерными для смерти от холода (в трупной крови выявлено 14-20 ммоль/л глюкозы, в моче – 5-20 ммоль/л) (Ситник В.И., 1994). Признаками смерти от общего охлаждения являются, наоборот, значительное снижение содержание глюкозы в крови и отсутствие ее в моче. Исследования показали, что обнаруженные гипергликемия и глюкозурия при экспертизе трупов не связаны с посмертным гликолизом, размораживанием трупов и была прижизненной. Автору этой работы довелось беседовать с выжившими подводниками, которые свидетельствовали, что три их товарища находились на плавбазе в тепле и безопасности, но внезапно умерли один за другим, едва закурив сигарету, а четвёртый умер на плоту, но перед спасением «разговаривал, но увидев подошедшую плавбазу, закрыл глаза, потом оказалось, что он умер».

Интересны высказывания по поводу необычных смертей следователя из Балтимора: «Каждый год люди умирают после попыток самоубийства, когда кожа едва поцарапана или было выпито всего лишь несколько таблеток аспирина» (Krystal H., 1978a). В литературе достаточно много описано случаев внезапной смерти от психогенных причин и во всех случаях пусковым фактором был массивный стресс. Интерес к феномену ПС пропал 35-40 лет назад, когда его забыли после «переоценки», потому что все случаи психогенной смерти могли быть объяснены непсихогенными причинами. На наш взгляд, ПС не перестала быть клинической реальностью и развивается под другими – официальными диагнозами. Диагноз рака – это также массивный стресс, но разве нет случаев ПС в онкологии?

Хорошо известно, смерть человека всегда аритмогенная, т.е. обусловлена злокачественными аритмиями вне зависимости от причин смерти. Исходя из этого, рассмотрим предрасполагающие факторы и факты, указывающие на возможность развития ПС вообще и у онкологических больных, в частности.

Для развития широкого круга регуляторных (психогенных) аритмий имеется отчётливая анатомическая и функциональная основа, которая состо-

ит из различий в топографии вегетативной иннервации сердца (плотность адренергических волокон симпатической нервной системы нарастает от синусового узла по направлению к миокарду желудочков, а холинергические волокна блуждающего нерва имеют обратный градиент плотности) и различий в невральных воздействиях на мембранный потенциал (адренергические влияния повышают возбудимость миокарда, а холинергические – понижают) (Губачёв Ю.М. и др., 1993).

В этой связи становится понятным, что повышение симпатической активности, которая, как правило, сопровождает стрессовые состояния, создаёт вполне определённые условия для развития фатальных желудочковых аритмий, предшествующих остановке сердца. На фоне ХПЭС происходит нарушение вегетативной регуляции ритма сердца, вазоконстрикция коронарных артерий, повреждение эндотелия, ишемия миокарда и его электрическая нестабильность, гиперкоагуляция и прогрессирование атеросклероза (Rozanski A. et al., 1999; Von Kanel R. et al., 2001; Pignalberi C. et al., 2002; Lathers C.M., Schraeder P.L., 2006). Исследования показывают, что ХПЭС является триггером внезапной смерти при исходно изменённом миокарде (при ишемической болезни сердца, кардиосклерозе), но он также способен провоцировать фатальные аритмии при интактном миокарде (Lane R.D. et al., 2005).

ХПЭС, тревожно-депрессивные расстройства изменяют вегетативный баланс, в том числе кардиальный, в сторону симпатикотонии, способствуют развитию электрической нестабильности миокарда и дисфункции левого желудочка, а в совокупности создают высокий риск внезапной смерти (Brunckhorst C.B. et al., 2003; Van Melle J.P. et al., 2005; Empana J.P. et al., 2006; Watkins L.L et al., 2006; Davydov D.M. et al., 2007). Тревога, депрессия в сочетании с социальной изоляцией являются строгими предикторами внезапной остановки сердца, в том числе из-за снижения вагусного контроля ритма сердца (Watkins L.L. et al., 1998; Friedmann E. et al., 2006).

При известном синдроме хронической усталости, связанным с ХПЭС (Новик А.А. и др., 2001), ведущей причиной смерти является внезапная остановка сердца, которая вместе с суицидом и раком составляют 59,6% всех смертей при синдроме хронической усталости (Jason L.A. et al., 2006). Больные с диагнозом ВИЧ/СПИД, сопоставимого по масштабу психогенной травмы с диагнозом рака, в 25% случаев умирают не от причин, связанных с ВИЧ/СПИД. Триада этих причин выглядит так: кардиоваскулярные, неВИЧ-связанный рак и злоупотребление наркотиками (Sackoff J.E., et al., 2006).

Какова же структура нераковых причин смерти у онкобольных? Анализ 361 случая летального исхода больных раком различных локализаций показал, что в 22% причиной смерти была острая сердечная недостаточность, вне зависимости от локализаций опухолевого процесса. Исследования гистологических препаратов сердца выявили рассеянные очаговые повреждения кардиомиоцитов, характерные для метаболических повреждений миокарда. При ишемической дистрофии и инфаркте миокарда гистологическая картина была иной, которая вместе с гистологической картиной ишемического инсульта составляла всего 3,2% случаев (Фридман М.В. и др., 2002). В другом исследовании авторы, к сожалению, не указывают непосредственные причины нераковой смертности онкобольных, но считают, что такая смертность достигает 50%, а самый высокий уровень нераковой смертности наблюдался среди больных раком шейки матки, колоректальным раком, раком предстательной железы, неходжкинской лимфомой и раком лёгкого (Baade P.D. et al., 2006).

Польские авторы считают, что внезапная остановка сердца у онкобольных происходит в 6-10% случаев по причине токсической кардиомиопатии (Lacko A. et al., 2002), которая, действительно, относится к осложнениям химиотерапии (Yeh E.T. et al., 2004; Galderisi M. et al., 2007). Однако, всегда ли повинна во внезапной смерти онкобольных химиотерапия? Анализ смертности онкобольных в течение 30 дней после химиотерапии показал, что из 1976 пациентов, получавших химиотерапию, 161 (8,1%) умерли именно в эти сро-

ки. Из них 124 смерти (77%) были связаны с прогрессией рака, другие 12 (7,5%) – с химиотерапией, а причина остальных 25 (15,5%) осталась неизвестной (O'Brien M.E. et al., 2006). С неизвестными причинами остались и другие случаи внезапной смерти онкобольных в течение первых 3-х и 30-ти суток после хирургического удаления опухолей шеи, инцидентность которых составила, соответственно 0,5% и 1,33% (Gueret G. et al., 2002).

Ценным представляется высказывание ныне живущего в Окленде (Новая Зеландия) психиатра, профессора Jennifer Barraclough, у которой была диагностирована злокачественная опухоль: «Если бы я пассивно приняла смертный приговор моего доктора, я умерла бы ещё много лет назад и стала бы очередной жертвой вуду-смерти западного стиля. Доктора не имеют никакого права играть роль Бога, подавляя надежду!» (Barraclough J., 2001).

Действительно, надежда и безысходность не просто прогностические факторы, они играют активную роль в процессе жизни и умирания (Sullivan M.D., 2003). Человек вообще нуждается в позитивном мышлении, отсутствие которого не позволяет справиться с эмоциональными проблемами, способствует развитию заболеваний, затрудняет выздоровление и ускоряет наступление смерти (McGrath C. et al., 2006). Вероятно, именно с этими проблемами связан значительно более высокий уровень смертности женщин-инвалидов с раком молочной железы (McCarthy E.P. et al., 2006).

Изучение 224 онкобольных показали, что 7% хотели бы ускорения наступления смерти и 2% хотели бы её как можно быстрее. Предложен феномен «желания ускоренной смерти», в развитии которого определяющими факторами являются безысходность и прогрессирование заболевания (Jones J.M. et al., 2003). Другими авторами в разные годы предлагались феномены «отказа, сдавания» – «giving up», «страдания» – «suffering» и «деморализации», которые отражают схождение идей о существовании явлений, связанных с упорной невозможностью пациентов справиться с проблемами в сочетании с чувствами беспомощности, безнадёжности, потерей самоуважения,

цели и смысла жизни. Желание умереть, которое наблюдаются и у соматических и у психиатрических больных, сопровождается крайне неблагоприятным исходом (Clarke D.M, Kissane D.W., 2002).

На основании клинического опыта работы с онкобольными в первом российском хосписе профессор А.В. Гнездилов описал феномен «разрешения на смерть» (Гнездилов А.В., 2002), сходный с описанными феноменами за рубежом. Все описанные явления с разными названиями имеют одно общее содержание – реакции психологической капитуляции с соответствующими паттернами поведения, которые имеют огромный летальный потенциал, являясь предикторами смерти (Spiegel D., 2001; Stern S.L. et al., 2001). В Японии, например, 80% онкологических больных умирают после стадии «giving up» (Fukunishi I., 1998).

Таким образом, изначально существующие морфофункциональные особенности иннервации сердца в сочетании с характерным для онкобольных персистирующим ХПЭС, тревогой, депрессией, ощущениями социальной изоляции, безысходности, безнадёжности, соматическими последствиями ХПЭС, осложнениями химио- и радиотерапии (электрическая нестабильность миокарда, коагулопатии, миокардиодистрофия и др.) создают достаточную патогенную основу для развития психогенной смерти. Однако отсутствие научного интереса к ПС в онкологии не позволяет понять патогенетические механизмы её развития и разработать меры профилактики.

1.6.4 Роль иммунной системы и психического состояния в спонтанной регрессии рака

На одном, крайне негативном, полюсе влияния психического состояния на организм онкобольных находится, на наш взгляд, психогенная смерть, а на другом, крайне позитивном – феномен спонтанных регрессий рака (СРР), который известен сотни лет, наблюдался при всех типах злокачественных опухолей, но его механизм остаётся непонятным и дискуссионным по сей день,

хотя в разгадке феномена СРР лежит ключ к раскрытию всей проблемы рака (Кавецкий Р.Е., 1962; Hoption Cann S.A. et al., 2002).

Спонтанные регрессии (ремиссии) рака – это полное или частичное, временное или постоянное исчезновение всех или некоторых параметров диагностированного злокачественного заболевания в отсутствии медицинского лечения или лечения, не имеющего достаточного объяснения регрессии (Kaufman H.W., 2006). Считается, что в среднем, распространённость феномена СРР достигает 1 на 140000 случаев, хотя среди рака лёгкого, желудка, шейки матки и колоректального рака это соотношение составляет 1 на 1000000 пациентов. Метастазы меланомы регрессируют в соотношении 1:400, а метастазы в лёгкие ренальной карциномы – более чем в 10%. СРР чаще всего встречаются при меланоме, ренальной карциноме, лимфомах, базально-клеточной карциноме и нейробластоме у детей (Kappauf H.W., 2006).

Предлагались различные механизмы СРР посредством: генной терапии, разведения канцерогенов, вакцинации, участия инфекции, лихорадки, эндокринной, гормональной систем, механизмов антиангиогенеза, упоминалась роль молитв и религиозных факторов, но бесспорно одно – участие в СРР иммунной системы (Papac R.J. 1998; Niakan B., 1998; Markowska J., Markowska A., 1998; Chang W.Y., 2000; MacAdam D., 2003). Рассматривалась гипотеза геномного кризиса вследствие истощения теломер и прекращения деления «бессмертных» опухолевых клеток, но главным триггером СРР считается активация апоптоза, но ни один из предложенных механизмов самостоятельно не объясняет феномен СРР (Kaiser H.E. et al., 2002; Bastian B.C., 2003; Elston D.M., 2004).

Изучение феномена СРР in vivo показало, что в группе «стрессовых» мышей с базально-клеточной карциномой, вызванной канцерогенными дозами ультрафиолетового облучения, и подвергавшихся стрессовому воздействию, не наблюдалось ни одного случая спонтанной регрессии рака кожи, а в группе «нестрессовых» мышей спонтанная регрессия наблюдалась в 50%

(Saul A.N. et al., 2005). Спонтанная регрессия опухоли из эпидермальных клеток Лангерганса у собак была связана с первичной инфильтрацией опухоли CD4+ Т-лимфоцитами с последующим повышением экспрессии цитокинов IL-2, TNF-α, IFN-γ и активированием синтеза перекисного радикала нитроксида (NO) (Kaim U. et al., 2005). Однако, несмотря на существенную помощь модели in vivo в исследованиях проблем рака, совершенно очевидно, что развитие рака и его спонтанная регрессия, например, у грызунов не одно и то же, что у человека (Anisimov V.N. et al., 2005).

Несмотря на скепсис исследователей в отношении существования феномена СРР, во многих научно-исследовательских центрах Японии активно изучается этот феномен, и описываются клинические случаи СРР. Так, на основе имеющихся фактов спонтанного замещения соединительной тканью опухолевых зон при раке молочной железы, в 7% случаев из 311 пациенток, которым не проводилась химиотерапия, в гистологических препаратах удалённых опухолей выявлены «зоны выздоровления», т.е. участки спонтанных регрессии опухолей (Horii R. et al., 2005).

Японскими учёными представлен целый ряд клинических наблюдений спонтанной регрессии метастазированной гепатоцеллюлярной карциномы, в том числе больших размеров, которой всегда предшествовал значительный «беспричинный» подъём плазменных уровней альфа-фетопроетина (Jeon S.W. et al., 2005; Nam S.W. et al., 2005; Ohtani H. et al., 2005; Kondo S. et al., 2006; Kojima H. et al., 2006). Неизвестными остаются причины многочисленных спонтанных регрессий злокачественных опухолей других локализаций и гистологических видов: ренальной карциномы (Nakajima T. et al., 2006), мелкоклеточного рака лёгкого (Horino T. et al., 2006), диффузной большой В-клеточной лимфомы желудка и молочной железы (Iihara K. et al., 2004; Watari J. et al., 2005), интраокулярной лимфомы (Goto H. et al., 2006), интраоральной MALT-лимфомы (Sakuma H. et al., 2006), злокачественной плевральной мезотелиомы (Pilling J.E. et al., 2007), герминогенных тестикулярных опухолей

(Balzer B.L., Ulbright T.M., 2006), метастазов (легочных, плевральных, костных, кожных) рака шейки матки (Gaussmann A.B. et al., 2006), канцероматоза брюшины при раке прямой кишки (Abdelrazeq A.S. et al., 2005), нейробластомы и астроцитомы у детей (Gunny R.S. et al., 2005; Nishio N. et al., 2006) и многих других.

В феномене СРР некоторые авторы давно увидели участие психического состояния, спонтанное изменение которого непосредственно предшествует спонтанным регрессиям злокачественных опухолей (Weinstock C., 1983; Schwarz R., Heim M., 2000; Schilder J.N. et al., 2004). Рассматривались различные психологические механизмы объяснения феномена СРР, включая идею о том, что если каким-то образом активировать психологическую возрастную регрессию, то может начаться физиологическая регрессия и естественные процессы выздоровления (Meares A., 1983). Предпринимались также небезуспешные попытки психотерапевтического влияния на эти процессы, включая интенсивные медитации и применение гипносуггестивных воздействий (Meares A., 1983; Саймонтон К., Саймонтон С., 2001; Cunningham A.J., 2005), однако эти и другие работы не получили должного внимания. Справедливо указывалось на то, что психологические особенности онкобольных и аура всеобщего пессимизма в отношении проблемы рака делают трудным, но не невозможным психотерапевтический подход к управлению процессами спонтанных регрессий рака (Booth G., 1973).

Несмотря на большое количество клинических фактов, многие исследователи скептически относятся к феномену СРР, тем более к участию в нём психического состояния, впрочем, как и случаи психогенной смерти, практически, всегда объясняются иными причинами. Однако именно понимание аномалий позволяет радикально изменить представления в сторону истины.

1.7 Возможности применения гипносуггестивной психотерапии

Жизнь человека неразрывно связана с суггестией (suggestion – внушение), которая является универсальным явлением общественной жизни, «свойством всех и каждого» (Бехтерев В.М., 2001), неотъемлемой составляющей любого человеческого общения и тесно связана со второй сигнальной системой (словом, речью). Известная новозаветная фраза, что «вначале было Слово…», подразумевает, что вначале была и суггестия. Углублённый лингвистический анализ 35 основных христианских молитв свидетельствует о суггестивности этих текстов (Черепанова И.Ю., 1996).

Гипносуггестивная психотерапия является старейшим методом мировой научной психотерапии, сохраняющим свою актуальность и действенность в настоящее время, несмотря на искусственное противопоставление ГСП более «демократичным» и «современным» методам психотерапии – когнитивной, аналитической, личностно-реконструктивной, бихевиоральной и другим (Михайлов Б.В. и др., 2002). Клиническая практика и результаты многочисленных исследований свидетельствуют о достаточно большом диапазоне применения гипносуггестий в коррекции и лечении расстройств, находящихся в любой точке физико-психологического континуума (Карл Г., Бойз Д., 2002), поскольку границы влияния ГСП находятся в пределах действия аффектов, т.е. эмоций и вегетативной нервной системы (Блейлер Е.Е., 1993).

Сравнительный анализ эффективности психотерапевтических методов наглядно показывает возможности и клинический потенциал гипносуггестий: после 600 сеансов психоанализа 38% пациентов сообщили об улучшении самочувствия, после 22 сеансов бихевиоральной терапии 72% отметили положительный результат и лишь после 6 сеансов гипнотерапии 93% указали на достижение эффекта (Barrios A.A., 1970). Наша 24 летняя клиническая практика подтверждает результаты этого анализа и опровергает высказывание З. Фрейда о том, что в сравнении с золотом психоанализа, гипноз – это медь.

Активное развитие нейронаук, появление современных технологий научных исследований позволяют существенно обновить наши понимания

психобиологических основ гипносуггестий. Эффекты гипнотерапии уже не следует искать только на психическом, когнитивно-бихевиоральном уровне, поскольку лечебные эффекты гипносуггестий охватывают весь организм, достигая клеточно-молекулярного и генетического уровней (Rossi E.L., 2000). Гипносуггестивные воздействия активируют гены раннего немедленного ответа (immediate-early gene, IEG), именуемые «гены исцеления», которые ассоциированы с протеиновым каскадом и факторами роста (Rossi E.L., 2002). Индукция IEG-генов обеспечивает передачу информации между психологическим опытом, поведением и генной экспрессией, играет центральную роль в динамике сна, мечтаний, психосоматических отношений на клеточном уровне. Например, повышение экспрессии IEG-гена Zif-268 в результате гипносуггестивных воздействий обнаруживает активацию нейронных сетей, облегчает синаптогенез и нейрогенез, улучшает пластичность мозга, его адаптацию, способствует созреванию и дифференцированию стволовых нервных клеток в новые ткани мозга (Rossi E., 2003a; Rossi E., 2003b). Это открывает новые возможности в нейрореабилитации (Rossi E.L., 2004). При осуществлении гипнотической седатации, анестезии, аналгезии происходит нейрональная активация в нейрохимических системах головного мозга, обусловленная именно экспрессией IEG-генов (Nelson L.E. et al 2001).

Гипносуггестивные воздействия приводят к тем или иным паттернам экспрессии генов в течение 90-120 минут с момента воздействия (Rossi E.L., 2000). Последующие процессы в организме после лечебных гипносуггестий могут продолжаться в течение часов, дней, недель, необходимых для полного восстановления (Gage F., 2000; Van Praag H. et al., 2002; Rossi E., 2003a). Возможно, эти молекулярно-генетические механизмы лежат в основе многочисленных фактов успешного гипносуггестивного излечения от самых различных заболеваний (Spedding M. et al., 2003; Rossi E.L., Iannotti S., 2005).

Исследование функционирования головного мозга с применением ПЭТ и фМРТ позволили получить функциональную нейроанатомию гипнотических

состояний. Результаты этих исследований показывают, что в зависимости от содержания суггестий, происходят модулирующие изменения активности корковых и подкорковых структур головного мозга (передней части коры поясной извилины, таламуса, понтомезенцефальной области, инсулы, правого префронтального кортекса, полосатого тела, мозолистого тела, ствола мозга и других зон), участвующих в регуляции внимания, эмоций, чувствительности, уровня сознания, гипнабельности и многих других психофизиологических процессов (Rainville P. et al., 2002; Spiegel D., 2003b; Faymonville M.E. et al., 2003; Horton J.E. et al., 2004; Cardeña E., 2005; Kihlstrom J.F., 2005; Raz A. et al., 2005; Naish P., 2005; Egner T., 2005; Gruzelier J., 2005).

Впечатляюще выглядит феноменология экспериментальных гипносуггестий, которая отличается необычайным полиморфизмом. Внушения в гипнотическом состоянии способны изменить деятельность любого органа чувств (изменить остроту зрения, вызвать цветовую слепоту, глухоту), вызвать любые двигательные расстройства (монопарез, парапарез, паралич мышц языка, голосовых связок, каталепсию), расстройства чувствительности в пределах одного анализатора или в их сочетании, нарушения восприятия и психосенсорные расстройства, галлюцинации, иллюзии, агнозии (забывание определенных периодов жизни, практических навыков и знаний), трофические нарушения (внушённый ожог) и другие феномены (Овчинникова О.В. и др., 1989; Шерток Л., 2002; Грицак Е., 2003; Гримак Л.П., 2004). В гипнотическом состоянии возможна репродукция любых психологических состояний, как имевших место в жизненном опыте человека, так и гипотетически возможных. Кроме того, возможно моделирование самых разнообразных клинических проявлений функционального, а в ряде случаев, органического характера, наблюдаемых во врачебной практике (Архангельский А.Е., 1994).

Например, при внушении последовательно съеденной белковой, жирной и углеводной пищи в желудочном содержимом обнаруживаются последовательно энзимы, соответствующие каждому из перечисленных видов пищи,

как если бы испытуемый на самом деле принимал пищу такого состава (Кондрашов В.В., 2004). Суггестирование приёма касторового масла приводило к поносу, а при остром алкогольном опьянении удавалось добиться исчезновения симптомов при внушении отсутствия алкоголя в организме (Гримак Л.П., 2004; Кондрашов В.В., 2004). Внушение периода новорождённости сопровождалось появлением неонатальных рефлексов (хватательного, сосательного, Бабинского и др.) с соответствующими изменениями на электроэнцефалограмме (Райков В.Л., 1998). В некоторых экспериментах в гипнозе удавалось воспроизвести феномен множественных личностей, в котором загадочным образом и в короткий срок происходили биологические перемены в организме, исчезали медицинские характеристики при переключении с одной субличности на другую (Rieber R.W., 1999; Талбот М., 2004).

Наряду с гетерогипнотическими суггестиями в многочисленных исследованиях показаны значительные возможности аутогипнотических внушений, которые оказались способными купировать тревогу, страх, боль, нейтрализовывать влияние ряда сильнодействующих факторов (алкоголя, локальных раздражений, монохроматического красного света, повышенных доз отдельных лекарственных средств – нитроглицерина, амилнитрита, фенамина, элениума, аминазина, трифтазина, валидола и др.), предотвращать действие инфекционного агента и усиливать сопротивляемость организма инфекционным заболеваниям (Шойфет М.С., 2003; Бубличенко М.М., 2005; Алман Б.М., Ламбру П.Т., 2006; Роут Б., 2006; Голдберг Б., 2007).

Диапазон возможностей клинического применения гипносуггестий также вызывает удивление. Терапевтический эффект ГСП наблюдается в лечении пограничных нервно-психических расстройств (Moene F.C. et al., 2003; Watkins J.G., 2003; Ахмедов Т.И., 2005; Bryant R.A. et al., 2006), купировании дистрессовых состояний во время инвазивных процедур и предоперационной тревоги (Butler L.D. et al., 2005; Saadat H. et al., 2006), в управлении артериальным давлением при гипертонической болезни (Raskin R. et al., 1999; Pies-

bergen C., Peter B., 2005). Некоторые авторы считают, что гипносуггестии обладают протективным эффектом в отношении кардиоваскулярных заболеваний и сосудистых катастроф (Santarcangelo E.L. et al., 2003; Jambrik Z. et al., 2005). Эффективность ГСП не вызывает сомнений в отношении функционального расстройства желудка, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, синдрома раздражённой толстой кишки, неязвенного колита (Calvert E.L. et al., 2002; Houghton L.A. et al., 2002; Gonsalkorale W.M. et al., 2003), бронхиальной астмы (Буль П.И., 2001), гемофилии (LaBaw W., 1992; Haurani F.I., 2005), очаговой эпилепсии (Архангельский А.Е., 2007) и многих других нозологий и симптомокомплексов (Dobbin A. et al., 2004; Stewart J.H., 2005; Gafner G., 2005; Kirsch I., Heap M., 2006; Тукаев Р.Д., 2006).

Большое количество исследований посвящено гипноаналгезии с целью купирования болевых синдромов различного генеза – роды, травмы, ожоги, послеоперационные боли и др. (Langenfeld M.C. et al., 2002; Montgomery G.H. et al., 2002; Liossi C., Hatira P., 2003; Baglini R. et al., 2004; Cyna A.M. et al., 2004; Mehl-Madrona L.E., 2005; Palsson O.S., Whitehead W.E., 2006). Показано, что применение ГСП приводит не только к блокированию боли, а способствует улучшению трофики тканей и ускоренному заживлению послеоперационных ран (Ginandes C. et al., 2003). В научной литературе имеется также единственное сообщение о случае эффективности ГСП в лечении тяжёлого наследственного заболевания – болезни Брока (генерализованного ихтиозиформного гиперкератоза) с 5-летним катамнезом (Mason A.A., 1952). Этот необыкновенный случай свидетельствует не просто о восстановлении трофики тканей, а о коррекции генетических нарушений.

Применение ГСП в онкологической практике имеет такую же давнюю историю, как и сама проблема злокачественных опухолей (Walker L.G., 2004; Liossi C., 2006). Основными показаниями к применению ГСП в онкологии являются: болевой синдром, утомляемость, недомогание, раздражительность, бессонница, тошнота и рвота после химио- и лучевой терапии (Marchioro G.,

Azzarello G., 2000; Staplers L.J. et al., 2005; Elkins G. et al., 2006), а также различные психические нарушения (Rajasekaran M. et al., 2005). Сами больные считают крайне важным и нужным психотерапевтическое лечение, в том числе применение гипнотерапии, чтобы справиться с тяжестью диагноза (Taylor E.E., 2003). В детской онкологии ГСП имеет большие преимущества перед другими терапевтическими методами в уменьшении дистресса у детей при проведении инвазивных медицинских процедур (люмбальная, стернальная, венопункция), снижении побочных эффектов радио- и химиотерапии, в предотвращении чувства беспомощности и безнадёжности (Liossi C., Hatira P., 2003; Wild M.R., Espie C.A., 2004).

Мета-анализ 116 исследований, связанных с применением гипнотерапии в онкологии, показал достаточно высокие положительные результаты: в 92% проявлялся антидепрессивный эффект, в 93% улучшение физического самочувствия, в 81% уменьшение тошноты и в 92% уменьшение боли (Devine E.C., Westlake S.K., 1995). Показано также, что применение ГСП существенно влияет на выживаемость онкобольных, хотя многие авторы с этим не согласны (Ross L. et al., 2002). Например, 30% больных с неходжкинскими лимфомами спустя 13 лет после ГСП продолжали жить, а все больные контрольной группы умерли в течение ближайших 2 лет (Walker L.G. et al., 2000). Применение онкобольными аутогипноза помогало им справиться с психическими и физическими страданиями, что сопровождалось также улучшением иммунных функций (Hidderley M., Holt M., 2004; Ott M.J. et al., 2006). Вообще, применение аутогипноза, интенсивной медитации приводит к существенным изменениям в деятельности головного мозга и иммунной системы (Davidson R.J. et al., 2003).

Метаанализ 85 исследований, связанных с оценкой влияния различных методов психологического воздействия на иммунитет, показал такую возможность, но наиболее убедительными оказались результаты применения гипнотерапии (Miller G.E., Cohen S., 2001). Эффект ГСП проявился в актива-

ции цитотоксичности NK-клеток (Gruzelier J.H., 2002), повышении уровня Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+) (Kiecolt-Glaser J.K. et al., 2001), различной экспрессии цитокинов субпопуляциями Т-клеток (Wood G.J. et al., 2003; Wood G.J. et al., 2003). Известно, что IEG-гены, экспрессируемые в период стрессового воздействия, участвуют в регуляции IL-2, синтезе нейротрансмиттеров (серотонина, допамина, норадреналина) и связаны с активацией онкогенов, вовлечённых в развитие злокачественных опухолей (рака лёгких, желудка, молочной железы и др.), в то же время, лечебные гипносуггестии способны изменять экспрессию IEG-генов и, вероятно, могут способствовать благоприятному течению опухолевой болезни и повышению выживаемости онкологических больных (Peynovska R. et al., 2005).

1.8 Заключение

По прогнозу ВОЗ, ежегодная онкологическая заболеваемость в мире к 2050 г. возрастёт до 24 млн. случаев, а смертность увеличится с 6 (в 1999 г.) до 16 млн. (Boyle P., Ferlay J., 2005) и это, несмотря на имеющиеся многочисленные научные достижения и будущие научные открытия в изучении механизмов канцерогенеза. На такое несоответствие между наукой и клинической практикой указали некоторые учёные, которые показали, например, что, несмотря на достижения в понимании многих аспектов иммунологии злокачественных опухолей, клиническая эффективность предложенных в мире 1306 противоопухолевых вакцин в лечении метастатического рака составила лишь 3,3 % (Itoh K. et al., 2009). Очевидно, что будущие клинические успехи в лечении злокачественных опухолей могут быть связаны только с достижением управляемости злокачественным опухолевым процессом, в частности, с управляемостью противоопухолевой активности иммунной системы.

Представленный анализ литературы показывает, что в морфофункциональном взаимодействии иммунной и нервной систем последней отводится

управляющая, регулирующая роль, т.е. иммунная система, возможно, её противоопухолевая активность, находятся под влиянием ЦНС и высшей нервной деятельности. Вероятно, именно многофункциональность иммунной системы, плейотропность её эффектов и высокий регуляторный потенциал необходимы для осуществления иммунной системой своих исполнительских функций под воздействием чрезвычайного многообразия нисходящих влияний ЦНС и высшей нервной деятельности. В то же время, отмечен большой диапазон участия изменений психического состояния в развитии, течении и исходе злокачественного опухолевого заболевания, когда, например, депрессия становится сигналом короткой жизни онкобольных.

На наш взгляд, именно психогенные влияния, обусловленные ХПЭС, и психогенный компонент опухолевой болезни, являются теми скрытыми факторами, способными вносить существенный вклад в формирование, развитие и исход опухолевого процесса. Решение психоэмоциональных проблем онкобольных является не менее важным, чем проведение циторедуктивных хирургических операций, а методом выбора для проведения немедикаментозной психокоррекции у онкобольных является гипнотерапия с её широкими клиническими и экспериментальными возможностями, которую можно рассматривать, как наукообразующий метод клинических исследований в области новых научных дисциплин психоиммунологии рака и психоонкологии.

В этой связи, представляют научный интерес междисциплинарные клинические исследования, направленные на изучение изменений иммунной системы у больных злокачественными опухолями в ответ на применение клинически обоснованной и эффективной медикаментозной и немедикаментозной психокоррекции для улучшения качества жизни и повышения выживаемости онкологических больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследуемых групп

В настоящем исследовании общее число больных с гистологически верифицированными окончательными диагнозами злокачественных новообразований, оказавшихся в поле нашего внимания, составило 1252 человека, из которых 1199 больных с 23 видами опухолей приняли участие в мультицентровом анамнестическом исследовании значимости психогенных факторов в развитии злокачественных опухолей в трёх регионах России и Казахстана в 2005-2010 годах. Центрами скрининговых исследований в г. Новосибирске были: Клиника иммунопатологии НИИ клинической иммунологии СО РАМН (НИИКИ СО РАМН), МУЗ Городская клиническая больница №1; в г. Калининграде: ГСУЗ Калининградский областной онкологический диспансер, МУЗ Городская больница № 6 (отделение химиотерапии); в г. Павлодаре (Казахстан): ККГП Врачебная амбулатория № 6. Во всех лечебных учреждениях исследования проводились одновременно по единой, разработанной нами методике. Структура локализаций злокачественных опухолей и половозрастные характеристики онкобольных представлены в табл. 1.

В течение 2002-2007 гг. в НИИКИ СО РАМН проводились психонейроиммунологические исследования, в которых приняли участие 109 больных меланомой и раком желудка, для чего были сформированы 2 психотерапевтические группы (n=47), 2 контрольные группы для исследования выживаемости онкобольных (n=58) и 1 контрольная группа для исследования длины теломер. Рандомизация каждой психотерапевтической группы проводилась методом случайной выборки, без учёта характеристик больных, где из списка чисел случайной последовательности больных выбирались чётные номера. Выбор меланомы как нозологии связан с её высокой злокачественностью, быстрым прогрессированием меланомы и видимостью опухоли для больных,

что является для них дополнительной психотравмой. Выбор рака желудка обусловлен тяжестью висцеральной патологии с инвалидизирующим хирургическим лечением, и наоборот невидимостью опухоли для больных и частым рецидивированием опухолевого процесса. К тому же, меланома и рак желудка занимают, соответственно, второе и третье место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди женщин и, наоборот, у мужчин в России (Заридзе Д.Г., 2004).

Таблица 1

Общая характеристика онкобольных (n=1199), принявших участие в мультицентровом анамнестическом исследовании

№ п/п	Локализация злокачественных опухолей	Возраст больных M±m	Новосибирск		Калининград		Павлодар		Всего по нозологиям
			муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	
1.	Молочная железа	54,6±0,66	-	155	-	351	-	33	539
2.	Шейка матки	50,0±0,33	-	14	-	64	-	9	87
3.	Кожа (меланома)	49,6±1,00	24	38	4	13	1	2	82
4.	Желудок	57,4±1,28	30	25	8	6	4	2	75
5.	Яичники	51,1±1,35	-	1	-	46	-	12	59
6.	Тело матки	57,4±1,31	-	10	-	36	-	9	55
7.	Прямая кишка	57,1±1,42	15	2	8	18	3	3	49
8.	Ободочная кишка	57,2±1,89	8	7	4	17	5	3	44
9.	Лёгкие	60,8±1,75	5	3	9	7	9	3	36
10.	Лимфомы	44,5±2,82	-	1	12	18	1	-	32
11.	Почка	55,6±2,59	6	7	6	10	-	3	32
12.	Мочевой пузырь	59,4±2,75	3	1	8	4	3	1	20
13.	Гортань	63,2±2,14	2	-	8	-	1	-	11
14.	Поджелудочн. жел.	55,4±2,84	2	1	-	1	4	-	8
15.	Язык	57,2±3,88	2	1	3	2	-	-	8
16.	Головной мозг	45,5±3,94	1	-	2	4	-	1	8
17.	Пищевод	63,7±6,16	1	1	1	-	2	1	6
18.	Простата	69,8±3,41	3	-	2	-	1	-	6
19.	Щитовидная железа	57,7±1,76	-	-	-	2	-	3	5
20.	Печень	70,4±8,52	-	1	-	-	3	1	5
21.	Кожа (базалиома)	71,2±2,63	2	2	-	-	1	-	5
22.	Желчный пузырь	64,0±2,89	-	-	-	-	1	3	4
23.	Другие локализац.	50,2±3,21	5	4	5	5	-	4	23
ВСЕГО:			109	274	80	604	39	93	1199

Что касается меланомы кожи, то она характеризуется высокой злокачественностью, быстрым прогрессированием и видимостью опухоли для больных, что является для них дополнительной психотравмой. Среднегодовой прирост меланомы в мире составляет 5% (в России 3,9%) и считается самым высоким среди всех злокачественных опухолей, кроме рака лёгкого (Бережная Н.М., Чехун В.Ф., 2005). Рак желудка является тяжелой висцеральной патологией с частым рецидивированием опухолевого процесса.

Всем онкобольным проводились необходимые циторедуктивные хирургические операции в различных лечебных учреждениях г. Новосибирска, а многие пациенты проходили также стандартные курсы химио- или/и лучевой терапии. Предварительно всем больным предоставлялась информация о лечебной цели гипнотерапии, которая ранее никому из больных не проводилась, и предстоящем лонгитюдном психоиммунологическом исследовании в течение 1 года. Пациенты проявляли искреннюю заинтересованность в психотерапевтической помощи и демонстрировали в процессе лечения высокий уровень комплайенса. Чтобы представить себе соматическое состояние больных меланомой (1-я группа) на момент начала исследования, обратим внимание на данные табл. 2.

Таблица 2

Характеристика психотерапевтической группы больных меланомой (n=21)

Пациент №	Возраст	Пол	Локализ. первич. очага	Локализ. метастазов	Стадия	Сопутствующие заболевания	Индекс Карновского (%)	Лечение
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	42	жен.	Кожа п/плеча	Головной мозг	IV	Рак молочной железы, 1998 г.	80	МХТ 3 курса
2.	47	жен.	Кожа брюшн. стенки	Головной мозг (мозжеч.)	IV	Мочекаменная болезнь, хрон. холецистит	70	МХТ 3 курса
3.	43	муж.	Глазное яблоко	Печень	IV	-	70	МХТ 2 курса
4.	51	муж.	Кожа брюшн. стенка	Множест. подкожн.	IV	Хронический холецистит	70	-
5.	38	жен.	Височн. область	Забрюш. простр-во	IV	-	70	-

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6.	53	муж.	Кожа спины	Множест. подкожн.	IV	Тубер. лёгких, язв. б-нь жел.	70	-
7.	46	жен.	Кожа спины	Подмыш. л/узлы	IV	-	80	-
8.	46	жен.	Кожа спины	Ворота печени	IV	Гипертонич. болезнь 2 ст.	80	МХТ 4 курса
9.	47	жен.	Кожа брюшн. стенки	Паховые л/узлы	IV	Хр. пиелонеф., симпт. артер. гипертензия	80	-
10.	45	жен.	Кожа спины	Подмыш. л/узлы	IV	-	80	МХТ 3 курса
11.	29	жен.	Передн. грудная стенка	Печень	IV	-	80	3 сеанса общ. управ. гипертерм.
12.	49	муж.	Кожа спины	Подмыш. л/узел	III	Бронх. астма Гипертон. б-нь	80	-
13.	25	жен.	Височн. область	Околоуш. л/узлы	III	-	100	-
14.	55	жен.	Кожа шеи	Подмыш. надключ. л/узлы	III	-	80	-
15.	57	муж.	Кожа л/предп лечья	Подмыш. л/узлы	III	Гипертоничс-кая б-нь 2 ст.	80	МХТ 2 курса
16.	52	жен.	Пояс-ая область	Паховые л/узлы	III	Мастопатия	80	-
17.	48	жен.	Кожа в/губы	-	III	-	100	-
18.	50	жен.	Кожа п/предп лечья	-	II	Гипертон. б-нь Бронх-ая астма	90	ПХТ. 4 курса дакарбазин, тамокси-фен
19.	41	муж.	Паховая область	-	II	Ожирение III степени	100	-
20.	48	жен.	Кожа спины	-	II	-	100	МХТ 4 курса
21.	55	муж.	Кожа спины	-	II	Хронический холецистит	100	-

Примечание. МХТ – монохимиотерапия дакарбазином, ПХТ – полихимиотерапия.

Возраст больных этой группы (7 мужчин и 14 женщин) в среднем составил 46,1±1,74 лет. Уровень функциональной активности (индекс Карновского) был не менее 70% (82,9±2,41 %). Из таблицы видно, что у большинства пациентов наблюдалась вторичная (метастатическая) меланома, за исключением больных № 17-21, у которых регистрировалась первичная опухоль без метастазов. Определение стадии злокачественного опухолевого заболевания

осуществлялось с учётом клинических и морфологических особенностей (уровень инвазии по Кларку и толщина опухоли в микроизмерении по Бреслоу) опухолевого процесса по классификации TNM (Фрадкин С.З., 2001). Большинство больных – 76,2% имели поздние стадии (III-IV) меланомы, поэтому многим пациентам проводились циторедуктивные операции, связанные с удалением метастазов.

Для исследования выживаемости больных меланомой, т.е. 1-й психотерапевтической группы, была подобрана контрольная группа онкобольных, которым не проводился курс ГСП. Контрольная группа состояла из 21 пациента в возрасте 28-66 лет, средний возраст 46,8±1,89 лет, 6 мужчин и 15 женщин, с IV стадией 5 больных, с III ст. – 16 пациентов, индекс Карновского был не менее 70% (86,2±1,86%). Началом отсчёта кривых выживаемости больных психотерапевтической и контрольной групп явилось начало наблюдения онкобольных. В психотерапевтической группе курс ГСП начат почти через 1 год (в среднем через 0,91±0,17 лет) с момента наблюдения.

Основные характеристики соматического состояния больных раком желудка (2-я группа) на момент начала исследования представлены в табл. 3. Средний возраст больных 2-й группы (16 мужчин и 10 женщин) составил 55,4±1,58 лет, а уровень функциональной активности 73,5±1,66%. Большинство пациентов 2-й группы – 73,1% также как и больные 1-й группы (76,2%), имели поздние стадии онкопроцесса. У двоих больных (№ 1-2) рак желудка оказался неоперабельным, в связи с чем, им проведена лишь эксплоративная лапаротомия. Хирургическое лечение рака желудка проводилось во 2-м онкологическом отделении муниципальной клинической больницы № 1 г. Новосибирска, а подбор и динамическое наблюдение пациентов осуществлялись врачом-онкологом к.м.н. И.Г. Соловьёвой. К началу психоиммунологических исследований среднее время после проведённых хирургических операций составило 19,1±2,92 недель.

Таблица 3

Характеристика психотерапевтической группы больных раком желудка

Пациент №	Возраст	Пол	Уровень снижения массы тела (кг)	Время после х/опер. (недели)	Стадия	Осложнения хир. операций и сопутствующие заболевания	Индекс Карновского (%)	Объём хир. операций, др. лечение
1.	58	муж.	7	6	IV	ИБС	60	ЭЛ
2.	49	муж.	3	4	IV	-	70	ЭЛ
3.	56	муж.	11	12	IV	ДС, туберкулёз лёгких, 2004 г.	70	ГЭ
4.	58	муж.	14	14	IV	-	60	КГЭ
5.	28	муж.	13	3	IV	Лимфогранулематоз, 1992 г	60	КГЭ
6.	52	муж.	9	28	III	ИБС, ГБ 2 ст.	80	СРЖ
7.	57	жен.	12	34	III	-	80	ГЭ, ПХТ 5 курсов
8.	63	муж.	11	8	III	ДС, ГБ 2 ст.	60	ГЭ
9.	52	муж.	12	15	III	-	80	ГЭ, ПХТ 1 курс
10.	51	муж.	10	40	III	-	90	ГЭ,ПХТ 6 курсов
11.	51	жен.	40	16	III	-	70	ГЭ, ПХТ 2 курса, ЛТ
12.	51	муж.	25	18	III	ДС	70	ГЭ, ЛТ
13.	67	жен.	20	25	III	ДС, ИБС, ГБ 2	70	ГЭ
14.	68	жен.	10	14	III	ГБ 3 ст., сахар. диабет, 1 тип	70	СРЖ
15.	67	жен.	19	20	III	ГБ 2 ст.	70	СРЖ
16.	56	жен.	20	22	III	ДС, некроз п/обод. кишки	70	КГЭ
17.	56	жен.	21	10	III	Вертебро-базил. недост.	70	СРЖ
18.	59	муж.	26	27	III	ДС	80	ГЭ
19.	56	муж.	5	78	III	Хр. бронхит	70	палСРЖ, ПХТ 5 курсов, ЛТ
20.	45	муж.	10	12	II	ДС, туберкулёз лёгких, 2002 г.	80	СРЖ, ПХТ 1 курс
21.	55	жен.	11	16	II	ДС	80	ГЭ
22.	55	муж.	13	16	I	ДС	80	ГЭ
23.	65	жен.	24	22	I	-	80	ГЭ
24.	56	жен.	8	16	I	-	80	СРЖ
25.	51	муж.	10	13	I	-	90	ГЭ
26.	58	муж.	17	8	I	-	70	СРЖ

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, ДС – демпинг-синдром, ГЭ – гастрэктомия, КГЭ – комбинированная гастрэктомия, СРЖ – субтотальная резекция желудка, палРЖ – паллиативная резекция желудка, ЭЛ – эксплоративная лапаротомия, ПХТ – полихимиотерапия, ЛТ – лучевая терапия.

Особенностью соматического состояния больных 2-й группы явилось значительное снижение массы тела в результате заболевания и его лечения, которое достигало 40 кг (!) (в среднем 14,7±1,57 кг). У 9 больных (34,6%) отмечался послеоперационный демпинг-синдром, патогенетически связанный с ускоренным поступлением в верхний отдел тонкой кишки необработанной пищи, имеющей высокую осмолярность (Черноусов А.Ф. и др., 2004). Больные жаловались на внезапную слабость, обильную потливость, головокружение, сердцебиение, распирание и боли в эпигастрии, урчание, появление тошноты, иногда рвоты и поноса, через 15-30 минут после приёма пищи.

Для исследования выживаемости психотерапевтической группы больных раком желудка была подобрана контрольная группа, состоящая из 32 пациентов в возрасте от 49 до 70 лет, средний возраст 56,5±0,91 лет, 23 мужчины и 9 женщин, с IV стадией – 11 человек и III стадией – 21 пациент. Объём оперативного вмешательства был сопоставим с объёмом хирургических операций, проведённых больным психотерапевтической группы (гастрэктомия, субтотальная резекция желудка, эксплоративная лапаротомия). Сопоставимой была также распространённость опухолевого процесса по классификации TNM. Из психотерапевтической группы больных раком желудка были исключены больные с I-II стадиями, поскольку однолетняя выживаемость таких больных составляет примерно 95%-97%. Выживаемость в группах онкобольных оценивалась с момента проведения хирургических операций. Контрольная группа больных раком желудка для исследования длины теломер на фоне ГСП состояла из больных (n=9, средний возраст 62 года), которым планировалось хирургическое лечение, и не проводилась ГСП.

В течение 2008-2010 гг. в ФБУЗ «Центре медицинской и социальной реабилитации УФСИН России по Калининградской области» проводились психоиммунологические исследования, связанные с использованием медикаментозной психокоррекции онкобольных после завершения ими стандартной комбинированной терапии. В исследовании участвовали 90 онкобольных с 17

видами злокачественных опухолей. Мы сделали допущение, что исследования могут быть проведены в одной группе без разделения больных по нозологиям, поскольку иммунологические нарушения, лежащие в основе канцерогенеза, однотипны. Рандомизация проводилась также методом случайной выборки, где из списка случайной последовательности выбирались чётные номера. После завершения психокоррекции в дальнейших исследованиях согласились участвовать 45 больных. Характеристика группы (n=90): 78 женщин и 12 мужчин, возраст 30-40 лет – 6 (6,7%), 41-50 лет – 27 (30%), 51-60 лет – 41 (45,5%), 61-70 лет – 11 (12,2%), 71-80 лет – 5 (5,6%), курящие – 17 (18,9%), некурящие – 73 (81,1%). Вид опухоли: рак молочной железы – 34 (37,8%), рак яичника – 10 (11,1%), меланома – 6 (6,7%), рак мочевого пузыря – 6 (6,7%), рак почки – 6 (6,7%), рак прямой кишки – 5 (5,6%), рак толстой кишки – 4 (4,4%), другие локализации – 19 (21%). Стадии болезни: I стадия – 15 (16%), II – 33 (35%), III – 26 (29%), IV – 16 (19%). Время после хирургических операций: до 1 года – 42 (50,6%), 1-3 лет – 25 (30,1%), 3-5 лет – 10 (12%); свыше 5 лет – 6 (7,3%). Продолжительность психокоррекции 45 онкобольных составила: менее 1 мес. – 4 больных (8,9%); 1-3 мес. – 32 больных (71,1%); более 3 мес. – 9 больных (20%).

2.2 Методы исследования

Для достижения поставленной цели и выполнения задач исследования были выбраны следующие методы и количественные показатели (табл. 4).

Таблица 4

Методы, уровни и количественные показатели исследования

Уровни	Методы	Методики	Показатели	Сокращения	Ед. изм.	Нормативные значения
1	2	3	4	5	6	7
К-м.у	Метод проточной цитофлюорометрии		Т-лимфоциты (абс.)	CD3abs	–	1120-3210 / мм^3
			Т-лимфоциты общ.	CD3+	%	58-83
			Т-лимфоц. хелперы	CD4+		29-59

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
Клеточно-молекулярный уровень исследований	Метод проточной цитофлюорометрии		Т-лимф. цитотокс.	CD8+	%	17-40
			Иммунорег. индекс	ИРИ	–	0,9-2,8
			В-лимфоциты	CD20+	%	4,5-13
			НК-клетки	CD16+		6-24
			Фагоцитоз гранул.	PhGr		59-89
			Фагоцитоз моноц.	PhMon		52-73
			Экспресс. молекул HLA-DR на мон.	HLA-DRmon	%	76-96
			Уров. экспрессии молекул HLA-DR	HLA-DRyp	ус.ед.	0,38-0,68
			Методика Flow-FISH Методика Southern Blotting		тысяч пар нуклеотилов (лимфоциты)	5-10 лет: 8,63-8,41
						10-20: 8,41-7,98
						20-30: 7,98-7,54
						30-40: 7,54-7,11
						40-50: 7,11-6,67
						50-60: 6,67-6,23
						60-70: 6,23-5,8
						70-80: 5,8-5,36
	Метод иммуноферментного анализа		Активн. моноцитов	ПАМ	ус.ед.	1,8-7,1
			Активн. нейтрофил.	ПАН		2-7
			Кортизол (дневной уровень)		нмол/л	83-359
	Метод оценки клеточных эффекторн. функций гиперчувств. замедл. типа		Индекс миграции	ИМ	–	минимум 0,8
			Инд. ингиб. мигрец.	ИИМ		максимум 0,5
			Показ. эфф. функц.	ПЭФфга		минимум 2,1
	Метод радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини		Иммуноглобул. М	IgM	г/л	0,6-2,63
			Иммуноглобул. А	IgA		0,68-3,68
			Иммуноглобул. G	IgG		6,94-16,18
	Метод фотометрии		Циркул. им. компл.	ЦИК	ус.ед.	3-23
	Технология xMap (Human Cytokine Panel 30-Plex)		IL-1β, IL-1RA, IL-2, IL-2R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p40/p70), IL-13, IL-15, IL-17, TNF-α, IFN-α, IFN-γ, GM-CSF, MIP-1α, MIP-1β, IP-10, MIG, Eotaxin, RANTES, MCP-1, VEGF, G-CSF, EGF, FGF-basic, HGF		пг/мл	Не определены (изучалась динамика величин)
	Кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа на опухолеассоциированные антигены человеческой линии меланомы BRO			ГЗТ	мм	Не определены (изучалась динамика величин)
Иссл. псих. ст.	Клинико-психопатологический	Полуструктурированное интервью (CIDI 2.01)		–	–	–
	Психометрия	«Ваше мнение»		ВМ	баллы	0-6
		SCL-90	Соматизация	SOM	ус.ед	0.42
			Обсесс.-компульс. нарушения	ОС		0.38

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
Исследование психического статуса	Психометрический (психометрия/оценка по шкалам)	SCL-90 (клиническая шкала самоотчёта)	Межличностная чувствительность	INT	уc.ед	0,49
			Депрессия	DEP		0,41
			Тревога	ANX		0,34
			Враждебность	HOS		0,40
			Фобическая тревога	PHOB		0,14
			Параноидное мышление	PAR		0,32
			Психотизм	PSY		0,16
			Индекс тяжести расстройств	GSI		0,34
		Шкала депрессии Цунга		ШД	баллы	не более 50
		Шкала астенического состояния		ШАС	баллы	30-50
		Шкала Спилбергера (ШСС)	Тревожность личностная	ТЛ	баллы	< 30 – низкая 31-45 – умерен. > 46 – высокая
			Тревожность ситуационная	ТС		
		Тест дифф. самооценки (САН)	Самочувствие	С	баллы	< 30 – низкая 31-45 – средняя > 50 – высокая
			Активность	А		
			Настроение	Н		
		Индекс жизненного стиля (ИЖС)	Отрицание	ОТР	баллы	4,5±0,25
			Вытеснение	ВЫТ		4,0±0,20
			Регрессия	РЕГ		4,7±0,25
			Компенсация	КОМ		3,1±0,18
			Проекция	ПРО		8,2±0,30
			Замещение	ЗАМ		3,8±0,25
			Интеллектуализац.	ИНТ		5,9±0,22
			Реактивные обр.	РОБ		3,1±0,18
			Степ. напр. защиты	СНЗ		Не определены
		Индикатор копинг-стратегий	Стремл. к поддерж.	ПОД	баллы	0-11
			Разрешение пробл.	РАЗ		
			Избегание проблем	ИЗБ		
		Опросник 7-балльной самооценки состояния	Тревожность	ТРЕ	баллы	-3 до +3
			Агрессивность	АГР		
			Утомляемость	УТМ		
			Угнетённость	УГН		
			Работоспособ. по t	РБt		
			Работоспособ. по v	РБv		
			Аппетит	АПП		
			Сон	СОН		
			Оптимизм	ОПТ		
			Активность	АКТ		
	Психометрический (психометрия/оценка по шкалам)	Качество жизни		КЖ	баллы	от 0 до 42
		«Роза качества жизни»	Сексуальная жизнь	СЖ	%	от 0 до 100
			Душевный покой	ДП		
			Семья	СЕМ		
			Дети	ДЕТ		

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
			Здоровье	ЗДО		
			Матер. достаток	МД		
			Жилищные условия	ЖИЛ		
			Питание	ПИТ	%	от 0 до 100
			Усл. в р-не прожив.	УРП		
			Духовные потребн.	ДУХ		
			Общен. с друзьями	ОБЩ		
			Развлечение, отдых	РАО		
			Полож. в обществе	ПОЛ		
			Работа	РАБ		
		Опросник SF-36 (качество жизни)	Физич. функцион.	PF	баллы	от 0 до 100
			Ролевое функцион.	RP		
			Боль	P		
			Общее здоровье	GH		
			Жизнеспособность	VT		
			Социал. функцион.	SF		
			Эмоц. функцион.	RE		
			Психол. здоровье	MH		
		Госпит-ная шкала трево-ги и депресс.	Тревога		баллы	0-7 – норма 8-10 – субклинич. ≥11 – клиническ.
			Депрессия			
		Оценка внушаемости			баллы	1-4
		Оценка гипнабельности			стадия	1-3
Исследование нейровегетативного статуса	Метод вариабель-ности сердечного ритма (ВСР)	Спектраль-ный анализ	Общая мощность	TP	$мс^2$	3446±1018
			Высокая частота	HF		975±203
			Низкая частота	LF		1170±416
			Очень низкая част.	VLF		765±410
			Коэф. в/с баланса	LF/HF	ус.ед.	1,5-2,0
			Отн. значения HF	HF%	%	35,8±14,7
			Отн. значения LF	LF%		33,7±9,0
			Отн. значения VLF	VLF%		28,7±11,2
			Отн. знач. в n.u. HF	HFn.u.		49,4±9,4
			Отн. знач. в n.u. LF	LFn.u.		50,6±9,4
		Временной анализ	Сред. значение R-R	RRNN	мс	муж. 940±30
						жен. 770±60
			Средн. квадр. откл.	SDNN		муж. 60±8
						жен. 50±4
			Аналог SDNN	RMSSD		20-50
			Показ. акт. парас.	pNN50	%	21,1±5,1
			Индекс вег. равнов.	ИВР	ус.ед	35-145
			Вег. показ. ритма	ВПР	баллы	0,25-0,6
			Пок. адекват. регул.	ПАПР		15-50
			Индекс напряжения	ИН	ус.ед.	80-150

У каждого онкобольного в психотерапевтических группах исследовалось

102 показателя, из которых 96 определялись на следующих этапах: до ГСП, после ГСП, через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после ГСП – в группе больных меланомой, а в группе больных раком желудка: до ГСП, после ГСП, через 3, 6 и 12 мес. В группе онкобольных с медикаментозной психокоррекцией исследовались 53 показателя до и после психокоррекции.

2.2.1 Иммунологические методы

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Фенотипирование и определение некоторых функций иммунокомпетентных клеток проводилось методом проточной цитофлюорометрии с помощью аналитической системы FACS Calibur фирмы Becton Discinson (США) согласно инструкции по эксплуатации, прилагаемой к прибору, с моноклональными антителами против CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, HLA-DR фирм «МедБиоСпектр» и «Сорбент» (Москва). Моноклональные антитела были помечены флюорохромами с отличающимися спектрами эмиссии, что позволило определить количество активированных клеток среди определённой клеточной субпопуляции. Клетки, меченные флюоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ) светятся зелёным светом, а меченные пикоэритрином (РЕ) – оранжевым. Приготовление образцов для определения относительного содержания субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные CD-маркеры, проводили в соответствии со стандартной методикой, модифицированной в лаборатории клинической иммунопатологии НИИКИ СО РАМН (зав. лабораторией профессор Кожевников В.С.). Лейковзвесь (50 мкл, 0,5 х 10^6 клеток/1 пробу) в растворе «А» (0,1% азид натрия, 0,02% ЭДТА, 10% сыворотки доноров АВ (IV) группы в фосфатзабуференном физиологическом растворе – ЗФР) помещали в лунки 96-луночных плоскодонных планшетов. К суспензии клеток добавляли 5 мкл моноклональных антител и инкубировали 10 минут при комнатной температуре в темноте. Затем клетки отмывали от антител путем добавления в каждую лунку 250 мкл раствора «А» и центри-

фугирования планшетов при 1000 об/мин в течение 5 минут, после чего надосадочную жидкость сливали. Если при анализе использовали моноклональные антитела, конъюгированные с ФИТЦ (метод прямой иммунофлюоресценции с анти-CD8 и анти-CD16 антителами), то клетки ресуспендировали в 50 мкл раствора «А» и переносили в пробирки для цитометра, содержащие 0,4 мл фиксирующего раствора. Данный раствор готовился ex tempera при смешивании с ЗФР матричного 10-кратного раствора, состоящего из 24 мл 0,2М фосфатного буфера pH 7,4; 4,8 мл бидистиллированной воды; 0,3 мл детергента Твин-80; 5 мл 37% раствора формалина; 3,2 мл 2% ЭДТА.

Если моноклональные антитела не соединены с ФИТЦ (метод непрямой иммунофлюоресценции с анти HLA-DR антителами), то проводили процедуру «докрашивания» путем добавления в соответствующие лунки 50 мкл антимышиных антител, меченных ФИТЦ, в рабочем разведении 1:100. Планшеты инкубировали 10 минут при комнатной температуре в темноте. Затем клетки отмывали от антител путем добавления в каждую лунку 250 мкл раствора «А» и центрифугирования планшетов при 1000 об/мин в течение 5 минут, после чего надосадочную жидкость сливали. Далее клетки ресуспендировали в 50 мкл раствора «А» и переносили в цитометрические пробирки с 450 мкл лизирующе-фиксирующего раствора. Подготовленные таким образом пробы исследовали в проточном цитофлюориметре с определением относительного содержания лимфоцитов, экспрессирующих соответствующий CD-маркер, среди 10000 просчитанных клеток.

Для определения абсолютного лимфоцитоза цельную гепаринизированную кровь (10 ЕД/мл) смешивали в соотношении 1:10 с лизирующе-фиксирующим раствором с этидиумом бромидом 1×10^{-4}М. Через 15 минут инкубации при комнатной температуре в затемнённом месте в исследуемом образце определяли процентное содержание гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов. У каждого пациента определяли количество лейкоцитов в 1 мл крови в камере Горяева. Абсолютный лимфоцитоз определяли, как частное

от деления произведения процентного содержания лимфоцитов, поделенное на 100 и умноженное на К, где К – частное от деления всех регистрируемых анализатором событий на сумму жизнеспособных клеток.

На проточном цитофлюориметре определялся также гранулоцитарный (PhGr) и моноцитарный (PhMon) фагоцитоз частиц латекса, меченных ФИТЦ (гепаринизированную кровь больного смешивали в соотношении 1: 10 с 10% желатином и инкубировали 40 минут при 37°С). Полученную лейковзвесь смешивали в соотношении 1:5 с оттитрованным латексом, меченным ФИТЦ в круглодонных планшетах для иммунологических реакций («Медполимер», г. Санкт-Петербург) и инкубировали 60 минут при 37°С во влажной камере. Затем содержимое лунок суспендировали и переносили в цитометрические пробирки с 450 мкл лизирующе-фиксирующего раствора. При цитометрии данных проб устанавливался процент фагоцитировавших латекс гранулоцитов и моноцитов. Определение количества HLA-DR+ моноцитов (HLA-DRmon) проводилось по стандартной методике, а показатель уровня экспрессии данного антигена вычислялся, как частное от деления количества высокоэкспрессирующих клеток на общую экспрессию (эти методики адаптированы и внедрены проф. Кожевниковым В.С.).

Оценка клеточных эффекторных функций гиперчувствительности замедленного типа. Выраженность эффекторных функций клеток определяли в тесте ГЗТ по интенсивности продукции фактора торможения миграции и фактора торможения распластывания в ответ на митогенную стимуляцию фитогемагглютинином (фга) in vitro. Оценку ГЗТ in vitro у пациентов проводили по трём параметрам: 1) индексу миграции (ИМ), характеризующему миграционную активность преимущественно нейтрофилов; 2) индексу ингибиции миграции (ИИМ), характеризующему интенсивность продукции лимфокинов; интегральному показателю эффекторных функций (ПЭФфга). Метод хорошо коррелирует с результатами кожных проб и подробно описан в методических рекомендациях (Кожевников В.С. и др., 1990).

Определение активности моноцитов (ПАМ) и нейтрофилов (ПАН) по продукции эффекторных молекул – продуктов кислородного взрыва и окислов азота позволяет оценить способность фагоцитов к завершению фагоцитоза дезинтеграцией поглощенных частиц. Оценка завершённости фагоцитоза – это количественная оценка продукции и катаболизма перекиси водорода активированными моноцитами и нейтрофилами в процессе фагоцитарной реакции. Выделенные клетки инкубировались с опсонизированным зимозаном, который является стимулятором процессов фагоцитоза in vitro. В результате такого взаимодействия происходит кислородный взрыв – выделение перекиси водорода и других пероксидов. Далее в реакцию вводился ортофенилдиамин, в результате чего происходило его окисление вследствие разложения перекиси водорода. Результат оценивался по интенсивности окрашивания пробы на ИФА-ридере «Multiskan MS» (Labsystems, Finland).

Определение уровня иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM в сыворотке крови проводилось методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (Manchini G. et al., 1970) с использованием диагностикумов производства НПЦ «Медицинская иммунология» и Института иммунологии МЗ РФ (г. Москва) с помощью Arrey 360 (Beckton, USA).

Оценка уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилась с помощью Arrey 360 (Beckton, USA) фотометрическим методом, основанном на определении разницы оптических плотностей, которыми обладают растворимый полимер иммуноглобулинов в составе иммунного комплекса при нахождении его в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ) и без него. Этот тест базируется на преципитации ЦИК в 3% и 4% растворах полиэтиленгликоля. Частное от деления показателя оптической плотности растворов 4% ПЭГ на оптическую плотность 3% ПЭГ позволяет судить об относительной молекулярной массе ЦИК.

Определение длины теломер проводилось по методикам, разработанным в НИИКИ СО РАМН (методики Flow-FISH и Southern Blotting).

Методика Flow-FISH (Борисов В.И. и др., 2006а).

Лейкоциты периферической крови, полученные после осаждения эритроцитов при 37°С, однократно отмывали забуференным физиологическим раствором (ЗФР-БСА). Затем в разных пробирках добавляли мышиные биотинилированные анти-CD4 и анти-CD8 антитела (Becton Dickinson, США). Пробы инкубировали 20 мин, отмывали ЗФР-БСА и добавляли стрептавидин, меченый флуорохромом Cy5, и снова инкубировали в течение 20 мин. После отмывания осадок ресуспендировали в 4 мМ растворе BS^3 (Bis(sulfosuccinimidyl) suberat, Pierce, US) для перекрестного ковалентного связывания комплекса антиген-антитело, и инкубировали в течение 30 мин при 37°С. Для остановки реакции в суспензию добавляли 1 М Tris в конечной концентрации 20 мМ, после инкубации в течение 15 мин при комнатной температуре клетки отмывали ЗФР-БСА.

В качестве клеток внутреннего контроля и стандарта гибридизации были использованы спленоциты мышей линии C57B1/6. $500x10^3$ лейкоцитов смешивали с таким же количеством тимоцитов мыши и осаждали центрифугированием. Осадок ресуспендировали в гибридизационном растворе, состоящем из 70% формамида, 20 мМ Tris и 1% БСА. Peptide Nucleic Acid (PNA) зонд, комплиментарный к теломерной последовательности ДНК $(CCCTAA)_3$ и меченый флуоресцеином, добавляли в концентрации 0,3 мкг/мл. Пробы нагревали при 80°С в течение 10 мин, затем оставляли в темноте при комнатной температуре в течение 3 ч. По окончании инкубации клетки дважды отмывали 70 % раствором формамида, содержащего 0,1% БСА, 0,1% Tween 20 и 10 мМ Tris, и однократно ЗФР-БСА, содержащего 0,1% Tween 20. Осадок ресуспендировали в 0,5 мл ЗФР-БСА, содержащего 25 мкл/мл РНКазы и 2 мкл/мл 7-аминоактиномицина D (7-AAD).

Анализ проб проводили на проточном цитофлуориметре FACS Calibur (Becton Dickinson, США) с помощью программного обеспечения Cell Quest^{PRO} (Becton Dickinson, США). Сигнал флуоресценции теломер опреде-

ляли как средний уровень флуоресценции (mean fluorescence intensity, MFI) клеток, находящихся в G0/G1, фазе клеточного цикла, вычитанием фоновой аутофлуоресценции (т.е. MFI контрольных образцов, прошедших FISH в отсутствии PNA зонда). Относительные значения длины теломер определяли как отношение MFI исследуемого образца к MFI спленоцитов мыши x100.

Методика Southern Blotting (Борисов В.И. и др., 2006б).

Заливка клеток в блочки и их обработка. Клетки промывали в холодном PBS, осаждали в течение 5 мин при 300 g и 4°C и суспендировали в lxPBS до концентрации $2x10^7$ клеток/мл. Суспензию клеток в объеме 40 мкл прогревали при 37-42°C в течение 3-5 мин и смешивали с равным объемом 1,5% золя легкоплавкой агарозы (Certified™ Low Melt Agarose, Bio-Rad) в 125 мМ ЭДТА с pH 8.0, прогретого до 50-56 °C. Смесь сразу же заливали в форму для блочков, охлаждали при 4 °C до полного затвердения агарозы (в течение примерно 5 мин) и выдавливали блочки в пробирки объемом 1,5 мл, содержащие 0,5 мл раствора NDS (10 мМ Трис-HCl, pH 9,5, 1% Саркозилат Na, 0,5 М ЭДТА) с протеиназой К (2 мг/мл). Инкубировали в течение ночи при 50-56°C. После удаления раствора NDS, блочки заливали 1,5 мл буфера ТЕ (10 мМ Трис-HCl, pH 8,0, 1 мМ ЭДТА, pH 8,0), выдерживали в течение 30-60 мин, заменяли буфер ТЕ на свежий, добавляли 1,5 мкл 100 мМ PMSF (в изопропаноле) и инкубировали в течение 2-3 ч при комнатной температуре. Затем отмывали блочки в буфере ТЕ (минимум по 3 мл) 4 раза по 4-8 ч при комнатной температуре.

Гидролиз ДНК в блочках и пульс-форез.

Блочки инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре в 350 мкл 1хбуфера для рестриктазы Kzo9I (СибЭнзим, РФ) (изошизомер рестриктазы DpnII), содержащем 20 мкг/мл РНКазы А и 5 мкМ спермидина. Буфер заменяли на свежий (по 350 мкл), содержащий по 50 ЕД Kzo9I и инкубировали в течение ночи (14-16 ч) при 37°C. Рестриктную смесь заменяли на 0,5хТВЕ и инкубировали блочки в течение 30 мин при комнатной температу-

ре. Затем блочки монтировали в 1% агарозном геле на 0,5xTBE (агароза для пульс-фореза Certified™ Megabase Agarose, Bio-Rad), после затвердевания геля проводили пульс-форез на аппарате Bio-Rad DRII при 14°C, 6 В/см, времени импульса от 3 до 30 сек в течение 16 ч. После фореза гель окрашивали бромистым этидием, промывали в течение 15 мин в воде при постоянном покачивании. Качество гидролиза и разделения ДНК в геле оценивали в УФ.

Гибридизация. Гель обрабатывали 0,25 N раствором HCl в воде при постоянном покачивании в течение 15 мин (процесс апуринизации ДНК). После двукратного промывания по 5 мин в воде, гель помещали в денатурирующий раствор, содержащий 0,5 N NaOH и 1 M NaCl, и переносили ДНК в этом же растворе на мембрану Hybond-N+ (Amersham, Pharmacia, Biotech) капиллярным способом в течение 20 ч. После переноса фильтр нейтрализовали 2 раза по 10 мин в растворе, содержащем 1 M Трис-HCl и 1,5 M NaCl с pH 8,0, фильтр подсушивали, кратковременно облучали УФ ("пришивание" ДНК к фильтру), ополаскивали в 2xSSC в течение 10 мин и полностью высушивали.

ДНК для зонда содержала многократно повторенный теломерный повтор (TTAGGG)n (зонд любезно предоставлен Татьяной Карамышевой, ИЦИГ, Новосибирск). ДНК (около 100 нг) метили альфа-^{32}P дАТФ методом "случайной рассеянной затравки". Фильтр с образцами смачивали в 2xSSC и проводили предгибридизацию в растворе 5xSSC с 1,5% сухого обезжиренного молока и 0,2% SDS при 55°C в течение 30 мин, после чего раствор заменяли на свежий и добавляли денатурированный кипячением зонд. Гибридизацию проводили при 55°C в течение 12-14 ч. Фильтр после гибридизации отмывали в следующих растворах: 2xSSC, 0,1% SDS – 1 раз при комнатной температуре в течение 10 мин; lxSSC, 0,1 % SDS – 2 раза по 20 мин при 55 °C; 0,lxSSC, 0,1% SDS – 2 раза по 20 мин при 55°C. Отмытый фильтр экспонировали с рентгеновской пленкой CP-BU, AGFA. Оценка фореграмм проводилась по программе "Gel-Pro Analyzer 4.5, Media Cybernetics, Inc".

Оценка абсолютной длины теломер в субпопуляции лимфоцитов проводится пересчетом через относительную длину по формуле y = 2041,656 + 280,987*x, где «y» – это получаемая абсолютная длина в парах нуклеотидов, а «x» – это длина теломер относительно длины теломер клеток-стандарта в процентах. В данном исследовании за клетки-стандарт принимались спленоциты мышей линии C57Black. Форма для пересчета была получена путем построение графика зависимости относительной длины теломер (Flow-FISH) от абсолютной (Southern Blotting) по 5 донорам, p=0,0008.

Определение цитокинового профиля нативной плазмы крови онкобольных проводилось в Институте медицинской микробиологии и гигиены (г. Регенсбург, Германия) на мультиплексном анализаторе Bio-Plex 200 System (Bio-Rad, США) по технологии xMAP с использованием панели из 30 цитокинов: IL-1β, IL-1RA, IL-2, IL-2R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p40/p70), IL-13, IL-15, IL-17, TNF-α, IFN-α, IFN-γ, GM-CSF, MIP-1α, MIP-1β, IP-10, MIG, Eotaxin, RANTES, MCP-1, VEGF, G-CSF, EGF, FGF-basic, HGF. Образцы нативной плазмы хранились при -80°C до начала исследования.

Специфическая противоопухолевая активность иммунной системы оценивалась по кожной реакции ГЗТ на опухолеассоциированные антигены лизированных замораживанием-размораживанием клеток опухолевой линии меланомы человека BRO (клеточная опухолевая линия получена в Институте цитологии РАН, г. Санкт-Петербург), на которой представлен весь спектр ОААГ солидных опухолей (Wang RF.,1997). Одна диагностическая проба содержала 25 тысяч клеток и вводилась в предплечье внутрикожно. Исследовалась динамика показателей (диаметр гиперемии, мм) через 12 часов (пик реакции в большинстве случаев) до и после психокоррекции.

Измерение плазменного уровня кортизола проводилось у онкобольных до и после медикаментозной психокоррекции в 15ч. 30 мин. (± 30 минут) на ИФА-ридере «Opsys MW» (Dynex Technologies, США) с использованием коммерческих наборов (SteroidIFA-cortisol-01 ALKOR Bio, СПб, Россия).

2.2.2 Методы исследования психического состояния

Мнение онкобольных о существовании связи различных стрессовых событий с последующим возникновением опухолей представляется чрезвычайно важным, так как это суждение пациентов является составной частью их психического состояния и сформировавшейся «внутренней картины» заболевания, которые непременно оказывают влияние на течение и исход заболевания. В случае обнаружения участия психогенных факторов в развитии злокачественных опухолей становится обоснованным разработка и применение методов патогенетической психотерапии психосоматических расстройств у онкологических больных. В этой связи, для проведения мультицентрового анамнестического исследования психогенеза злокачественных опухолей предложен простой бланковый опросник «Ваше мнение» (приложение 1), который содержит один вопрос, обычно задаваемый больным при сборе анамнеза заболевания: «Как вы считаете, с чем может быть связано развитие вашего заболевания?», на который предлагается 7 вариантов ответов. Каждый из вариантов имеет свою балльную оценку:

1) «с пережитыми стрессовыми ситуациями» – 4 балла;

2) «с длительно существовавшими по разным причинам ощущениями потерянности и безысходности» – 5 баллов;

3) «и то (1) и другое (2) одновременно» – 6 баллов;

4) «было длительное стрессовое состояние, но после нормализации ситуации возникло заболевание» – 3 балла;

5) «затрудняюсь ответить, может и есть такие связи» – 2 балла;

6) «имеется другая причинная связь» – 1 балл;

7) «не вижу никакой связи» – 0 баллов.

Диапазон 3-6 баллов указывал на существование, по мнению больных, связей развития злокачественной опухоли с психогенными причинами, а диапазон 0-2 балла свидетельствовал об отсутствии таких связей. Кроме того, больным предлагалось кратко указать стрессовые события (если имелись),

ощущения в тот период и отметить через какое время после стресса, по их мнению, развилось заболевание. Диагноз вписывался в бланк врачом после установления окончательного диагноза злокачественного новообразования.

Психический статус каждого онкологического больного в двух психотерапевтических группах изучался клинико-психопатологическим методом, который дополнялся проведением полуструктурированного интервью со стандартизованным общепринятым вопросником CIDI 2.01 (Composite International Diagnostic Interview, версия 2.01) (Wittchen H.U. et al., 1991). Полученная качественная информация по различным тематическим блокам (тревожно-фобические расстройства, соматоформные расстройства, депрессия, алкоголизм, обсессивно-компульсивные расстройства, ПТСР) оценивалась по рубрикам международной классификации болезней (МКБ-10).

Для психометрической (количественной) оценки психического состояния онкологическим больным предлагалось заполнить следующий пакет бланковых психодиагностических тестов:

Опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90 (Symptom Check List-90), именуемый ещё клинической шкалой самоотчёта (Derogatis L.R., Lipman R.S., 1973; Franke G.H., 1992), содержит 90 утверждений и 5 вариантов ответов: «нет вообще», «незначительно», «умеренно», «значительно» и «крайне выражено» (приложение 2). Результаты теста позволяют получить представление о психическом состоянии пациента по 9 клиническим шкалам: соматизация, обсессивно-компульсивные расстройства, межличностная чувствительность, депрессия, тревога, враждебность, фобия, параноидное мышление, психотизм и вычислить индекс тяжести расстройств (Global Severity Index – GSI), который является чувствительным и информативным индикатором эмоционального дистресса человека.

Шкала депрессии Цунга предназначена для исследования депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии (Zung W.W., 1965) (приложение 3). Тест состоит из 20 утверждений и 4-х вариантов ответов: «никогда или

изредка», «иногда», «часто», «почти всё время или постоянно» и является надёжным, общепризнанным инструментом диагностики депрессивных расстройств. Результат теста находится в пределах от 20 до 80 баллов.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии создана для выявления и оценки тяжести тревоги и депрессии в условиях общемедицинской практики и содержит 14 утверждений, каждому из которых соответствует 4 варианта ответов, обслуживающих две подшкалы: тревога (нечетные пункты) и депрессия (четные пункты) (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983). Учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются три области его значений: 0-7 – "норма" (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8-10 – "субклинически выраженная тревога\депрессия", 11 и выше – "клинически выраженная тревога\депрессия".

Шкала астенического состояния создана на основе теста MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory), состоит из 30 утверждений и 4-х вариантов ответов: «нет, не верно», «пожалуй, так», «верно», «совершенно верно» (Малкова Л.Д., Чертова Т.Г., 2000) (приложение 4). Результатом исследования является сумма баллов по всем утверждениям: 30-50 баллов – нет астении, 51-75 баллов – слабая астения, 76-100 баллов – умеренная астения, 101-120 баллов – выраженная астения.

Шкала самооценки Спилбергера состоит из 40 утверждений и предназначена для измерения уровня тревоги (Spielberger C.D. et al., 1970) (приложение 5). Опросник состоит из 2-х шкал, каждая из которых содержит по 20 утверждений. Шкала реактивной тревоги позволяет оценить уровень текущей (ситуационной) тревожности, поэтому ответы ориентированы на самочувствие «в данный момент». Ответы на вопросы по шкале личностной тревоги отражают «обычное» самочувствие. Счёт баллов по каждой шкале находится в пределах от 20 до 80.

Тест дифференциальной самооценки функционального состояния (САН) предназначен для оценки текущего состояния и состоит из 30 пар противопо-

ложных по значению состояний, отражающих самочувствие, активность, настроение и 7 бальной шкалы для оценки каждой пары (Доскин В.А. и др., 1973) (приложение 6). Результат – сумма баллов по каждой паре.

Индекс жизненного стиля Келлермана-Плутчика-Конте является методикой исследования механизмов (неосознаваемых) психологической защиты личности (Plutchik R. et al., 1979), адаптированной к социо-культурным условиям нашей страны (Вассерман И., 1999) (приложение 7). Методика основана на вербальном моделировании различных ситуаций с помощью специализированного опросника, состоящего из 97 утверждений, в которых положительные ответы суммируются определённым образом, количественно показывая уровень 8 механизмов психологических защит (МПЗ): 1). Отрицание – это стремление избежать угрожающей информации таким образом, что она не доходит до сознания и человек становится особо невнимательным к ней; 2). Подавление (вытеснение) – это МПЗ, направленный на забывание того, что уже раньше было осознанно во избежание повторения тягостных воспоминаний; 3). Регрессия – это МПЗ, который переводит личность на более ранние стадии мышления, поведения, вплоть до детскости (пуэрилизма), упрощая арсенал реакций личности на стресс; 4). Компенсация – это МПЗ, компенсирующий реальный или воображаемый недостаток отождествлением себя с другим человеком, заимствуя и перенося на себя желаемые качества; 5). Проекция – это перенос собственных неприемлемых мыслей, установок, пороков, вины на других людей и перекладывание ответственности за свое душевное состояние на окружающий мир; 6). Замещение – это перенос реакции с «недоступного» объекта на «доступный» или замены неприемлемого действия приемлемым. «Плюнуть с досады», брань, фантазии и многое другое; 7). Интеллектуализация – это чрезмерно «умственный» способ преодоления стрессовых ситуаций при помощи логических установок и анализа; 8). Реактивные образования – это стремление избежать чего-либо неприемлемого путём преувеличенного развития противоположных стремлений. Автора-

ми выделяется также степень напряжения защиты – вторичный показатель состояния ПЗЛ, который представляет собой сумму «сырых» баллов по всем шкалам и отражает уровень общего напряжения ПЗЛ. Здоровым и относительно адаптированным людям присущи МПЗ по типу «интеллектуализации» и «отрицания», а также отсутствие сверхнапряжённого использования других МПЗ (Вассерман Л.И., 1999).

Индикатор копинг-стратегии Амирхана предназначен для изучения сознательных механизмов защиты личности (Amirkhan J.H., 1990) (приложение 8). Опросник состоит из 33 утверждений по 11 на каждый из 3-х вариантов ответов, которые позволяют оценить три стиля поведения в условиях стресса: стремление к социальной поддержке, стремление разрешить проблему, избегание проблем и выявить преобладающий стиль. Это позволяет составить косвенное представление об уровне стеничности и поисковой активности человека, которые являются наиболее адаптивными формами поведения человека в условиях стресса (Ротенберг В.С., 2001).

Опросник 7-балльной самооценки состояния позволяет в пределах от -3 до +3 баллов оценить каждый из 10 параметров (тревожность, агрессивность, утомляемость, угнетённость, работоспособность по времени, работоспособность по скорости, аппетит, сон, оптимизм, активность) (Гаркави Л.Х. и др., 1998) (приложение 9).

Качество жизни оценивалось с помощью таблицы, которая показывала степень ограничения 6 основных видов деятельности человека (профессиональная деятельность, домашняя работа, физическая активность, половая жизнь, сон, хобби) в результате заболевания (Емельяненко В.М., 1993) (приложение 10). Указывались следующие степени ограничения: полное ограничение – 1 балл, очень сильное – 2 балла, сильное – 3 балла, наполовину – 4 балла, немного – 5 баллов, очень немного – 6 баллов, никак не ограничено – 7 баллов. Результаты оценки находились в интервале от 6 до 42 баллов. Кроме того, для оценки КЖ использовалась «Роза качества жизни», которая

представляет собой кольцевую диаграмму с обозначением на радиальных лучах 14 показателей, характеризующих уровень удовлетворённости своим функционированием и положением в обществе в % (Семке В.Я., 1999). Чем выше КЖ, тем более раскрыта «роза качества жизни (приложение 11).

Опросник SF-36 (SF-36 Health Status Survey) относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни по 36 пунктам, сгруппированным в восемь шкал, которые формируют показатели душевного и физического здоровья (Ware J.E., Sherbourne C.D., 1992). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 – это полное здоровье.

Таким образом, предложенный пакет психодиагностических тестов охватывал многие параметры психического состояния, а исследование таких показателей, как тревога и депрессия различными тестами повышало достоверность их оценки.

Исследование внушаемости проводилась с помощью общеизвестных проб: «внушение падения вперед» (приём Куэ и Бодуена № 1) и «внушение падения назад» (приём Куэ и Бодуена № 2) (Михайлов Б.В. и др., 2002). Оценивалась внушаемость следующим образом: 4 балла – выполнение теста достигалось легко и пациент не мог воспрепятствовать ему волевым усилием; 3 балла – приложение большого усилия позволяло больному с трудом противостоять внушению; 2 балла – при небольшом волевом усилии тест не реализовывался; 1 балл – реакций на пробы не было вовсе или была противоположная реакция. К высоковнушаемым относились больные с 3-х и 4-х балльными степенями внушаемости, к маловнушаемым относились пациенты с 1-2-х балльными степенями внушаемости (Линецкий М.Л., 1982).

Исследование гипнабельности осуществлялось в процессе гипнотизации, и было направлено на определение одной из трёх стадий, предложенных А. Форелем в 1928 г., ставших впоследствии традиционными: I стадия (сомноленция) – при некотором усилии пациент ещё может противостоять внушению и открыть глаза, невозможно вызвать внушённую каталепсию («воско-

вая» гибкость) мышц конечностей; II стадия (гипотаксия) – отличается глубокой релаксацией мышц, пациент не может произвольно открыть глаза, вызывается каталепсия или она возникает спонтанно; III стадия (сомнамбулизм) – характеризуется наличием амнезии на то, что происходило во время сеанса. К малогипнабельным относились пациенты с I стадией гипнотического «сна», к высокогипнабельным – больные с II-III стадиями, в которых могут быть реализованы достаточно сложные суггестии.

2.2.3 Исследование состояния вегетативной нервной системы

Исследование состояния вегетативной нервной системы (ВНС) проводилось методом вариабельности сердечного ритма (ВСР) в соответствии с принятыми международными стандартами, в которых отражены основы номенклатуры и терминологии, правила регистрации, физиологической интерпретации и показания к использованию в клинике (Heart rate variability, 1996). Исследование ВСР проводилось с использованием методик спектрального анализа, временного анализа и вариационной пульсометрии (Баевский Р.М. и др., 1984; Михайлов В.М., 2002).

Измерение длительности кардиоинтервалов R-R производилось за короткий промежуток времени (5 минут) утром не ранее 1,5-2 часов после завтрака. Исследование проводилось в затемнённой комнате с шумоизоляцией при температуре 22-24 °С и обязательным 5-10 минутным периодом адаптации к условиям исследования с использованием электрокардиографического комплекса "KARDi" ("Медицинские компьютерные системы", г. Зеленоград, Россия) с последующей компьютерной обработкой. Регистрацию ЭКГ проводили в следующих условиях: 1) физиологический покой (фоновая проба); 2) эмоциональный стресс-тест – вычитание цифр из заданного числа в быстром темпе (ментальная проба); 3) дыхание с фиксированной частотой 8 в 1 мину-

ту (дыхательная проба). При спектральном анализе ВСР оценивались следующие показатели (Бабунц И.В. и др., 2002):

TP (Total power) – общая мощность спектра, которая отражает суммарный эффект воздействия всех уровней регуляции на сердечный ритм.

HF (High frequency) – высокочастотные волны, которые формируются в результате колебания активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ПСНС), порождая изменение сердечного ритма с частотой 0,15-0,4 Гц (9-24 колебаний в минуту) и более. Отражают активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга.

LF (Low frequency) – медленные волны, обусловленные колебанием симпатического отдела вегетативной нервной системы (СНС) с частотой 0,04-0,15 Гц (2,4-9 колебаний в минуту), отражают активность симпатических центров продолговатого мозга (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного).

VLF (Very low frequency) – очень медленные волны, которые связаны с активностью гуморально-метаболических механизмов регуляции кровообращения с частотой 0,0033-0,04 Гц (< 2,4 колебаний в минуту).

LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса.

HF% – относительное значение мощности волн высокой частоты.

LF% – относительное значение мощности волн низкой частоты.

VLF% – относительное значение мощности вол очень низкой частоты.

HFn.u. – относительное значение мощности воли высокой частоты, выраженное в нормализованных единицах вычисляется по формуле: HFn.u.= HF/(TP-VLF) × 100%.

LFn.u. – относительное значение мощности волн низкой частоты, выраженное в нормализованных единицах вычисляется по формуле: LFn.u.= LF/(TP-VLF) × 100%.

Представление LF- и HF-компонентов в нормализованных единицах подчёркивает контролируемое и сбалансированное поведение двух звеньев

автономной нервной системы. Кроме того, нормализация минимизирует влияние изменений общей мощности спектра на уровень LF- и HF-компонентов. Спектральный анализ является ведущим методом анализа ВСР, некоторые показатели которого имеют высокое прогностическое значение. Временной анализ ВСР основан на применении статистических вычислений специфических показателей:

RRNN – математическое ожидание, среднее значение всех R-R интервалов, которое отражает конечный результат многочисленных регуляторных влияний на синусовый ритм сложившегося баланса между ПСНС и СНС.

SDNN (standard deviation of the NN interval) – стандартное (среднеквадратичное) отклонение величин нормальных интервалов R-R (N-N) является интегральным показателем, характеризующим ВСР в целом. Увеличение или уменьшение этого показателя свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания одного из отделов ВНС.

RMSSD – квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов, который отражает способность синусового узла к концентрации сердечного ритма, характеризуя высокочастотные компоненты ВСР.

pNN50 – это процент (доля) последовательных интервалов R-R, различие между которыми превышает 50 мс. Повышение показателей временного анализа соответствует усилению влияния ПСНС, а снижение – усилению влияния СНС и вышестоящих центров регуляции.

Вариационная пульсометрия (гистографический анализ) была разработана в начале 60-х годов Р.М. Баевским для использования в космической медицине (Баевский Р.М., Никулина Г.А., 2000). Числовыми характеристиками гистограмм являются следующие показатели: Mo (мода) – начальное значение диапазона наиболее часто встречающихся R-R интерва́лов; AMo (амплитуда моды) – количество кардиоинтервалов, соответствующих диапазону моды, выраженное в процентах от общего количества кардиоинтервалов. Отражает эффект централизации управления ритмом сердца. Повыше-

ние показателя указывает на активность СНС и высокую мобилизацию органов кровообращения; ИВР (индекс вегетативного равновесия) – отношение АМо к разнице значений максимального и минимального кардиоинтервалов (ИВР=АМо/$X_{ср}$). Отражает соотношение между активностью ПСНС и СНС; ВПР (вегетативный показатель ритма) – отражает вегетативный баланс с точки зрения оценки активности автономного контура регуляции. Чем меньше ВПР, тем выше эта активность и тем в большей мере вегетативный баланс смещён в сторону ПСНС (ВПР=1/Мо×$X_{ср}$); ПАПР (показатель адекватности процессов регуляции) – отношение АМо к Мо (ПАПР=АМо/Мо). Отражает соответствие между активностью СНСи ведущим уровнем функционирования синусового узла; ИН (индекс напряжения регуляторных систем, стресс-индекс) – важнейший показатель вариационной пульсометрии, характеризующий состояние центрального контура регуляции (ИН=АМо/2 $X_{ср}$×Мо). Этот показатель обладает очень высокой чувствительностью к усилению тонуса СНС. Некоторые показатели вариационной пульсометрии устойчивы к эпизодам аритмии, проводимости, артефактам записи, поэтому она применима даже тогда, когда другие методики проводить не рекомендуется. Таким образом, исследование вариабельности сердечного ритма позволяет оценить общее (текущее) функциональное состояние и адаптационные ресурсы организма, дать характеристику вагосимпатического баланса отделов ВНС.

2.2.4 Метод гипносуггестивной психотерапии

Для коррекции психосоматических расстройств онкологических больных нами была разработана методика гипносуггестивной психотерапии, основанная на клинически апробированных приёмах лечебных гипносуггестий (Архангельский А.Е., 1999). Направленность и содержание курсовых лечебных суггестий методики ГСП имели патогенетическое обоснование и определялись предложенной нами теоретической концепцией психогенеза злока-

чественных опухолей. Во время предварительной беседы онкобольным в аргументированной и доступной форме предоставлялась информация о происходящих в организме психических и соматических процессах, о существовании тесных связей психического состояния и системы противоопухолевого иммунитета, а также о возможности гипносуггестивного влияния на эти процессы. В процессе психотерапевтической беседы производилась корректировка представлений больного о своём состоянии, которое многими больными воспринималось как безвыходное.

Для того, чтобы перевести онкобольных из категории пассивных созерцателей своего состояния в активных участников лечебного процесса, все пациенты обучались в гипнотическом состоянии технике аутогипноза (Архангельский А.Е., 1991). Предполагалось, что в дальнейшем применение онкобольными лечебных аутогипнотических воздействий, позволит самостоятельно пролонгировать лечебный эффект, поддерживая свой психический и витальный тонус. Для этого пациентам выдавались инструкции по применению аутогипноза и правилам построения аутосуггестий.

Гипнотическое состояние вызывалось последовательным внушением глубокой релаксации скелетных мышц, рассеивания мыслей, потери ощущения времени, своего тела и увеличивающейся отрешённости. Предложенная методика гипносуггестивной психотерапии основывалась на строго последовательных, взаимосвязанных образных суггестиях и состояла из следующих индивидуальных сеансов (этапов):

1) установление гипнораппорта;

2) дезактуализация в образном строе (образ «перевёрнутого бинокля») психотравмирующих переживаний, включая сам факт онкологического диагноза. Этот этап был направлен на эмоциональное обесценивание и дистанцирование онкобольных от прошлых и текущих психотравмирующих событий, на своеобразное «уничтожение» эмоциональной памяти пережитых психотравм, на своеобразную «санацию» психического состояния;

3) гипнотическая блокировка сновидений, связанных с пережитыми ранее стрессовыми ситуациями (образ «засвеченной фотоплёнки»). Этот суггестивный приём был направлен на купирование репродуцируемых во сне психотравмирующих событий с соответствующими психовегетативными реакциями, на уничтожение неосознаваемого патологического механизма поддержания во сне сюжета психогений с целью предупреждения их затяжного течения.

4) репродуцирование «синдрома здоровья» – ключевой этап всего курса гипносуггестивной психотерапии, основанный на использовании широко известного феномена гипногипермнезии с возможностью восстановления памяти не только психических функций, но и физиологических параметров организма. Пациенту предлагалось вспомнить конкретный день (число, месяц, год) из прошлого – образец своего здоровья, когда отсутствовала опухоль, имелось прекрасное психическое и физическое самочувствие. В образном строе суггестировался процесс извлечения из памяти, словно из библиотечной картотеки, нужной «записи» хорошо знакомого состояния организма с точным восстановлением известных физиологических параметров его работы. В структуру лечебных суггестий включались также внушения, направленные на восстановление цели (смысла) жизни, т.е. доминанты жизненной цели, утрата которой, как правило, не осознавалась онкобольными;

5) обучение аутогипнозу проводилось в гипнозе для быстрого получения больными прочных практических навыков. В этом сеансе гипнотически фиксировалась универсальная фраза «кода выхода»: «Дело исполнено. Свет!». По команде врача пациент произносил её, находясь в гипнотическом состоянии, и самостоятельно выходил из него;

6) обучение аутогипнозу в данном сеансе было связано с суггестированием в гипнозе «кода входа» (произвольно выбранное пациентом слово, фраза), при произнесении которого, пациент мог самостоятельного погружать себя в изменённое состояние сознания. Кроме обучающей программы, в этом

сеансе внушалась информация, направленная на сохранение и действенность всей лечебной программы курса ГСП (суггестия «каждый ночной сон – аналог лечебных сеансов»).

В самом начале разработки методики ГСП (2002-2003 гг.) лечебный курс состоял из 6-9 индивидуальных сеансов, которые проводились больным 1-й группы, но в последующем окончательный вариант методики состоял уже из 6 индивидуальных сеансов. Продолжительность каждого сеанса 25-58 минут, общее число сеансов ГСП составило 297. Лечение одного больного занимало от 12 до 25 дней. Более подробная информация в таблице 5.

Таблица 5

Продолжительность и количество сеансов ГСП в группах онкобольных

Психотерапевтические группы	Время одного сеанса, мин.	Продолж-ть курса, дни	Сеансов на курс	Всего сеансов
1-я группа (n=21)	35,9±0,71	19,6±0,75	6-9	141
2-я группа (n=26)	35,8±0,53	15,5±0,35	6	156

2.2.5 Методы статистической обработки

Поскольку настоящее лонгитудинальное исследование проводилось среди больных злокачественными новообразованиями, в основном на поздних стадиях онкопроцесса, который предполагает прогрессирование заболевания и ухудшение состояния пациентов, то было принято решение о проведении неконтролируемого исследования с использованием метода сравнения с исходным состоянием (Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., 2001). Справедливости ради, следует сказать, что подобрать контрольные группы, идентичные психотерапевтическим, оказалось, практически, невозможно. Существенные различия наблюдались по многим показателям: локализации первичного опухолевого очага, метастазов, их количеству, характеру сопутствующих заболеваний и осложнений противоопухолевого лечения, характеру коморбидной психопатологии, возрасту, полу и другим. Статистический анализ прово-

дился с использованием пакета статистических программ STATISTICA (версия 6,0) (Реброва О.Ю., 2006).

Тест Колмогорова-Смирнова для большинства (87%) изучаемых параметров показал недостоверное отличие от нормального распределения ($p>0,20$), также как коэффициенты асимметрии и эксцесса, поэтому применялись методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента и корреляционный анализ по Пирсону). Использовались методы непараметрической статистики (Т-критерий Вилкоксона и U-критерий Мана-Уитни). Вычислялись также средние значения *M* по *n* пациентам, а также ошибки средних *m*.

При решении задач «до-после» оценивалась значимость изменений параметров в интервале «до-после» ГСП, для этого вычислялись следующие показатели: X (П+Д)/2 – среднее значение данного параметра, где Д – величина параметра до ГСП, П – величина параметра после ГСП; dX (П-Д) – величина изменения данного параметра; σ (dX) – ошибка изменения (среднеквадратичное отклонение).

Корреляционный анализ применялся для поиска связей между признаками и для изучения модулирующего эффекта ГСП (по принципу: высокие показатели снижаются, низкие – повышаются) между исходными показателями «до» ГСП (Д), показателями «после» ГСП (П) и производной величиной, отражающей тенденции изменения показателей. В качестве такой производной величины мы использовали частное от деления показателей после лечения на показатели до лечения (П:Д) (Кожевников В.С. и др., 2004). Такой метод статистического анализа был применён потому, что многие показатели менялись на величины, превышающие ошибку метода, а направленность изменений у разных пациентов была прямо противоположна.

Выживаемость онкобольных оценивалась с помощью метода Каплана-Майера (Kaplan-Meier). Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

ГЛАВА 3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ НА ФОНЕ ПСИХОТЕРАПИИ

3.1 Клинико-иммунологическая характеристика больных меланомой на фоне психотерапии

Исследование параметров иммунной системы в целом в группе больных меланомой до начала ГСП не выявило отклонений от нормативных величин, за исключением повышенного содержания в периферической крови циркулирующих иммунных комплексов. Однако при изучении иммунологических показателей в подгруппах онкобольных обнаружен достоверно ($p=0,01$) более низкий уровень ПЭФфга (1,45±0,23) в подгруппе больных с ранними стадиями меланомы, чем в подгруппе больных с поздними стадиями (3,15±0,45). Корреляционный анализ показал наличие многочисленных статистически значимых положительных и отрицательных корреляций между всеми изучаемыми иммунологическими параметрами и показателями психического состояния, психологической защиты и качества жизни больных меланомой (табл. 6).

Таблица 6

Статистически значимые коэффициенты корреляции между иммунологическими, психометрическими параметрами и показателями «качества жизни» у больных меланомой

№ п/п	Показатели иммунной системы	Параметры		
		Психическое состояние	Защита личности	Качество жизни
1	2	3	4	5
1.	CD3abs	ANX -0,51*	ИЗБ -0,51* СНЗ -0,51*	
2.	CD3+	С 0,58** АПП 0,51* УТМ -0,51*		СЕМ -0,51* СЖ 0,47*

Продолжение табл. 6

1	2	3	4	5
3.	CD4+	СОН 0,53* INT -0,44* РНОВ 0,44*	ВЫТ 0,46*	ПОЛ 0,60**
4.	CD8+	РБv 0,47*	ПРО 0,56** СНЗ 0,47*	КЖ 0,52* ЖИЛ -0,49* ЗДО 0,45*
5.	ИРИ	РБv -0,44*	ПРО -0,50* ЗАМ -0,45* СНЗ -0,44*	ДЕТ 0,66** КЖ -0,57** ПОЛ 0,50* УРП 0,49*
6.	CD20+			УРП -0,64** РАБ 0,52* МД 0,45*
7.	CD16+	ОС 0,62** INT 0,59** ANX 0,58** ТС 0,57** А -0,55* Н -0,51* DEP 0,51* ОПТ -0,50* PSY 0,49* GSI 0,46* НОS 0,45* АПП -0,44*		СЖ -0,50* ЗДО -0,48* ПОЛ -0,47* ПИТ -0,44*
8.	PhGr	PSY 0,72*** GSI 0,62** ОПТ -0,55** НОS 0,47* ШАС 0,47* ТРЕ 0,47* АПП -0,44*	СНЗ -0,55** ИЗБ -0,46* РЕГ -0,45*	ДУХ -0,47* СЖ -0,48*
9.	PhMon	НОS 0,52* СОН -0,51* GSI 0,47* УГН 0,46* РНОВ -0,44*	РЕГ 0,49*	ДУХ -0,47*
10.	HLA-DRmon	АГР 0,68** ТРЕ -0,62** DEP -0,58** ANX -0,49* ТС -0,45* PSY -0,44*		СЖ 0,47*
11.	ИМ	РБv -0,46*		ДУХ 0,65** ОБЩ 0,50* КЖ 0,48*

Окончание табл. 6

1	2	3		4		5	
		РНОВ	0,79***				
		ОПТ	0,70***				
		АКТ	0,65**			СЖ	0,70***
		СОН	0,64**			РАБ	0,60**
12.	ИИМ	РЬt	-0,59**	РЕГ	-0,45*	РАО	0,49*
		АПП	0,57**			ДУХ	0,48*
		УТМ	-0,54*			ПОЛ	0,44*
		РБv	-0,53*				
		УГН	-0,46*				
13.	ПЭФфга	ШАС	-0,45*	РОБ	-0,59**		
				СНЗ	-0,57**		
14.	IgM	РБv	-0,52*	ПРО	-0,50*	ПИТ	0,56**
						СЖ	-0,45*
		ТС	0,48*				
15.	IgA	УГН	0,50*			ЗДО	-0,53*
		Н	-0,44*			ДП	-0,47*
		РБv	-0,66**			СЖ	-0,64**
		С	-0,66**			УРП	0,64**
16.	IgG	АПП	-0,62**			ПИТ	0,61**
		УТМ	0,61**			ЖИЛ	0,54*
		РБt	-0,50*			ЗДО	-0,44*
		РБv	-0,70***			ЖИЛ	0,68**
		С	-0,54*			ПИТ	0,67**
17.	ЦИК	УТМ	0,51*	ПРО	-0,50*	СЖ	-0,58**
		АПП	-0,51*			УРП	0,55*
		РБt	-0,44*			СЕМ	0,45*
18.	ПАМ	PAR	-0,68**	ВЫТ	0,51*	УРП	0,46*
		АГР	-0,49*				
19	ПАН	АПП	0,47*	ПОД	-0,45*	ПИТ	-0,57**
						УРП	-0,52*

Примечание. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; $n=21$.

Из таблицы видно, что наибольшее число корреляционных взаимосвязей обнаружено с популяцией CD16+ клеток, которые обладают выраженной цитотоксической активностью и участвуют в неспецифическом (врождённом) противоопухолевом иммунном ответе.

При качественной оценке параметров клеточного звена иммунной системы у больных меланомой имеются положительные корреляции CD3+ с самочувствием (С, r= 0,58), аппетитом (АПП, r= 0,51), удовлетворённостью сексуальной жизнью (СЖ, r= 0,47) и отрицательные корреляции с утомляе-

мостью (УТМ, r= -0,51) и ситуационной тревогой (ТС, r= -0,48), а уровень CD8+ положительно коррелирует с качеством жизни (КЖ, r= 0,52), работоспособностью по скорости (РБv, r= 0,47), удовлетворённостью своим здоровьем (ЗДО, r= 0,45), что указывает на тесные связи уровня лимфоцитоза и цитотоксических Т-лимфоцитов, осуществляющих специфический иммунный ответ, с позитивным психоэмоциональным состоянием и высоким витальным тонусом. В тоже время, количество CD16+, уровень фагоцитоза гранулоцитов (PhGr) и моноцитов (PhMon) положительно коррелирует с показателем/индексом тяжести психических расстройств (GSI, r= 0,46, r= 0,62 и r= 0,47, соответственно), вероятно, отражая компенсаторное напряжение факторов неспецифической защиты организма больных меланомой при развитии психопатологии.

В гуморальном звене иммунной системы больных меланомой наблюдается обратная картина сопряжённости, чем в клеточном звене иммунитета. Так, например, уровень IgA положительно коррелирует с ситуационной тревогой (ТС, r= 0,48), угнетённостью (УГН, r= 0,50) и отрицательно – с настроением (Н, r= -0,44). Уровень IgG положительно связан с утомляемостью (УТМ, r= 0,61) и отрицательно – с самочувствием (С, r= -0,66), работоспособностью по скорости (РБv, r= -0,66) и по времени (РБt, r= -0,50), аппетитом (АПП, r= -0,62), что свидетельствует о повышении активности гуморального звена иммунной системы при ухудшении психоэмоционального состояния больных меланомой. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) отрицательно коррелирует с работоспособностью по скорости (РБv, r= -0,70) и по времени (РБt, r= -0,44), самочувствием (С, r= -0,54), аппетитом (АПП, r= -0,51) и положительно – с утомляемостью (УТМ, r= 0,51).

На фоне применения гипносуггестивной психотерапии сравнительный анализ средних значений «до» и «после» ГСП не выявил в группе больных меланомой достоверных различий (табл. 7). Однако при корреляционном анализе обнаружены статистически значимые отрицательные коэффициенты

корреляции в показателях клеточного (CD3abs, CD8+, ИРИ), гуморального (CD20+), но преимущественно – моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы (PhGr, PhMon, HLA-DRmon, HLA-DRyp, ПЭФфга, ПАМ, ПАН) (табл. 7).

Таблица 7

Параметры иммунной системы в группе больных меланомой на этапе «до-после» ГСП (M±m)

№ п/п	Параметры	Сравнение средних		Корреляционный анализ	
		Д	П	$r_{д/(п:д)}$	p
1.	CD3abs	1692±143,2	1812±156,7	-0,53	0,013
2.	CD3+	61,1±1,73	63,4±1,92	-0,35	*
3.	CD4+	37,2±1,52	38,2±1,86	-0,35	*
4.	CD8+	24,1±1,41	26,6±1,51	-0,44	0,045
5.	ИРИ	1,67±0,12	1,57±0,12	-0,44	0,045
6.	CD20+	9,95±0,88	11,0±0,91	-0,46	0,037
7.	CD16+	20,1±1,86	20,0±2,03	-0,11	*
8.	PhGr	67,4±2,04	64,3±1,99	-0,59	0,005
9.	PhMon	57,5±2,21	56,7±2,05	-0,66	0,001
10.	HLA-DRmon	89,5±1,07	90,2±1,25	-0,65	0,002
11.	HLA-DRyp	0,47±0,02	0,46±0,01	-0,74	0,000
12.	ИМ	0,95±0,09	1,11±0,09	-0,44	0,045
13.	ИИМ	0,41±0,05	0,45±0,06	-0,45	0,043
14.	ПЭФфга	2,82±0,39	3,19±0,45	-0,46	0,036
15.	IgM	1,80±0,17	1,78±0,20	0,08	*
16.	IgA	2,32±0,22	2,33±0,21	-0,19	*
17.	IgG	11,6±1,09	12,5±0,98	-0,43	*
18.	ЦИК	25,0±4,14	22,9±2,64	-0,42	*
19.	ПАМ	2,39±0,22	2,20±0,14	-0,70	0,000
20.	ПАН	4,97± 0,40	4,95±0,45	-0,61	0,003

Примечание. Д – до ГСП; П – после ГСП; M±m – средние арифметические ± ошибки средних; П:Д – среднис частные «после на до»; $r_{д/(п:д)}$ – коэффициенты корреляции между величинами «до» и частным от деления «после на до»; *– p>0,05; n=21.

В дальнейшем, на всех этапах наблюдения, кроме периода «через 6 месяцев», происходили достоверные пролонгированные изменения некоторых

иммунологических параметров клеточного, гуморального и моноцитарно-макрофагального звеньев иммунной системы в сравнении с показателями до ГСП (табл. 8).

Таблица 8

Иммунологические параметры в группе больных меланомой на этапах наблюдения

Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
через 1 месяц после ГСП; n=21.				
IgA	2,41	0,26	0,09	0,008
IgG	12,2	1,79	0,59	0,008
IgM	1,67	-0,19	0,08	0,023
CD4+	35,5	-3,18	1,45	0,043
через 3 месяца после ГСП; n=16.				
CD16+	17,2	-7,56	2,76	0,015
HLA-DRmon	90,6	2,38	1,00	0,032
через 9 месяцев после ГСП; n=15.				
ИИМ	0,66	0,38	0,08	0,000
HLA-DRmon	91,0	4,14	1,25	0,006
PhGr	63,1	-10,2	3,12	0,006
ИРИ	1,64	-0,33	0,15	0,043
через 12 месяцев после ГСП; n=15.				
CD4+	35,6	-4,07	1,01	0,001
ИИМ	0,36	-0,19	0,06	0,007
ИРИ	1,55	-0,39	0,13	0,008
ПЭФфга	4,60	3,87	1,27	0,009
CD8+	26,0	4,20	1,75	0,031
IgG	12,8	2,77	1,26	0,045
IgA	2,17	-0,29	0,14	0,047

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра после ГСП, соответственно, через 1, 3, 9, 12 мес.; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости.

Многие пациенты регулярно проводили аутогипнотические сеансы, «санируя» своё психическое состояние, что отразилось на динамике показателей иммунного статуса через 12 месяцев, где наблюдалось повышение уровня

цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), активности фагоцитоза (ПЭФфга) и уровней иммуноглобулинов (IgG и IgA) с одновременным снижением содержания CD4+ клеток, ИРИ и ИИМ. В этот период выявлен иммуномодулирующий эффект аутосуггестий, который так же, как и после ГСП, распространялся преимущественно на показатели моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы (PhGr, PhMon, HLA-DRmon, HLA-DRyp, ПЭФфга, ПАМ, ПАН) (табл. 9).

Таблица 9

Иммуномодулирующий эффект аутосуггестий в группе больных меланомой через 12 месяцев после основного курса ГСП (M±m)

№ п/п	Параметры	Д (n=21)	П (n=15)	Корреляционный анализ	
				$r_{д(п:д)}$	p
1.	CD3abs	1692±143,2	1960±197,8	-0,36	*
2.	CD3+	61,1±1,73	56,0±4,70	-0,29	*
3.	CD4+	37,2±1,52	33,5±1,74	-0,39	*
4.	CD8+	24,1±1,41	28,1±2,41	-0,22	*
5.	ИРИ	1,67±0,12	1,35±0,15	-0,36	*
6.	CD20+	9,95±0,88	9,8±0,85	-0,42	*
7.	CD16+	20,1±1,86	18,6±1,90	-0,78	0,001
8.	PhGr	67,4±2,04	64,9±2,65	-0,81	0,000
9.	PhMon	57,5±2,21	56,5±2,87	-0,67	0,006
10.	HLA-DRmon	89,5±1,07	91,1±0,96	-0,67	0,007
11.	HLA-DRyp	0,47±0,02	0,48±0,02	-0,83	0,000
12.	ИМ	0,95±0,09	1,20±0,21	-0,27	*
13.	ИИМ	0,41±0,05	0,27±0,06	-0,26	*
14.	ПЭФфга	2,82±0,39	6,53±1,37	-0,56	0,032
15.	IgM	1,80±0,17	1,80±0,26	-0,48	*
16.	IgA	2,32±0,22	2,02±0,25	0,02	*
17.	IgG	11,6±1,09	14,2±2,39	0,32	*
18.	ЦИК	25,0±4,14	26,6±2,21	-0,56	0,031
19.	ПАМ	2,39±0,22	2,36±0,09	-0,69	0,004
20.	ПАН	4,97± 0,40	4,94±0,52	-0,87	0,000

Примечание. Д – до ГСП; П – через 12 месяцев после ГСП; M±m – средние арифметические ± ошибки средних; П:Д – средние частные «после на до»; $r_{д(п:д)}$ – коэффициенты корреляции между величинами «до» и частным от деления «после на до»; *– p>0,05; n=15.

Исследование динамики иммунологических параметров в подгруппах больных с ранними (I-II ст.) и поздними (III-IV ст.) стадиями меланомы на фоне ГСП позволило составить более точное предоставление о влиянии ГСП на параметры иммунной системы онкобольных (табл. 10).

Таблица 10

Иммунологические параметры в подгруппах больных меланомой на этапах «до-после» и «через 12 месяцев» после ГСП

Подгруппы онкобольных	Этапы наблюдения	Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
I-II стадия (n=4)	«до-после» ГСП	CD8+	27,8	3,00	2,35	0,0001
III-IV стадия (n=17)		CD20+	10,2	0,94	1,18	0,001
		CD8+	24,8	2,41	1,56	0,015
		HLA-DRmon	90,1	0,47	1,88	0,015
		CD3+	62,3	1,59	1,79	0,042
		ИМ	1,07	0,12	0,08	0,044
I-II стадия (n=4)	«через 12 месяцев» после ГСП	HLA-DRmon	89,9	4,25	2,18	0,0001
III-IV стадия (n=17)		CD8+	25,3	4,36	2,21	0,001
		CD4+	37,5	-4,18	1,28	0,005
		IgA	1,99	-0,43	0,16	0,007
		ИРИ	1,68	-0,41	0,15	0,012
		ПЭФфга	4,78	3,33	1,64	0,027
		ИМ	0,36	-0,16	0,08	0,034

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра сразу после ГСП или через 12 мес.; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости.

Из таблицы видно, что сразу после завершения курса ГСП у больных с ранними стадиями меланомы наблюдается повышение количества цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (p=0,0001), а через 12 месяцев после ГСП – повышение экспрессии молекул HLA-DR на моноцитах (p=0,0001). В подгруппе больных меланомой III-IV ст. после ГСП произошло увеличение параметров преимущественно клеточного звена иммунной системы (CD8+, p=0,015; CD3+, p=0,042; ИМ, p=0,044). Через 12 месяцев после ГСП сохрани-

лась положительная динамика количества CD8+ клеток (p=0,001) и появилась отрицательная динамика уровня CD4+ (p=0,005), IgA (p=0,007), ИРИ (p=0,012), ИМ (p=0,034).

3.2 Клинико-психологическая характеристика и качество жизни больных меланомой на фоне психотерапии

В соответствии с МКБ-10 клиническая оценка психического статуса больных меланомой до начала ГСП показала, что у 16 из 21 пациента, т.е. в 76,2% случаев, имелись психические нарушения невротического уровня в рамках депрессивных, тревожно-депрессивных расстройств и нарушений адаптации (рис. 1).

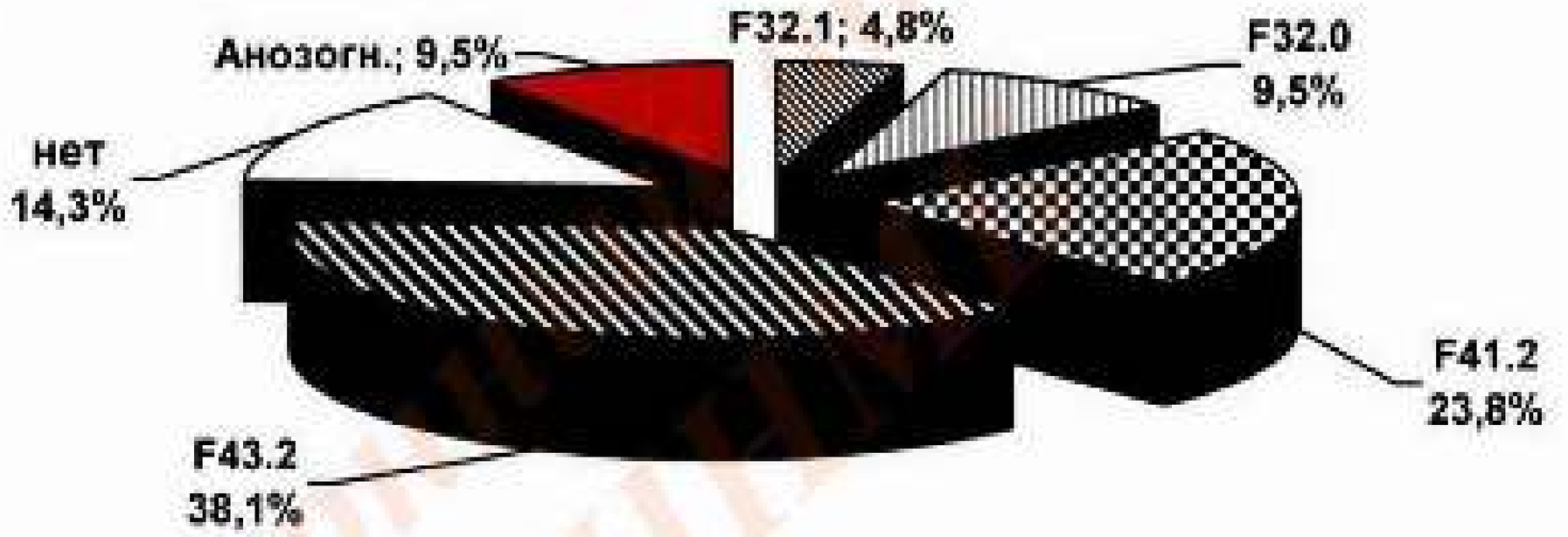


Рис. 1. Структура психических расстройств у больных меланомой в соответствии с номенклатурой МКБ-10 (n=21)

Так, у больных IV стадией наблюдались следующие психические нарушения: пациенты № 1-3 имели смешанные тревожные и депрессивные расстройства (F41.2); у больных № 4-5 отмечались депрессивные эпизоды лёгкой тяжести (F32.0), а у больного № 6 – депрессивный эпизод средней тяжести (F32.1); у больных № 7, 10, 11 – расстройства адаптации (F43.2). на фоне довольно тяжёлого соматического состояния. Среди онкобольных (№ 12, 14-16, 19) с III стадией опухолевого процесса выявлялись расстройства адаптации (F43.2). Пациенты со II стадией рака имели следующие нарушения: па-

циентка №18 – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2), больная №19 – расстройства адаптации (F43.2). Анозогнозия, как реакция личности на болезнь (больные № 8-9) и отсутствие психопатологии (больные № 13, 20, 21) отмечались, соответственно, в 9,5% и 14,3% случаев.

Больные сообщали о постоянном внутреннем напряжении, снижении настроения, частых мыслях о смерти, бессоннице, быстрой утомляемости, потере интереса и удовольствия от жизни, а их высказывания показывали масштаб психической травмы, связанной с раковой стигматизацией: «Ночью иногда просыпаюсь и думаю о смерти», «Внешне держусь, а в душе пожар», «Смотришь на врачей и читаешь в их глазах свой приговор. Знаете, как это убивает. Ведь если в твоей смерти уверен врач, а это последняя инстанция для меня, то надежда на жизнь уходит» (высказывания больной № 1, табл. 2). «У меня зажата душа, я устала от внутреннего напряжения. Я просила врачей, чтобы сделали со мной что-нибудь, чтобы я не воспринимала эту тяжесть диагноза» (высказывания больной № 2, табл. 3). Женщины иногда откровенничали и говорили, что перестали пользоваться косметикой и покупать себе новую одежду, отвечая на вопрос вопросом: «А зачем? Зачем переводить деньги, когда одежда больше не понадобится?».

Психометрическая оценка психического состояния онкобольных с помощью различных психодиагностических тестов до начала ГСП дополняла и расширяла представления об исходных данных клинико-психологических исследований (табл. 11). Наиболее показательными явились данные опросника SCL-90 (параметры № 1-10), которые свидетельствовали о существенном ухудшении психического состояния онкобольных. Каждый из показателей превышал нормативные значения в несколько раз: соматизации в 3 раза, тревоги в 3,4, депрессии в 3,5, фобии в 4,9, а психотизма в 5,8 раз. Интегральный показатель тяжести психических расстройств (GSI) был увеличен в 3,4 раза, отражая серьёзность психопатологических нарушений у больных меланомой.

Таблица 11

Психометрические показатели у больных меланомой до начала ГСП (M±m)

№ п/п	Параметры	M±m	№ п/п	Параметры	M±m	№ п/п	Параметры	M±m
1.	SOM	1,26±0,17	11	ШД	39,3±2,11	21	УГН	0,43±0,26
2.	ОС	1,34±0,15	12	ШАС	57,1±2,85	22	РБt	-0,43±0,26
3.	INT	1,23±0,18	13	ТЛ	41,0±2,23	23	РБv	0,38±0,31
4.	DEP	1,44±0,19	14	ТС	43,1±2,95	24	АПП	0,86±0,27
5.	ANX	1,17±0,17	15	С	41,1±2,41	25	СОН	0,10±0,31
6.	HOS	0,93±0,13	16	А	37,2±3,16	26	ОПТ	0,05±0,29
7.	PHOB	0,69±0,14	17	Н	41,3±3,05	27	АКТ	0,38±0,27
8.	PAR	0,92±0,15	18	ТРЕ	0,24±0,40			
9.	PSY	0,92±0,13	19	АГР	-0,67±0,23			
10.	GSI	1,16±0,14	20	УТМ	0,62±0,33			

Примечание. M – средние арифметические; m – ошибки средних; n=21.

Высокие показатели тревоги у онкобольных указывали на неэффективность механизмов психологической защиты личности и копинг-стратегий поведения. Действительно, изучение ПЗЛ выявило её деформацию, связанную с недостаточностью механизма «вытеснение» (ВЫТ), его достоверным снижением (p=0,041) в сравнении с нормативными показателями, а также тенденциями к снижению выраженности механизма «замещение» (ЗАМ) и повышению «регрессии» (РЕГ). Соотношение копинг-стратегий: стремление к социальной поддержке (ПОД), стремление к разрешению ситуаций (РАЗ), избегание проблем (ИЗБ) оказалось также неэффективным в сочетании с дезадаптивной ПЗЛ (рис. 2).

Качество жизни (КЖ) больных меланомой до начала ГСП было низким 28,2±1,7 баллов. При более детальном рассмотрении параметров КЖ с помощью диаграммы «Роза качества жизни» обнаружено, что уровень удовлетворённости пациентов своим здоровьем, душевным покоем, сексуальной жизнью и материальным достатком достигал лишь 50% (рис. 3).

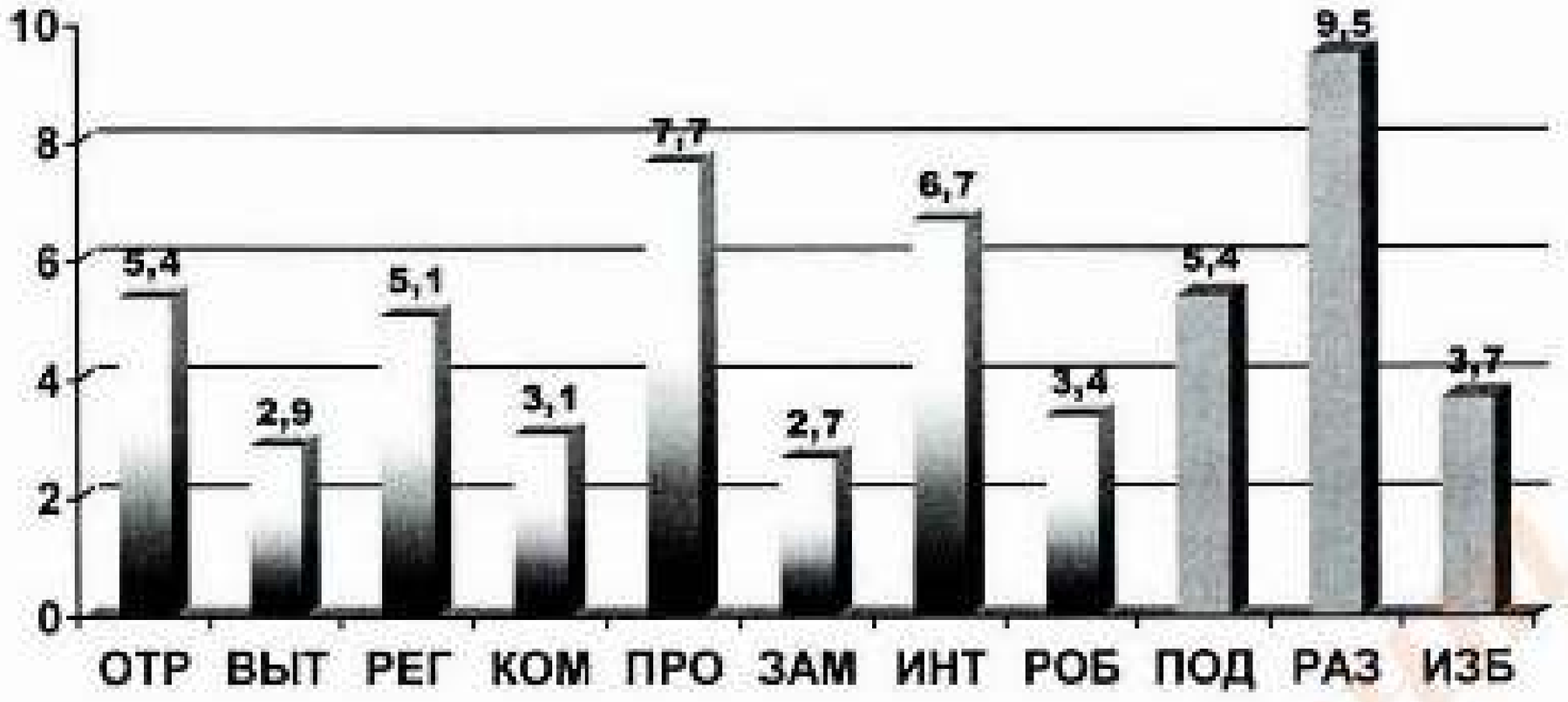


Рис. 2. Механизмы ПЗЛ и копинг-стратегий до начала ГСП (баллы, n=21)



Рис. 3. «Роза качества жизни» больных меланомой до начала ГСП (%, n=21)

Одним из важных аспектов исследования психического состояния онкобольных явилось изучение внушаемости и гипнабельности. Эти показатели имели практическое значение в связи с предстоящим проведением курса ГСП. До начала ГСП 10 пациентов показали низкую внушаемость (47,6%) и 11 больных высокую (52,4%). Уровень гипнабельности определялся в первом в жизни каждого больного сеансе ГСП и был следующим: 5 пациентов (23,8%) – малогипнабельные, 16 (76,2%) – высокогипнабельные.

3.2.1 Исследование психометрических показателей и качества жизни больных меланомой на этапе «до-после» психотерапии

В период проведения ГСП наблюдались клинически заметные положительные изменения психического состояния больных меланомой. Все пациенты указывали на улучшение общего самочувствия, иногда довольно значительное, несмотря на выраженность соматогенных нарушений. Онкобольные сообщали о значительном снижении или исчезновении внутреннего напряжения, тревоги, утомляемости, повышении настроения, уверенности в себе, восстановлении сна, аппетита, облегчении или полном исчезновении болевого синдрома и мыслей о смерти. Некоторые пациенты отмечали возвращение прежнего восприятия окружающего: «вновь трава стала зелёной», «запах воздуха другой», женщины вновь начинали пользоваться косметикой и покупать себе новые вещи. Одна из терминальных больных (№1, табл. 2) с достаточно выраженными психическими нарушениями после завершения ГСП улыбалась и говорила о своей болезни в шутливой форме: «Где мои раковые подружки?».

Результаты психодиагностических тестов количественно отражали динамику психометрических параметров больных меланомой и указывали на высокое статистически значимое улучшение практически всех изучаемых показателей после завершения курса ГСП (табл. 12). Например, уровень тревоги (TRE) снизился на 80,7%, депрессии (DEP) на 57,1%, враждебности (HOS) на 79,1%, фобии (PHOB) на 70,6%, а индекс GSI на 58,9%.

Значительное улучшение психического состояния больных меланомой сопровождалось восстановлением эффективности психологической защиты личности (табл. 13), о чём свидетельствовали низкие уровни тревоги. Восстановление бессознательной ПЗЛ отразилось также на сознательных копинг-механизмах с активацией наиболее адаптивного стиля поведения – проблемно-фокусированного копинга, направленного на стремление разрешить

ситуацию с соответствующим поисковым поведением (параметр № 11) (табл. 13).

Таблица 12

Параметры психодиагностических тестов в группе больных меланомой на этапе «до-после» ГСП

№ п/п	Пара-метры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	dX, %	σ (dX)	p
1.	SOM	1,01	-0,51	-50,5	0,11	0,0001
2.	OC	1,09	-0,51	-46,8	0,12	0,0001
3.	INT	0,97	-0,52	-53,6	0,17	0,006
4.	DEP	1,12	-0,64	-57,1	0,14	0,0001
5.	ANX	0,83	-0,67	-80,7	0,14	0,0001
6.	HOS	0,67	-0,53	-79,1	0,12	0,0001
7.	PHOB	0,51	-0,36	-70,6	0,11	0,004
8.	PAR	0,73	-0,38	-52,1	0,11	0,003
9.	PSY	0,69	-0,46	-66,7	0,09	0,0001
10.	GSI	0,90	-0,53	-58,9	0,10	0,0001
11.	ШД	35,6	-7,33	-20,6	1,53	0,0001
12.	ШАС	52,0	-10,3	-19,8	1,75	0,0001
13.	ТЛ	35,9	-9,95	-27,7	1,88	0,0001
14.	ТС	35,9	-14,5	-40,4	2,59	0,0001
15.	С	45,3	8,33	18,4	1,66	0,0001
16.	А	44,2	14,1	31,9	2,59	0,0001
17.	Н	46,7	10,9	23,3	2,38	0,000
18.	ТРЕ	-0,38	-1,24	-326,3	0,47	0,015
19.	АГР	-0,93	-0,52	-55,9	0,24	0,038
20.	УТМ	0,14	-0,95	-678,5	0,28	0,003
21.	УГН	-0,29	-1,43	-493,1	0,28	0,0001
22.	РБt	-0,17	0,52	305,8	0,21	0,024
23.	РБv	0,38	0,00	0,00	0,27	*
24.	АПП	0,95	0,19	20,0	0,34	*
25.	СОН	0,83	1,48	178,3	0,36	0,0001
26.	ОПГ	0,52	0,95	182,7	0,29	0,004
27.	АКТ	0,79	0,81	102,5	0,25	0,004

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости;
*– $p>0,05$; $n=21$.

Таблица 13

Параметры психологической защиты и копинг-стратегий больных меланомой на этапе «до-после» ГСП

№ п/п	Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
1.	ОТР	5,91	0,95	0,44	0,045
2.	ВЫТ	3,09	0,29	0,47	*
3.	РЕГ	4,09	-2	0,44	0,0001
4.	КОМ	2,95	-0,29	0,35	*
5.	ПРО	7,17	-1	0,53	*
6.	ЗАМ	2,26	-0,81	0,33	0,023
7.	ИНТ	6,59	-0,24	0,36	*
8.	РОБ	3,36	-0,14	0,29	*
9.	СНЗ	35,1	-2,76	1,68	*
10.	ПОД	5,43	0,09	0,47	*
11.	РАЗ	9,95	0,857	0,27	0,005
12.	ИЗБ	3,36	-0,62	0,34	*

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; * – $p>0,05$; n=21.

Таблица 14

Статистически значимые коэффициенты корреляции между параметрами психического состояния и показателями системы защиты личности больных меланомой на фоне ГСП (X)

ПЗЛ	Параметры психического состояния											
	ШАС	PAR	PSY	SOM	ТРЕ	ТЛ	ТС	А	И	ШД	ОПТ	АГР
ОТР					$-0,69^{**}$	$-0,61^{**}$	$-0,56^{*}$	$0,56^{*}$	$0,55^{*}$	$-0,54^{*}$	$0,53^{*}$	$-0,46^{*}$
ВЫТ		$-0,64^{**}$										$-0,57^{**}$
РЕГ			$0,44^{*}$	$-0,50^{*}$						$-0,48^{*}$		
КОМ		$0,49^{*}$	$0,52^{*}$		$-0,47^{*}$					$-0,52^{*}$		
ПРО			$-0,53^{*}$				$-0,46^{*}$		$0,44^{*}$			
ЗАМ	$0,45^{*}$		$0,50^{*}$									
РОБ	$0,54^{*}$			$0,50^{*}$								
ИЗБ	$-0,67^{**}$		$-0,52^{*}$			$-0,45^{*}$				$0,56^{**}$		

Примечание. ПЗЛ – психол. защита личности; X – средние значения параметра (Д+П/2), где Д – величина параметра до ГСП, П – величина параметра после ГСП; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; n=21.

От эффективности системы защиты личности (психологической защиты и копинг-поведения), как своеобразной преграды на пути стрессоров, зависит состояние психической деятельности, а доказательством этого служит наличие многочисленных тесных положительных и отрицательных корреляционных связей между ними (табл. 14). Улучшение клинических и психометрических показателей на фоне ГСП проявилось также в повышении ряда параметров качества жизни больных меланомой (табл. 15).

Таблица 15

Параметры качества жизни больных меланомой на этапе «до-после» ГСП

№ п/п	Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
1	2	3	4	5	6
1.	КЖ	30,0	3,48	0,77	0,000
2.	СЖ	46,9	0,91	4,96	*
3.	ДП	63,2	21,2	5,93	0,002
4.	СЕМ	80,7	6,19	2,86	0,043
5.	ДЕТ	77,9	5,00	3,62	*
6.	ЗДО	59,0	14,4	4,36	0,004
7.	МД	56,8	8,33	3,11	0,014
8.	ЖИЛ	78,3	3,915	4,43	*
9.	ПИТ	78,8	5,95	3,34	*
10.	УРП	63,5	6,10	5,27	*
11.	ДУХ	69,7	11,0	4,02	0,012
12.	ОБЩ	69,2	0,57	4,60	*
13.	РАО	61,6	8,10	4,25	*
14.	ПОЛ	68,2	3,57	4,19	*
15.	РАБ	65,1	9,76	5,90	*

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; * – $p>0,05$; $n=21$.

Как уже отмечалось, клиническое улучшение наблюдалось даже у больных с IV стадией меланомы, о чём, например, свидетельствует изменение

диаграммы «Роза качества жизни» больной Д. (№ 7, табл. 2) на фоне ГСП (до ГСП – сплошная линия, после ГСП – прерывистая линия) (рис. 4).



Рис. 4. «Роза качества жизни» больной Д. на фоне ГСП (%)

Динамика внушаемости и гипнабельности больных меланомой на фоне ГСП представлена на рисунке 5.

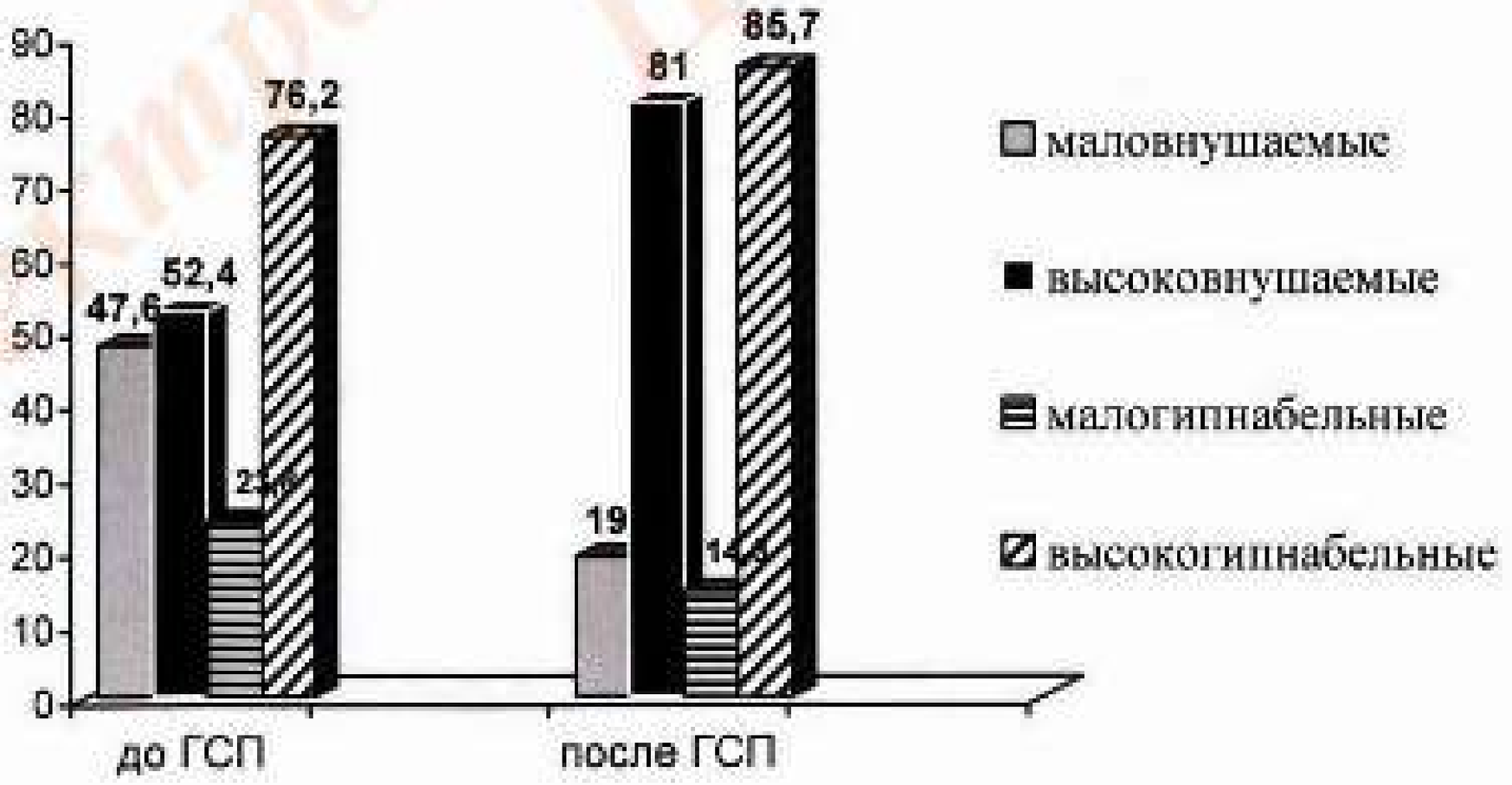


Рис. 5. Внушаемость и гипнабельность больных меланомой на фоне гипносуггестивной психотерапии (%, n=21)

До начала ГСП, при первой беседе с больными, оценка внушаемости была предварительной, случайной и не отражала истинного уровня внушаемости больных меланомой, т.к. больные осознанно или неосознанно противодействовали проведению проб на внушаемость из-за определённой настороженности и необычности предстоящей терапии. Однако при следующей встрече, как правило, на следующий день перед началом первого сеанса гипнотерапии, выявлено прогрессирующее нарастание уровня внушаемости, который практически не изменился и после завершения курса ГСП, хотя обычно гипнотизации ведут к повышению внушаемости в отношении конкретного врача.

3.2.2 Лонгитюдные исследования психометрических показателей и качества жизни больных меланомой после психотерапии

Все онкобольные в конце курса ГСП были обучены технике аутогипноза, чтобы самостоятельно пролонгировать лечебный эффект. В этой связи, отдалённые результаты динамики психического состояния следует связывать, как с постгипнотическими гетеросуггестиями основного курса ГСП, так и с последующими аутосуггестивными воздействиями. Лечебные сеансы аутогипноза регулярно применяли 9 больных (№ 1, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 21), которые единодушно высказывались о большой пользе таких сеансов. В течение ближайших 4-х месяцев после завершения ГСП 6 больных с IV стадией умерли (пациенты № 1-6). По наблюдению врачей и родственников умирающие пациенты после психотерапевтического лечения стали «другими», более спокойными и уравновешенными в течение всего периода угасания жизни. В дальнейшем, за всё время наблюдения, летальных исходов не было.

Чтобы составить представление об устойчивости лечебного эффекта ГСП (гетеро- и аутосуггестий), обратим внимание на динамику психического

состояния больных меланомой через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после ГСП (табл. 16-20).

Таблица 16

Психометрические параметры в группе больных меланомой через 1 месяц после ГСП

№ п/п	Пара-метры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
1.	SOM	0,94	-0,51	0,11	0,0001
2.	OC	1,05	-0,42	0,13	0,004
3.	INT	0,84	-0,49	0,18	0,016
4.	DEP	0,99	-0,58	0,15	0,002
5.	ANX	0,79	-0,59	0,15	0,001
6.	HOS	0,65	-0,47	0,11	0,001
7.	PHOB	0,49	-0,28	0,13	0,047
8.	PAR	0,67	-0,42	0,13	0,006
9.	PSY	0,59	-0,51	0,12	0,001
10.	GSI	0,82	-0,50	0,11	0,0001
11.	ШД	34,1	-6,38	1,46	0,001
12.	ШАС	51,8	-7,88	2,43	0,005
13.	ТЛ	34,6	-9,00	2,06	0,001
14.	ТС	32,2	-15,3	3,62	0,001
15.	С	47,6	7,75	2,06	0,002
16.	А	48,6	12,1	2,83	0,001
17.	Н	50,8	9,5	2,53	0,002
18.	ТРЕ	-0,72	-1,44	0,56	0,021
19.	АГР	-0,88	0,00	0,20	*
20.	УТМ	-0,13	-1,25	0,37	0,004
21.	УТП	-0,72	-1,56	0,32	0,0001
22.	РБt	0,03	0,19	0,26	*
23.	РБv	0,63	0,38	0,30	*
24.	АПП	1,34	0,44	0,30	*
25.	СОН	0,88	1,13	0,42	0,017
26.	ОПТ	0,88	1,00	0,35	0,013
27.	АКТ	0,97	0,69	0,30	0,036

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра через 1 месяц после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; * – p>0,05; n=16.

Таблица 17

Психометрические параметры в группе больных меланомой через 3 месяца после ГСП

№ п/п	Пара-метры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
1.	SOM	1,04	-0,32	0,14	0,037
2.	OC	1,07	-0,39	0,14	0,014
3.	INT	0,86	-0,47	0,18	0,022
4.	DEP	1,03	-0,49	0,18	0,015
5.	ANX	0,84	-0,50	0,17	0,011
6.	HOS	0,66	-0,46	0,12	0,002
7.	PHOB	0,52	-0,22	0,17	*
8.	PAR	0,68	-0,39	0,15	0,024
9.	PSY	0,65	-0,40	0,14	0,011
10.	GSI	0,86	-0,41	0,14	0,009
11.	ШД	33,7	-7,19	1,37	0,0001
12.	ШАС	52,7	-6,06	2,79	0,046
13.	ТЛ	34,5	-9,19	2,14	0,001
14.	ТС	32,0	-15,6	3,35	0,0001
15.	С	46,2	5,06	1,63	0,007
16.	А	48,5	12,0	2,71	0,0001
17.	Н	49,9	7,75	2,92	0,018
18.	ТРЕ	-0,72	-1,44	0,47	0,008
19.	АГР	-1,06	-0,38	0,22	*
20.	УТМ	0,03	-0,94	0,29	0,006
21.	УТН	-0,59	-1,31	0,37	0,003
22.	РБt	-0,19	-0,25	0,29	*
23.	РБv	0,19	-0,50	0,33	*
24.	АПП	1,28	0,31	0,24	*
25.	СОН	0,75	0,88	0,39	0,043
26.	ОПТ	0,75	0,75	0,34	0,041
27.	АКТ	0,84	0,44	0,32	*

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра через 3 месяца после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; *– p>0,05; n=16.

Таблица 18

Психометрические параметры в группе больных меланомой через 6 месяцев после ГСП

№ п/п	Пара-метры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
1.	SOM	1,05	-0,41	0,16	0,021
2.	OC	1,07	-0,46	0,14	0,006
3.	INT	0,86	-0,53	0,19	0,015
4.	DEP	1,02	-0,55	0,18	0,009
5.	ANX	0,81	-0,59	0,20	0,011
6.	HOS	0,68	-0,46	0,12	0,002
7.	PHOB	0,48	-0,36	0,14	0,021
8.	PAR	0,59	-0,49	0,13	0,002
9.	PSY	0,62	-0,49	0,15	0,005
10.	GSI	0,86	-0,47	0,14	0,005
11.	ШД	34,0	-6,00	1,33	0,0001
12.	ШАС	53,1	-5,87	2,69	0,047
13.	ТЛ	34,7	-7,47	1,99	0,002
14.	ТС	32,1	-13,1	3,63	0,003
15.	С	45,8	5,27	2,25	0,035
16.	А	48,2	9,67	2,89	0,005
17.	Н	49,8	6,20	2,97	*
18.	ТРЕ	-0,67	-1,20	0,52	0,036
19.	АГР	-0,93	0,00	0,34	*
20.	УГМ	0,17	-0,87	0,29	0,010
21.	УГН	-0,63	-1,27	0,37	0,004
22.	РБt	-0,13	0,00	0,28	*
23.	РБv	0,30	-0,20	0,31	*
24.	АПП	1,23	0,33	0,23	*
25.	СОН	0,63	0,87	0,38	0,037
26.	ОПТ	0,77	0,87	0,41	*
27.	АКТ	0,70	0,33	0,32	*

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра через 6 месяцев после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; *– p>0,05; n=15.

Таблица 19

Психометрические параметры в группе больных меланомой через 9 месяцев после ГСП

№ п/п	Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
1.	SOM	1,05	-0,40	0,16	0,023
2.	ОС	1,04	-0,53	0,14	0,002
3.	INT	0,83	-0,59	0,19	0,007
4.	DEP	0,97	-0,65	0,19	0,004
5.	ANX	0,79	-0,62	0,19	0,005
6.	HOS	0,66	-0,50	0,13	0,001
7.	PHOB	0,49	-0,33	0,13	0,025
8.	PAR	0,57	-0,53	0,14	0,002
9.	PSY	0,58	-0,57	0,14	0,001
10.	GSI	0,83	-0,53	0,14	0,003
11.	ШД	33,9	-6,20	1,81	0,004
12.	ШАС	52,6	-7,00	2,90	0,030
13.	ТЛ	34,0	-8,87	1,73	0,0001
14.	ТС	32,3	-12,7	3,61	0,003
15.	С	46,7	7,20	1,87	0,002
16.	А	48,9	11,1	2,64	0,001
17.	Н	50,5	7,60	2,70	0,014
18.	ТРЕ	-0,63	-1,13	0,52	0,048
19.	АГР	-1,07	-0,27	0,27	*
20.	УТМ	-0,03	-1,27	0,38	0,005
21.	УГН	-0,67	-1,33	0,39	0,005
22.	РБt	-0,17	-0,07	0,27	*
23.	РБv	0,47	0,13	0,42	*
24.	АПП	1,10	0,07	0,38	*
25.	СОН	0,53	0,67	0,35	*
26.	ОПТ	0,83	1,00	0,38	0,019
27.	АКТ	0,80	0,53	0,35	*

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра через 9 месяцев после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; *– p>0,05; n=15.

Таблица 20

Психометрические параметры в группе больных меланомой через 12 месяцев после ГСП

№ п/п	Пара-метры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
1.	SOM	0,99	-0,51	0,16	0,006
2.	OC	1,04	-0,53	0,15	0,003
3.	INT	0,82	-0,61	0,19	0,008
4.	DEP	0,97	-0,66	0,19	0,003
5.	ANX	0,80	-0,61	0,18	0,005
6.	HOS	0,63	-0,57	0,12	0,0001
7.	PHOB	0,50	-0,31	0,14	0,042
8.	PAR	0,57	-0,52	0,15	0,003
9.	PSY	0,56	-0,62	0,15	0,001
10.	GSI	0,81	-0,56	0,15	0,002
11.	ШД	33,3	-7,33	1,47	0,0001
12.	ШАС	52,0	-8,07	2,97	0,017
13.	ТЛ	33,9	-9,13	1,64	0,0001
14.	ТС	32,2	-13,0	3,76	0,004
15.	С	47,2	8,07	2,17	0,002
16.	А	48,8	10,9	2,84	0,002
17.	Н	50,4	7,40	2,80	0,019
18.	ТРЕ	-0,87	-1,60	0,55	0,011
19.	АГР	-1,17	-0,47	0,35	*
20.	УГМ	-0,10	-1,40	0,32	0,001
21.	УГН	-0,77	-1,53	0,40	0,002
22.	РБt	-0,13	0,00	0,32	*
23.	РБv	0,53	0,27	0,32	*
24.	АПП	1,27	0,40	0,21	*
25.	СОН	0,73	1,07	0,32	0,005
26.	ОПТ	0,80	0,93	0,36	0,021
27.	АКТ	0,93	0,80	0,28	0,013

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра через 12 месяцев после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; * – p>0,05; n=15.

Изменения в психологической защите, возникшие в результате ГСП, указывали на их адаптивный характер спустя 12 месяцев после ГСП ввиду

снижения уровня незрелых механизмов ПЗЛ: регрессии (РЕГ), проекции (ПРО), замещения (ЗАМ), реактивных образований (РОБ) и общего напряжения ПЗЛ (СНЗ) (табл. 21).

Качество жизни больных меланомой через 12 месяцев после ГСП улучшилось, на что указывает количество улучшенных параметров качества жизни в сравнении с показателями до ГСП (табл. 22).

Таблица 21

Параметры психологической защиты и копинг-стратегий больных меланомой через 12 месяцев после ГСП (n=15)

№ п/п	Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
1.	ОТР	6,8	0,93	0,58	*
2.	ВЫТ	2,8	-0,33	0,45	*
3.	РЕГ	4,1	-2,40	0,54	0,001
4.	КОМ	2,7	-0,80	0,38	*
5.	ПРО	6,2	-2,00	0,68	0,010
6.	ЗАМ	2,1	-1,20	0,33	0,003
7.	ИНТ	6,6	-0,33	0,58	*
8.	РОБ	3,2	-1,00	0,34	0,010
9.	СНЗ	33,9	-6,47	2,46	0,020
10.	ПОД	5,2	-0,33	0,62	*
11.	РАЗ	10,2	0,87	0,44	*
12.	ИЗБ	2,6	-1,80	0,33	0,0001

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра через 12 месяцев после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; *– p>0,05.

Таблица 22

Параметры качества жизни больных меланомой через 12 месяцев после ГСП (n=15)

№ п/п	Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
1	2	3	4	5	6
1.	КЖ	30,9	1,44	0,49	0,008
2.	СЖ	48,2	-0,73	2,16	*

Продолжение табл. 22

1	2	3	4	5	6
3.	ДП	67,0	9,82	4,34	0,035
4.	СЕМ	83,4	4,12	1,84	0,037
5.	ДЕТ	80,6	1,59	1,99	*
6.	ЗДО	59,7	5,55	2,94	*
7.	МД	59,8	5,03	1,94	0,017
8.	ЖИЛ	78,5	1,53	1,66	*
9.	ПИТ	79,9	3,99	1,28	0,005
10.	УРП	68,3	9,72	3,59	0,014
11.	ДУХ	74,6	7,16	2,06	0,002
12.	ОБЩ	71,2	2,92	2,81	*
13.	РАО	64,4	5,33	2,40	0,038
14.	ПОЛ	70,4	3,64	1,43	0,019
15.	РАБ	67,2	5,87	2,50	0,029

Примечание. Д – параметр до ГСП; П – параметр через 12 месяцев после ГСП; dX – величина изменения параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; *– p>0,05.

3.3 Нейровегетативные изменения у больных меланомой на фоне применения психотерапии

Оценка состояния вегетативной нервной системы больных меланомой осуществлялась в основном по данным спектрального анализа ВСР, поскольку он является наиболее чувствительным и информативным (Флейшман А.Н., 1999).

Параметры ВСР до начала ГСП у больных меланомой указывали на выраженное снижение общей мощности волнового спектра (ТР = 1741 мс^2), высокочастотного спектра (HF% = 19,3%), активацию гуморально-метаболических влияний на регуляцию сердечного ритма (VLF% = 49,6%) и состояние гиперсимпатикотонии (LF/HF = 2,65, ИН = 201,2 усл. ед.) (табл. 23, 24).

Таблица 23

Показатели ВСР больных меланомой до начала ГСП (n=21)

№ п/п	Параметры	M±m	№ п/п	Параметры	M±m
Фоновая проба					
1.	TP	1741±399,5	11.	RRNN	803,7±26,1
2.	HF	376,4±147,5	12.	SDNN	30,9±3,19
3.	LF	482,8±123,9	13.	RMSSD	20,7±2,80
4.	VLF	881,4±208,5	14.	pNN50	4,10±1,83
5.	LF/HF	2,65±0,46	15.	Mo	0,80±0,03
6.	HF%	19,3±3,81	16.	AMo	38,4±4,27
7.	LF%	31,2±3,02	17.	ИВР	311±62,3
8.	VLF%	49,6±3,94	18.	ВПР	4,97±1,07
9.	HFn.u.	36,4±4,39	19.	ПАПР	49,0±5,58
10.	LFn.u.	63,7±4,39	20.	ИН	201,2±42,1
Стресс-тест (ментальная проба)					
1.	TP	2811±473,1*	11.	RRNN	730,6±27,7
2.	HF	360,8±104,9	12.	SDNN	38,9±3,59*
3.	LF	564,3±88,10*	13.	RMSSD	18,7±2,71
4.	VLF	1887±188,2*	14.	pNN50	3,96±1,72
5.	LF/HF	3,73±0,72	15.	Mo	0,75±0,04
6.	HF%	12,5±2,55	16.	AMo	33,6±4,02
7.	LF%	24,9±2,40	17.	ИВР	245±61,7
8.	VLF%	62,6±3,28**	18.	ВПР	5,38±1,04
9.	HFn.u.	31,1±4,08	19.	ПАПР	49,6±7,11
10.	LFn.u.	68,9±4,08	20.	ИН	186,7±49,5
Дыхательная проба					
1.	TP	5419±1205**	11.	RRNN	809,4±27,5
2.	HF	839,8±208,4*	12.	SDNN	52,0±5,12***
3.	LF	3437±1039**	13.	RMSSD	30,9±3,79**
4.	VLF	1142±196,6	14.	pNN50	11,0±2,74**
5.	LF/HF	6,09±1,21*	15.	Mo	0,80±0,03
6.	HF%	21,2±4,89	16.	AMo	25,4±3,56***
7.	LF%	49,8±6,19*	17.	ИВР	146,8±35,4***
8.	VLF%	29,0±4,18**	18.	ВПР	4,41±0,54
9.	HFn.u.	32,4±6,81	19.	ПАПР	33,3±4,75***
10.	LFn.u.	67,6±6,81	20.	ИН	98,5±24,7***

Примечание. M – средние арифметические; m – ошибки средних; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ в сравнении с параметрами фоновой пробы.

При ментальной пробе не произошло достоверного снижения мощности показателей HF ($мс^2$, %, n.u.) ($p>0,05$), которое обычно наблюдается при стресс-тесте. Однако достоверно увеличилась мощность спектра LF ($мс^2$) ($p<0,05$) и произошло, более чем двукратное увеличение мощности VLF ($p<0,05$).

В дыхательной пробе ожидаемая парасимпатическая активация с увеличением мощности HF ($мс^2$) ($p<0,05$) привела не к реципрокному снижению активности СНС, а, наоборот, к её значительному повышению с соответствующим увеличением мощности LF ($мс^2$) ($p<0,01$), LF% ($p<0,05$) и показателей LF/HF ($p<0,05$). Общая мощность волнового спектра (TP) при нагрузочных пробах достоверно возрастала, что, собственно, указывает на существование резервного потенциала организма онкобольных, хотя у некоторых пациентов (№ 5, 8, 14, 15, 17 из табл. 2) нагрузочные пробы не приводили к увеличению TP.

Нейровегетативную характеристику больных меланомой дополняют корреляционные связи между показателями ВСР, иммунологическими и психометрическими параметрами (табл. 24). Детальное рассмотрение этих связей показывает, например, что высокие уровни тревоги сопровождались снижением общей мощности волнового спектра (TP), активности парасимпатических влияний (HF) и количества NK-клеток (CD16+), а симпатикотония (повышение LF, AMo) сопровождалась снижением фагоцитарной активности гранулоцитов (PhGr) и активности моноцитов (ПАМ). Развитие энергодефицитного состояния (повышение VLF%) оказалось сопряжённым со снижением аппетита (АПП), работоспособности (PBt) и общего числа лимфоцитов периферической крови (CD3+). В таблице 24 представлены лишь некоторые показатели ВСР и их корреляции, другие параметры ВСР также имели многочисленные положительные и отрицательные корреляционные зависимости.

В результате применения ГСП не было выявлено достоверных изменений при сравнении средних величин. Однако при корреляционном анализе

обнаружено 10 статистически значимых отрицательных коэффициентов корреляции в параметрах спектрального анализа и вариационной пульсометрии, указывающих на вегетативный модулирующий эффект ГСП (табл. 25).

Таблица 24

Основные статистически значимые коэффициенты корреляции между фоновыми показателями ВСР и параметрами психического состояния, иммунного статуса у больных меланомой

№ п/п	Показатели ВСР	Параметры			
		Психическое состояние		Иммунный статус	
1.	TP	ANX	-0,49*	HLA-DRmon	0,53*
				CD16+	-0,47*
				CD20+	0,45*
2.	HF	АГР	-0,62**	ПАМ	0,50*
		PAR	-0,55*	IgG	0,49*
		ТРЕ	-0,48*	CD16+	0,48*
3.	LF	ANX	0,56**	CD16+	0,62**
				CD3+	-0,52*
				HLA-DRmon	0,48*
				IgM	0,46*
				PhGr	-0,44*
4.	VLF			HLA-DRmon	0,45*
5.	LF/HF	УТМ	0,45*	HLA-DRmon	-0,56**
6.	HF%	PAR	-0,60**		
7.	LF%	АПП	-0,59**		
		СОН	0,55*		
		ШД	0,45*	CD4+	-0,53*
		УГН	0,44*		
8.	VLF%	АПП	-0,67**		
		РБt	-0,57**	CD3+	-0,45*
9.	AMo			ПЭФфга	0,51*
				HLA-DRmon	-0,45*
				CD3abs	0,46*
				ПАМ	-0,45*
10.	ИН			ПЭФфга	0,57**

Примечание. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; n=21.

Кроме того, модулирующие влияния ГСП проявились также в ряде показателей стресс-теста ВСР (ментальная проба): Mo (r= -0,71; p=0,000), LF/HF (r= -0,51; p=0,019), LF% (r= -0,50; p=0,02), HF% (r= -0,49; p=0,025), VLF% (r= -0,46; p=0,038), SDNN (r= -0,45; p=0,039).

Таблица 25

Сравнительный и корреляционный анализ показателей фоновой пробы ВСР до и после ГСП (M±m)

№ п/п	Параметры	Сравнение средних значений		Корреляционный анализ	
		Д	П	$r_{д(п:д)}$	p
1.	TP	1741±399,5	2407±687,7	-0,29	*
2.	HF	376,4±147,5	527,4±171,3	-0,17	*
3.	LF	482,8±123,9	626,1±176,5	-0,26	*
4.	VLF	881,4±208,5	1254±456	-0,33	*
5.	LF/HF	2,65±0,46	1,77±0,29	-0,65	0,002
6.	HF%	19,3±3,81	22,6±2,80	-0,39	*
7.	LF%	31,2±3,02	27,6±2,51	-0,60	0,004
8.	VLF%	49,6±3,94	56,6±3,75	-0,72	0,0001
9.	HFn.u.	36,4±4,39	42,4±3,41	-0,61	0,004
10.	LFn.u.	63,7±4,39	57,6±3,41	-0,83	0,0001
11.	RRNN	803,7±26,1	803,5±31,6	-0,05	*
12.	SDNN	30,9±3,19	37,6±4,88	-0,49	0,026
13.	RMSSD	20,7±2,80	33,1±7,94	-0,25	*
14.	pNN50	4,10±1,83	6,74±3,03	-	-
15.	Mo	0,80±0,03	0,81±0,04	-0,07	*
16.	AMo	38,4±4,27	37,5±3,89	-0,47	0,030
17.	ИВР	311±62,3	235,9±38,2	-0,53	0,014
18.	ВПР	4,97±1,07	3,94±0,67	-0,48	0,027
19.	ПАПР	49,0±5,58	49,2±5,50	-0,43	*
20.	ИН	201,2±42,1	153,8±24,9	-0,50	0,021

Примечание. Д – до ГСП; П – после ГСП; M±m – средние арифметические ± ошибки средних; $r_{д(п:д)}$ – коэффициенты корреляции между величинами «до» и частным от деления «после на до»; *– p>0,05; n=21.

После завершения курса ГСП, при проведении дыхательной пробы, отмечалось достоверное увеличение мощности волн высокочастотного спектра

(HFn.u.) и снижении мощности волн низкочастотного спектра (LFn.u.), что свидетельствует, соответственно, об активации ПСНС и снижении активности СНС (табл. 26).

Таблица 26

Параметры ВСР больных меланомой на этапах исследования после основного курса ГСП

Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
сразу после ГСП; n=21				
HFn.u._дп	37,0	9,15	3,95	0,031
LFn.u._дп	62,9	-9,15	3,95	0,031
через 1 месяц после ГСП; n=21				
ВПР_фон	4,17	-2,69	1,05	0,022
LF/HF_фон	1,78	-1,05	0,41	0,023
ИН_дп	93,3	-33,7	13,3	0,024
VLF%_мп	55,3	-11,2	4,87	0,037
ИВР_дп	138,0	-50,1	21,9	0,038
через 3 месяца после ГСП; n=16				
VLF%_мп	53,8	-14,5	3,87	0,002
LF%_мп	29,0	8,62	3,56	0,029
через 6 месяцев после ГСП; n=16				
VLF%_мп	53,1	-15,8	5,40	0,013
LF%_мп	28,6	11,4	4,15	0,018
AMo_мп	39,2	9,47	4,09	0,039
через 9 месяцев после ГСП; n=15				
AMo_дп	33,3	8,45	2,97	0,015
HF%_дп	32,1	18,8	8,29	0,043
AMo_мп	37,4	8,09	3,60	0,044
через 12 месяцев после ГСП; n=15				
RRNN_мп	779,0	102,8	33,1	0,011
AMo_мп	32,1	10,3	4,17	0,033
Mo_дп	0,83	0,09	0,04	0,037

Примечание. Д – до ГСП; П – после ГСП, соответственно, через 1, 3, 6, 9, 12 мес.; dX – величина изменения данного параметра; фон – фоновая проба; мп – ментальная проба; дп – дыхательная проба; σ – среднеквадратичное отклонение: p – уровень значимости.

Через 1 месяц после ГСП показатели фоновой пробы ВСР отражали нарастание парасимпатических влияний с достоверным снижением параметров ВПР и LF/HF, при дыхательной пробе наблюдался такой же вектор изменений, связанный с увеличением активности влияний ПСНС (снижение параметров ИН и ИВР). Кроме того, отмечалось значимое уменьшение гуморально-метаболических влияний на сердечный ритм (снижение VLF%), отражая снижение энергодефицитного состояния организма онкобольных.

Через 3 и 6 месяцев после ГСП при стресс-тесте сохранялось снижение доли VLF% в общей структуре волнового спектра, но увеличивалось представительство LF%, т.е. наблюдалось нарастание симпатикотонического реагирования на эмоциональный стресс. Через 9 месяцев при дыхательной пробе увеличилась доля HF% одновременно с повышением симпатической активности (АМо), которая сохранилась также в стресс-тесте через 12 месяцев.

Динамика параметров ВСР в подгруппах больных меланомой на этапах «до-после» и «через 12 месяцев» после ГСП показывает достоверное пролонгированное повышение у больных с ранними и поздними стадиями меланомы показателя pNN50, отражающего активацию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (табл. 27).

Таблица 27

Параметры ВСР в подгруппах больных меланомой на этапах «до-после» и «через 12 мес.» после курса ГСП

Подгруппы онкобольных	Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	dX %	σ (dX)	p
Сразу после гипносуггестивной психотерапии						
Меланома I-II ст.	Различий не выявлено					
Меланома III-IV ст.	pNN50	6,60	3,13	47,4	3,87	0,0001
Через 12 месяцев после гипносуггестивной психотерапии						
Меланома I-II ст.	pNN50	4,77	9,15	191,8	7,86	0,0001
Меланома III-IV ст.	pNN50	9,00	1,25	13,9	6,41	0,016

Примечание: Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра «сразу после» и «через 12 мес.» после ГСП; dX – величина изменения параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости.

3.4 Выживаемость больных меланомой на фоне применения психотерапии

Как уже отмечалось, началом отсчёта кривых выживаемости больных меланомой психотерапевтической и контрольной групп явилось время начала наблюдения онкобольных. В психотерапевтической группе курс ГСП начат почти через 1 год (0,91±0,17 лет) с момента начала наблюдения. Из 21 больного меланомой 6 больных с IV стадией умерли в течение ближайших 4-х месяцев (пациенты № 1-6, табл. 2) и ещё одна больная с IV стадией умерла через 18 месяцев (пациентка № 8, табл. 2) после завершения ГСП.

В таблице 28 представленные отдалённые результаты, связанные с клиническим исходом и регулярностью применения аутосуггестивных сеансов. Катамнез прослежен от 2,5 до 5 лет.

Таблица 28

Отдалённые результаты применения ГСП и аутогипноза в группе больных меланомой

Применение аутогипноза	Клинический исход		
	Летальный	Прогрессия	Ремиссия
нет	№ 2-6 (IV)		№ 7 (IV)
нерегулярно			№ 18, 19, 21 (II)
регулярно	№ 1 (IV) № 8 (IV)	№ 14 (III) № 16 (III)	№ 9, 10, 11 (IV), № 12, 13, 15 (III), № 17, 20 (II)

Примечание. № – номера больных из таблицы 2, в скобках указана стадия заболевания каждого пациента.

Лечебные сеансы аутогипноза регулярно применяли 12 больных (№ 1, 8, 9-17, 20), из которых у 8 в настоящее время наблюдается ремиссия, а у больной № 14 крайне медленная прогрессия не удалённой опухоли с локализацией на шее (клиническое наблюдение этой пациентки будет рассмотрено ниже). Обращает внимание тот факт, что среди больных, кто регулярно приме-

ял лечебные аутосуггестии, у троих пациенток № 9, 10, 11 с IV стадией и троих пациентов № 12, 13, 15 с III стадией рака наблюдается ремиссия в течение 5, 4-х, 2,5 лет и 5, 4-х, 2,5 лет, соответственно. Больная № 7 не проводила сеансы аутогипноза, но отмечает, что если бы не курс психотерапии, который был проведён в ноябре-декабре 2002 года, то психологически не справилась бы с трагедией в семье, которая произошла в 2005 году, когда в автомобильной аварии погибла её 17-летняя дочь. Рецидив меланомы не возник, хотя пациентка была уверена в этом, потому что впервые меланома была выявлена после трагической гибели её сына (отравление угарным газом в бане) в 1998 году. Больная отметила, что благодаря прошлому курсу психотерапии произошло своеобразное эмоциональное дистанцирование от невыносимой трагедии.

Больные, у которых наблюдалась ремиссия онкопроцесса на фоне регулярного применения аутогипноза сообщали, что по прошествии времени возникло ощущение, что «всё было не со мной, забылось, как будто не болел». Фактически, эти ощущения явились следствием действия аутосуггестивных программ, в которых содержались внушения, направленные на забывание болезни. Пациенты просили помочь им составить другие программы для аутогипноза, в которых не было бы упоминаний о прошлой болезни, т.к. для них «тема рака стала неактуальной».

В дискретные моменты времени было известно число умерших пациентов (d_i) и количество выживших онкологических больных к данному моменту измерения (n_i), поэтому выживаемость определялась по формуле (Гланц С., 1998):

$$S(t_k)=\prod_{i=0,k}\left(1-\frac{d_i}{n_i}\right)=\left(1-\frac{d_0}{n_0}\right)\times\left(1-\frac{d_1}{n_1}\right)\times\left(1-\frac{d_2}{n_2}\right)\times\ldots\ldots\times\left(1-\frac{d_k}{n_k}\right)$$

Кривые выживаемости больных меланомой психотерапевтической и контрольной групп с расчётом верхнего и нижнего пределов для 95% доверительного интервала представлены на рисунке 6.

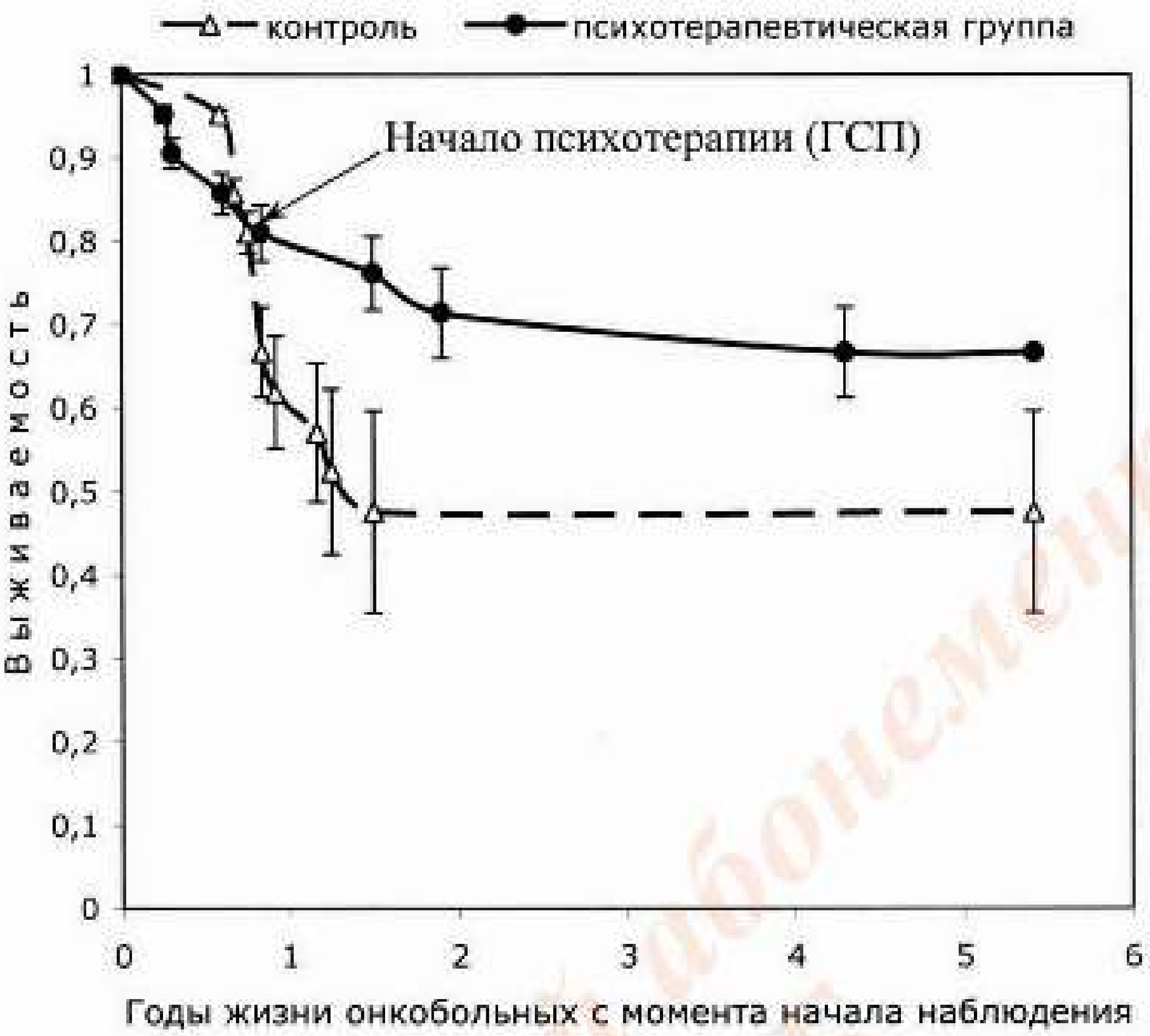


Рис. 6. Кривые выживаемости больных меланомой на фоне ГСП (n=42)

Из рисунка видно, что начало курса гипносуггестивной психотерапии указало на «летальный перекрёсток», на котором разошлись кривые выживаемости контрольной и психотерапевтической групп с достоверно более высокой выживаемостью больных психотерапевтической группы, которая сохранилась в течение пяти лет наблюдения.

ГЛАВА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ ПСИХОТЕРАПИИ

4.1 Клинико-иммунологическая характеристика больных раком желудка на фоне применения психотерапии

Исследование параметров иммунной системы в целом в группе больных раком желудка до начала ГСП показало снижение фагоцитарной активности моноцитов (PhMon) до нижней границы нормативных величин и повышение уровня ЦИК. В подгруппах онкобольных наблюдались достоверно низкие уровни IgM у больных с III-IV ст. рака желудка (1,70±0,18 г/л) в сравнении с больными I-II ст. (2,98±0,33 г/л) (p=0,001) и уровня лимфоцитоза (CD3abs), соответственно, 1576,9±105,5 и 2019,7±133,3 мм^3 (p=0,032).

Корреляционный анализ в группе больных раком желудка обнаружил многочисленные корреляционные зависимости между параметрами иммунной системы, психического состояния и качества жизни (табл. 29).

Таблица 29

Статистически значимые коэффициенты корреляции между показателями иммунного статуса, параметрами психического состояния, защиты личности и качества жизни больных раком желудка

№ п/п	Показатели иммунной системы	Параметры		
		Психическое состояние	Защита личности	Качество жизни
1	2	3	4	5
1.	CD3abs	INT 0,54** DEP 0,48* ТЛ 0,44* УГН 0,44* HOS 0,42* РБt -0,42* ШАС 0,41*	ИНТ -0,43* ИЗБ 0,42*	
2.	CD3+			МД 0,46* ОБЩ 0,40*

Продолжение табл. 29

1	2	3	4	5
3.	CD4+		РАЗ 0,56**	МД -0,55** СЕМ -0,51**
4.	CD8+	INT -0,52** Н 0,51** РБt 0,51** С 0,40*	РЕГ -0,58** ЗАМ -0,51** СНЗ -0,41*	КЖ 0,46* ДУХ -0,41*
5.	ИРИ		КОМ -0,40* СНЗ -0,49* ПРО -0,48*	РАБ 0,57** УРП -0,54** МД -0,49* ПОЛ -0,48*
6.	CD20+	GSI -0,41* ШД -0,40*	ИЗБ -0,43*	
7.	CD16+	PSY 0,50* HOS 0,49* ТЛ 0,49* РНОВ 0,44* ШАС 0,44* GSI -0,42*	ОТР -0,52**	ОБЩ -0,54** ДУХ -0,46* МД 0,43* КЖ 0,41*
8.	PhGr	INT -0,49* РБt 0,49*	РЕГ -0,44* ЗАМ -0,43*	ДП 0,51*
9.	PhMon	INT -0,48* РБt 0,42*	ИЗБ -0,50*	ДП 0,47*
10.	HLA-DRmon		РОБ -0,41* ЗАМ 0,43*	КЖ -0,49*
11.	ИМ	ТРЕ 0,53** СОН -0,53** ТС 0,52** ANX 0,64** АГР 0,44*	ОТР -0,48*	СЖ -0,45*
12.	ПЭФфга	А -0,54** PSY 0,43*	ЗАМ 0,44*	СЕМ 0,44*
13.	IgM	АПП 0,46* РБv -0,44*	РАЗ -0,65***	ЖИЛ -0,50* МД -0,50*
14.	IgA	УТМ -0,45* GSI -0,42* ТРЕ -0,41* РБv 0,41*	ИНТ 0,49* ПОД -0,44*	ДЕТ 0,54**
15.	IgG	HOS 0,49* АПП -0,44* А -0,44* PAR 0,41*	ЗАМ 0,56** РОБ -0,45*	СЕМ -0,44* ПИТ -0,43* ОБЩ 0,40*
16.	ЦИК	DEP 0,47* ANX 0,46* РБv -0,41* АПП -0,41*	ИНТ -0,49*	ДЕТ -0,55** ДП -0,40*
17.	ПАМ		ПОД 0,65***	
18.	ПАН		СНЗ -0,43*	ПОЛ -0,44*

Примечание. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Обращает внимание наличие тесных связей между двумя естественными защитами организма человека – иммунной и психологической. Например, чем активнее патологический механизм психологической защиты «регрессия», тем меньше цитотоксических Т-лимфоцитов и хуже гранулоцитарный фагоцитоз. Наибольшее число корреляционных связей с параметрами психического состояния, психологической защитой и качества жизни имеют CD16+ клетки.

Качественная оценка корреляционных связей в группе больных раком желудка показывает тесное сопряжение факторов специфической защиты с психометрическими показателями, например, уровень CD8+ положительно связан с настроением (H, r= 0,51), самочувствием (C, r= 0,40), работоспособностью по скорости (PBt, r= 0,51) и качеством жизни (КЖ, r= 0,46). Уровень CD16+ клеток положительно коррелирует с индексом тяжести психических расстройств (GSI, r= 0,41) и отрицательно с качеством жизни (КЖ, r= -0,42), а индекс миграции фагоцитов (ИМ) положительно связан со всеми исследуемыми показателями тревоги (ANX, r= 0,64; TPE, r= 0,53; TC, r= 0,52).В гуморальном звене иммунной системы больных раком желудка уровень IgA отрицательно коррелирует с утомляемостью (УТМ, r= -0,45), индексом тяжести психических расстройств (GSI, r= -0,42) и тревогой (TPE, r= -0,41). Уровень IgG положительно связан с враждебностью (HOS, r= 0,49), параноидным мышлением (PAR, r= 0,41) и отрицательно – с аппетитом (АПП, r= -0,44) и активностью (A, r= -0,44). Уровень ЦИК отрицательно коррелирует с работоспособностью по скорости (PBv, r= -0,41), аппетитом (АПП, r= -0,41) и положительно – с депрессией (DEP, r= 0,47) и тревогой (ANX, r = 0,46). На фоне ГСП при сравнительном анализе средних значений «до» и «после» ГСП выявлено достоверное повышение фагоцитарной активности моноцитов (p=0,045) и снижение уровня IgM (p=0,020) (табл. 30). При корреляционном анализе выявлены модулирующие влияния ГСП на параметры всех звеньев иммунной системы.

Таблица 30

Иммунологические параметры больных раком желудка на фоне применения ГСП (M±m)

№ п/п	Параметры иммунной системы	Сравнение средних		Корреляционный анализ	
		Д	П	$r_{д(п:д)}$	p
1.	CD3abs	1689±89,7	1809±145,6	-0,32	*
2.	CD3+	62,6±1,88	63,4±1,32	-0,78	0,0001
3.	CD4+	34,5±1,50	34,4±1,33	-0,63	0,001
4.	CD8+	30,1±1,44	30,6±1,29	-0,49	0,012
5.	ИРИ	1,22±0,09	1,24±0,09	0,22	*
6.	CD20+	8,96±1,16	9,32±1,08	-0,39	*
7.	CD16+	20,7±1,98	19,8±1,35	-0,55	0,004
8.	PhGr	64,3±2,39	68,0±1,87	-0,70	0,0001
9.	PhMon	52,9±2,02	59,0±1,91*	-0,67	0,0001
10.	HLA-DRmon	91,4±0,77	90,7±0,75	-0,78	0,0001
11.	HLA-DRyp	0,51±0,02	0,49±0,01	-0,77	0,0001
12.	ИМ	1,14±0,05	1,03±0,04	-0,07	*
13.	ИИМ	0,22±0,03	0,23±0,02	0,10	*
14.	ПЭФфга	7,35±0,77	6,20±0,72	-0,05	*
15.	IgM	2,01±0,19	1,80±0,18*	-0,31	*
16.	IgA	2,22±0,16	2,21±0,15	-0,46	0,022
17.	IgG	14,1±1,11	12,3±0,91	-0,48	0,016
18.	ЦИК	25,2±1,52	25,5±1,99	0,03	*
19.	ПАМ	1,86±0,09	1,81±0,08	0,14	*
20.	ПАН	5,40±0,49	4,73±0,32	0,13	*

Примечание. Д – до ГСП; П – после ГСП; M±m – средние арифметические ± ошибки средних; П:Д – средние частные «после на до»; $r_{д(п:д)}$ – коэффициенты корреляции между величинами «до» и частным от деления «после на до»; *p<0,05; *– p>0,05; n=26.

На этапах наблюдения динамика иммунологических параметров в группе больных раком желудка характеризовалась достоверным снижением следующих показателей (табл. 31): через 3 месяца – уровня CD4+ клеток (p=0,017), через 6 месяцев – уровней ЦИК (p=0,0001), IgM (p=0,002), ПЭФфга (p=0,045), а через 12 месяцев – PhGr (p=0,014) и PhMon (p=0,006).

Таблица 31

Иммунологические параметры больных раком желудка на этапах наблюдения

Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
через 3 месяца после ГСП; n=22				
CD4+	35,3	-4,25	1,36	0,017
через 6 месяцев после ГСП; n=19				
ЦИК	20,2	-9,77	1,54	0,0001
IgM	2,12	-0,42	0,11	0,002
ПЭФфга	6,97	-3,09	1,38	0,045
через 12 месяцев после ГСП; n=17				
PhMon	54,6	-10,6	2,89	0,006
PhGr	66,0	-14,0	4,44	0,014

Примечание. Д – до ГСП; П – после ГСП, соответственно, через 3, 6, 12 мес.; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p - уровень значимости.

Таблица 32

Иммунологические параметры в подгруппах больных раком желудка на этапах «до и после» и «через 12 месяцев» после ГСП

Подгруппы онкобольных	Этапы наблюдения	Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
I-II стадия (n=7)	«до-после» ГСП	Нет различий				
III-IV стадия (n=19)		PhMon	55,2	4,72	1,79	0,0001
		CD20+	9,67	0,78	0,65	0,005
		HLA-DRmon	90,7	-0,67	1,55	0,007
		ИМ	1,08	-0,15	0,09	0,015
		IgG	13,0	-2,67	0,99	0,015
I-II стадия (n=7)	«через 12 месяцев» после ГСП	Нет различий				
III-IV ст. (n=19)		PhMon	54,3	-13,0	2,12	0,031

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра сразу после ГСП или через 12 мес.; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости.

В подгруппе больных с I-II стадиями рака желудка ни после ГСП, ни через 12 мес. значимых различий в иммунологических показателях не выявлено, а в подгруппе больных с III-IV стадиями сразу после ГСП отмечается повышение уровня PhMon (p=0,0001), CD20+ (p=0,005) и снижение экспрессии HLA-DRmon (p=0,007), ИМ (p=0,015), IgG (p=0,033), а через 12 месяцев подавление PhMon (p=0,031) (рис. 32). Иммуномодулирующие влияния ГСП сохранились спустя 12 месяцев после завершения основного курса ГСП и проявлялись во всех звеньях иммунной системы (табл. 33).

Таблица 33

Иммуномодулирующий эффект аутосуггестий в группе больных раком желудка через 12 месяцев после основного курса ГСП

№ п/п	Параметры	До ГСТ	П:Д	$r_{д/(п:д)}$	p
1.	CD3abs	1689±89,7	1,33	-0,66	*
2.	CD3+	62,6±1,88	0,99	-0,88	0,002
3.	CD4+	34,5±1,50	0,99	-0,51	*
4.	CD8+	30,1±1,44	1,04	-0,57	*
5.	ИРИ	1,22±0,09	0,98	-0,03	*
6.	CD20+	8,96±1,16	1,07	-0,42	*
7.	CD16+	20,7±1,98	1,15	-0,76	0,018
8.	PhGr	64,3±2,39	0,82	-0,67	*
9.	PhMon	52,9±2,02	0,84	-0,69	0,042
10.	HLA-DRmon	91,4±0,77	1,02	-0,93	0,0001
11.	HLA-DRyp	0,51±0,02	13,3	0,22	*
12.	ИМ	1,14±0,05	0,91	-0,47	*
13.	ИИМ	0,22±0,03	0,91	-0,81	0,008
14.	ПЭФфга	7,35±0,77	2,21	-0,64	*
15.	IgM	2,01±0,19	0,89	0,12	*
16.	IgA	2,22±0,16	0,91	-0,20	*
17.	IgG	14,1±1,11	0,89	-0,73	0,026
18.	ЦИК	25,2±1,52	0,77	-0,68	0,046
19.	ПАМ	1,86±0,09	1,03	-0,73	0,026
20.	ПАН	5,40±0,49	1,08	-0,47	*

Примечание. Д – до ГСП; П –через 12 мес. после ГСП, M±m – средние ± ошибки средних; П:Д – средние частные «после на до»; $r_{д/(п:д)}$ – коэффициенты корреляции между величинами «до» и частным от деления «после на до»; *– p>0,05; n=17.

4.1.1 Исследование динамики стволовых клеток и длины теломер лимфоцитов на фоне психотерапии

Применение разработанной методики ГСП в коррекции психосоматических расстройств онкобольных сопровождалось появлением у некоторых больных меланомой из 1-й психотерапевтической группы и раком почки, которые не вошли в настоящее исследование, клинически заметных признаков «регрессии биологического возраста» после 4-го сеанса ГСП. Эти признаки выражались в улучшении остроты зрения, уменьшении седины волос, снижении массы тела, не связанном с раковой кахексией, повышении жизненного тонуса и двигательной активности.

Суггестивный приём «репродукции образца здоровья» целенаправленно использовался в связи с предположением, что репродукция функционального состояния организма до момента развития злокачественной опухоли может оказать позитивные влияния на состояние компрометированного иммунитета онкобольных и на дальнейшее течение онкопроцесса. Появление клинических признаков регрессии «биологического возраста» заставило задуматься над механизмом обнаруженных явлений, в котором должны были принять участие стволовые клетки (CD34), мобилизованные из костного мозга суггестивным воздействием. Это теоретическое предположение требовалось проверить практически и с этой целью на фоне ГСП было проведено исследование относительного содержания в крови больных раком желудка, не получавших химиотерапию, двух субпопуляций стволовых клеток: стволовых кроветворных клеток (иммунофенотип CD34+CD38-) и стволовых предшественников лимфопоэза (иммунофенотип CD34+CD38+). Через 1 месяц после 4-го сеанса ГСП зарегистрирован прирост уровня стволовых клеток обоих фенотипов (табл. 34). Из таблицы видно, что увеличение количества стволовых клеток с иммунофенотипами CD34+CD38- произошло в 2-17,9 раз, а CD34+CD38+ в 1,3-8,9 раз.

Таблица 34

Динамика уровня стволовых клеток периферической крови (%) у больных раком желудка на фоне гипносуггестивной психотерапии (n=9)

Пациенты	До 4-го сеанса ГСП			Через 1 месяц после 4-го сеанса		
2-й группы	CD34+38-	CD34+38+	∑CD34+	CD34+38-	CD34+38+	∑CD34+
А., № 6	0,19	0,11	0,3	3,03	0,98	4,02
В., № 7	0,18	0,08	0,26	0,42	0,26	0,68
Б., № 9	0,38	0,28	0,66	0,36	0,17	0,53
С., № 11	0,3	0,3	0,6	0,84	0,47	1,31
М., № 12	0,1	0,16	0,26	1,79	0,47	2,26
Г., № 13	0,07	0,05	0,12	0,56	0,21	0,77
Г., № 14	0,25	0,11	0,36	0,93	0,11	1,04
В., № 17	0,11	0,09	0,2	0,82	0,23	1,05
М., № 21	0,27	0,23	0,5	0,55	0,31	0,86

Динамика средних значений была следующей: до ГСП стволовые клетки с иммунофенотипом CD34+CD38- составляли 0,21±0,03 %, через 1 месяц после 4-го сеанса ГСП 1,03±0,29 % ($p<0,01$); содержание в периферической крови стволовых клеток с иммунофенотипом CD34+CD38+ до ГСП составляло 0,16±0,03 %, а после гипносуггестий 0,36±0,09 % ($p>0,05$); общее количество (Σ) стволовых клеток CD34+ до ГСП было 0,36±0,09 %, через месяц после 4-го сеанса стало 1,39±0,37 % ($p<0,01$).

Известно, что длина теломер (концевых остатков хромосом) является наиболее информативным лабораторным маркёром клеточного жизненного цикла и указывает на биологический возраст клетки. При критическом укорочении теломер наступает клеточное «старение», связанное с неспособностью клетки делиться (пролиферировать) и адекватно отвечать на активационные сигналы. Для исследования длины теломер в основных субпопуляциях лимфоцитов (CD4+ и CD8+) периферической крови больных раком желудка произвольно были сформированы 2 группы пациентов:

1. Контрольная группа – 9 человек (5 мужчин и 4 женщины в возрасте от 51 до 70 лет, средний возраст 62,1±2,52 лет), которые готовились к пред-

стоящему оперативному лечению рака желудка. Окончательная стадия онкопроцесса была неизвестна, т.к. уточнялась интраоперационно, но предварительно это были больные III стадией. Все пациенты не получали никакой терапии, которая могла бы каким-то образом отразиться на исследуемых показателях;

2. Психотерапевтическая группа – 9 человек (больные № 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 17, 21 из табл. 2, т.е. 3 мужчины и 6 женщин в возрасте от 51 до 68 лет, средний возраст 57,1±2,16 лет), которым проведены хирургические операции на желудке и точно установлены стадии рака (у 8 больных III стадия и у 1 больной II ст.). Все пациенты этой группы не получали химиотерапевтического или какого-либо другого лечения накануне или в процессе психотерапии, за исключением больной № 11, которое могло бы повлиять на исследуемые параметры. Среднее время после проведения хирургических операций составило 19,6±2,58 недель.

В психотерапевтической группе исследование длины теломер лимфоцитов проведено на следующих этапах: до ГСП, через 3, 5, 7, 9 и 11 недель после 4-го сеанса ГСП. Однако, строго говоря, лишь один этап замера параметров – через 3 недели – точно соответствовал исследованию после проведения 4-го сеанса гетеросуггестии, потому что на четвёртой неделе все больные проводили сеансы аутогипноза по программе 4-го сеанса ГСП. Следовательно, изменение длины теломер на этапах 5, 7, 9, 11 недель связаны, в том числе, с аутосуггестивным воздействием.

В контрольной группе средний показатель длины теломер субпопуляций лимфоцитов для возраста 62 года составлял: CD4+ – 5944 пар нуклеотидов (п.н.), CD8+ – 5568 п.н. Длина теломер, как мы уже отмечали, зависит от возраста и имеет экспоненциальное распределение с большим разбросом индивидуальных значений, поэтому целесообразно оценивать средний показатель длины теломер. Представленные ниже графики зависимости длины теломер субпопуляций лимфоцитов от возраста здоровых доноров (n=38) получены в

лаборатории клинической иммунологии НИИКИ СО РАМН научным сотрудником к.б.н. Борисовым В.И. (Борисов В.И., 2007) (рис. 7).

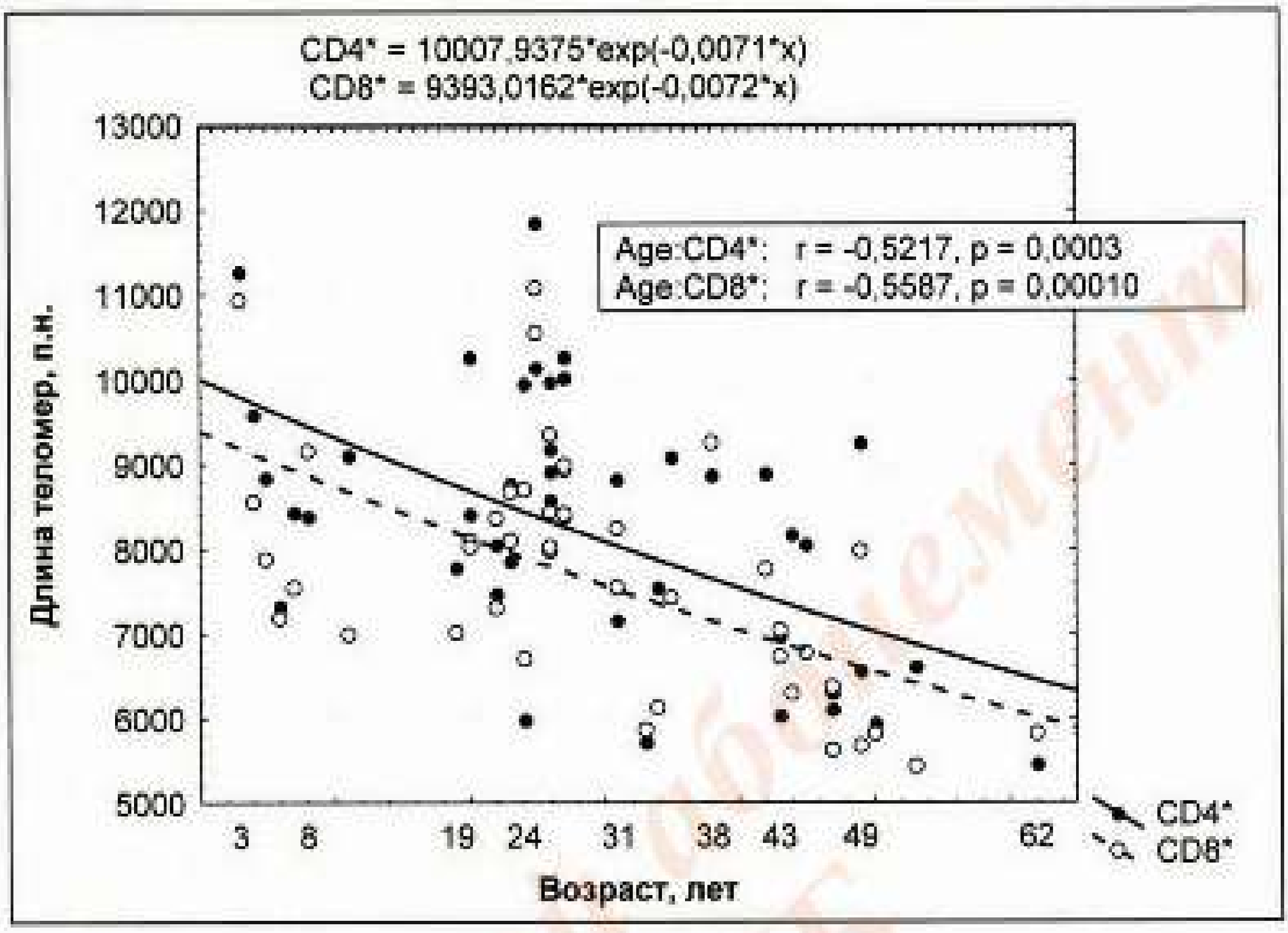


Рис. 7. Длина теломер лимфоцитов здоровых доноров в зависимости от возраста (экспоненциальное распределение) (n=38)

Из рисунка видно, что в группе здоровых доноров возрасту 62 года соответствуют следующие показатели длины теломер в субпопуляциях лимфоцитов: CD4+ – 6444 п.н., а для CD8+ – 6010 п.н. Сравнение значений в контрольной группе онкобольных и в группе доноров показывает укорочение длины теломер лимфоцитов в группе онкобольных в среднем на 500 пар нуклеотидов.

В психотерапевтической группе (средний возраст 57 лет) до начала ГСП длина теломер в общей популяции лимфоцитов периферической крови составляла 5978 п.н., что в сравнении с группой доноров такого же возраста, показывает укорочение длины теломер, примерно, на те же 500-600 п.н., что и у неоперированных больных раком желудка. Результаты исследования длины теломер лимфоцитов на фоне ГСП представлены на рисунке 8.

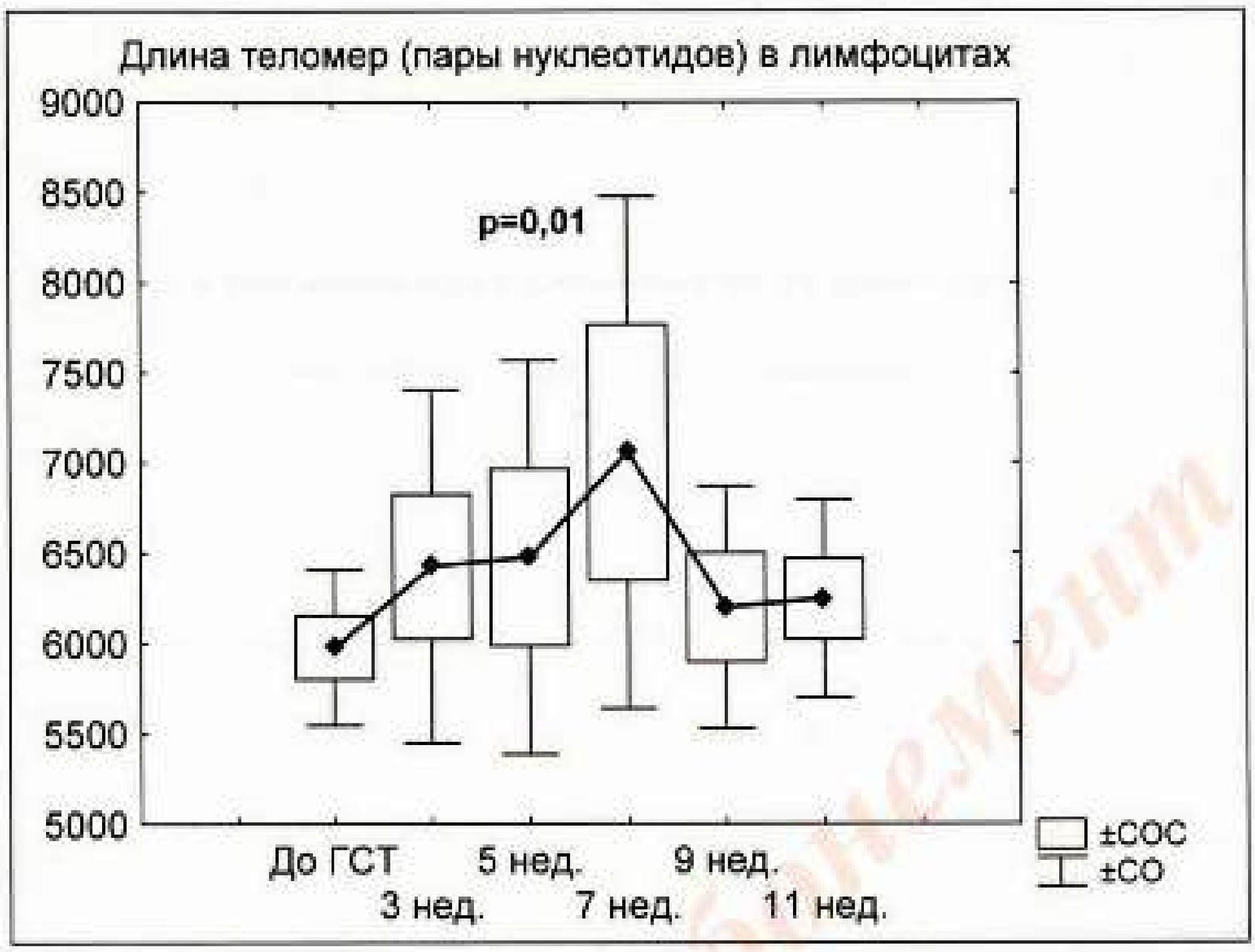


Рис. 8. Длина теломер лимфоцитов у больных раком желудка (n=9) после 4-го сеанса ГСП и аутогипноза

Через 3 недели после 4-го сеанса ГСП произошло увеличение длины теломер лимфоцитов до 6428 п.н., но это увеличение было незначимым и проявилось лишь в виде тенденции ($p>0,05$). На четвёртой неделе все больные провели сеансы аутогипноза с суггестивной программой «репродукции» и на 7 неделе наблюдения отмечено статистически значимое увеличение длины теломер в среднем до 7060 п.н. в сравнении с показателями до начала ГСП ($p=0,01$). Дальнейшая динамика показывает, что на 9 неделе исследований произошло укорочение длины теломер до 6200 п.н., которое сохранилось к 11 неделе наблюдения (6249 п.н.).

Повышение количества стволовых клеток и появление в крови лимфоцитов с увеличенной длиной теломер сопровождалось также транзиторным достоверным увеличением числа апоптотических лимфоцитов в сравнении с показателями до ГСП (в среднем до 1,7% на 7-ой неделе после ГСП) (рис. 10).

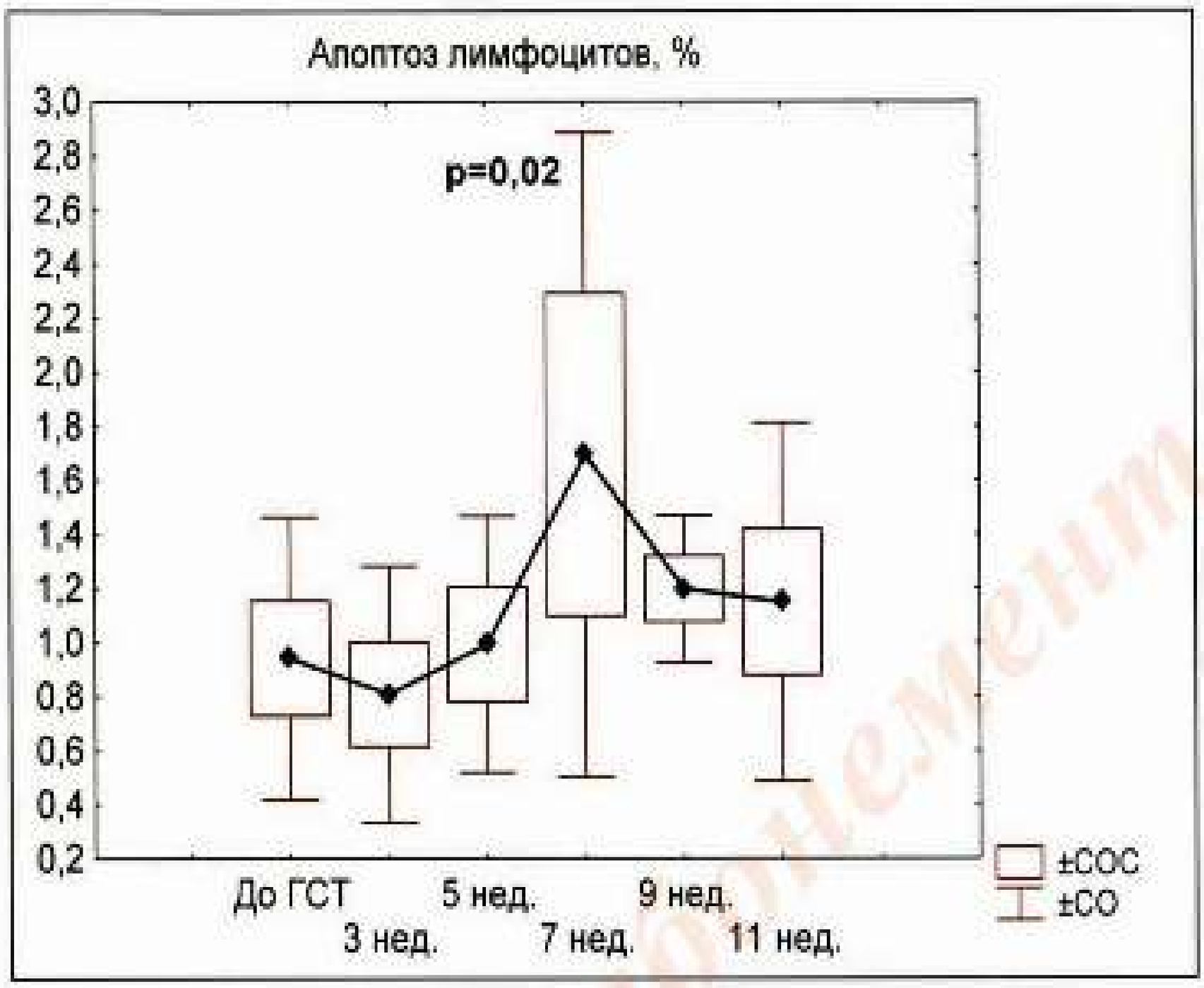


Рис. 10. Уровень апоптоза лимфоцитов у больных раком желудка (n=9) после 4-го сеанса ГСП и аутогипноза

4.2 Клинико-психологическая характеристика и качество жизни больных раком желудка на фоне психотерапии

В группе больных раком желудка до начала ГСП при клинико-психопатологическом исследовании обнаружены коморбидные непсихотические расстройства у 76,9% больных. В 15,4% случаев (больные № 10, 18, 23, 25 из табл. 3) психопатологии не наблюдалось, явления анозогнозии имелись в 7,7% случаев (больные № 1, 6). Структура психических расстройств в группе больных раком желудка была следующей (рис. 11): 34,6% (больные № 2, 3, 5, 7, 11, 14, 16, 17, 20) – пролонгированная депрессивная реакция (F43.21), 7,7% (№ 24, 26) – смешанная тревожная и депрессивная реакция (F43.22), 11,5% (№ 9, 21, 22) – генерализованное тревожное расстройство (F41.1).

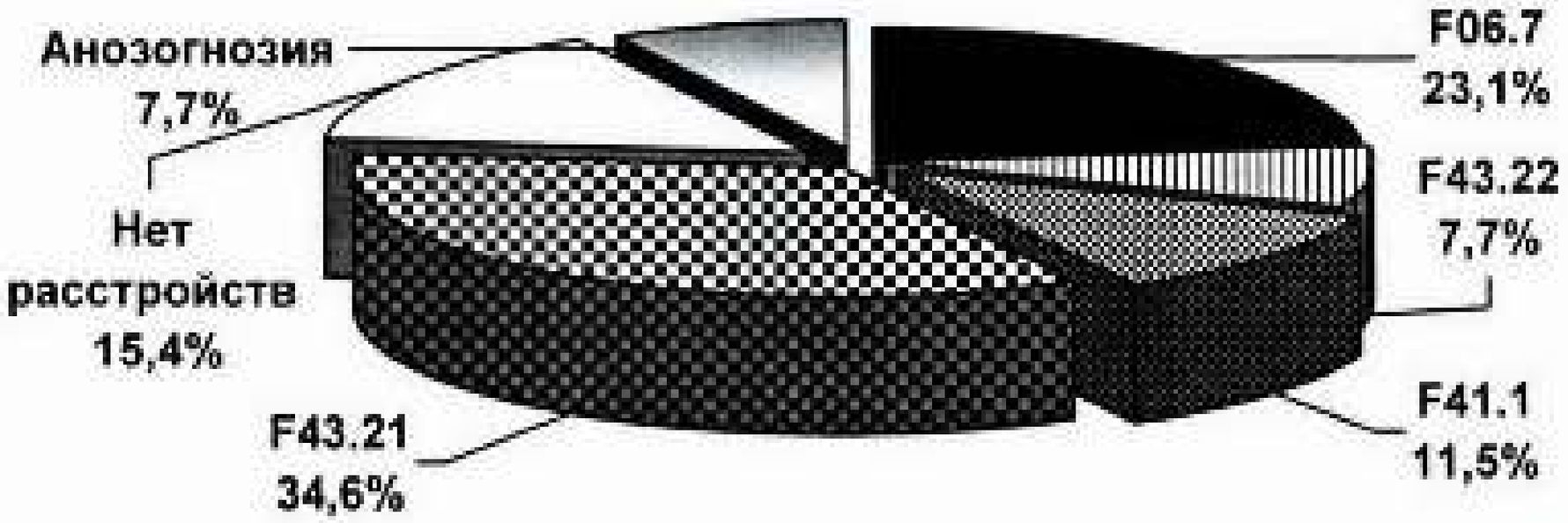


Рис. 11. Структура психических расстройств у больных раком желудка в соответствии с номенклатурой МКБ-10 (n=26)

Кроме выявленных аффективных расстройств, у больных с III-IV стадиями (пациенты № 4, 8, 12, 13, 15, 19), т.е. в 23,1% случаев, обнаружены явления психоорганического синдрома, преимущественно, за счёт лёгких когнитивных расстройств (F06.7). Больные жаловались, что после хирургических операций и химиотерапии появились нарушения памяти (трудности запоминания), рассеянность, нарушение концентрации внимания. Объективно наблюдались эмоциональные расстройства в виде лабильности и уплощения аффекта, нарушения восприятия (гиперестезия или гипостезия), мышления (явления брадифрении), отмечалась истощаемость психических процессов и снижение критики. Эти нарушения являлись серьёзным препятствием к эффективному применению ГСП и реализации лечебных постгипнотических суггестий, а также к обучению технике аутогипноза. Практически все больные отмечали быструю утомляемость и внутреннее напряжение, многие указывали на снижение чувства радости и удовольствия от жизни. Некоторые пациентки после химиотерапии не стали покупать себе парик, объясняя это тем, что «зачем тратить деньги на парик, если всё равно умру». Это также относилось к покупке косметики и новой одежды. Больные сообщали, что прекращали ходить в гости, чтобы не слышать формальных слов утешения и не видеть обречённых взглядов своих собеседников. Некоторые больные говорили, что осознают своё умирание, но с этим ничего не поделать. Клинически наблюдалась диссоциация между жалобами некоторых пациентов и

оценкой ими своего состояния при заполнении бланков психодиагностических тестов, например, в беседе пациенты говорили о плохом самочувствии, а при тестировании оценивали своё самочувствие, как «хорошее». В связи с выявленной особенностью восприятия, психометрические показатели до ГСП не отражали истинных значений, но давали ориентиры для исследования их динамики в дальнейшем (табл. 35). Наряду с выраженными отклонениями (в несколько раз) всех показателей SCL-90 (№ 1-9) от нормативных величин, включая индекс тяжести психических расстройств GSI (№ 10), наблюдались относительно низкие значения тревоги (показатели № 12, 13, 18) в других психодиагностических тестах, хотя тревога является облигатным симптомом психопатологии у онкобольных. Пессимистичные высказывания пациентов в предварительных беседах сменялись позитивными показателями «оптимизма» – 0,42 (параметр № 26) бланкового теста, который, например, у больных меланомой до ГСП составлял всего 0,05.

Таблица 35

Психометрические показатели больных раком желудка до начала ГСП

№ п/п	Показатели	M±m	№ п/п	Показатели	M±m	№ п/п	Показатели	M±m
1.	SOM	1,35±0,14	11.	ШД	39,2±1,81	21.	УГН	0,00±0,25
2.	ОС	1,36±0,13	12.	ШАС	56,2±2,87	22.	РБt	-0,85±0,25
3.	INT	1,22±0,16	13.	ТЛ	38,9±1,83	23.	РБv	-0,73±0,29
4.	DEP	1,41±0,15	14.	ТС	36,5±2,46	24.	АШ	0,46±0,26
5.	ANX	0,83±0,13	15.	С	44,2±1,87	25.	СОН	-0,04±0,27
6.	HOS	0,99±0,15	16.	А	42,0±2,49	26.	ОПТ	0,42±0,33
7.	PHOB	0,62±0,15	17.	Н	45,1±2,24	27.	АКТ	0,46±0,36
8.	PAR	0,89±0,14	18.	ТРЕ	-0,42±0,33			
9.	PSY	0,87±0,14	19.	АГР	-0,23±0,28			
10.	GSI	1,15±0,12	20.	УТМ	1,04±0,34			

Примечание. M – средние арифметические; m – ошибки средних; n=26.

Жалобы на выраженную и быструю утомляемость не подтверждались соответствующими показателями ШАС (параметр № 12). ПЗЛ больных раком желудка до начала ГСП, на первый взгляд, была «здоровой», т.к. показа-

тели «отрицание» и «интеллектуализация», характерные для здоровых людей, были даже выше нормативных значений (соответственно, p=0,001 и p=0,0001). Однако при более детальном рассмотрении механизмов ПЗЛ оказалось, что наряду с признаками здоровой ПЗЛ имелись достоверно высокие значения двух дезадаптивных ПЗЛ: «проекция» (p=0,013) и «реактивные образования» (p=0,0001). Сравнительный анализ больных раком желудка и меланомой выявил различия и показал сверхнапряжение ПЗЛ у больных раком желудка, достоверно подтверждаемое высокими значениями параметра «степень напряжения защиты» – СНЗ (p=0,001) (табл. 36). Различий в копинг-стратегиях двух изучаемых групп не наблюдалось.

Качество жизни больных раком желудка до начала ГСП было даже ниже (22,7±1,15 баллов), чем качество жизни больных меланомой (p=0,008). Параметры «розы качества жизни» у больных раком желудка достоверно не отличались от параметров у больных меланомой, за исключением показателя «СЖ» (p=0,030), который был ниже, а показатель «УРП» (p=0,008) был выше (рис. 12).

Таблица 36

Сравнение показателей психологической защиты личности больных раком желудка и меланомой до начала ГСП (M±m)

№ п/п	Показатели	Норма n=140	Сравнение средних значений		
			Рак желудка n=26	Меланома n=21	p
1.	ОТР	4,5±0,25	6,5±0,50**	5,43±0,59	-
2.	ВЫТ	4,0±0,20	5,0±0,49	2,95±0,33*	0,002
3.	РЕГ	4,7±0,25	5,0±0,51	5,1±0,62	-
4.	КОМ	3,1±0,18	3,4±0,31	3,1±0,48	-
5.	ПРО	8,2±0,30	10,0±0,41*	7,7±0,72	0,006
6.	ЗАМ	3,8±0,25	3,5±0,58	2,7±0,39	-
7.	ИНТ	5,9±0,22	7,0±0,33*	6,7±0,43	-
8.	РОБ	3,1±0,18	6.0±0,42***	3,4±0,33	0,001
9.	СНЗ	не опред.	46,5±1,74	37,4±0,33	0,001

Примечание. M=m – средние арифметические ± ошибки средних;
* - p<0,05; ** - p<0,01 и *** - p<0,001 – в сравнении с нормой.



Рис. 12. «Роза качества жизни» больных раком желудка (сплошная линия) и меланомой (прерывистая линия) до начала ГСП (%)

Исходные показатели внушаемости и гипнабельности больных раком желудка представлены на рисунке 13.



Рис. 13. Внушаемость и гипнабельность больных раком желудка до начала ГСП (%)

До начала ГСП в первых психотерапевтических беседах 10 пациентов показали низкую внушаемость (38,5%) и 16 больных высокую (61,5%). Уровень гипнабельности в первых гипносуггестивных сеансах оказался следующим: малогипнабельных выявлено 4 больных (15,4%), высокогипнабельных – 22 пациента (84,6%).

4.2.1 Исследование психометрических показателей и качества жизни больных раком желудка до и после психотерапии

На фоне ГСП большинство больных раком желудка отмечали улучшение общего самочувствия, настроения, снижение внутреннего напряжения и тревоги, уменьшение подавленности, повышение жизненного тонуса. У части больных наблюдалось редуцирование болевого синдрома, в том числе, в рамках демпинг-синдрома с увеличением объёма съеденной пищи. Все больные, у которых курс ГСП совпал по времени с проведением химиотерапии, указывали на значительное облегчение переносимости химиотерапии. Динамика психометрических показателей подтверждала клинические данные (табл. 37).

Таблица 37

Параметры психодиагностических тестов
в группе больных раком желудка на фоне ГСП (n=26)

№ п/п	Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
1	2	3	4	5	6
1.	SOM	1,18	-0,20	0,12	*
2.	OC	1,08	-0,29	0,07	0,001
3.	INT	1,00	-0,19	0,07	0,014
4.	DEP	1,08	-0,32	0,08	0,001
5.	ANX	0,65	-0,16	0,06	0,014
6.	HOS	0,71	-0,33	0,08	0,0001
7.	PHOB	0,52	-0,15	0,07	0,045
8.	PAR	0,73	-0,13	0,14	*
9.	PSY	0,68	-0,16	0,10	*
10.	GSI	0,91	-0,21	0,06	0,001
11.	ШД	37,3	-3,65	1,77	0,049
12.	ШАС	54,1	-4,15	2,38	*
13.	ТЛ	38,1	-1,81	1,47	*
14.	ТС	34,1	-4,92	2,04	0,023
15.	С	45,8	3,19	2,09	*
16.	А	45,4	6,89	2,31	0,006
17.	Н	47,9	5,62	2,54	0,036
18.	ТРЕ	-0,83	-0,81	0,41	*
19.	АГР	-0,39	-0,31	0,33	*
20.	УТМ	0,56	-0,96	0,33	0,007

Продолжение табл. 37

1	2	3	4	5	6
21.	УГН	-0,39	-0,77	0,22	0,002
22.	РБt	-0,83	0,04	0,28	*
23.	РБv	-0,58	0,31	0,22	*
24.	АПП	0,77	0,62	0,26	0,026
25.	СОН	0,42	0,92	0,32	0,008
26.	ОПГ	0,69	0,54	0,29	*
27.	АКТ	0,73	0,54	0,38	*

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; *– p>0,05; n=26.

В параметрах ПЗЛ больных раком желудка на фоне ГСП изменений не произошло (все параметры p>0,05), хотя они имеют многочисленные корреляционные связи с параметрами психодиагностических тестов (табл. 38).

Таблица 38

Статистически значимые коэффициенты корреляции между параметрами психического состояния и показателями системы защиты личности больных раком желудка на фоне ГСП (X)

		Показатели психологической защиты личности и копинг-стратегий									
		ОТР	ВЫТ	РЕГ	ПРО	ЗАМ	ИНТ	РОБ	СНЗ	РАЗ	ИЗБ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Параметры психического состояния	SOM					0,44*					
	OC	-0,47*	0,49*	0,46*		0,51**					
	INT	-0,45*	0,56**	0,66***		0,55**			0,54**		
	DEP	-0,54**	0,51**	0,53**		0,47*		0,41*	0,45*		
	ANX	-0,51**		0,55**	0,39*	0,64***			0,47*		
	HOS		0,57**	0,57**		0,79***			0,54**		
	PHOB		0,57**	0,50*		0,47*			0,47*		0,47*
	PAR		0,51**	0,60**		0,70***			0,48*		0,50**
	PSY	-0,51**	0,56**	0,63**	0,50*	0,78***			0,55**		
	GSI		0,47*	0,58**	0,44*	0,62**			0,54**		
	ШД	-0,59**					-0,45*			-0,47*	
	ШАС	-0,58**	0,56**	0,49*	0,40*						
	ТЛ	-0,60**		0,64***			-0,54**	0,54**			
	ТС			0,40*						-0,47*	

Продолжение табл. 38

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Парам. психич. состояния	С	0,55**								0,48*	
	А	0,61**					0,50**			0,49*	
	Н	0,43*					0,40*			0,51**	
	ТРЕ	-0,47*			0,59**			0,46*			
	АГР		0,47*			0,71***			0,45*		
	УТМ	-0,62**					-0,39*				
	УГН	-0,56**		0,43*						-0,39*	
	РБt	0,53**					0,51**				
	РБv	0,66***									
	СОН	0,49*								0,51**	
	ОПТ	0,69***									

Примечание. Х – среднис значения (Д+П/2), где Д – величина параметра до ГСП, П – величина параметра после ГСП; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; n=26.

Качество жизни онкобольных на фоне ГСП не изменилось (табл. 39).

Таблица 39

Параметры качества жизни больных раком желудка на фоне ГСП

№ п/п	Пара-метры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
1.	КЖ	23,7	1,96	1,10	*
2.	СЖ	34,8	4,23	3,56	*
3.	ДП	65,7	12,1	3,99	0,006
4.	СЕМ	74,7	10,6	4,17	0,018
5.	ДЕТ	73,0	0,19	2,59	*
6.	ЗДО	54,8	11,2	3,49	0,004
7.	МД	58,7	0,00	3,40	*
8.	ЖИЛ	77,2	0,89	3,13	*
9.	ПИТ	73,0	3,27	3,94	*
10.	УРП	78,9	-0,58	2,67	*
11.	ДУХ	62,1	2,69	4,50	*
12.	ОБЩ	67,4	3,65	4,13	*
13.	РАО	9,44	0,35	0,38	*
14.	ПОЛ	62,6	4,81	3,81	*
15.	РАБ	45,8	-3,08	5,60	*

Примечание. Д – до ГСП; П – после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; *– p>0,05; n=26.

Число гипервнушаемых пациентов увеличилось с 61,5% до 84,6% ($p<0,001$) без повышения числа высокогипнабельных больных ($p>0,05$) (рис. 14).

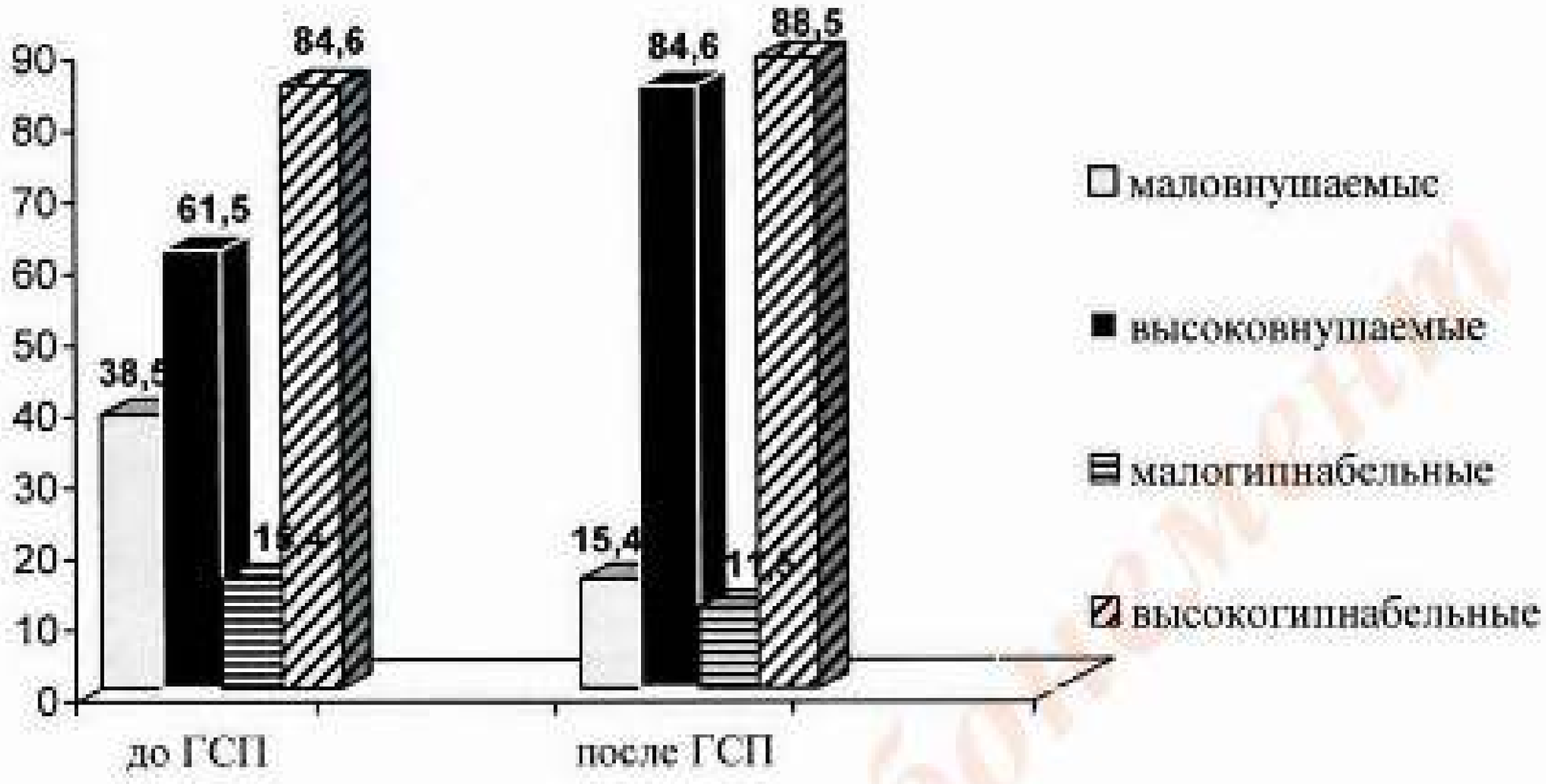


Рис. 14. Внушаемость и гипнабельность больных раком желудка на фоне ГСП (%, n=26)

4.2.2 Лонгитюдные исследования психометрических показателей и качества жизни больных раком желудка после психотерапии

Лонгитудинальные исследования показали, что с каждым этапом наблюдения в группе больных раком желудка происходило сокращение количества изучаемых психометрических показателей, в которых ранее, т.е. после завершения ГСП, были достигнуты достоверные положительные изменения: с 15 показателей после ГСП до 4-х показателей через 12 месяцев (табл. 40).

Среди параметров ПЗЛ через 3 месяца после гипнотерапии отсутствовали какие-либо изменения, через 6 месяцев произошло снижение двух параметров ПЗЛ – «компенсации» и «проекции», а через 12 месяцев после ГСП отмечалось значимое снижение выраженности наименее адаптивного механизма ПЗЛ «проекции» ($p=0,001$) и активности копинг-стиля – «избегание проблем» (табл. 41).

Таблица 40

Параметры психодиагностических тестов в группе больных раком желудка на этапах наблюдения

Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
через 3 месяца после ГСП; n=22				
ОС	1,17	-0,27	0,11	0,026
HOS	0,84	-0,30	0,12	0,029
РНОВ	0,54	-0,29	0,14	0,049
GSI	1,01	-0,16	0,07	0,040
ТЛ	38,4	-3,28	1,34	0,025
АПП	0,89	0,89	0,27	0,004
СОН	0,22	0,89	0,41	0,045
через 6 месяцев после ГСП; n=19				
ОС	1,23	-0,26	0,12	0,049
РНОВ	0,51	-0,36	0,11	0,005
PAR	0,75	-0,32	0,12	0,014
GSI	1,01	-0,24	0,10	0,040
АПП	1.07	0,93	0,35	0,017
DEP	1,09	-0,40	0,14	0,019
РНОВ	0,38	-0,19	0,08	0,045
PAR	0,68	-0,23	0,08	0,013
ОПТ	0,10	1,00	0,39	0,032
через 12 месяцев после ГСП; n=17				
DEP	1,09	-0,40	0,14	0,019
РНОВ	0,38	-0,19	0,08	0,045
PAR	0,68	-0,23	0,08	0,013
ОПТ	0,10	1,00	0,39	0,032

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра через 3, 6, 12 мес. после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; *– p>0,05.

Исследование параметров качества жизни через 6 месяцев после ГСП показало повышение показателей КЖ (p=0,048) и ЗДО (p=0,049), а через 12 месяцев –ЗДО (p=0,001) и ДП (p=0,034 (табл. 42). Клиническая оценка эффективности ГСП у ряда больных раком желудка показала существенное улучшение самочувствия, несмотря на выраженность соматогенного компонента заболевания и явлений демпинг-синдрома, о чём свидетельствуют некоторые клинические наблюдения, которые буду представлены ниже.

Таблица 41

Параметры психологической защиты и копинг-стратегий в группе больных раком желудка на этапах наблюдения

Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
через 6 месяцев после ГСП; n=19				
КОМ	2,87	-1,07	0,32	0,005
ПРО	9,37	-1,80	0,80	0,041
через 12 месяцев после ГСП; n=17				
ПРО	9,25	-2,50	0,54	0,001
ИЗБ	2,95	-1,10	0,38	0,017

Примечание. Д – до ГСП; П – через 6, 12 мес. после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; *– p>0,05.

Таблица 42

Параметры качества жизни больных раком желудка на этапах наблюдения

Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
через 6 месяцев после ГСП; n=19				
КЖ	24,6	2,80	1,29	0,048
ЗДО	53,3	14,7	6,81	0,049
через 12 месяцев после ГСП; n=17				
ДП	61,0	20,0	8,03	0,034
ЗДО	52,5	21,0	6,23	0,001

Примечание. Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра через 6, 12 мес. после ГСП; dX – величина изменения данного параметра; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости; *– p>0,05.

4.3 Нейровегетативные изменения у больных раком желудка на фоне применения психотерапии

До начала ГСП анализ вариабельности ритма сердца у больных раком желудка показал выраженное, многократное снижение общей мощности

спектра нейрогуморальной регуляции (TP) в сравнении с нормативными значениями, а также доминированием центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма (значительное повышение VLF%). Баланс отделов ВНС характеризовался симпатикотонией, о чём свидетельствовали показатели вариационной пульсометрии: индекс напряжения (стресс-индекс) – 361,1 у.е., АМо–63,5%, ИВР–585 у.е. (табл. 43).

Таблица 43

Показатели вариабельности ритма сердца в группе больных раком желудка до начала ГСП

№ п/п	Параметры	M±m	№ п/п	Параметры	M±m
1	2	3	4	5	6
		Фоновая проба			
1.	TP	795±144,7	11.	RRNN	876,2±31,7
2.	HF	244,2±73,7	12.	SDNN	25,4±2,52
3.	LF	157,1±30,3	13.	RMSSD	21,3±3,48
4.	VLF	393,8±79,9	14.	pNN50	5,81±2,48
5.	LF/HF	1,35±0,25	15.	Mo	0,87±0,03
6.	HF%	26,8±3,84	16.	AMo	63,5±3,19
7.	LF%	20,7±2,04	17.	ИВР	585±65,5
8.	VLF%	52,5±3,61	18.	ВПР	10,5±0,97
9.	HFn.u.	52,5±4,16	19.	ПАПР	76,3±5,25
10.	LFn.u.	47,6±4,17	20.	ИН	361,1±45,7
		Стресс-тест (ментальная проба)			
1.	TP	1156±213,8*	11.	RRNN	802,1±33,1
2.	HF	222,2±56,9	12.	SDNN	28,9±2,65
3.	LF	244,6±88,10*	13.	RMSSD	18,3±2,23
4.	VLF	688,9±139,8*	14.	pNN50	5,53±2,25
5.	LF/HF	2,09±0,45	15.	Mo	0,80±0,03
6.	HF%	18,4±2,47**	16.	AMo	59,3±2,71
7.	LF%	22,1±2,05	17.	ИВР	486,6±58,9
8.	VLF%	59,1±3,74	18.	ВПР	10,4±1,16
9.	HFn.u.	42,0±3,22**	19.	ПАПР	79,2±6,11
10.	LFn.u.	57,9±3,22**	20.	ИН	340,5±52,0
		Дыхательная проба			
1.	TP	2599±500,4***	11.	RRNN	864±27,7
2.	HF	1022±232,7**	12.	SDNN	46,2±4,49***
3.	LF	794,4±321,4	13.	RMSSD	30,1±4,38*
4.	VLF	783,2±159,4	14.	pNN50	8,48±2,47
5.	LF/HF	3,58±1,42	15.	Mo	0,86±0,03
6.	HF%	39,9±5,66*	16.	AMo	47,4±3,21***

Продолжение табл. 43

1	2	3	4	5	6
		Дыхательная проба			
7.	LF%	26,8±5,04	17.	ИВР	296,2±42,9
8.	VLF%	33,2±3,61**	18.	ВПР	6,68±0,63***
9.	HFn.u.	58,6±6,81	19.	ПАПР	57,5±4,51***
10.	LFn.u.	41,4±6,92	20.	ИН	180,7±26,9***

Примечание. M – средние арифметические; m – ошибки средних; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 в сравнении с параметрами фоновой пробы; n=26.

Повышение АМо отражало мобилизацию ССС на фоне симпатикотонии. Нагрузочные пробы выявили нарастание мощности ТР, но прирост ТР в стресс-тесте происходил за счёт волн VLF, а при дыхательной пробе – за счёт волн HF, что является нормальной реакцией. Из таблицы видно, что при нагрузочных пробах различные параметры ВСР указывают на сохранность реципрокных отношений симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Сравнение средних значений фоновых показателей ВСР сразу после курса ГСП не выявило каких-либо различий. Однако при корреляционном анализе обнаружено модулирующее влияние ГСП преимущественно на показатели спектрального анализа ВСР (табл. 44).

Таблица 44

Сравнительный и корреляционный анализ показателей фоновой пробы ВСР у больных раком желудка на фоне ГСП

№ п/п	Параметры	Сравнение средних значений, M±m		Корреляционный анализ	
		Д	П	$r_{(П:Д)}$	p
1	2	3	4	5	6
1.	TP	795±144,7	500±460,3	-0,20	*
2.	HF	244,2±73,7	339,9±136,9	-0,10	*
3.	LF	157,1±30,3	196,8±50,2	-0,20	*
4.	VLF	393,8±79,9	383,4±56,8	-0,31	*
5.	LF/HF	1,35±0,25	1,09±0,15	-0,39	*
6.	HF%	26,8±3,84	27,9±3,83	-0,40	0,049
7.	LF%	20,7±2,04	20,2±2,23	-0,48	0,016
8.	VLF%	52,5±3,61	51,9±4,06	-0,49	0,013

Продолжение табл. 44

1	2	3	4	5	6
9.	HFn.u.	52,5±4,16	54,0±3,80	-0,58	0,002
10.	LFn.u.	47,5±4,17	46,0±3,80	-0,48	0,016
11.	RRNN	876,2±31,7	926±25,8	-0,58	0,002
12.	SDNN	25,4±2,52	27,8±2,80	-0,31	*
13.	RMSSD	21,3±3,48	23,6±2,98	-0,29	*
14.	pNN50	5,81±2,48	7,18±2,31	-	-
15.	Mo	0,87±0,03	0,91±0,03	-0,39	*
16.	AMo	63,5±3,19	63,4±4,23	0,12	*
17.	ИВР	585±65,5	584,8±104,6	0,11	*
18.	ВПР	10,5±0,97	9,84±1,40	0,18	*
19.	ПАПР	76,3±5,25	71,9±5,89	0,24	*
20.	ИН	361,1±45,7	333,9±57,4	0,16	*

Примечание. Д – до ГСП; П – после ГСП; M±m – средние ± ошибки средних; $r_{д/п:д}$ – коэффициенты корреляции между величинами «до» и частным от деления «после на до»; *– p>0,05; n=26.

Модулирующие влияния ГСП проявились также в показателях стресс-теста: RRNN (r= -0,72; p=0,0001), HF% (r= -0,62; p=0,001), HFn.u. (r= -0,62; p=0,001), VLF% (r= -0,62; p=0,001), LF% (r= -0,58; p=0,003), LFn.u. (r= -0,44; p=0,027), RMSSD (r= -0,40; p=0,047), а также дыхательной пробы: HFn.u. (r= -0,62; p=0,0001), RRNN (r= -0,53; p=0,006), HF% (r= -0,50; p=0,011), SDNN (r= -0,49; p=0,013), LFn.u. (r= -0,49; p=0,014), LF% (r= -0,45; p=0,023). Динамика вегетативных показателей на этапах наблюдения представлена в таблице 45.

Таблица 45

Параметры ВСР больных раком желудка на этапах исследования после завершения курса ГСП

Параметры	X (Д+П)/2	dX (П-Д)	σ (dX)	p
сразу после ГСП; n=26				
RRNN_фон	893,5	65,0	27,3	0,025
Mo_фон	0,88	0,07	0,03	0,039
Mo_мп	0,82	0,07	0,03	0,024
RRNN_мп	817,8	57,2	27,0	0,045
через 3 месяца после ГСП без различий в динамике параметров				

Продолжение табл. 45

через 6 месяцев после ГСП; n=19				
RRNN_фон	965,5	136,6	38,0	0,003
Mo_фон	0,97	0,14	0,04	0,004
HF%_фон	26,4	13,8	4,12	0,005
RMSSD_фон	20,4	6,60	2,03	0,006
LFn.u._фон	44,9	-15,5	4,94	0,007
HFn.u._фон	55,2	15,3	5,00	0,008
VLF%_фон	54,6	-10,6	3,73	0,013
HF_фон	182,3	89,8	35,1	0,023
pNN50_фон	5,52	5,10	2,16	0,033
RRNN_мп	896,9	128,0	35,7	0,003
Mo_мп	0,90	0,13	0,04	0,005
HF%_мп	24,7	11,2	4,32	0,021
VLF%_дп	25,2	-12,9	2,80	0,0001
VLF_дп	570,9	-315,6	83,5	0,002
Mo_дп	0,96	0,16	0,04	0,003
RRNN_дп	950,0	138,3	41,1	0,005
HF%_дп	57,6	25,6	8,55	0,010
pNN50_дп	11,7	5,97	2,62	0,039
через 12 месяцев после ГСП; n=17				
VLF%_дп	30,3	-14,9	3,29	0,001
HF%_дп	60,4	14,5	4,46	0,010
VLF_мп	310,2	-114,1	40,5	0,020

Примечание: Д – величина параметра до ГСП; П – величина параметра после ГСП, соответственно, через 3, 6, 12 мес.; dX – величина изменения параметра; фон – фоновая проба; мп – ментальная проба; дп – дыхательная проба; σ – среднеквадратичное отклонение; p – уровень значимости.

Спустя 3 месяца после ГСП различий в динамике всех показателей ВСР не обнаружено. Однако через 6 месяцев отмечалось снижение фоновых значений LFn.u., VLF% и увеличение показателей HF, HFn.u., HF%, что отражало снижение активности СНС и повышение парасимаптических влияний, которые проявились также в изменениях соответствующих показателей при нагрузочных пробах.

Связи между показателями ВСР (части параметров), иммунного статуса и психического состояния у больных раком желудка представлены в таблице 46. Остальные параметры ВСР также имели корреляционные зависимости, преимущественно с психометрическими показателями.

Таблица 46

Основные статистически значимые коэффициенты корреляции между фоновыми показателями ВСР и параметрами психического состояния, иммунного статуса у больных раком желудка

№ п/п	Показатели ВСР	Параметры			
		Психическое состояние		Иммунный статус	
1.	TP	УТМ	-0,66***	CD20+	0,49*
		УГН	-0,56**		
		ШАС	-0,52**		
		ТС	-0,51**		
		СОН	0,49*		
		ШД	-0,47*		
2.	HF	СОН	0,42*	CD20+	0,59**
		ТС	-0,41*		
		УТМ	-0,40*		
		УГН	-0,40*		
3.	LF	ШАС	-0,66***		
		УТМ	-0,64**		
		ШД	-0,53**		
		А	0,49*		
		УГН	-0,47*		
		ТЛ	-0,43*		
4.	VLF	ШД	-0,60**		
		УТМ	-0,60**		
		А	0,53**		
5.	ИРИ	ОС	0,48*		
		HOS	0,41*		
		ANX	-0,41*		
6.	HF%	ОС	-0,57**	CD20+	0,44*
		СОН	0,54**	IgM	-0,42*
		ТЛ	-0,45*		
		INT	-0,42*		
		ШАС	-0,40*		
7.	LF%	ANX	-0,46*	CD3abs	-0,42*
		SOM	0,40*		
8.	VLF%	СОН	-0,51**	IgA	-0,46*
		ОС	0,47*		
		TPE	0,41*		
		INT	0,41*		
9.	AMo	ТЛ	0,45*	CD20+	-0,49*
10.	ИН			CD16+	-0,52*
				CD20+	-0,45*

Примечание. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; n=26.

Корреляции показывают, например, что, чем выше общая мощность волнового спектра (TP), тем лучше психическое состояние (меньше тревоги, депрессии, астении, утомляемости, угнетённости настроения, лучше сон), а гиперсимпатикотония (высокие значения индекса напряжения, ИН) сопряжена со снижением количества CD20+ и CD16+ клеток.

4.4 Выживаемость больных раком желудка на фоне применения психотерапии

Для оценки выживаемости больных раком желудка на фоне ГСП из группы были исключены больные с I и II стадиями (больные № 20-26, табл. 3), поскольку однолетняя выживаемость таких больных составляет 97%, а двухлетняя около 90%. Оценка выживаемости проведена среди 19 пациентов (средний возраст 55,5±2,02 лет, 12 мужчин и 7 женщин) с IV стадией – 5 человек и III стадией – 14 больных. Время начала ГСП после хирургических операций составило в среднем 5,12±0,92 месяцев. Наблюдение больных раком желудка проводилось в течение 2-х лет. В течение 10 месяцев после ГСП умерло 9 человек: больные с IV стадией (№ 1, 2, 5) и III стадией (№ 6, 8, 10, 11, 12, 16) из таблицы 3. У двоих пациентов (№ 13, 14) с отмечено прогрессирование онкопроцесса, у остальных наблюдалась ремиссия. Исход онкопроцесса и регулярность проведения аутогипноза представлены в таблице 47.

Таблица 47

Отдалённые результаты применения ГСП в группе больных раком желудка

Применение аутогипноза	Исход		
	Летальный	Прогрессия	Ремиссия
нет	№ 6, 10, 12 (III)		№ 3, 4 (IV) № 26 (I)
нерегулярно	№ 1 (IV)	№ 13 (III)	№ 20 (II)
регулярно	№ 2, 5, (IV) № 8, 11, 16 (III)	№ 14 (III)	№ 7, 9, 15, 17, 18, 19 (III) № 21 (II) № 22, 23, 24, 25 (I)

Примечание. № – номера больных из табл. 3, в скобках указана стадия рака.

Из 15 больных с ремиссией опухолевого процесса 12 применяли лечебные сеансы аутогипноза. Кривые выживаемости в группах онкобольных с расчётом верхнего и нижнего пределов для 95% доверительного интервала представлены на рисунке 15.

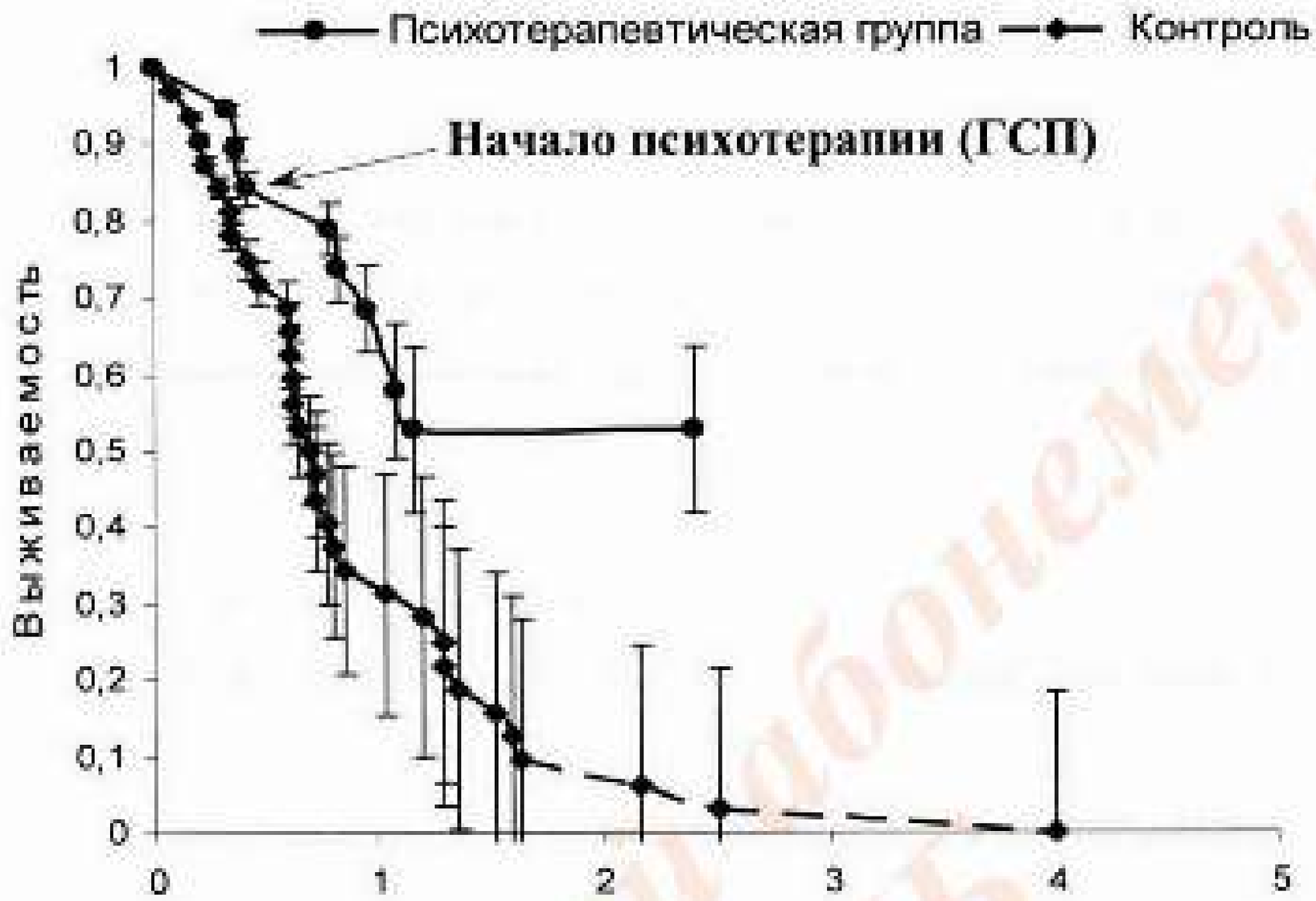


Рис. 15. Кривые выживаемости больных раком желудка на фоне ГСП и аутогипноза (n=53)

Из рисунка видно, что различия в показателях выживаемости больных психотерапевтической группы появляются через 1,5 года и связаны с ГСП и аутогипнозом, т.к. никакого другого лечения больные не получали.

Ремиссия онкопроцесса в обеих психотерапевтических группах тесно связана с рядом изучаемых параметров (табл. 48). Ремиссия онкопроцесса у больных раком желудка тесно связана с высоким содержанием CD8+ клеток ($p<0,05$), низкими значениями тревоги (ТС, ТЛ, ANX), депрессии (DEP, ШД), астении (ШАС), симпатической активности (AMo), хорошим ночным сном (СОН), настроением (Н), самочувствием (С), активностью (А), удовлетворённостью семьёй (СЕМ), детьми (ДЕТ), качеством жизни (КЖ). Ремиссия меланомы тесно сопряжена с высоким уровнем лимфоцитоза (CD3+), гранулоци-

тарного фагоцитоза (PhGr), низкими показателями IgG и ЦИК, а также хорошим аппетитом (АПП), высокой работоспособностью (РБv) и низким уровнем симпатикотонии (LF).

Таблица 48

Статистически значимые коэффициенты корреляции между изучаемыми параметрами и ремиссией онкопроцесса в группах онкобольных

	Обозначение параметра	Ремиссия в группах больных	
		Рак желудка	Меланома
Психометрические показатели	ТС	-0,74***	
	ТЛ	-0,69***	
	GSI	-0,68**	
	АПП		0,67**
	ШАС	-0,67**	
	DEP	-0,65**	
	ANX	-0,63**	
	СОН	0,63**	
	ЩД	-0,60**	0,61*
	РБv		
	Н	0,58**	
	ОС	-0,56*	
	INT	-0,52*	
	С	0,49*	
	PSY	-0,48*	0,53*
	А	0,47*	
ПЗЛ	ПОД	-0,48*	
	ПРО		0,63*
КЖ	ДЕТ	0,67**	
	СЕМ	0,58**	
	КЖ	0,51*	
Имм. ст.	CD8+	0,48*	
	IgM		-0,77***
	CD3+		0,61*
	ЦИК		-0,61*
	PhGr		0,52*
ВСР	AMo	-0,50*	
	LF		-0,61*
Гипнабельность			0,61*

Примечание. ПЗЛ – психологическая защита личности; КЖ – качество жизни; ИС – иммунный статус; ВСР – вариабельность ритма сердца; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКОЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПСИХОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

5.1 Исследование значимости психогенных факторов в развитии злокачественных опухолей

Общая характеристика больных (n=1199) с гистологически верифицированными диагнозами злокачественных опухолей 23 различных локализаций, принявших участие в мультицентровом анамнестическом исследовании значимости психогенных факторов в развитии злокачественных опухолей, представлена в таблице 1. Из этого числа 741 (61,8%) указали на психогенные факторы, как основные в развитии заболеваний. Более подробная информация о результатах исследования представлена по больным с десятью видами локализаций первичной опухоли (n=1058), где имелась относительно достаточная выборка для анализа (табл. 49).

Таблица 49

Психогенные факторы в развитии злокачественных опухолей (n=1058)

№ п\п	Локализация злокачественных опухолей	Возраст больных	Психогенные причины					Количеств. оценка
			ДА			НЕТ		
			абс.	%	ХПЭС, годы	абс.	%	Общий балл
1.	Молочная железа	54,6±0,66	362	67,2	2,77±0,24	177	32,8	4,17±0,10
2.	Шейка матки	50,0±0,33	46	52,9	1,75±0,25	41	47,1	2,58±0,19
3.	Кожа (меланома)	49,6±1,50	45	54,9	2,71±0,45	37	45,1	3,17±0,24
4.	Желудок	57,4±1,28	43	57,3	3,24±0,44	32	42,7	3,42±0,24
5.	Тело матки	57,4±1,31	32	58,2	2,31±0,28	23	41,8	2,92±0,26
6.	Яичники	51,1±1,35	42	71,2	1,83±0,27	17	28,8	3,85±0,27
7.	Прямая кишка	57,1±1,42	28	57,1	2,81±0,78	21	42,9	3,00±0,29
8.	Ободочная кишка	57,2±1,89	25	56,8	3,12±0,84	19	43,2	3,25±0,32
9.	Лёгкие	60,8±1,75	19	52,8	2,13±0,38	17	47,2	3,00±0,35
10.	Лимфома	44,5±2,78	18	56,3	1,30±0,43	14	43,7	2,68±0,34

Не менее 50% больных по каждой нозологии связывали развитие злокачественных опухолей с различными психогенными причинами, а общий балл у большинства пациентов превышал трёх. Наиболее высокий процент онкобольных, считавших психогенные причины главными в развитии рака, наблюдался среди женщин с раком молочной железы 67,2% и раком яичников 71,2%. Анализ стрессовых событий показал ведущие психотравмирующие факторы: смерть близких людей (одного из супругов, детей, родителей); развод; частые семейные конфликты (обусловленные пьянством мужа, материальным недостатком и другими причинами); смена места жительства (этот фактор наиболее часто выделяли больные в Калининграде, мигрировавшие из регионов России и стран СНГ); тяжёлая, продолжительная болезнь детей, одного из супругов; инвалидность после травмы.

По мнению онкобольных, развитие злокачественных опухолей происходило через несколько лет от начала действия психотравм и это время исчисляется годами, в среднем, от 1,3 до 3,24 лет. Это указывает на существование хронического психоэмоционального стресса задолго до фактического установления онкологического диагноза с последующей декомпенсацией соматических функций. Проведённый анализ стрессовых событий, которые, по мнению больных, стали причиной развития злокачественных опухолей, позволил сгруппировать их в ряд психогенных факторов в порядке частоты встречаемости:

1. Смерть близких людей (одного из супругов, детей, родителей);
2. Развод;
3. Частые семейные конфликты (обусловленные пьянством мужа, материальным недостатком и многими другими причинами);
4. Смена места жительства (этот фактор часто выделяли больные в Калининграде, мигрировавшие из других регионов России и стран СНГ);
5. Тяжёлая, продолжительная болезнь детей, одного из супругов;
6. Инвалидность после травмы.

Указанные психогенные факторы стали причиной растерянности, беспомощности, безысходности, фактически, утраты цели и смысла жизни, как правило, неосознаваемые онкобольными (рис. 16 и 17). Например, пациентка И. (рис. 16) определила своё состояние до установления диагноза рака молочной железы, как «опустошённость, потерянность, безысходность» и «постоянная мысль: Что делать? От того, что дети выросли, а заботиться не о ком».

ВАШЕ МНЕНИЕ

(изучение психогенеза вашего заболевания)

Уважаемый(ая) **Больная И.** _____ убедительно просим Вас высказать своё мнение в отношении возможного происхождения вашего заболевания.

Дата заполнения «28» сентября 2006 г.

Возраст 48 л. *Пол* ЖЕН. *Адрес:* г. Балтийск ул. Ушакова д 15 кв 3

Диагноз рак молочной железы

Считаете ли Вы, что развитие вашего заболевания может быть связано (подчеркните возможные варианты):

1). С пережитыми Вами стрессовыми ситуациями;
2). С длительно существовавшими по разным причинам ощущениями потерянности и безысходности;
3). И то (1) и другое (2) одновременно;
4). Было длительное стрессовое состояние, но после нормализации ситуации - возникло заболевание;
5). Затрудняюсь ответить, может и есть такие связи;
6). Имеется другая причинная связь (укажите какая);
7). Не вижу никакой связи.

Кратко опишите, пожалуйста, стрессовые события, их продолжительность и ваши ощущения в тот период. Через какое время после них Вы заметили (или обнаружили врачи) появление заболевания? Укажите другую причинную связь, если такая имеется.

Стрессовые события и их продолжительность: пол года
за сына ушел в море на пол года
за него переживала.
потерянность и безысходность от того
что дети выросли, а заботиться не о ком

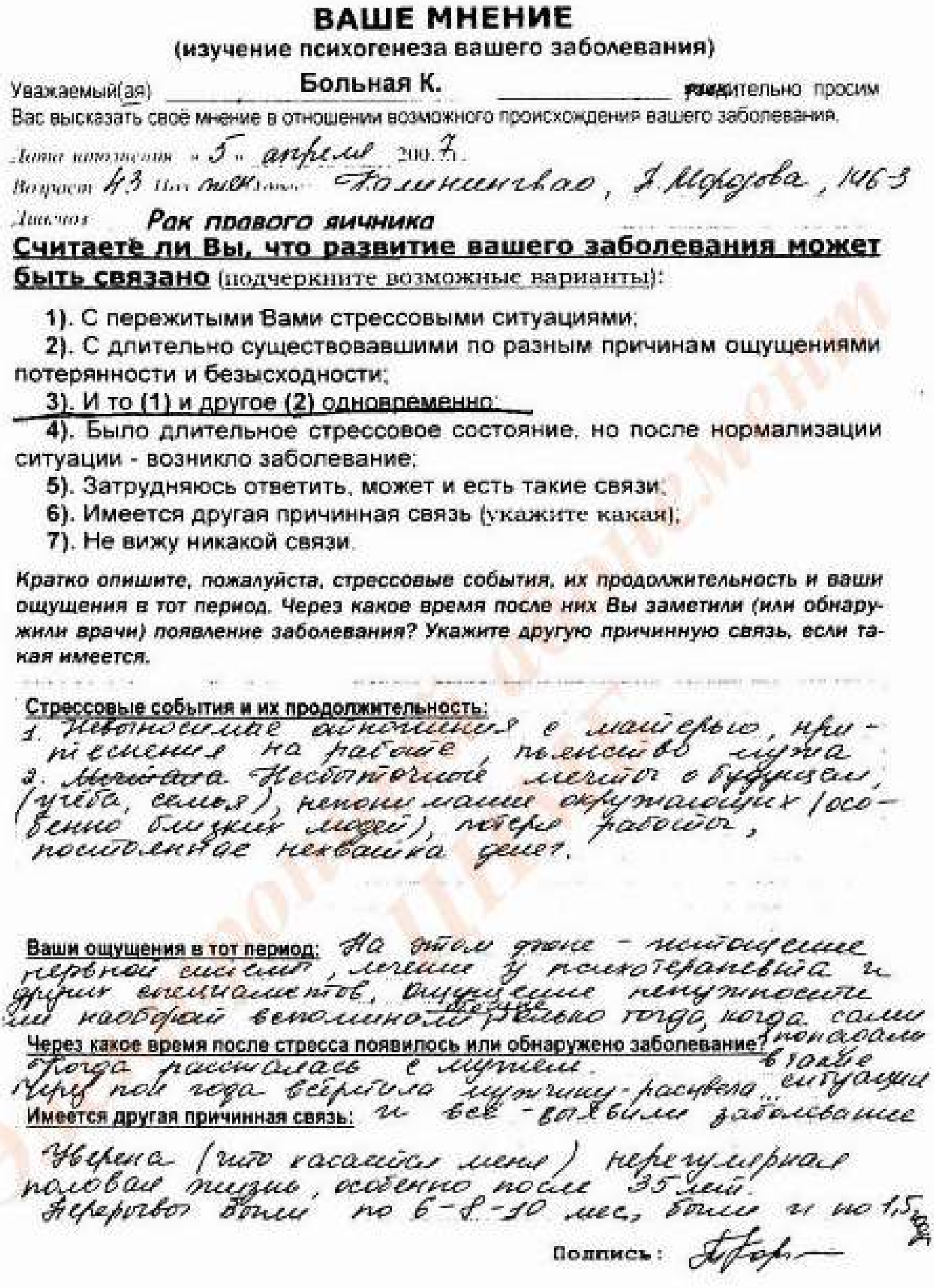
Ваши ощущения в тот период: опустошенности
Постоянная мысль Что делать? Что делать?

Через какое время после стресса появилось или обнаружено заболевание?
через 2 мес или пол года.

Имеется другая причинная связь:

Подпись:

Рис. 16. Мнение онкобольной И. в отношении возможной психогенной причины развития рака молочной железы



ВАШЕ МНЕНИЕ

(изучение психогенеза вашего заболевания)

Уважаемый(ая) **Больная К.** ____ убедительно просим Вас высказать своё мнение в отношении возможного происхождения вашего заболевания.

Дата заполнения «5» апреля 2007 г.

Возраст 43 Пол жен. Калининград, Г. Морозова, 146-3

Диагноз **Рак правого яичника**

Считаете ли Вы, что развитие вашего заболевания может быть связано (подчеркните возможные варианты):

1). С пережитыми Вами стрессовыми ситуациями;

2). С длительно существовавшими по разным причинам ощущениями потерянности и безысходности;

3). И то (1) и другое (2) одновременно;

4). Было длительное стрессовое состояние, но после нормализации ситуации - возникло заболевание;

5). Затрудняюсь ответить, может и есть такие связи;

6). Имеется другая причинная связь (укажите какая);

7). Не вижу никакой связи.

Кратко опишите, пожалуйста, стрессовые события, их продолжительность и ваши ощущения в тот период. Через какое время после них Вы заметили (или обнаружили врачи) появление заболевания? Укажите другую причинную связь, если такая имеется.

Стрессовые события и их продолжительность:
1. Невыносимые отношения с матерью, притеснения на работе, пьянство мужа
2. ~~Мечтала~~ Несбыточные мечты о будущем, (учёба, семья), непонимание окружающих (особенно близких людей), потеря работы, постоянная нехватка денег.

Ваши ощущения в тот период: На этом фоне - истощение нервной системы, лечение у психотерапевта и других специалистов. Ощущение ненужности ли наоборот вспоминали больше только тогда, когда сами попадали в такие ситуации и все - выявили заболевание

Через какое время после стресса появилось или обнаружено заболевание? Когда рассталась с мужем. Через пол года всёрстила мужчину - расцвела...

Имеется другая причинная связь:

Уверена (что касается меня) нерегулярная половая жизнь, особенно после 35 лет. Перерывы были по 6-8-10 мес, были и по 1,5 года

Подпись: [подпись]

Рис. 17. Мнение онкобольной К. в отношении возможной психогенной причины развития рака яичника

Представленные выше статистические данные отражали результаты скринингового исследования, однако среди онкобольных обеих психотера-

певтических групп, где подробно выяснялся психогенный анамнез и особенности психического состояния пациентов до фактического установления онкологического диагноза, показатели были иными. Так, в группе больных меланомой в 81% случаев пациенты указывали на связи психического состояния с развитием опухоли (кроме больных № 1, 12, 18, 21 из таблицы 2), а в группе больных раком желудка в 92,3% случаев имелись такие указания (кроме больных № 2 и 23 из таблицы 3).

5.2 Концепция доминанты жизненной цели как системный взгляд на участие психогенных факторов в развитии опухолей

Результаты проведённого мультицентрового анамнестического исследования, обширный анализ научной литературы и 20 летний клинический опыт позволили нам предложить концепцию доминанты жизненной цели, основанной на междисциплинарном учении о доминанте академика А.А. Ухтомского (Ухтомский А.А., 1966), которое является универсальным общебиологическим принципом жизнедеятельности всех живых систем, общим законом межцентральных отношений в живом организме.

Доминанта, по мнению А.А. Ухтомского, не является топографически одним очагом возбуждения в центральной нервной системе, а есть определённая констелляция центров с повышенной возбудимостью в различных отделах головного и спинного мозга, в вегетативной нервной системе. Принципу работы центров одинаково подчиняются условные рефлексы, ассоциации, интегральные образы, в которых воспринимается среда, а также рефлексы спинного мозга, мозгового ствола и высшая нервная деятельность (Ухтомский А.А., 2002). Доминанта характеризуется следующими признаками: повышенной возбудимостью, стойкостью возбуждения, способностью к суммированию возбуждений, а также инерцией. Особое внимание А.А. Ухтомский обращал на кортикальные доминанты – доминанты высшего порядка,

которые являются скрытыми факторами нервно-психической деятельности человека. Сама жизнь доминантна по своей сути и хронические болезни, в том числе злокачественные новообразования, также являются доминантными состояниями. Опухолевое заболевание, как устойчивое патологическое состояние, мы предлагаем именовать онкологической доминантой (ОД), которая представляет собой тесное единство патологических психических и соматических процессов, появляющихся и сохраняющихся на всех этапах (доклиническом и клиническом) формирования опухолевого заболевания. ОД исходно формируется в центральной нервной системе, в психической сфере ещё до фактического обнаружения опухоли в соме с последующим однонаправленным, самоподкрепляющим, господствующим вектором развития патологического процесса – злокачественной опухолевой болезни.

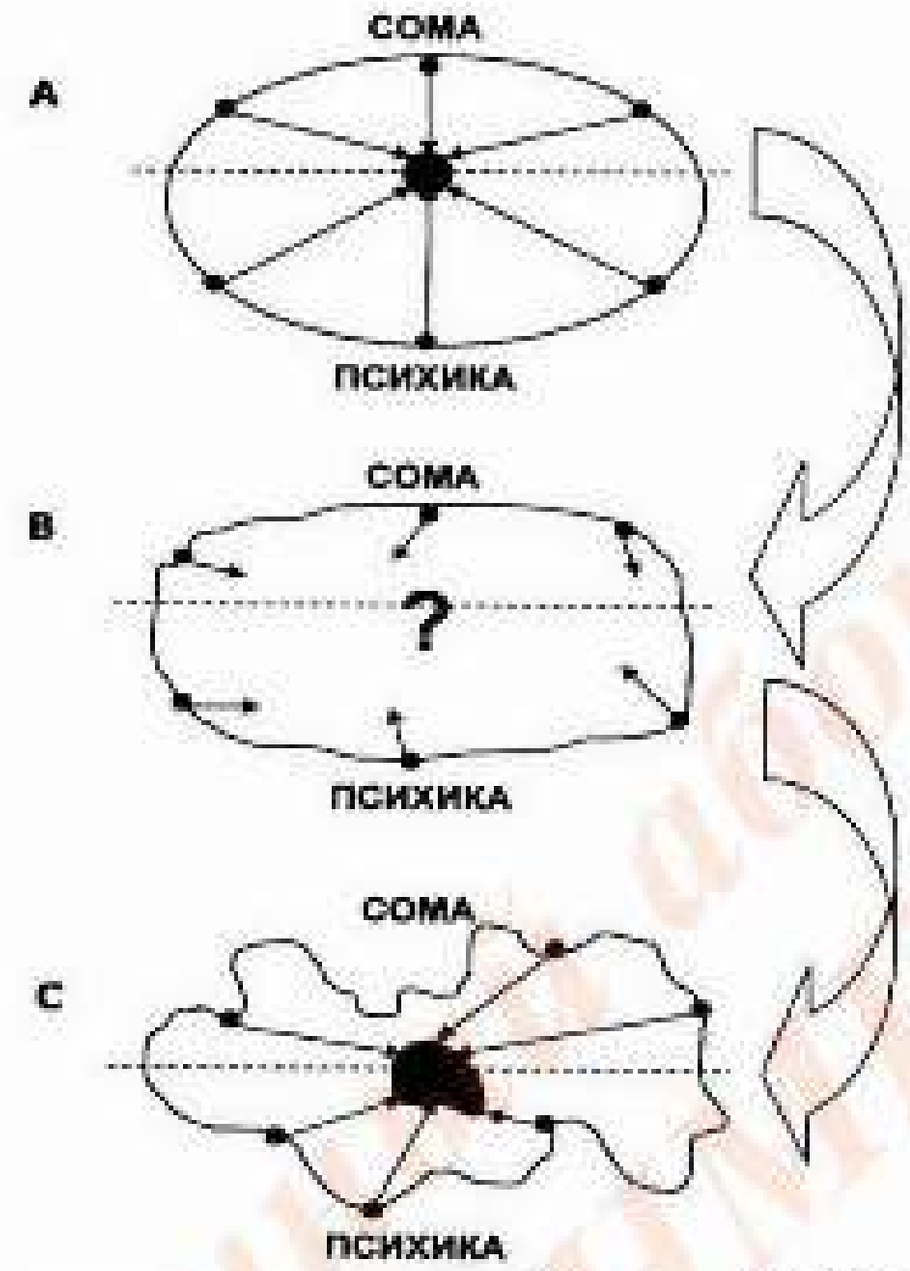
Говоря о доминантах высшего порядка, А.А. Ухтомский указывал на существование доминанты, которая держит в своей власти всё поле душевной жизни, определяет «духовную анатомию» и вектор человеческого бытия (Ухтомский А.А., 2000), это главенствующая потребность, это практическая мотивационная доминанта (Симонов П.В., 1985). А.Б. Залкинд (1927) называл её «целевой установкой организма», с которой теснейшим образом связаны все органы и функции человеческого организма. Понятно, что речь идёт не просто об одной из текущих психических доминант – это главная и самая важная доминанта человека, которую мы обозначили как доминанта жизненной цели (ДЖЦ). Именно ДЖЦ, на наш взгляд, определяет не только психологическое состояние человека и вектор его поведения, она определяет функциональное состояние всей центральной нервной системы и всего организма на всех его уровнях – от клеточного до организменного. Основным фактором, формирующим ДЖЦ, является цель, к достижению которой стремится человек и которая, фактически, определяет траекторию его каждодневного поведения. Для достижения долгосрочной, а не сиюминутной цели весь организм оказывается в подчинении его главного дирижёра – ДЖЦ, ко-

торая обеспечивает слаженность работы органов и систем, сохраняет не только относительное психическое, но и физическое здоровье. С позиции теории функциональных систем (Анохин П.К., 1975, 1980), формирование и сохранение необходимой для организма ДЖЦ – основы единства психических и соматических процессов, обеспечивается слаженным, межсистемным, мультипараметрическим, последовательным взаимодействием множества функциональных систем метаболического, гомеостатического и поведенческого уровней (Судаков К.В., 2003; Шанин В.Ю., 2003). Человек, охваченный ДЖЦ, стеничен, активен, оптимистичен, уверен в себе с высоким витальным тонусом и поисковой активностью (Rotenberg V.S., 2009).

Мы предполагаем, что именно утрата ДЖЦ является началом пути формирования онкологической доминанты. ДЖЦ имеет определённый, можно сказать, спасительный вектор мыслительной деятельности и поведения, который позволяет человеку даже в условиях хронического стресса избежать дистрессового состояния и сохранить здоровье. Например, в годы Великой Отечественной войны, в концентрационных лагерях, одни узники быстро умирали, а другие искренне думали о своей жизни после концлагеря и, находясь в нечеловеческих условиях существования, они даже не болели простудными заболеваниями (Ротенберг В.С., 2001).

Других примеров огромной силы ДЖЦ можно найти великое множество. Хорошо известны, так называемые «болезни достижения» (Ротенберг В.С., Аршавский В.В., 1984), когда на волне успеха человек серьёзно заболевает, теряя цель дальнейшей жизни и позволяя себе удовлетворённо расслабиться. Известны также явления «синдрома отставника», когда после увольнения с работы, со службы или выхода на пенсию человек довольно быстро приобретает тяжёлые болезни, лишившись ДЖЦ и связанного с ней привычного жизненного стереотипа. В обзоре литературы нами сделан акцент на значимости для человека цели, смысла жизни, которые обладают мощным защитным ресурсом, эффектом сохранения не только психического, но физического здо-

ровья с низкой смертностью больных. Наоборот, безысходность, безнадёжность, беспомощность имеют высокий летальный потенциал. Что же происходит в организме при исчезновении ДЖЦ? Для схематичного рассмотрения этого процесса обратимся к предложенному нами образу «айсберга психосоматики», где «надводная» часть – сома, а «подводная» – психика (рис. 18).



Примечание: ● – доминанта жизненной цели (ДЖЦ); • – текущие доминанты; ● – онкологическая доминанта (ОД); **А** – состояние ДЖЦ: подчинённость повседневных доминант, упорядоченность психосоматических процессов, относительное здоровье; **В** – условно «бездоминантное» состояние: дезинтеграция психосоматических процессов, «хаос» ситуативных доминант, хронический стресс, истощение механизмов саногенеза; **С** – формирование ОД на фоне истощения и срыва компенсаторных возможностей организма, глубоких деформаций психосоматических отношений, которые усиливаются текущими и даже конкурирующими доминантами.

Рис. 18. «Айсберг психосоматики»: схема формирования онкологической доминанты

Итак, ДЖЦ имеет психическую и соматическую составляющие, в которых упорядочены, «синхронизированы» психосоматические процессы, векторы ситуативных доминант подчинены ДЖЦ, что компенсирует имеющиеся хронические заболевания и обеспечивает относительное здоровье (рис. 18,

А). Человек, охваченный ДЖЦ, стеничен, активен, оптимистичен, уверен в себе с достаточно высоким витальным тонусом и поисковым поведением, отсутствием постоянных жалоб на какие-либо недомогания.

При появлении внешнего (очевидного) стресса – жизненных событий различной стрессогенности (смерть супруга, развод, женитьба и др.), обычно предшествующих психическим и физическим болезням (Holmes T.H., Rahe R.H., 1967), и/или развитии внутреннего (скрытого) стресса (ощущения нереализованности, ненужности, никчемности и др.) может произойти замещение ДЖЦ «условно бездоминантным», переходным состоянием (рис. 18, В). Человек становится лишённым цели (смысла жизни, планов на будущее) – «жизненного стержня», теряет соответствующее поисковое, целенаправленное поведение и оказывается во власти «хаоса» повседневных доминант.

Это состояние, на наш взгляд, непременно становится хроническим психоэмоциональным стрессом, зачастую неосознаваемым пациентами, но со всеми вытекающими психическими и соматическими последствиями, которые были представлены в обзоре литературы. Происходит избыточная эксплуатация, истощающее перенапряжение психо-нейро-эндокринно-иммунной оси с накоплением «поломок» в организме на всех уровнях. На психическом уровне это проявляется внутренним напряжением, тревогой, гипобулией, субдепрессией (или депрессией), ангедонией, пессимизмом, растерянностью, беспомощностью, безысходностью, безнадёжностью и др.

Именно на этом этапе происходит зарождение какого-либо психосоматического заболевания, связанного с нарушениями в сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной системах или происходит декомпенсация уже имеющихся хронических заболеваний. В результате «срыва» компенсаторных возможностей организма, истощения механизмов саногенеза на фоне хронического стресса происходит замещение образовавшейся «бездоминантной пустоты» мощной патологической доминантой какого-либо тяжёлого заболевания, каким является злокачественное опухолевое заболевание. Эти «неви-

димые» изменения в психическом состоянии человека способны индуцировать опухолевый процесс, а в сочетании с повреждающим действием хорошо известных канцерогенов вероятность злокачественного роста возрастает многократно. Онкологическая доминанта сопровождается формированием глубоких деформаций психосоматических отношений, усиливающихся и поддерживающихся текущими повседневными доминантами и даже появлением конкурирующей доминанты, направленной на уничтожение основной онкологической доминанты (рис. 18, С). Последнее обстоятельство требует пояснения. Вся совокупность лечебных мероприятий, связанных с лечением злокачественных опухолей, фактически, направлена на формирование конкурирующего доминантного состояния – «доминанты здоровья» для смены ОД. Однако, если эти мероприятия окажутся недостаточными для уничтожения ОД, то, как это звучит ни парадоксально, они усилят ОД. В клинической практике нередко так и происходит, когда применение, казалось бы, достаточного арсенала лечебных средств, приводит к ухудшению состояния.

Следует ещё раз заметить, что утрата ДЖЦ, т.е. цели, смысла жизни, в результате действия психогенных стрессоров мало очевидна, как для самих пациентов, так и для врачей, поэтому не является объектом внимания исследователей и клиницистов, собственно, как и психическое состояние онкобольных. При отсутствии ДЖЦ человек оказывается во власти ситуативных доминант – в состоянии хронического истощающего психоэмоционального стресса. Восстановление же утраченной ДЖЦ является весьма трудной задачей из-за неочевидности и неосознаваемости проблемы. На рисунке 19 представлено осознанное мнение больной П. (№ 11 из табл. 2) в отношении причинной связи развития меланомы с утратой смысла жизни (ДЖЦ), но, как правило, онкобольные указывают лишь на внешние причины, не осознавая утраты ДЖЦ (рис. 20, 21).

ВАШЕ МНЕНИЕ

(изучение психогенеза вашего заболевания)

Дата заполнения «10» февраля 2005 г.

Ф.И.О. Больная П. Екатерина Владимировна

Возраст 29 лет

Диагноз меланома

Считаете ли Вы, что развитие опухоли в вашем организме может быть связано (подчеркнуть):

1). С пережитыми Вами стрессовыми ситуациями;
2). С длительно существовавшими по разным причинам ощущениями потерянности и безысходности;
3). И то (1) и другое (2) одновременно;
4). Был длительный стресс, но после нормализации ситуации - возникла опухоль;
5). Затрудняюсь ответить, может и есть связь;
6). Не вижу никакой связи.

Кратко опишите, пожалуйста, стрессовые события, их продолжительность и ваши ощущения в тот период. Через какое время после них Вы заметили (или обнаружили врачи) появление онкозаболевания?

В 1998 году умер мой папа. Он всегда меня поддерживал и помогал строить планы на будущее. Поэтому, когда его не стало, я почувствовала опустошенность, одиночество и такое сильное чувство утраты, что даже спустя два года прозвала мимо кладбища (любого) я плакала. Это состояние длилось 4 года. В это же время у меня появились частые боли в области сердца и постоянно напряжение и нервозность.
В 1999 году я получила должность к которой очень стремилась. За один год я добилась огромных успехов и выполнила все задачи, поставленные ~~перед~~ владельцем фирмы. Достигнув всего, о чем я мечтала, начала скучать, работа стала однообразной и перспектив ~~на~~ не было. В 24 года я выполнила все, что планировала достичь в жизни и ощутила потерянность и пустоту. Можно сказать, что я сама точно не знала - хочу жить дальше, или нет.
А в октябре 2000 года мне поставили диагноз „рак кожи" и тогда я поняла, что больше всего на свете хочу жить!!!

Подпись: _____

Рис. 19. Клинический пример осознания утраты смысла жизни с последующим развитием меланомы (больная П. №11, табл. 2).

ВАШЕ МНЕНИЕ

(изучение психогенеза вашего заболевания)

Дата заполнения «11» февраля 2002 г.

Ф.И.О. Больная Т. - Ольга Викторовна

Возраст 55 Адрес: Новосибирск, ул Федосеева, 32 кв 53

Диагноз Меланома

Считаете ли Вы, что развитие опухоли в вашем организме может быть связано (подчеркнуть возможные варианты):

1). С пережитыми Вами стрессовыми ситуациями;

2). С длительно существовавшими по разным причинам ощущениями потерянности и безысходности;

3). И то (1) и другое (2) одновременно;

4). Был длительный стресс, но после нормализации ситуации - возникла опухоль;

5). Затрудняюсь ответить, может и есть связь;

6). Не вижу никакой связи.

Кратко опишите, пожалуйста, стрессовые события, их продолжительность и ваши ощущения в тот период. Через какое время после них Вы заметили (или обнаружили врачи) появление онкозаболевания?

Стрессовые события и их продолжительность: С ноября 2001 года по февраль 2003 года мой муж постоянно был в состоянии алкогольного опьянения, либо с похмелья. На протяжении всего этого времени, я, почти ежедневно, подвергалась оскорблениям, в мой адрес постоянно сыпались угрозы. В один из дней, осенью 2002 года, он набросился на меня с ножом. Думаю, что он мог меня убить.

Ваши ощущения в тот период: Я постоянно находилась в состоянии нервного напряжения, чувствовала страх, злость, отчаяние от невозможности что-либо изменить. После события с ножом я была очень испугана, во рту было сухо, сердце колотилось, в голове шумело, ноги подкашивались. Всё произошедшее постоянно повторялось в моем сознании.

Через какое время после стресса появилось или обнаружено онкозаболевание? Весной 2003 года появилось заболевание. К онкологу я обратилась в июне 2004 г, было обнаружено онкозаболевание

Подпись: Трошанова

Рис. 20. Мнение больной Т. (№ 14, табл. 2) о возможном психогенном индуцировании меланомы.

ВАШЕ МНЕНИЕ

(изучение психогенеза вашего заболевания)

Уважаемый(ая) Больная Б. Наталья Михайл убедительно просим Вас высказать своё мнение в отношении возможного происхождения вашего заболевания.

Дата заполнения «10» марта 2006 г.

Возраст 57 [illegible] Новосибирск ул. Серебренниковская 9-1

Диагноз Рак желудка

Считаете ли Вы, что развитие вашего заболевания может быть связано (подчеркните возможные варианты):

1). С пережитыми Вами стрессовыми ситуациями;

2). С длительно существовавшими по разным причинам ощущениями потерянности и безысходности;

3). И то (1) и другое (2) одновременно;

4). Было длительное стрессовое состояние, но после нормализации ситуации - возникло заболевание;

5). Затрудняюсь ответить, может и есть такие связи;

6). Имеется другая причинная связь (укажите какая);

7). Не вижу никакой связи.

Кратко опишите, пожалуйста, стрессовые события, их продолжительность и ваши ощущения в тот период. Через какое время после них Вы заметили (или обнаружили врачи) появление заболевания? Укажите другую причинную связь, если такая имеется.

Стрессовые события и их продолжительность: В 1999 году заболел муж, долгое время в тяг. 8 месяцев не могли установить диагноз. Диагноз: тромбоз сонной артерии. Затем операция. Жизнь была продлена до 5 лет, но он был инвалидом I группы, ходить не мог, двигались на коляске. Очень переживала. Работала зав. дрсадом, постоянно была среди людей, детей. Вынуждена была уволиться и ухаживать за мужем. Находилась постоянно в стрессовом состоянии. В 2002 году началась язва желудка. 2004 году муж умер, а в 2006 году попала на операцию в онкологию.

Ваши ощущения в тот период: потерянность, замкнутость

Через какое время после стресса появилось или обнаружено заболевание? Через 3 года после язвы желудка

Имеется другая причинная связь:

Подпись: [illegible]

Рис. 21. Мнение больной Б. (№ 6, табл. 3) о возможной психогенной индукции рака желудка.

Можно предположить, что данная схема формирования онкодоминанты справедлива в отношении не только взрослых, но и детей, новорождённых и даже плода, у которых, по нашему мнению, ДЖЦ имеет иное содержание – стремление к безопасности. Утрата же ощущений безопасности, т.е. ДЖЦ, неизбежно сопровождается ХПЭС, о связях которого с развитием рака у детей ещё 50 лет назад сообщили в своей работе Greene и Miller (Greene W., Miller G., 1958). Несколько позже исследователи также обращали внимание на эти связи (Jacobs T.J., Charles E., 1980). В настоящее время твёрдо установлено крайне негативное влияние пренатального психологического стресса и депрессии на симбиоз мать-плод вплоть до задержки развития плода с негативными последствиями для беременности и родов (Newport J.D. et al., 2002; Coussons-Read M.E. et al., 2005). Смерть одного из родителей беременных женщин связана с высоким риском развития у рождённых детей четырёх типов опухолей: острая лимфобластная лейкемия, болезнь Ходжкина, эмбриональная карцинома яичек и аппендикулярный карциноид (Bermejo J.L. et al., 2007). Семейный психологический стресс ассоциирован с нарушением функционирования иммунной системы детей и повышением частоты их заболеваемости (Wyman P.A. et al., 2007).

Складывается впечатление, что плод, новорожденный и младенец даже более чувствительны к повреждающему влиянию ХПЭС в континууме мать-младенец и родители-младенец, чем взрослые из-за полной зависимости от матери/родителей и отсутствия антистрессовых стратегий реагирования на реальные или мнимые угрозы. Раньше считалось, что понятие смерти доступно лишь детям школьного возраста, но исследования показывают, что это понятие может возникнуть уже в 2-3-х летнем возрасте. Даже дети меньшего возраста испытывают связанную с этим тревогу, которая не может быть ими вербализована, но она способна проявиться изменением поведения, страхами, чувством одиночества (Исаев Д.Н., 1992).

5.3 Гипотеза психогенных влияний на развитие злокачественных опухолей

Предложенная концепция доминанты жизненной цели применительно к формированию злокачественных опухолей отражает патологические события, предшествующие развитию опухолевой болезни, на высшем – нервно-психическом уровне исследований, который всерьёз не рассматривается при изучении канцерогенеза. Поэтому, хорошо изученные механизмы канцерогенеза на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях исследования оказываются вырванными из контекста целостного организма человека. Несмотря на очевидные детерминистические взгляды на канцерогенез, основу которого составляют два неотъемлемых патологических процесса – повреждение ДНК и дисфункция клеточного звена иммунной системы, имеются обширные научные данные, свидетельствующие о принципиальной возможности психогенной активации этих ключевых механизмов канцерогенеза. Напомним, что потеря цели, смысла жизни, т.е. утрата ДЖЦ, неизбежно сопровождается ХПЭС, результатом которого являются аффективные (депрессивные) и тревожные расстройства со всеми вытекающими соматическими последствиями.

Итак, с одной стороны, ХПЭС и аффективные расстройства сопровождаются нестабильностью генома, ускорением биологического старения из-за дисфункции теломер и сокращения их длины (Arehart-Treichel J., 2005; Simon N.M. et al., 2006), приводя к уменьшению продолжительности жизни (Kimura M. et al., 2008). На фоне ХПЭС в организме активируются явления оксидативно-нитрозативного стресса с образованием реактивных форм кислорода и азота (РФКА), которые являются эндогенными мутагенами, способными повреждать ДНК и приводить к генным мутациям (Gidron Y. et al., 2006; Halliwell B., 2007; Toyokuni S., 2008).

С другой стороны, ХПЭС и аффективные расстройства сопровождаются высокими плазменными уровнями базального кортизола и многочисленными иммунологическими нарушениями: высокими концентрациями циркулиру-

ющих нейтрофилов, острофазовых белков, хемокинов, адгезивных молекул, высокими плазменными концентрациями IL-1, IL-6, TNF-α, снижением уровня цитотоксических Т-клеток и натуральных киллеров, а также смещением баланса иммунного ответа в сторону гуморального иммунитета (Corzo C.A. et al., 2007; Dantzer R. et al., 2008). ХПЭС индуцирует также апоптоз лимфоцитов и развитие иммуносупрессии посредством глюкокортикоидных путей, участия опиоидных систем (Wang J. et al., 2002), гена p53 и P13K/ядерного фактора kappaB (P13K/NF-kappaB) (Zhang Y. et al., 2008). К тому же, ХПЭС поддерживает в организме очаги некупирующегося хронического воспаления за счёт активации в них провоспалительных цитокинов (Miller G.E. et al., 2002). Именно в очагах вялотекущего воспаления генерация РФКА значительно превышает возможности их нейтрализации и элиминации, поэтому в этих очагах всегда регистрируются высокие уровни оксидативно-нитрозативного стресса и повреждения ДНК, что ассоциировано с повышенным риском туморогенеза (Federico A. et al., 2007; Kundu J.K., Surh Y.J., 2008).

Известно также, что ХПЭС посредством β-адренергической активации индуцирует атрофию тимуса и резистентность опухолевых клеток к химиопрепаратам через биологические эффекты адреналина (Hasegawa H., Saiki I., 2005). Нельзя исключить, что ХПЭС посредством p38/стресс-активированной протеинкиназы и эндоплазматического ретикулярного стресса способствует формированию в организме «спящих» опухолевых клеток, покоящихся многие годы, рефрактерных к химиотерапии, участвующих в метастазировании и рецидивировании рака (Ranganathan A.C. et al., 2006).

ХПЭС тесно сопряжён с формированием аффективных расстройств, в частности, из-за изменений в экспрессии гена 5-HTTLPR, ответственного за транспорт серотонина (Jacobs N. et al., 2006), поэтому тревожные и депрессивные расстройства часто встречаются вместе и характерны для онкобольных (Miller K., Massie M.J., 2006). Психическая депрессия, серотониновая си-

стема и провоспалительные цитокины соединены в единые патофизиологические связи, участвующие в механизмах канцерогенеза (Cavanagh J., Mathias C., 2008). Коморбидная депрессия и тревожные расстройства усугубляют течение любого хронического заболевания [Roy-Byrne P.P. et al., 2008), в том числе способствуют прогрессированию рака, а депрессия является сигналом короткой жизни онкобольных (Lloyd-Williams M. et al., 2009).

Как уже упоминалось в обзоре литературы, ХПЭС сопровождается атрофией нейронов лимбических структур головного мозга (Conrad Ch.D., 2005), ответственных за процессы адаптации, регуляцию вегетативных функций, генерацию эмоций и мотиваций, организацию целостных форм поведения и др. (Morgan P.J. et al., 2005), а у онкобольных наблюдается редуцирование церебрального метаболизма именно в лимбических структурах головного мозга (Tashiro M. et al., 1999). Можно предположить, что у онкобольных до обнаружения злокачественных новообразований на фоне кумулятивного влияния ХПЭС формируются трудно диагностируемые (субклинические) нарушения функций лимбической системы. К тому же, аффективные расстройства, характерные для онкобольных, сопровождаются диссоциативными изменениями в четырёх больших системах мозга: 1) дисбаланс префронтально-поясной кортикальной системы, 2) диссоциация ГГА-оси, 3) диссоциация септально-гиппокампальной системы и 4) гипоактивность системы вознаграждения: гиперметаболизм хабенула-интерпедункулярных ядерных путей и гипометаболизмом зоны вентральной покрышки полосатого тела (Shumake J., Gonzalez-Lima F., 2003).

Можно предположить, что за фасадом серьёзных соматических (нейроэндокринных, иммунных) и психоэмоциональных (тревога, депрессия) расстройств у онкобольных скрываются нарушения интегративных функций мозговых систем, которые можно определить как синдром дезинтеграции мозга (СДМ). СДМ характеризуется нарушением функций надсегментарных вегетативных структур, нисходящими тоническими влияниями на симпато-

адреналовый и гипофизарно-надпочечниковый аппараты, что проявляется дезинтеграцией физиологических систем организма на всех его уровнях.

Сказанное выше, в определённой мере, позволило сформировать холистический взгляд на проблему злокачественных опухолей, предложить гипотезу психогенных влияний на развитие рака и составить схему психогенных влияний на ключевые звенья канцерогенеза (рис. 22).



Рис. 22. Схема психогенных влияний при развитии опухолевой болезни.

Развитие ХПЭС в результате утраты ДЖЦ сопровождается тревожными и/или депрессивными расстройствами и приводит к дезинтеграции деятельности основных систем мозга – ГТА-оси (гипоталамо-гипофизарно-адреналовая), САМ-оси (симпато-адренало-медуллярная). Посредством стрессовых гормонов в тканях организма формируются ишемические про-

цессы, метаболические нарушения, активируются механизмы оксидативно-нитрозативного стресса с образованием эндогенных мутагенов – РФАК (рис. 22а), что приводит к прямому повреждению ДНК структур и компрометированию иммунной системы, достаточных для индукции канцерогенеза (рис. 22б). Постановка диагноза рака сопровождается дополнительной массивной, неисчерпаемой психотравмой, завершая формирование опухолевой болезни и замыкая порочные круги канцерогенеза (рис. 22в).

Можно заключить, что рак – это не только патология генов, это уникальный результат кумулятивного влияния ХПЭС с кумулятивным канцерогенным эффектом катехоламинов и глюкокортикоидов (Desaive P., Ronson A., 2008), серьёзными нарушениями противоопухолевой активности иммунной системы и тканевого морфофункционального гомеостаза, фактически, это болезнь всего организма. Однако, огромный потенциал мозга способен контролировать и модулировать процессы, связанные с генезом и прогрессией рака (Mravec B. et al., 2008).

В связи с выше изложенными клиническими и теоретическими данными, представляется вполне обоснованной необходимость разработки и применения психокоррекционных мероприятий в комплексных лечебных и реабилитационных программах в клинической онкологии, направленных на улучшение психического состояния, повышение качества жизни и выживаемости онкологических больных. В данной работе мы предпочли использовать гипносуггестивный метод психотерапии, как клинически проверенный и эффективный метод в коррекции стрессовых и постстрессовых психических и психосоматических расстройств, хотя применение других методов психотерапии также может быть вполне эффективным в проведении онкобольным психокоррекционных мероприятий с использованием результатов настоящего исследования.

ГЛАВА 6. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ОНКОБОЛЬНЫХ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПСИХОКОРРЕКЦИИ И НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

6.1 Иммунологические и психологические эффекты медикаментозной психокоррекции онкологических больных

Основным иммунологическим эффектом медикаментозной психокоррекции 90 больных с 17 видами злокачественных опухолей явилось существенное повышение специфической противоопухолевой активности иммунной системы онкобольных, определяемой по кожной реакции ГЗТ на ОААГ человеческой опухолевой линии меланомы BRO. Следует особо подчеркнуть, что этот результат получен на фоне эффективной психокоррекции, при которой, вероятно, произошло устранение психогенных иммунодепрессивных влияний с последующей активацией саногенетических механизмов, в том числе с восстановлением противоопухолевого иммунного надзора. Результаты психокоррекции представлены в таблице 50. Из таблицы видно, что результатом психокоррекции явилось существенное улучшение, практически, всех психометрических показателей и повышение качества жизни онкобольных.

Клинические и психометрические исследования показали, что у 95,6% онкобольных имеют место психоэмоциональные расстройства, преимущественно, тревожно-депрессивного спектра, что существенно отличается от общепринятого взгляда на распространённость психопатологии у онкобольных, которая составляет около 50% (Miovic M., Block S., 2007). Выявлена следующая структура психических расстройств: расстройства адаптации (F43.21 и F43.22; 44,2%), генерализованное тревожное расстройство (F41.1; 36,0%), смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2; 11,6%),

органическое тревожное расстройство (F06.4; 8,2%). У основной части больных (71,1%) медикаментозная психокоррекция занимала от 1 до 3-х месяцев.

Таблица 50

Результаты медикаментозной психокоррекции онкобольных

Параметры		Сравнительный анализ ДО, n=90 (M±m)	ПОСЛЕ, n=45 (M±m)	P
Госпитальная шкала тревоги и депрессии:				
Тревога		9,5 ± 0,44	4,4 ± 0,28	0,0001
Депрессия		7,6 ± 0,46	3,2 ± 0,34	0,0001
Шкала самооценки Спилбергера:				
Ситуационная тревога		39,1 ± 1,17	28,6 ± 1,28	0,0001
Личностная тревога		40,3 ± 1,14	29,9 ± 1,26	0,0001
Клиническая шкала самоотчёта (SCL-90):				
SOM		1,31 ± 0,07	0,90 ± 0,08	0,0001
O-C		1,17 ± 0,07	0,74 ± 0,06	0,0001
I-S		0,97 ± 0,11	0,60 ± 0,07	0,025
DEP		1,38 ± 0,08	0,82 ± 0,07	0,0001
ANX		0,92 ± 0,06	0,52 ± 0,11	0,025
HOS		0,78 ± 0,06	0,52 ± 0,07	0,009
PHOB		0,47 ± 0,05	0,26 ± 0,06	0,012
PAR		0,69 ± 0,06	0,56 ± 0,07	>0,05
PSY		0,76 ± 0,06	0,50 ± 0,06	0,007
GSI		1,01 ± 0,05	0,60 ± 0,04	0,0001
Опросник качества жизни SF-36:				
Физическое здоровье	PF	69,2 ± 2,97	80,0 ± 2,80	0,011
	RP	29,4 ± 5,46	56,8 ± 5,86	0,001
	BP	51,8 ± 3,50	71,4 ± 3,67	0,0001
	GH	43,4 ± 2,99	56,7 ± 3,19	0,003
Психическое здоровье	VT	46,3 ± 3,11	66,7 ± 2,67	0,0001
	SF	59,3 ± 4,18	80,6 ± 2,78	0,0001
	RE	34,2 ± 6,11	68,6 ± 6,35	0,0001
	MH	45,8 ± 2,96	68,5 ± 2,19	0,0001
Кожная реакция ГЗТ на опухолеассоциированные антигены человеческой линии меланомы BRO				
ГЗТ реакция, мм		2,68 ± 0,39	7,80 ± 0,96	0,0001

Реакция ГЗТ до психокоррекции показала обратные корреляции с психометрическими параметрами и прямые связи с показателями качества жизни онкобольных (табл. 51), что лишь подтверждает наличие тесной сопряжённости психического состояния и специфической противоопухолевой активности иммунной системы у онкобольных, вне зависимости от вида опухоли.

Таблица 51

Взаимосвязи реакции ГЗТ с изучаемыми параметрами до психокоррекции

Параметры		ГЗТ реакция	
		r	p
SCL-90 (n=86)	OBS	-0,30	0,049
	DEP	-0,30	0,049
	HOS	-0,33	0,028
	PAR	-0,34	0,024
ГШТД	Тревога	-0,97	0,0001
SF-36 (n=41)	PF	0,58	0,0001
	BP	0,49	0,0001
	GH	0,30	0,003
	VT	0,39	0,0001
	MH	0,56	0,0001

Нами предпринята попытка обнаружения цитокинового механизма феномена активации специфической противоопухолевой активности иммунной системы онкобольных при эффективном купировании у них психоэмоциональных расстройств. При мультиплексном исследовании (панель 30-Plex) цитокинового профиля нативной плазмы онкобольных оказались очень низкими концентрации следующих 14 цитокинов: IL-1b, IFNα, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, которые не определялись и были исключены из анализа. При сравнении средних величин определяемых концентраций цитокинов «до – после» психокоррекции достоверных различий не обнаружено ($p>0,05$). В тоже время, наблюдались значительные разнонаправленные изменения концентраций цитокинов, которые отражали достоверные модулирующие влияния эффективной психокоррек-

ции в отношении конкретных цитокинов, участвующих в процессах воспаления, ангиогенеза и клеточного иммунитета (табл. 52). На модулирующий эффект (когда высокие показатели снижаются, а низкие повышаются) указывали отрицательные коэффициенты корреляции $r_{д/(п:д)}$.

Таблица 52

Модулирующие влияния психокоррекции на параметры цитокинов

Параметры (пг/мл)	ДО (n=90) (M±m)	ПОСЛЕ (n=45) (M±m)	Корреляцион. анализ	
			$r_{д/(п:д)}$	P
VEGF	8,38 ± 0,94	6,83 ± 0,80	-0,56	0,005
FGF-basic	17,6 ± 4,06	10,8 ± 1,19	-0,74	0,034
IL-12p40/p70	59,1 ± 3,76	54,8 ± 4,19	-0,57	0,0001
RANTES	1732,5 ± 133,9	1872,5 ± 190,8	-0,53	0,001
MCP-1	635,6 ± 31,5	605,9 ± 36,8	-0,57	0,0001
IL-1RA	332,4 ± 51,3	234,2 ± 17,7	-0,72	0,013
IP-10	49,9 ± 5,08	38,1 ± 3,94	-0,37	0,015

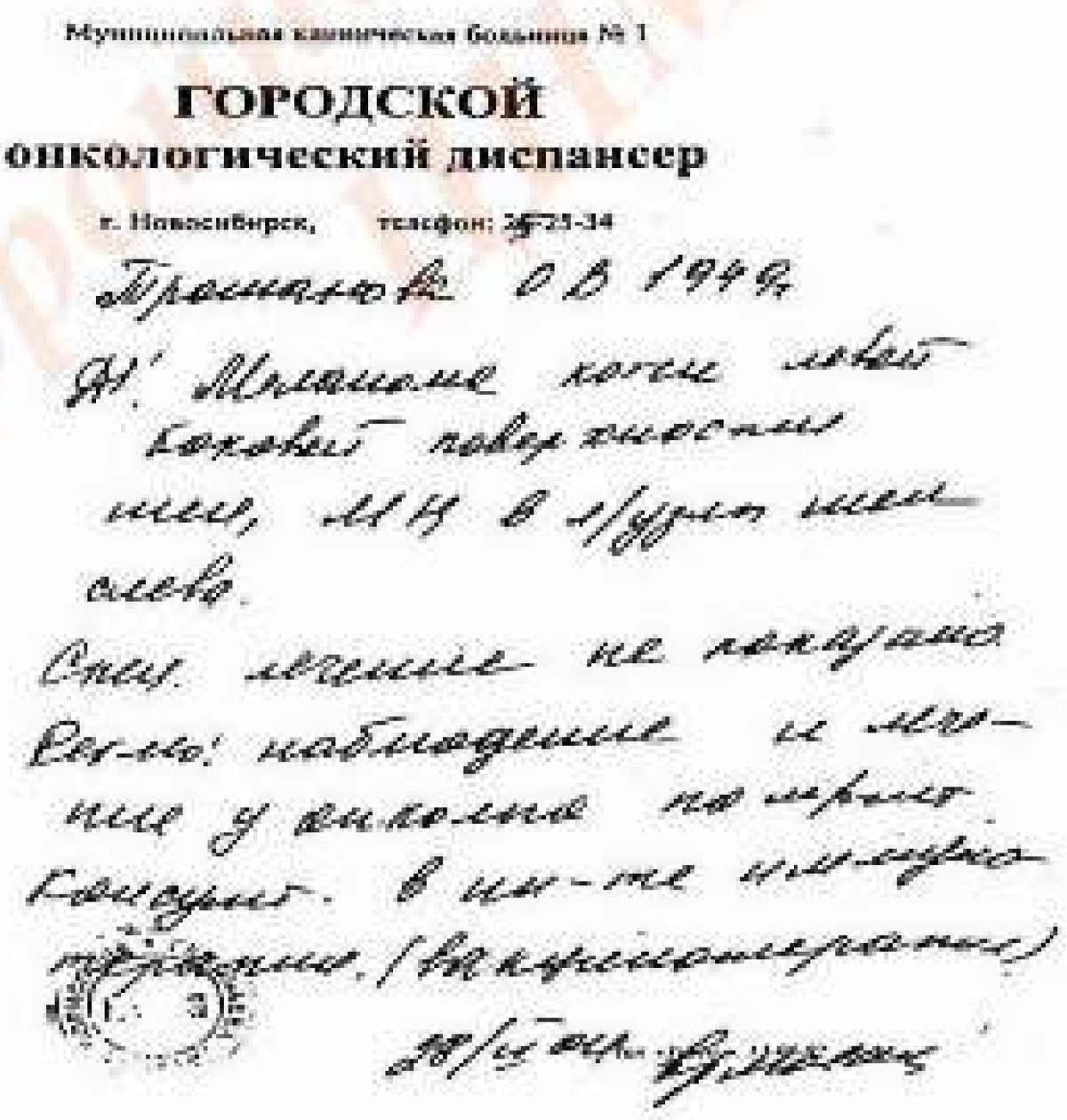
Исследование плазменных уровней кортизола, как биологически активного компонента ГГА системы и одного из стрессовых гормонов, посредством которого осуществляются психогенные влияния на ключевые механизмы канцерогенеза, в том числе компрометированный иммунитет (рис. 22), представлялось достаточно важным. Средние значения дневного уровня кортизола до и после психокоррекции онкобольных не имели различий и не отличались от нормальных величин ($p>0,05$). Вместе с тем, исходные уровни дневного кортизола имели обратные корреляционные связи с рядом психометрических показателей: ГШТД – Тревога ($r= -0,26$; $p= 0,014$) и 5 показателей SCL-90 – ОС ($r= -0,26$; $p= 0,014$); DEP ($r= -0,20$; $p= 0,025$); ANX ($r= -0,24$; $p= 0,026$); PAR ($r= -0,32$; $p= 0,003$); GSI ($r= -0,26$; $p= 0,014$).

Следует особо выделить прямые корреляционные связи кортизола с рецептором IL-2R ($r= 0,24$; $p= 0,022$), который может быть индикатором количества Т-рег-клеток, угнетающих специфический противоопухолевый иммунный ответ (Yang Z-Z., Ansell S.M., 2009; Fort M.M., Narayanan P.K., 2010).

6.2 Суггестивная индукция «спонтанной регрессии рака»

В обзоре литературы была представлена информация о редком феномене спонтанных регрессий рака, в котором вопрос о роли психического состояния остаётся дискуссионным. В отечественной научной литературе мы не встретили описания ни одного клинического случая феномена СРР. В ненаучной литературе имеется ряд опубликованных историй «выживания от рака», в которых прямо указывается на решающую роль психики, веры в преодолении смертного приговора (Батулин Ю.П., Хавикова Л.К., 2002; Леш М., 2004; Муранов А.А., 2005). В нашей психотерапевтической работе возникла редкая ситуация, которая подвигла нас на применение ГСП с целью «провокации» феномена СРР.

Больная Т., 55 лет (пациентка № 14, табл. 2), бухгалтер, 29.06.2004 года обратилась в Клинику иммунопатологии НИИКИ СО РАМН по направлению онколога городского онкодиспансера (рис. 23).



Муниципальная клиническая больница № 1

ГОРОДСКОЙ
онкологический диспансер

г. Новосибирск, телефон: 25-21-34

Рис. 23. Заключение онколога городского онкодиспансера

Консилиум онкологов воздержался от оперативного лечения и рекомендовал наблюдение участкового онколога с диагнозом меланома кожи левой боковой поверхности шеи, метастазы в лимфоузлах шеи слева. Больная имела неоперированный опухолевый очаг на коже шеи (хорошо кровоснабжаемой области) с высоким риском метастазирования, в том числе, в головной мозг. При первичном осмотре на боковой поверхности шеи слева определялось пигментное образование размерами 4,0×3,5 см неправильной формы. Кроме того, пальпировалась группа увеличенных подкожных плотных, не смещаемых лимфоузлов диаметром до 2-х см. В надключичной области имелся метастатический увеличенный лимфоузел диаметром 3,5 см (рис. 24).



Рис. 24. Локализация меланомы кожи онкобольной Т.

Кроме того, при ультразвуковом исследовании области опухоли обнаружено проникновение первичного опухолевого образования в глубину тканей шеи на 2,5 см. Больные с подобной локализацией меланомы, которые наблюдались нами ранее, отличались бурным прогрессированием опухолевого процесса, высоким уровнем метастатических поражений и быстрым наступлени-

ем смерти в течение нескольких месяцев на фоне распада опухоли и массивных кровотечений. В середине января 2005 года больной предложен курс ГСП, от которого она категорично отказалась: «Что к смерти меня готовите?». Однако через некоторое время сама вышла с инициативой о проведении ей психотерапевтического лечения. Больная жаловалась на внутреннее напряжение, раздражительность, нарушения сна, утомляемость и высказала мысль, что врачи отправили её домой умирать.

С 21 января по 4 февраля 2005 года больной проведён курс ГСП, на фоне которого пациентка отметила существенное улучшение самочувствия. После 4-го сеанса, связанного с репродукцией «образца здоровья», произошло улучшение зрения, которое проявилось в том, что она без очков стала видеть номера автомобилей, чего не было много лет, и появление роста тёмных волос. Влияние ГСП отразилось также на показателях иммунограмм (рис. 25). До начала ГСП наблюдались выраженные явления иммунодепрессии – абсолютное количество лимфоцитов было значительно ниже нормативных величин – 709 в 1 мм^3. После ГСП общее количество лимфоцитов периферической крови увеличилось более, чем в 3 раза и достигло 2244 в 1 мм^3. Кожные пробы ГЗТ с ксеногенными (мышиными) опухолевыми антигенами B16 (меланомы), LLC (карциномы) и спленоцитами (Spl) до начала ГСП были следующими, соответственно, 20 мм, 2 мм, 26 мм и полностью исчезали в течение первых суток. После завершения курса ГСП произошло резкое повышение реактивности иммунной системы в отношении ксеногенных опухолевых антигенов меланомы (B16).

Показатели кожных проб после курса ГСП были следующими: 30 мм, 0 мм, 5 мм, при этом реакции ГЗТ были крайне выраженными, болезненными и сохранялись в течение нескольких суток (рис. 26). Клинический эффект ГСП сопровождался также изменением в показателях вариабельности ритма сердца (рис. 27). Общая мощность волнового спектра (TP) увеличилась в 20 раз (!): до ГСП – 213 мс^2, после ГСП – 4260 мс^2.

До гипносуггестивной психотерапии

Институт клинической иммунологии

(N.6) Ф.И.О. больного: Трошанова О.В. Отделение: др. стац.

Дата: 20-ЯНВ-2005

ИММУНОГРАММА

Лимфоцитоз - 709 /мм3 (1120 - 3210)
CD3+ Т-лимфоциты - 70 % (58 - 83)
CD4+ Т-лимфоциты - 36 % (29 - 59)
CD8+ Т-лимфоциты - 18 % (17 - 40)
ИРИ (CD4/CD8) - 2.00 (0.9 - 2.8)
CD19+ В-лимфоциты - 12 % (4.5 - 13)
CD16+ НК-клетки - 26 % (6 - 24)
ЕА-фагоцитоз (гранулоц) - 71 % (59 - 89)
ЕА-фагоцитоз (моноциты) - 48 % (52 - 73)
HLA-DR-экспрессия (моноциты) - 87 % (76 - 96)
HLA-DR-уровень экспрессии - 0.49 (0.37 - 0.68)
ИМ фга - 0.95 (min - 0.8)
ИИМ фга - 0.12 (max - 0.5)
ПЭФ фга - 7.72 (min - 2.1)
Ig M - 1.9 г/л (0.6 - 2.63)
Ig A - 1.85 г/л (0.68 - 3.78)
Ig G - 9.0 г/л (6.94 - 16.18)
ЦИК - 31 усл.ед. (3 - 23)
К - 1.88 (1 - 1.9)
ПАМ - 1.64 усл.ед. (1.8 - 7.1)
ПАН - 5.54 усл.ед. (2.0 - 7.0)

После гипносуггестивной психотерапии

Институт клинической иммунологии

(N.6) Ф.И.О. больного: Трошанова О.В. Отделение: др. стац.

Дата: 09-ФЕВ-2005

ИММУНОГРАММА

Лимфоцитоз - 2244 /мм3 (1120 - 3210)
CD3+ Т-лимфоциты - 59 % (58 - 83)
CD4+ Т-лимфоциты - 40 % (29 - 59)
CD8+ Т-лимфоциты - 16 % (17 - 40)
ИРИ (CD4/CD8) - 2.50 (0.9 - 2.8)
CD19+ В-лимфоциты - 16 % (4.5 - 13)
CD16+ НК-клетки - 25 % (6 - 24)
ЕА-фагоцитоз (гранулоц) - 73 % (59 - 89)
ЕА-фагоцитоз (моноциты) - 63 % (52 - 73)
HLA-DR-экспрессия (моноциты) - 94 % (76 - 96)
HLA-DR-уровень экспрессии - 0.34 (0.37 - 0.68)
ИМ фга - 1.04 (min - 0.8)
ИИМ фга - 0.22 (max - 0.5)
ПЭФ фга - 4.64 (min - 2.1)
Ig M - 1.1 г/л (0.6 - 2.63)
Ig A - 1.95 г/л (0.68 - 3.78)
Ig G - 9.5 г/л (6.94 - 16.18)
ЦИК - 28 усл.ед. (3 - 23)
К - 1.89 (1 - 1.9)
ПАМ - 2.44 усл.ед. (1.8 - 7.1)
ПАН - 7.6 усл.ед. (2.0 - 7.0)

Рис. 25. Параметры иммунограмм онкобольной Т. на фоне ГСП



Рис. 26. ГЗТ реакция на ОААГ через 72 часа у больной Т. после завершения курса психотерапии

К тому же, на фоне ГСП в 5 раз произошло снижение показателя вегетативного баланса (параметр LF/HF) с 2,76 усл.ед. до 0,53 усл.ед., отражая существенную активацию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне ГСП.

Таким образом, выраженный иммунологический отклик на лечебные гипносуггестии и отчётливый психовегетоиммунный эффект ГСП и позволил нам предложить больной специфический курс аутогипноза. Мы предположили, что иммунная система способна не допустить дальнейшего метастазирования меланомы, если вокруг уже имеющихся опухолевых очагов возникнет зона иммунного воспаления с последующим формированием фиброзной капсулы. Эти рассуждения в форме образов были сообщены больной и составлена соответствующая программа аутогипноза. Лечебная программа аутосуггестий была направлена на формирование плотной, непроницаемой капсулы вокруг опухолевых очагов, которая будет постепенно сжиматься, и «душить» опухолевые очаги, лишая их питания.

До гипносуггестивной психотерапии

ГУ НИИКИ СО РАМН

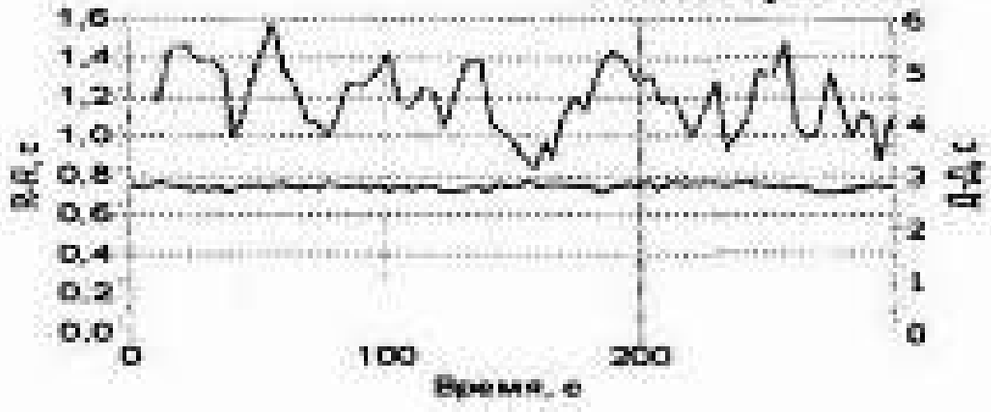
Отделение: Анб.
Пациент: Трошанова О.В., 55 лет
Предварительный диагноз: Меланома.

Тип обследования: ВРСфон от 20.01.2005
Прибор: ВНС-Микро (программа анализа 'Поли-Спектр')

Фоновая запись АД 140/80

Исследование проводилось в положении лежа. Продолжительность записи сердечного ри[illegible] нин.(300 с). Зарегистрировано комплексов QRS: 401.
Ритм синусовый. Средняя ЧСС: 81 уд./мин. - умеренное учащение сердечного ритма.

Ритмограмма



Спектрограмма



Показатели временного анализа Показатели спектрального анализа

Параметр	Значение	Параметр	Значение
R-R min, мс	708	TP, мс^2	213
R-R max, мс	776	VLF, мс^2	142
RRNN, мс	745	LF, мс^2	51,8
SDNN, мс	13	HF, мс^2	18,7
RMSSD, мс	5	LF norm, n.u.	73,4
pNN50, %	0	HF norm, n.u.	26,6
CV, %	1,7	LF/HF	2,76
		Структура спектра	
		%VLF	66,8
		%LF	24,4
		%HF	8,81

После гипносуггестивной психотерапии

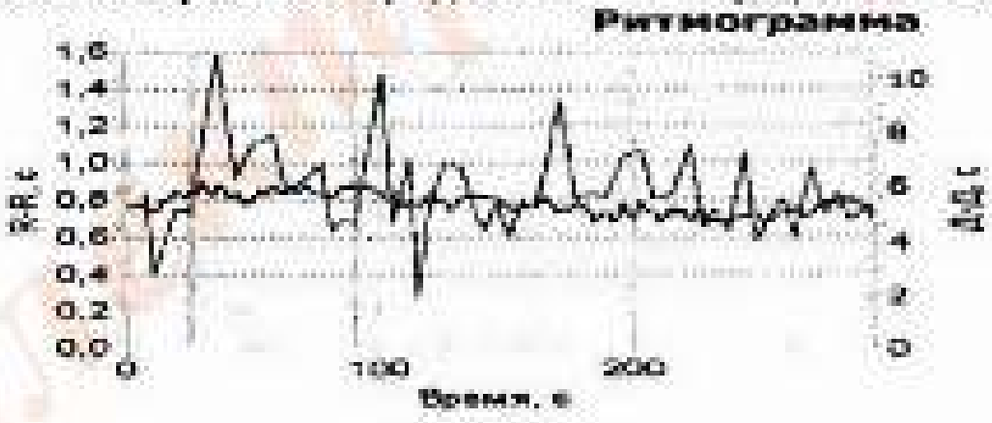
ГУ НИИКИ СО РАМН

Отделение: Анб.
Пациент: Трофанова.О.В., 55 лет
Предварительный диагноз: Обсл.
№039
Тип обследования: ВРСфон от 9.02.2005
Прибор: ВНС-Микро (программа анализа 'Поли-Спектр')

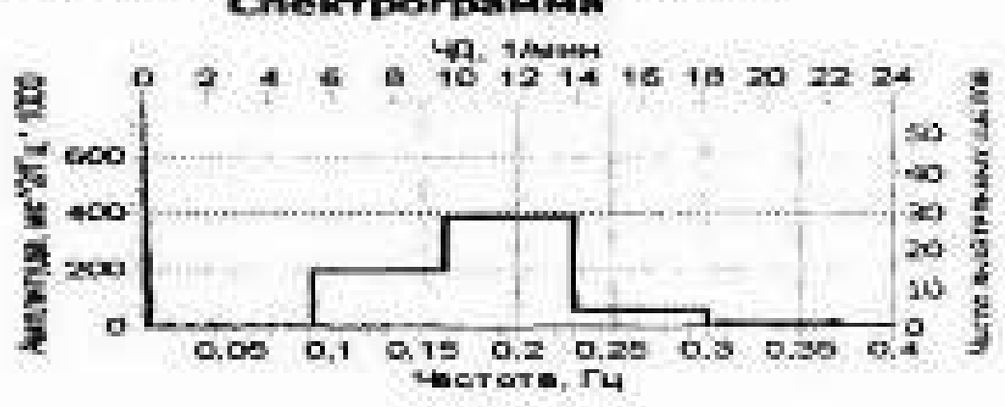
Фоновая запись АД 140/80

Исследование проводилось в положении лежа. Продолжительность записи сердечного ритма мин.(294 с). Зарегистрировано комплексов QRS: 378.
Ритм синусовый. Средняя ЧСС: 77 уд./мин. - нормальная частота сердечного ритма.

Ритмограмма



Спектрограмма



Показатели временного анализа Показатели спектрального анализа

Параметр	Значение	Параметр	Значение
R-R min, мс	665	TP, мс^2	4260
R-R max, мс	896	VLF, мс^2	3092
RRNN, мс	777	LF, мс^2	402
SDNN, мс	55	HF, мс^2	766
RMSSD, мс	13	LF norm, n.u.	34,4
pNN50, %	0	HF norm, n.u.	65,6
CV, %	7,03	LF/HF	0,525
		Структура спектра	
		%VLF	72,6
		%LF	9,43
		%HF	18

Рис. 27. Параметры ВСР онкобольной Т. на фоне гипнотерапии

После нескольких сеансов аутогипноза продолжительностью 1 час у больной появился выраженный отёк левой половины шеи и надключичной области с переходом на грудную клетку (рис. 28), поднялась фебрильная температура 38°С, появился зуд в области опухолевых очагов. Больная сообщила, что «началось удушье опухоли». В течение 8 дней отёк полностью исчез, и постепенно уменьшились шейные метастатические лимфоузлы, в том числе, большой надключичный лимфоузел. В начале ноября (3.11.2005) при УЗИ не было выявлено увеличенных лимфоузлов шеи, которые регрессировали. В глубине тканей шеи на всём протяжении границы опухолевой инвазии, а также вокруг других гипоэхогенных образований (8-25 мм) сформировалась фиброзная капсула (рис. 29), что соответствовало содержанию лечебных аутосуггестий.



Рис. 28. Выраженный отёк тканей шеи после сеансов аутогипноза

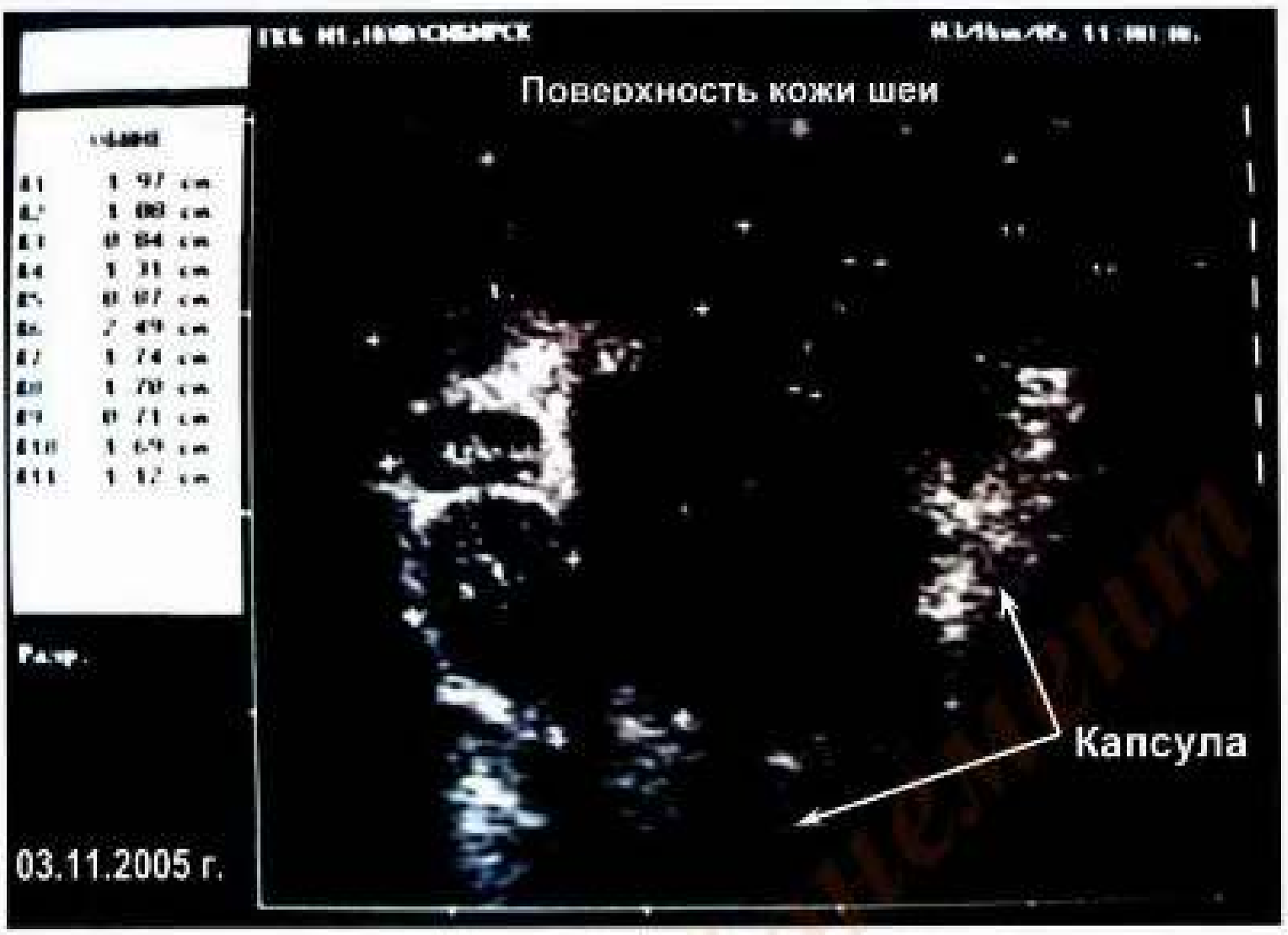


Рис. 29. Фиброзная капсула вокруг опухолевых очагов в глубине тканей шеи после сеансов аутогипноза (данные УЗИ)

В дальнейшем произведена попытка «вытеснения» опухолевого образования из глубины тканей шеи, для чего больной предложена другая аутосуггестивная программа, в которой «растянутая, словно резиновая, капсула начнёт сжиматься, стягиваться, плотно замыкаться и передавливать сосуды, питающие опухолевый очаг, выдавливая его наружу». В первом же сеансе аутогипноза больная отметила, что почувствовала «какое-то сдавление внутри, в глубине очага», которое становилось выраженным после каждого сеанса. Периодически, в течение дня, возникали внезапные ощущения сдавления и боли в основании двух опухолевых очагов (первичного и метастатического). Через 3 месяца произошёл видимый рост опухолевых очагов, увеличение их объёма (рис. 30), однако при контрольном УЗИ исчезли признаки инвазии опухоли вместе с фиброзной капсулой (рис. 31). Стало определяться экзофитное образование на уровне кожи с основанием 2,29 см, т.е. эндофитный

рост опухоли сменился на экзофитный, что также соответствовало содержанию суггестий.



Рис. 30. Экзофитный рост меланомы после специфических аутосуггестий

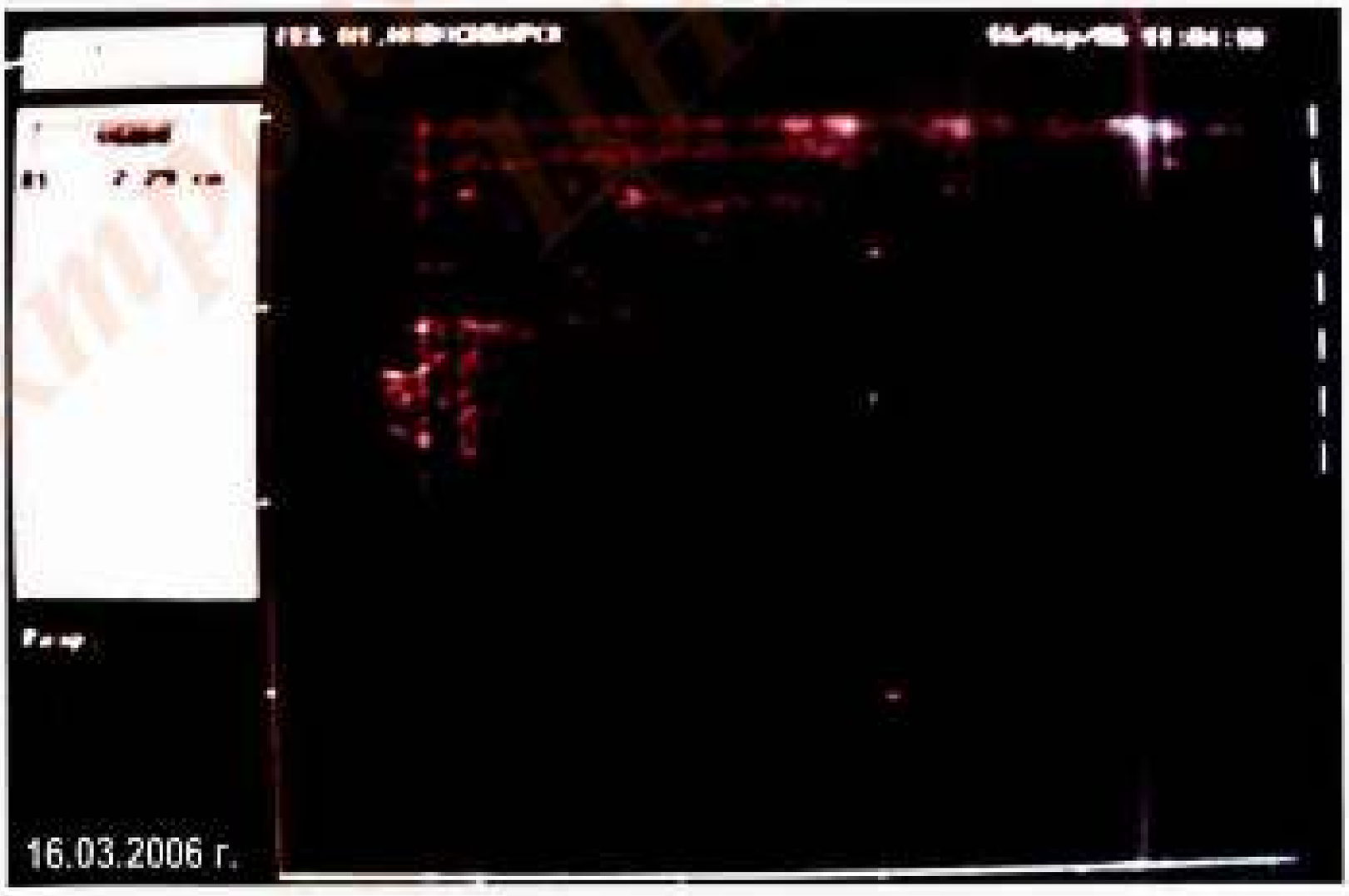


Рис. 31. Исчезновение УЗИ признаков эндофитного роста меланомы после специфических аутосуггестий

В дальнейшем продолжился экзофитный рост опухоли, но без образования видимых метастазов, что не характерно для течения меланомы. У больной многократно происходили кровотечения из первичного опухолевого очага, которые пациентка останавливала с помощью аутогипноза.

В начале января 2007 года больная провела сеанс репродукции «образца здоровья», выбрав маркерный день из прошлого, когда не было на коже шеи даже пигментного образования. На следующий день после сеанса аутогипноза, 9.01.2007 г., у больной появилась гипертермия до 38,0-38,5°С, которая сохранялась в течение 9,5 месяцев (!). Иногда температура тела достигала 40,2°С, что сопровождалось выраженным болевым синдромом в основании опухоли и усиленным отделением гнойного содержимого.

В связи с гипертермией больная периодически (1-2 раза в день) принимала антипиретики (Найз). В течение всего периода гипертермии опухолевые массы постепенно размягчались, наполнялись гнойным содержимым, но увеличивались в объёме, достигнув больших размеров 16×9 см. Однако с начала октября 2007 года после внезапной гипертермии до 40°С, опухоль стала регрессировать, уменьшаясь в объёме (в течение 3-х недель в 2 раза). Пациентка указывала на выраженные ощущения стягивания в основании опухоли, а после исчезновения гипертермии (20.10.2007 г.) произошло спонтанное дренирование гнойного содержимого через изъязвлённую поверхность опухолевого очага. В дальнейшем постепенно развивалась кахексия и больная умерла 14.04.2008 г.

Несмотря на ожидаемый летальный исход, можно констатировать факт сохранения жизни больной более 3,5 лет с неоперированной меланомой с локализацией на шее без распада массы опухоли и профузных кровотечений, которые всегда сопровождали больных в подобных случаях и быстро (в течение 2-3 месяцев) приводили их к гибели. Представленный клинический случай показал возможность влияния ГСП на иммунную систему, психиче-

ское состояние, ВНС и трофику опухолевой ткани, что доказывает значимость психогенных влияний при развитии и течении меланомы.

6.3 Применение психотерапии у больной раком желудка

Больная С., 51 г. (№ 11 из табл. 3), у которой в мае 2005 года диагностирован рак желудка, считала, что развитие заболевания непосредственно связано с чередой тяжёлых психоэмоциональных стрессов, связанных с трагической гибелью близких людей в период 2002-2004 года, в том числе со смертью матери, после которой почувствовала боль и жжение в области желудка при приёме твёрдой пищи. Считая, что это обострение гастрита пациентка принимала но-шпу, аллохол, отвары трав без существенного эффекта.

В конце апреля 2005 года появилась рвота съеденной пищей с нарастающим ухудшением самочувствия, прогрессирующим снижением массы тела. В мае обнаружен рак желудка, а 21.06.2005 г. проведена гастрэктомия с удалением брыжеечных лимфоузлов и интраоперационным установлением III стадии опухолевого процесса. Больной проведены два курса ПХТ и лучевая терапия, которые она перенесла с большим трудом. За время болезни больная потеряла в весе 40 кг (с 87 кг до 47 кг). На момент начала ГСП пациентка жаловалась на утомляемость, потливость, сердцебиение, боли в эпигастрии после еды, бессонницу, подавленность, потерю интереса и удовольствия от жизни, постоянную тревогу и боязнь рецидива болезни. С 25.10.2005 г. по 6.11.2005 г. больной проведено 7 сеансов ГСП. С первых сеансов был достигнут выраженный лечебный эффект, который существенно улучшил самочувствие пациентки, что отразилось на показателях качества жизни (рис. 32). В течение 12 дней курса ГСП удалось купировать болевой синдром, нивелировать явления демпинг-синдрома, боязнь приёма пищи, восстановить аппетит и привычный объём съедаемой пищи. Курс ГСП совпал с проведением очередного запланированного 3-го курса полихимиотерапии, который, со

слов больной, она «не заметила», т.к. не было тошноты, рвоты, поноса, общей слабости и «несмотря на химию, волосы на голове начали расти».



Рис. 32. «Роза качества жизни» больной С. на фоне ГСП (%) (сплошная линия – до ГСП, прерывистая линия – после ГСП).

Накануне завершения курса ГСП (5.11.2005 г.) больная узнала о трагической смерти своего отца, но несмотря на трагическую новость, больная сохранила спокойствие и самообладание, «которого точно не было бы, если бы не психотерапия». После ГСП больная регулярно применяла аутогипноз и в течение 1,5 месяцев прибавила в весе 13,5 кг, указывая на хорошее самочувствие и радость жизни. Больная сообщала, что приходилось скрывать от друзей своё хорошее самочувствие, чтобы не подумали, что сошла с ума: «Когда они приходили в гости я делала печальное лицо, а когда уходили, то включала музыку». В декабре 2005 г., несмотря на хорошее самочувствие, больной настоятельно был рекомендован и проведён 4-й курс ПХТ, после которого самочувствие резко ухудшилось с прогрессирующим снижением массы тела. В январе 2006 года проведён 5-й курс ПХТ после которого больная уже, практически, не вставала с постели, а в феврале 2006 года, несмотря на проведение химиотерапии, диагностированы метастазы в печень и головной

мозг. До последних дней жизни пациентка пользовалась аутогипнозом, устраняя боль, и лишь на последней неделе жизни появилась необходимость в применении наркотических анальгетиков. Умерла больная 30.04.2006 г.

6.4 Случай психогенной смерти онкологической больной

В медицинских классификациях не существует диагноза «психогенная смерть», поэтому этот феномен всегда остаётся в тени практической медицины, но от этого не перестаёт быть реальностью, унося жизнь больного под другим, официальным, диагнозом. Представленный клинический случай имел для нас особое значение, т.к. жертвой этого «феномена-невидимки» стала мать старшего научного сотрудника НИИКИ СО РАМН.

Больная С.М.Г., 69 лет, с января 2003 г. жаловалась на ощущения жжения, царапания и боли в области пищевода при приёме твёрдой пищи, за медицинской помощью обратилась к участковому онкологу в конце марта 2003 г. При фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) 2.04.2003 г. в средней трети пищевода, на 32 см., выявлена деформация и сужение просвета пищевода за счёт бугристого образования размерами 1,5×3,0 см. Слизистая желудка диффузно истончена, перистальтика обычная, двенадцатиперстная кишка без особенностей. Гистологическое исследование материалов биопсии 9.04.2003 г. – плоскоклеточный рак пищевода. Рентгеноскопия пищевода и желудка с барием 22.04.2003 г. – акт глотания не нарушен, на границе средней и нижней трети пищевода определяется дефект наполнения по передней правой стенке с бугристыми контурами 2,5×0,8 см. В Новосибирском областном онкодиспансере в мае-июне 2003 г. проведён курс лучевой терапии с суммарной дозой облучения 50 Грей. В НИИКИ СО РАМН до и после курса лучевой терапии проводилась иммунотропная терапия (ксеногенная противоопухолевая вакцина, ронколейкин, тактивин). На фоне комплексного лечения жалобы больной полностью исчезли, самочувствие практически нормализовалось. Пациентка

была уверена в своём выздоровлении и радовалась жизни. При контрольной ФГДС 20.02.2004 г. опухолевое образование не обнаружено, в месте ранее выявляемого образования, между складками слизистой, с трудом определялся тонкий рубец длиной до 1,0 см. В середине марта 2004 года больная завершила амбулаторное обследование, результаты которого передала участковому онкологу с намерением получить направление на санаторно-курортное лечение, в котором ей было отказано. После консультативного приёма участковым онкологом, на второй день, самочувствие больной внезапно ухудшилось, появились жалобы на общую слабость, затруднение и боли при глотании, рвота во время еды, безразличие, подавленность, потеря интереса к жизни, высказывание мыслей о неизбежной смерти. Больная категорически отказывалась от приёма пищи, стала заметно худеть, большую часть дня лежала в постели, а через 2 недели могла ходить только с посторонней помощью. Все попытки близких людей повлиять на её состояние оказались безуспешными.

В связи с подозрением на быструю опухолевую прогрессию и возможную обтурацию просвета пищевода массами опухоли, больная госпитализирована в 1-ое хирургическое отделение Городской клинической больницы № 34 г. Новосибирска 2.04.2004 г. для обследования и решения вопроса о гастростоме. При стационарном обследовании (история болезни № 6073) неожиданно обнаружилось несоответствие клинической картины заболевания данным инструментальных исследований. При ФГДС от 2.04.2004 г. – пищевод свободно проходим, в средней трети, на 32 см, имеется неровная поверхность 1,5 см в диаметре с наложениями фибрина. Кардия плотно сомкнута, щелевидной формы, с трудом проходима для гастроскопа диаметром 1,0 см. Желудок пуст, в кардиальном отделе, на задней стенке имеется плотное округлое малоподвижное образование около 4 см в диаметре с эрозированной слизистой и наложениями фибрина, перистальтика обычная. Привратник функционирует, луковица двенадцатиперстной кишки без особенностей. Заключение: эрозивный эзофагит средней трети, деформация кардии,

образование кардиального отдела желудка. Гистологическое исследование биоптатов 6.04.2004 – клетки эпителия желудка без признаков злокачественного роста. Рентгеноскопия пищевода и желудка с барием 7.04.2004 г. – акт глотания не нарушен, в наддиафрагмальном отделе пищевода определяется неправильной формы депо контраста и некоторая задержка продвижения бария, остальные отделы пищевода без особенностей. Проходимость пищевода сохранена. Кардия на вдохе смыкается неполностью, в положении Тренделенбурга кардия полностью смыкается, признаков краевых выпячиваний в пищевод не выявлено. Стенки желудка эластичные, перистальтика неглубокими, вялыми волнами. Привратник расположен симметрично, ритмично раскрывается. Эвакуация содержимого из желудка не нарушена. Заключение: признаки язвенного (эрозивного) дефекта слизистой в нижней трети пищевода. В связи с отсутствием показаний для гастростомы больная выписана 9.04.2004 г. с диагнозом: язва-рак кардиального отдела желудка.

После выписки из больницы больная больше не вставала с постели, иногда пила воду и принимала жидкую пищу, на вопросы отвечала односложно, постепенно погружаясь в сопорозное состояние. Умерла 25.05.2004 г. Перед смертью больной, её муж сообщил, что однажды на приёме участковый онколог развеял её уверенность в выздоровлении, сказав, что в организме всё же имеются множественные скрытые метастазы. Наверное, информация была иного содержания, но больной она была воспринята именно так.

Таким образом, выраженная клиническая симптоматика не имела под собой соответствующей органической основы, но онкобольная «внешне» умирала от рака, а, по сути, погибала от внушённой вербальной информации. Психогенные расстройства моторики желудочно-кишечного тракта: психогенный кардиоспазм, психогенная рвота хорошо известны в медицине, но в данном случае раковая стигма и неизвестный психогенный анамнез не позволили понять истинной этиологии развившегося состояния и предпринять адекватные профилактические меры. Представленный клинический слу-

чай,скорее всего, не является исключением, указывая на мощную психогенную составляющую опухолевой болезни, но сколько онкобольных погибает психогенно под «маской» тяжёлого заболевания остаётся неизвестным.

6.5 Возможности применения ГСП у больного раком желудка

Больной Б., 52 лет (№ 9 из табл. 3), бизнесмен, в июне 2005 года проведена гастрэктомия по поводу рака желудка III стадии. Считает, что развитие болезни произошло на фоне многолетнего стрессового напряжения, связанного с ведением бизнеса, банкротством своей фирмы в апреле 2005 года и постоянными семейными конфликтами. Больному проведён 1 курс ПХТ, который он перенёс очень плохо, в связи с чем, дальнейшие курсы ПХТ отменены. До начала ГСП диагностировано смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2). С 11.10.2005 г. по 24.10.2005 г. проведён курс ГСП с обучением аутогипнозу. После ГСП больной сообщил об улучшении самочувствия: «исчезли мысли о раке, появился оптимизм, увеличилась физическая сила, появился рост волос на голове, исчезли напряжение в животе и согнутая походка», что отразилось на повышении качества жизни (рис. 33).



Рис. 33. «Роза качества жизни» больного Б. на фоне ГСП (%) (сплошная линия – до ГСП, прерывистая линия – после ГСП).

После завершения основного курса ГСП больной практически ежедневно использовал сеансы аутогипноза по составленным для него аутосуггестивным программам. Через 2,3 года больной сообщил в электронном письме о состоянии своего здоровья (приложение 12). Больной написал, что ждал каких-нибудь событий, связанных с улучшением своего самочувствия, чтобы сообщить о них. Таким событием явилось заключение медико-социальной экспертизы, согласно которого пациент инвалидом не признан (приложение 13).

Электронный архив ЦНМБ

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

7.1 Изменения иммунологических параметров у онкобольных при психотерапии и медикаментозной психокоррекции

В группах больных меланомой и раком желудка исходно не было выявлено изменений в исследуемых параметрах иммунного статуса, за исключением повышенного содержания в крови ЦИК, что, по-видимому, свидетельствует о развитии иммунных реакций на неопластически трансформированные ткани и продукты жизнедеятельности опухолевых клеток с образованием иммунных комплексов. При ретроспективном анализе мы неоднократно наблюдали отсутствие «грубых» изменений иммунологических параметров у онкобольных даже незадолго до их смерти. Данный феномен «иммунного молчания» можно объяснить тем, что, с одной стороны, используемые «рутинные» иммунологические тесты, как правило, не могут осветить все аспекты функционирования иммунной системы при опухолевом процессе, а с другой стороны, иммунокомпетентные клетки (ИКК) периферической крови составляют лишь 5% от общего числа иммуноцитов всего организма (Schulz K.H., Schulz H., 1992), что также затрудняет оценку иммунного статуса по показателям периферической крови. В этой связи, изменения в иммунном статусе онкобольных на фоне ГСП, оцениваемом по показателям периферической крови, с большой вероятностью отражают происходящие события в целом в системе иммунитета больных злокачественными опухолями.

В настоящем исследовании обнаружены многочисленные статистически значимые прямые и обратные коэффициенты корреляции между всеми изучаемыми иммунологическими параметрами, многими показателями психического состояния, психологической защиты и качества жизни онкобольных. Количественная оценка выявила наличие тесных корреляционных взаимосвя-

зей всех звеньев иммунной системы в обеих группах онкобольных с психометрическими показателями, что указывает на сопряженный характер функционирования высшей нервной деятельности и иммунной системы при развитии злокачественного опухолевого процесса. Наибольшее число корреляций обнаружено с наиболее «психогенно чувствительной» популяцией CD16+ клеток – эффекторами врожденного противоопухолевого иммунитета.

При качественной оценке корреляционных связей обнаружены следующие особенности психоиммунного сопряжения. Так, в клеточном звене иммунной системы больных меланомой и раком желудка имеются прямые связи параметров клеточного звена иммунной системы с показателями позитивного психоэмоционального состояния, а параметры гуморального звена иммунной системы в обеих группах онкобольных положительно сопряжены с показателями негативного психоэмоционального состояния.

В группе больных меланомой имеются многочисленные корреляции со всеми звеньями иммунной системы (20 корреляций), в то время как в группе больных раком желудка наблюдается явное смещение вегетоиммунного сопряжения в сторону гуморального звена иммунной системы (7 корреляций из 9), что свидетельствует об особенностях вегетоиммунного сопряжения при развитии указанных злокачественных новообразований. Анализ фоновых значений (до начала ГСП) психовегетоиммунного сопряжения у больных меланомой и раком желудка указывает на присутствие психогенного компонента и его влияние на развитие указанных заболеваний, что обосновывает возможность применения психотерапии в коррекции иммунологических, нейровегетативных и психических расстройств.

На фоне ГСП выявлен иммуномодулирующий эффект гипнотерапии, который по-разному проявился у больных меланомой и раком желудка. При меланоме эффект ГСП проявился в модулирующих влияниях на все показатели моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы. Кроме того, на всех этапах исследования, за исключением этапа «через 6 мес.», отмечает-

ся повышение иммунологических показателей во всех звеньях иммунной системы, что свидетельствует о пролонгированном (до 12 мес.) активирующем влиянии проведённого курса ГСП на параметры иммунной системы больных меланомой. Особенностью активации явилось повышение уровня CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии молекул HLA-DR на моноцитах, что свидетельствует о направленности иммунологических изменений, связанных с активацией патогенетически значимых клеточно-молекулярных механизмов иммунного ответа.

В группе больных раком желудка наблюдалась иная картина: кратковременное повышение уровня CD20+ и активация фагоцитоза после ГСП сменились явлениями иммуносупрессии во всех звеньях иммунной системы на этапах наблюдения, указывая на отсутствие патогенетически значимых иммунокоррегирующих влияний ГСП. Полученные результаты можно объяснить существенными трудностями в реализации постгипнотических суггестий у больных раком желудка из-за выраженности соматогенного компонента опухолевого заболевания, обусловленного токсическими осложнениями химиотерапии – психоорганическим синдромом.

Однако, у больных раком желудка, не получавших химиотерапевтическое лечение, влияние ГСП на иммунную систему было заметным, о чём свидетельствовали результаты исследования уровня CD34+ клеток, длины теломер и уровня апоптоза лимфоцитов на фоне ГСП. В сравнении со здоровыми донорами у этих больных обнаружено укорочение длины теломер на 500 п.н. в популяциях CD4+ Т-хелперных и цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в запуске, регуляции и эффективности специфического противоопухолевого иммунного ответа. Это косвенно свидетельствует об ускоренном «старении» и функциональной дефектности Т-лимфоцитов периферической крови у больных раком желудка. На фоне ГСП, через 4 недели после 4-го сеанса, произошло повышение уровня стволовых клеток CD34+ в периферической крови, увеличение длины те-

ломер в лимфоцитах на 1000 п.н. и увеличение числа апоптотических лимфоцитов (до 1,7%). Это указывает на процессы обновления клеточного состава лимфоцитов и появление в крови клеток с большим пролиферативным потенциалом и возможностями отвечать на широкий спектр антигенов, в том числе, опухолеассоциированных. Прямым подтверждением этого явились выраженные ГЗТ реакции при проведении кожных проб на ксеногенные опухолеассоциированные антигены, вплоть до образования волдыря у части онкобольных. Обновление пула лимфоцитов должно сопровождаться поддержанием гомеостатического баланса и численности циркулирующих клеток, поэтому, как известно из данных литературы, должны включаться соответствующие механизмы feed-back регуляции. Одним из таких механизмов поддержания численности пула клеток, является их физиологическая гибель посредством апоптоза, что было получено на фоне ГСП.

Выявленные изменения в иммунной системе больных раком желудка (не получавших химиотерапию) с выходом в периферический кровоток стволовых CD34+ клеток из костного мозга под влиянием гипносуггестивного воздействия, очевидно, лежали в основе механизма клинически обнаруженных признаков «регрессии биологического возраста» (улучшение остроты зрения, уменьшение седины волос, снижение массы тела, несвязанное с раковой кахексией, повышение жизненного тонуса и двигательной активности) у части наблюдавшихся нами онкобольных. Предполагаемая схема обновления иммунной системы онкобольных на фоне ГСП представлена на рисунке 34. Феномен гипногипермнезии, связанный с репродукцией «образца здоровья», сопровождался психогенной мобилизацией из костного мозга в периферическую кровь стволовых клеток двух иммунофенотипов CD34+CD38+ и CD34+CD38-, дальнейшая судьба которых была различной.

Предшественники лимфопоэза (CD34+CD38+) с током крови попадали в тимус (правая часть рисунка), где происходило обновление пула тимоцитов с выходом в периферическую кровь лимфоцитов с большим пролиферативным

потенциалом (с увеличенной длиной теломер), в том числе, цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в запуске, регуляции и эффективности специфического противоопухолевого иммунного ответа.

Кстати, давно известно, что одной из основных причин безуспешной терапии онкологических больных является резкое снижение в организме уровня и функциональной активности цитотоксических лимфоцитов в процессе канцерогенеза (Городилова В.В., Боева М.Н., 1983).



Рис. 34. Механизм обновления иммунной системы онкобольных на фоне гипносуггестивной психотерапии

В условиях возрастной инволюции тимуса возможно также экстратимическое созревание лимфоцитов (Arcangeli M.L. et al., 2005), однако отечественные учёные определили, что созревание лимфоцитов в тимусе происходит и в 80 лет, а срок полной инволюции тимуса составляет 120 лет (Кветной И.М. и др., 2005). Мы считаем, что лимфоциты с длинными теломерами, появившиеся в кровотоке после гипнотерапии, имели тимусное происхождение, поэтому в настоящей работе мы не исследовали рецепторный аппарат лимфоцитов, который указывал бы на их внетимическое созревание.

Стволовые кроветворные клетки (CD34+CD38-) репопулировали из костного мозга в ткани организма (левая часть рисунка), обладая известной способностью дифференцироваться в клетки любых органов и тканей (Sikora M.A., Olszewski W.L., 2004), где происходила их дифференцировка в клетки различных тканей, что способствовало появлению клинических признаков «регрессии биологического возраста».

После публикации предварительных результатов наших исследований в начале 2008 г., американские коллеги под руководством E.H. Blackburn (Нобелевский лауреат по медицине 2009 г.) в своём пилотном исследовании получили подобные результаты, связанные с повышением теломеразной активности на 29,84% в мононуклеарах периферической крови у 24 мужчин с раком простаты после интенсивного изменения (в течение 3 мес.) их жизненного стиля (Ornish et al., 2008). Последующие исследования также показали возможность повышения теломеразной активности в мононуклеарах периферической крови при интенсивной медитации и позитивных психологических изменениях (Jacobs T.L. et al., 2010). Это подтверждает существование самой возможности немедикаментозного влияния на активность теломеразы, длину теломер, указывает на воспроизводимость и повышает достоверность впервые полученных нами результатов. Представленные результаты исследований показывают значимость применения клинически обоснованных психотерапевтических воздействий в программах реабилитации онкобольных.

Обширный анализ современной литературы и наши многолетние исследования позволили составить представления о возможности патогенетически значимого компрометирования иммунной системы при развитии злокачественных опухолей (рис. 35). Предложенная схема, безусловно, не отражает всего многообразия аспектов психогенно обусловленной иммуносупрессии, но позволяет увидеть некоторые важные события, происходящие в организме при развитии злокачественной опухоли на фоне психогенных влияний. Это важно с практических позиций, показывая возможность существования и

значимость психогенного источника глубокой иммуносупрессии, способствующей развитию опухолей.



Рис. 35. Схема психогенного потенцирования/индуцирования злокачественных опухолей

Как уже отмечалось, ряд значимых для человека психогенных стрессоров способен привести к формированию стойких ощущений безысходности, беспомощности, безнадёжности, которые характеризуют утрату доминанты жизненной цели. Исчезновение ДЖЦ становится для человека хроническим

психоэмоциональным стрессом, зачастую неосознаваемым, но ведущим к постепенному истощению саногенетических механизмов. На фоне ХПЭС происходит дезинтеграция надсегментарных вегетативных структур с нисходящими тоническими влияниями на симпатико-адреналовый и гипофизарно-надпочечниковый аппараты, приводя к гипофункции «психо-нейро-эндокринно-иммунной оси» и истощающим влияниям катехоламинов и кортикостероидов на иммунокомпетентные клетки.

В частности, глюкортикоиды нарушают хемотаксис макрофагов, их антигенпредставляющую функцию, угнетают синтез макрофагами цитокинов (IFN-γ, IL-12), без которых невозможен киллинг опухолевых клеток NK-клетками и CD8+ лимфоцитами. Под действием глюкортикоидов нарушается функциональная активность макрофагов, что приводит к продуцированию ими иммуносупрессорных молекул (простагландины, трансформирующий ростовой фактор β, окислы азота и молекулы «респираторного взрыва»), которые вызывают повреждение ДНК ИКК и соматических клеток. Глюкокортикоиды, к тому же, вызывают стабилизацию мембран лизосом нейтрофилов и макрофагов, что приводит к незавершённости фагоцитоза, гибели самого фагоцита и выходу лизосомальных энзимов, коллагеназы, эластазы, вызывающих деструкцию окружающей ткани. Ряд цитокинов, выделяемых клетками иммунной системы, в свою очередь, воздействуют на надсегментарные вегетативные структуры, поддерживая их дисфункцию, психовегетативные и поведенческие нарушения.

Важным патогенетическим звеном иммуносупрессии является угнетение под действием глюкортикоидов экспрессии рецепторов лимфоцитов к цитокинам (IL-1, IL-2, IFN-γ, TNF-α и др.), их продукции и высвобождения из клетки, что приводит к дизрегуляции взаимодействия макрофагов, лимфоцитов и NK-клеток в обеспечении противоопухолевой защиты организма. Иммунодепрессивные влияния кортикостероидов при ХПЭС дополняются генерализованным ухудшением микроциркуляции, что приводит к нарушениям

тканевого неспецифического иммунитета, а наличие хронических очагов воспаления облегчает опухолевую трансформацию (малигнизацию) соматических клеток в этих очагах.

Образовавшаяся злокачественная опухоль, в свою очередь, сама ускользает от надзора иммунной системы, оказывая мощное иммуносупрессорное действие, продуцируя большое количество супрессорных молекул (окислы азота, TGF-β, ганглиозиды и др.), которые инактивируют иммунную систему. Другой механизм иммунного уклонения опухоли связан с особенностями представления опухолевых антигенов антигенпрезентирующими клетками (отсутствие костимуляторных молекул), которые приводят к апоптозу иммуно-компетентных клеток. В то же время, опухоль продуцирует ростовые факторы или способствует их выделению макрофагами, что приводит к росту сосудов и улучшению кровоснабжения опухолевой ткани.

Существование механизмов психогенной иммуносупрессии доказывает возможность психогенного потенцирования злокачественных опухолей, во многом объясняя накопленные клинические данные и результаты экспериментальных исследований о неуправляемости опухолевого процесса. Представленная схема показывает, что проведение только соматически ориентированных лечебных мероприятий может оказаться недостаточным ввиду постоянного притока психогенных раздражителей, искажающих иммунный ответ и поддерживающих иммуносупрессию.

Разрабатывая клинически значимую методику ГСП для применения в онкологии, мы надеялись достигнуть не только повышение качества жизни онкобольных, но и оказать влияние на повышение их выживаемости. Рассуждения основывались на предположении, что в случае эффективной психокоррекции произойдёт коррекция патогенетически значимых иммунологических нарушений, что могло бы способствовать достижению противорецидивного эффекта. Наиболее отчётливый противорецидивный эффект ГСП достигнут в группе больных меланомой в сравнении с контролем, где получено

достоверное повышение пятилетней выживаемости онкобольных. Это свидетельствует о значительном психогенном компоненте при развитии меланомы. В группе больных раком желудка повышение выживаемости произошло лишь спустя 1 год после ГСП. Кривые выживаемости больных меланомой и раком желудка демонстрируют различный гипносуггестивный отклик на применение ГСП. Если больные меланомой оказались, так сказать, психогенно чувствительными к суггестивной психотерапии и кривая выживаемости в этой группе изменилась сразу же после начала ГСП, то больные раком желудка проявили определённую резистентность, обусловленную, вероятно, коморбидными психоорганическими нарушениями, которые нивелировать применением ГСП не удалось. Ремиссия меланомы и рака желудка оказалась тесно связанной с иммунологическими, психометрическими, вегетативными показателями, что свидетельствует о неслучайности ремиссии указанных опухолевых заболеваний на фоне применения ГСП.

Комплексная оценка параметров иммунной системы онкологических больных на фоне ГСП показала статистически достоверный иммуномодулирующий эффект ГСП, который проявлялся нормализацией показателей иммунного статуса и увеличением в крови содержания стволовых клеток CD34+ клеток, а также транзиторным усилением апоптоза циркулирующих лимфоцитов. Полученные результаты в сочетании с данными об увеличении длины теломер лимфоцитов в динамике проводимой психотерапии аргументируют возможность гипносуггестивно индуцированной реинтеграции нарушенных звеньев иммунной системы онкобольных, очевидно, за счёт активного включения комплексных нейро-иммунно-эндокринных регуляторных механизмов, обуславливающих, в частности, мобилизацию стволовых клеток из костного мозга и обновление пула циркулирующих лимфоцитов.

Медикаментозная коррекция психоэмоциональных расстройств у онкобольных с 17 видами злокачественных опухолей в сочетании с оценкой специфической противоопухолевой активности иммунной системы, определяе-

мой по кожной пробе реакции ГЗТ на ОААГ человеческой опухолевой линии меланомы BRO, позволила выявить феномен активации противоопухолевого иммунитета при эффективном купировании психоэмоциональных расстройств. Обнаруженный клинический феномен свидетельствует о подконтрольности иммунной системы, в частности, её специфической противоопухолевой активности, центральной нервной системе, высшей нервной деятельности в управлении специфической противоопухолевой активностью иммунной системы онкобольных вне зависимости от вида злокачественных опухолей. Это придаёт ему особое клиническое значение в проведении лечебных и реабилитационных программ в онкологии.

Попытка обнаружения цитокинового механизма этого феномена показала, что содержание цитокинов в нативной плазме онкобольных не отражает всех особенностей межклеточных взаимодействий в иммунной системе при активации её специфической противоопухолевой активности в ответ на эффективную психокоррекцию. Это обстоятельство не позволило нам выявить цитокиновый механизм обнаруженного феномена. Вероятно, существует надцитокиновый и нецитокиновый механизмы управления противоопухолевым иммунитетом со стороны центральной нервной системы и высшей нервной деятельности, поскольку огромный потенциал головного мозга способен контролировать и модулировать процессы, связанные с генезом и прогрессией рака (Mravec B. et al., 2008).

Можно предположить, что клинические исследования межклеточных взаимодействий в иммунной системе онкобольных вне связи их с высшей нервной деятельностью малоперспективны. Более того, лечебные воздействия, направленные на коррекцию иммунологических расстройств вне связи их с предварительным купированием психоэмоциональных расстройств, могут быть не только малоэффективными, но способны усилить явления компрометированного иммунитета и ухудшить состояние онкобольных. Это положение справедливо в отношении использования любых иммунотропных

препаратов (иммуномодуляторов, вакцин и др.), поскольку все они будут действовать в условиях подавления и извращения реакций иммунной системы онкобольных, сопряжённых с психоэмоциональными нарушениями.

Исходя из полученных данных, мы предполагаем, что у каждого онкобольного формируется свой, практически, неповторимый цитокиновый профиль, молекулярный сигналинг и, возможно, спектр экспрессии генов на всех этапах появления и развития злокачественной опухолевой болезни. К тому же, клеточно-молекулярные изменения являются вторичными по отношению к управляющим влияниям центральной нервной системы и высшей нервной деятельности, что означает ограниченность применения линейной логики в проведении изолированных исследований молекулярно-генетических конфигураций у больных с различными злокачественными опухолями вне связи с их психоэмоциональным состоянием. Это указывает на необходимость проведения предварительной и обязательно эффективной коррекции психоэмоциональных расстройств у онкобольных до назначения иммунокорригирующей терапии.

7.2 Психогенный компонент злокачественной опухолевой болезни: обоснование применения психотерапии

Диагноз злокачественного опухолевого заболевания, практически, у всех людей ассоциируется со смертным приговором, а онкобольные по-прежнему воспринимаются обречёнными на смерть. Такое восприятие имеется не только у пациентов, но и у многих врачей. Этот психологический феномен всеобщей безоговорочной пассивности перед диагнозом рака превратился в своеобразную пандемию ракового бессилия, во власти которой находятся и больные и врачи. Понятно, что появление злокачественных опухолей требует обязательного проведения циторедуктивных хирургических операций, без которых онкобольные погибнут, однако удаление опухолей, к сожалению, не

является гарантией излечения. Это касается также применения химиотерапии и лучевой терапии, которые предложены более полувека назад, но больные продолжают умирать, несмотря на постоянное совершенствование этой дорогостоящей и токсической «терапии отчаяния».

Имеющиеся представления о канцерогенезе недостаточны для объяснения непредсказуемости течения опухолевого процесса и современных тенденций роста злокачественных опухолей у человека. Регулярно появляются обнадёживающие сообщения об успехах различных экспериментов in vitro, in vivo в решении проблем рака, но при внедрении результатов исследований в клиническую практику, эффективность их не превышает диапазона эффективности плацебо. Складывается впечатление, что в научном исследовании проблем злокачественных новообразований у человека не учитывается какой-то важный компонент.

Наши многолетние наблюдения за клиническими результатами иммунотерапии злокачественных опухолей в послеоперационной реабилитации онкобольных показали большой разброс данных, которые свидетельствуют о непредсказуемости лечебного эффекта. С одной стороны, применение иммунотерапии позволяет получить положительный результат у ряда больных с III-IV стадиями рака с регрессией метастазов, значительным повышением качества жизни и выживаемости онкобольных. С другой стороны, нередко встречались больные со II и даже I стадией опухолевого процесса, у которых наблюдалось быстрое и необъяснимое прогрессирование опухоли, несмотря на проводимое лечение.

Мы считаем, что этим невидимым фактором, который вносит неопределённость и непредсказуемость в клинические результаты, перечёркивает данные многих экспериментальных исследований, препятствует возможности управления онкопроцессом, является психическое состояние человека, точнее, психогенный компонент злокачественной опухолевой болезни.

Психогенный компонент любой патологии представляет собой комплекс эмоциональных, интеллектуальных и волевых нарушений, связанных с сознанием, переживанием и отношением больного к своему состоянию. Психогенный компонент имеет свой вегетативный подтекст, который органично вплетается в структуру клинических проявлений заболевания, придавая им качественно новые черты, имитируя практически любое соматическое страдание (Симоненко В.Б., 1995). Значимость психогенного компонента любого соматического заболевания всегда выделялась отечественными психиатрами прошлого столетия, но с бурным развитием диагностических технологий произошло игнорирование психогенного компонента, поскольку любая симптоматика объяснялась диагностируемыми соматическими процессами.

«Не существует болезни без нервно-психических симптомов. Надо научиться видеть известный психический коэффициент, выносимый за скобки соматического страдания, обычно именуемый «функциональным», «невротическим», «психогенным» и т.п. Нельзя просто стереть этот коэффициент или отмахнуться от него. Наоборот, необходимо ясно видеть его, расшифровывать, овладевать им, использовать в деле лечения больного», – подчёркивал отечественный психиатр К.А. Скворцов (1946). Представительство психогенной составляющей в структуре любой патологии, в том числе, соматической явилось основой целого учения о «внутренней картине болезни», созданного известным отечественным терапевтом Р.А. Лурия (1977).

Приходится констатировать, что психогенный компонент злокачественного опухолевого заболевания не принято учитывать в современной онкологии, поскольку злокачественное новообразование – заболевание хирургическое, в котором, как правило, нет места психотерапии. После установления диагноза рака имевшийся хронический психоэмоциональный стресс становится массированным и неисчерпаемым, замыкая порочный круг, зачастую неосознаваемых, психоэмоциональных проблем пациентов. Психогенный компонент злокачественной опухолевой болезни, являясь «подводной частью

айсберга рака», незримо участвует в появлении и течении опухолевого процесса, во многом определяет результат проводимой противоопухолевой терапии и конечный исход.

Все общепринятые методы лечения онкологических заболеваний соматически ориентированы и направлены на уничтожение «надводной» (соматической) части «айсберга» онкодоминанты, что крайне необходимо и не вызывает сомнений. Однако «подводная» (психическая) часть ввиду своей неочевидности, как правило, остаётся нетронутой, хотя некоторые отечественные онкологи обращают внимание на значимость внутреннего мира онкологических больных, психическую уравновешенность и духовную гармонизацию, которые непременно отражаются на противоопухолевой сопротивляемости организма (Яременко К.В., Пашинский В.Г., 2002; Ялкут С.И., 2006), но, к сожалению, такой подход не получил должной практической реализации.

Становится понятным, что после хирургического лечения первичной опухоли судьба уцелевших опухолевых клеток во многом зависит от состояния противоопухолевой активности иммунной системы, которая, в свою очередь, зависит от психического состояния онкобольных, способного катализировать уничтожение опухолевых клеток или перевести их в «дремлющее» состояние с длительной ремиссией, а может «разогнать» опухолевый процесс до рецидивирования и метастазирования (Ялкут С.И., 2006). Концепция ДЖЦ, доминантный подход позволяет увидеть не локальную опухоль в соме, а состояние целостного организма, вовлечённого в опухолевый процесс, сопряженного с хроническим психоэмоциональным стрессом ещё до манифестации опухолевой симптоматики и фактической постановки диагноза.

Таким образом, полное уничтожение онкологической доминанты, т.е. фактическое излечение злокачественного опухолевого заболевания, должно происходить по двум направлениям – соматическому и психическому, и если в реализации первого направления имеются вполне конкретные достижения (в области хирургии, химио-, радио-, гормоно-, иммунотерапии), которые

продолжают активно наращиваться, то успехи по второму направлению весьма скромные, что требует разработки комплексного психосоматического подхода в решении проблем лечения и реабилитации онкобольных.

С одной стороны, обязательные циторедуктивные операции, химио- и радиотерапия активно изменяют соматическую составляющую онкодоминанты и патологический поток интерорецептивных раздражителей, но этого оказывается недостаточно для уничтожения всей онкодоминанты. К тому же, существующие современные методы лечения опухолевой болезни (хирургическое лечение, химио-, радиотерапия) являются иммунодепрессивными и часто становятся мощными промоутерами метастазов (Ben-Eliyahu S., 2003).

С другой стороны, психогенная составляющая онкодоминанты, как правило, нетронутая соматически ориентированным лечением во многом определяет судьбу всей онкодоминанты. Как неоднократно подчёркивал А.А. Ухтомский (1966): «Даже один из элементов комплекса раздражителей – адекватный раздражитель – способен восстанавливать прежнюю доминанту в её кортикальном и соматическом выражении». Это означает, что в случае сохранения прежнего психогенного компонента онкодоминанты или появления «знакомых» психотравмирующих раздражителей, возможна её полная репродукция, т.е. рецидивирование опухолевого роста, вероятность которого существенно повышается при сохранившихся в организме опухолевых клетках после хирургических операций.

При формировании злокачественных опухолей иммунологические нарушения в организме «праймируются» иммунной системой, т.е. оставляют след в иммунологической Т-клеточной памяти (Broderick L., Bankert R.B., 2006; Klebanoff C.A. et al., 2006; Morita C.T. et al., 2007), которая, на наш взгляд, принимает непосредственное участие в рецидивировании злокачественных опухолей и может быть актуализована психогенно. Конечно, механизмы иммунологической памяти во многом неизвестны, но клиническая и экспериментальная практика свидетельствуют о возможном психогенном

восстановлении прошлых патологических состояний, в которых, непременно, участвует иммунная система.

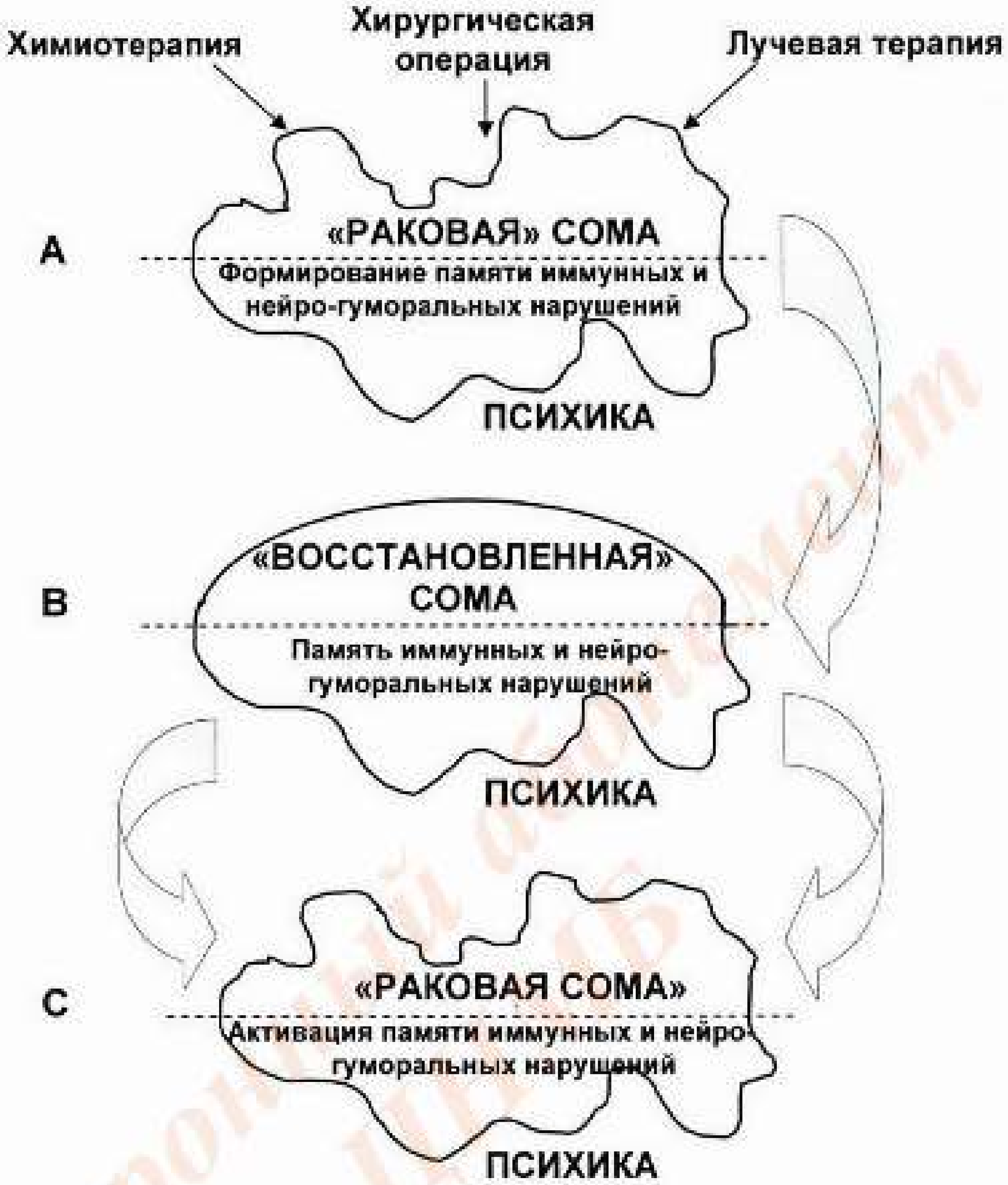
Напомним, что невероятная пластичность корковых процессов и существование у человека сверхдолговременной памяти позволяют в эксперименте психогенно (гипносуггестивно) репродуцировать прошлые параметры психических и физиологических процессов организма, например, неонатальных рефлексов периода новорождённости. Имеется также возможность экспериментального воспроизведения в состоянии гипноза у некоторых здоровых лиц феномена множественных личностей, когда в одной ипостаси проявляется аллергическая субличность с разнообразными аллергическими реакциями на шерсть животных, пищевые продукты или укус осы, а другая субличность оказывается нечувствительной к этим же аллергенам (Талбот М., 2004).

Трудно себе представить, что иммунная система каждый раз изменяется коренным образом, психогенно «включая» и «выключая» аллергический процесс, но, безусловно, в этом феномене участие иммунологической памяти. Известны также случаи психогенно индуцированного рецидива рассеянного склероза, когда в течение 15-20 минут (!) после психотравмы формировалась клинически развёрнутая картина болезни с наличием парапарезов, ярко выраженных патологических пирамидных симптомов Бабинского, Россолимо, Жуковского и др. (Архангельский А.Е., 1999). В механизме этих патологических репродукций также возможно участие иммунологической памяти, поскольку рассеянный склероз относится к аутоиммунным заболеваниям.

В этой связи, выглядит вполне возможной психогенная репродукция прошлой онкологической доминанты, т.е. рецидива злокачественного опухолевого процесса или появления злокачественной опухоли другой локализации при стечении ряда обстоятельств и формировании прежнего комплекса патологических внешних и внутренних раздражителей (даже спустя много лет после радикальной операции), что, собственно, нередко встречается в

клинической практике. Однако психогенный фактор, по-прежнему, остаётся незамеченным. Предполагаемый механизм психогенно индуцированного рецидива злокачественных новообразований выглядит следующим образом (рис. 36). Соматически ориентированное традиционное лечение злокачественных опухолей (хирургические операции, химио- и лучевая терапия) направлено исключительно на устранение соматических деформаций онкодоминанты (рис. 36, А). Однако даже в случае их успешной коррекции, нетронутой остаётся психогенная составляющая онкодоминанты, которая содержит, помимо комплекса психических нарушений, память иммунных и нейрогуморальных расстройств (рис. 36, В). Появление же различных напоминающих психогенных раздражителей, которые ранее имели место в процессе формирования канцерогенеза, становится пусковым фактором рефлекторной активации уже известных иммунных и нейрогуморальных нарушений с репродукцией всей конфигурации соматического компонента онкодоминанты, фактически, рецидива опухолевой болезни (рис. 36, С).

Отсутствие же коррекции психогенного компонента онкодоминанты сохраняет психофизиологические условия не только для рецидива опухоли прежней локализации, но также создаёт патологическую основу для формирования злокачественных опухолей множественных локализаций. Значительное участие психогенного компонента на всех этапах развития онкологического заболевания требует пересмотра взглядов на роль психокоррекции (медикаментозной и немедикаментозной) в комплексных лечебно-реабилитационных программах в онкологии. Огромный арсенал различных методов современной психотерапии должен применяться в онкологии не стихийно, интуитивно, а иметь чёткий вектор действий врача-психотерапевта, направленный на ликвидацию психогенного компонента онкозаболевания.



Примечание. **А** – онкодоминанта в организме, который «запомнил» иммунные нарушения, приведшие к опухолевой болезни; **В** – условно восстановленное соматическое состояние на фоне стандартной терапии, но с прежним психогенным компонентом; **С** – психогенная репродукция онкодоминанты (рецидив опухолевой болезни) при появлении прошлых, напоминающих раздражителей.

Рис. 36. «Айсберг психосоматики»: схема психогенно обусловленной репродукции онкодоминанты – рецидива опухолевой болезни

Психотерапия должна быть ориентирована на осуществление дезактуализации массированного стресса, купирование тревоги, страха, особенно, депрессивной симптоматики, восстановление системы отношений личности.

Коррекция психических расстройств и стабилизация психоэмоционального состояния онкобольных непременно должны сопровождаться формированием у онкобольных доминанты жизненной цели, в подчинении которой окажутся психические и соматические процессы. К сожалению, надо признать, что, не всем онкобольным удаётся «зажечь» ДЖЦ даже с помощью врача. Во многом это будет зависеть от стадии опухолевого процесса, выраженности осложнений химио- и лучевой терапии, сопутствующих заболеваний, преморбидных особенностей личности, возраста больных, социального и семейного статуса. Гипносуггестивная психотерапия в этом отношении выгодно отличается от всех общеизвестных методов психотерапии тем, что позволяет избирательно проводить эффективные лечебно-коррекционные воздействия, как на психическом, так и на соматическом уровне, а также формировать устойчивые доминанты практически любого содержания, в том числе ДЖЦ.

Разработанная методика ГСП предполагала не только эффективное купирование психоэмоциональных расстройств, но позитивное влияние на компрометированный иммунитет онкобольных. Ключевым сеансом курса ГСП являлся 4-й сеанс, который был направлен на репродукцию «эталона, образца здоровья», который представлял собой вполне конкретный день из прошлого, когда, по мнению онкобольных, полностью отсутствовали какие-либо патологические расстройства в организме и пациенты чувствовали себя достаточно хорошо. Пациенты выбирали маркёрный день – «эталон здоровья» пятилетней, десятилетней и даже тридцатилетней давности, когда были полностью уверены в «чистоте» этого дня. На тщательном выборе дня-маркёра нами делался особый акцент во избежание репродукции какой-либо другой патологической симптоматики. В нашей клинической практике были случаи, когда пациенты ошибались в выборе «образца здоровья» или же «образец» содержал какую-либо патологическую симптоматику, о которой пациент, естественно, не помнил, что влекло за собой возобновление патологического симптомокомплекса вскоре после завершения сеанса ГСП.

Например, одному офицеру запаса в течение курса ГСП был проведён сеанс гипногипермнезии с репродукцией указанного им «эталона здоровья» 32-х летней давности. Сразу же после завершения сеанса (через 35 минут) у больного появился насморк, першение в горле и сухой кашель, чего не было до сеанса, который проводился в летнее время. Через четверо суток пациент пришёл на следующий сеанс с сохранившимися симптомами «простуды», субфебрильной температурой и удивлённо сообщил, что «ошибся с днём ровно на год». Больной показал медицинскую книжку, где был выписной эпикриз, согласно которому выбранный им маркёрный день совпадал со временем нахождения в госпитале. Пациент указал, что во время госпитализации его кровать в палате находилась на сквозняке, он был простужен с явлениями насморка, кашля и першения в горле. После коррегирующего сеанса ГСП все явления «простуды» полностью исчезли.

Другой случай связан с нежелательной гипнотической репродукцией ощущений ожога кожи спины, появлении болевого синдрома, «жара в спине» и объективно регистрируемой гиперемии кожи верхней части спины через несколько часов после сеанса гипнотерапии. Пациент выбрал «эталон здоровья» трехлетней давности, когда в 2004 году отдыхал в Португалии, где получил ожоги под палящими лучами солнца, но забыл о них, помня лишь о прекрасно проведённом отпуске. Подобные клинические наблюдения лишний раз доказывают возможность достаточно точного психогенного воспроизведения физиологических параметров организма, что заставляет очень внимательно относиться к выбираемым онкологическими больными «эталонам здоровья».

После 4-го сеанса ГСП у части онкобольных в течение 6-20 часов после сеанса внезапно поднималась температура тела в пределах 37,2-38,0 °С без признаков катаральных явлений, появлялась ломота в костях, пояснице, которые также внезапно исчезали в течение нескольких часов или первых суток. Как уже сообщалось, после 4-го сеанса ГСП у некоторых онкобольных

наблюдались признаки «регрессии биологического возраста», которые развивались в течение 1,5-3 месяцев, иногда через 2-3 недели после завершения ГСП. Все больные психотерапевтических групп были обучены аутогипнозу и технике его применения. Сеансы аутогипноза, аналогичные 4-му сеансу курса ГСП с репродукцией «образца здоровья», рекомендовано онкобольным проводить 1 раз в 1,5-2 месяца с целью поддержания достигнутых обновлений иммунной системы. Навыки аутогипноза, полученные в процессе гипнотерапии, позволяли онкобольным в дальнейшем эффективно «санировать» своё психологическое состояние, поддерживать витальный тонус и сохранять ДЖЦ. Спустя несколько лет, многие больные утверждали, что ГСП позволила «выбраться» из психологического кризиса, когда «земля уходила из-под ног», «выкарабкаться из смертельной ямы», пересмотреть свои взгляды на жизнь. Они указывали, что до обнаружения злокачественной опухоли «не так жили», «не о том думали», «не к тому стремились».

Таким образом, значительное представительство психогенного компонента в течении опухолевой болезни требует участия психологов, психиатров, психотерапевтов в лечебно-диагностическом и реабилитационном процессах, применяя эффективные методы медикаментозной и немедикаментозной коррекции психоэмоциональных расстройств у больных злокачественными опухолями.

7.3 Психогенная смерть в онкологии: патогенез, формы развития, возможности профилактики

Диапазон влияния психологических факторов на течение онкологических заболеваний невероятно огромен, о чём свидетельствуют многочисленные данные литературы. С одной стороны, положительные эмоции, оптимизм, вера, целеустремлённость, несмотря на вынесенный диагноз-приговор, позитивно отражаются на течении опухолевого процесса, повышают каче-

ство и способствуют более продолжительной жизни онкобольных. С другой стороны, негативные психологические факторы и психические нарушения способствуют развитию опухолевого процесса, ухудшают его течение, прогноз, качество жизни онкобольных и сокращают её продолжительность. Результатом крайне негативного влияния психотравмирующей информации на больных злокачественными опухолями является, как мы считаем, психогенная смерть.

Анализ данных литературы и собственных наблюдений позволяет заключить, что психогенная смерть – это клиническая реальность, это полное угасание жизни человека в течение нескольких минут, часов, дней или месяцев от начала действия вербального или невербального массированного стресса. Возникновение или отсутствие фатальных, психогенно обусловленных, нарушений в организме потенциальной жертвы эмоционального стресса будет определяться параметрами психической и соматической диспозиции, т.е. состоянием реагирующих субстратов и «органов-мишеней» в момент действия массивной психотравмы.

Станет ли стрессовый стимул массивной психической травмой или нет, будет зависеть от исходного состояния бессознательной психологической защиты личности и личностных сознательных механизмов преодоления, которые определяют конечный результат интрапсихической переработки стрессовой информации и дальнейшее поведение человека, которое может стать адаптивным, стеничным с высокой поисковой активностью, а может проявиться реакциями подавленности, беспомощности, безысходности и явлениями психологической капитуляции (отказ от сопротивления болезни и от дальнейшей жизни). Напомним, что показателем неэффективной, дезадаптивной психологической защиты является наличие тревоги, которая у онкобольных носит облигатный характер.

Другим важным параметром психической диспозиции является внушаемость человека, которая на фоне психогенной и/или соматогенной астениза-

ции всегда трансформируется в состояние гипервнушаемости, которое клинически довольно часто наблюдается у раковых больных. Кстати, W.B. Cannon признавал элемент внушаемости, способный вовлекать в патологический процесс мощные биологически обусловленные эмоции страха, ужаса, гнева, которые ведут к сверхвозбуждению симпатоадреналовой системы со спазмом сосудов, потерей объема крови, падением артериального давления и развитием фатального шока (Cannon W.B., 1942).

Наступит ли психогенная смерть, будет зависеть также от функционального состояния исполнительных органов и систем организма, их резервного потенциала и степени перегрузок, генотипических особенностей, «возраста» системы и многих других параметров. Однако, сердечно-сосудистая система является самой чувствительной и основной «мишенью» массивного психического стресса, а смерть человека, как мы уже упоминали, всегда аритмическая вне зависимости от причин её возникновения.

Может ли сердце больных злокачественными опухолями на фоне массивной неисчерпаемой психотравмы оказаться фатальным locus minoris resistentiae? Если учесть тот факт, что у многих онкобольных уже имеются явления кардиосклероза, которые с возрастом нарастают, а химио- и лучевая терапия рака оказывают кардиотоксическое действие, то становится понятной возможность формирования электрической нестабильности миокарда, которая является основой аритмий. К тому же, особенности физиологической вегетативной иннервации сердца, рассмотренные нами в обзоре литературы, также являются дополнительным фактором аритмогенеза.

Важно заметить, что в зависимости от типа поведенческих реакций человека, которые имеют большее значение, чем общеизвестные факторы риска (курение, артериальная гипертензия, ожирение, гипрехолестеринемия и др.), возможно развитие нарушений ритма сердца, в том числе злокачественных аритмий высоких градаций по классификации Lown-Wolf, способных привести к внезапной смерти (Губачёв Ю.М. и др., 1993; Lown B., 1987):

1. Стенические эмоции, активное, адекватное поведение сопровождаются симпатергической активацией и при отсутствии исходных повреждений сердца приводят лишь к синусовой тахикардии, однако при избыточных адренергических влияниях (страх, ужас, дезадаптивное поведение), исходных очаговых повреждениях миокарда (ишемия, воспаление, фиброз, перегрузка) и скрытых аномалиях проводящей системы сердца могут возникнуть различные аритмии – миграция водителя ритма в зоны автоматизма II и III порядка, активная эксплуатация «дремавших» дополнительных пучков атриовентрикулярного проведения с развитием синдромов преждевременного возбуждения желудочков (WPW, CLC и др.) и их последствий (пароксизмальных тахикардий), экстрасистолической аритмии с любой топикой зоны гетеротопной активности.

2. Астенические эмоции, пассивность, блокированная деятельность сопровождаются холинергической активацией, ведут к брадикардии, симптомам слабости синусового узла, синоаурикулярной блокаде, нарушениям проводимости в атриовентрикулярном соединении, экстрасистолической аритмии, а подавление синусовой активности при наличии изменений в предсердиях способствует развитию пароксизмальной мерцательной аритмии.

Таким образом, анализ соматогенных и психогенных факторов позволил нам предложить возможный патогенетический механизм психогенной смерти онкологических больных (рис. 37). Каскад психогенно обусловленных патологических изменений происходит одновременно в психической и вегетативной сфере, в границах, так называемого, синдрома «дезинтеграции мозга».

Хроническая массивная неисчерпаемая психическая травма (диагноз рака) является тяжёлым психологическим кризисом с разрушением картины мира и невозможностью контролировать ситуацию, а связанные с ней ассоциации и стрессовые ситуации (операции, химиотерапия и др.) ведут к демонтажу психологической защиты личности, за которым следует появление тревоги и формирование гипервнушаемости онкобольных.



Рис. 37. Схема развития психогенной смерти онкологических больных

На фоне гипервнушаемости патогенное действие стресса ещё более усугубляется: появляются избыточное психическое сосредоточение, повышенная ипохондрическая фиксация на своём состоянии, самочувствии, изменение восприятия окружающего и себя, вплоть до явлений дереализации и деперсонализации, потери интереса и удовольствия от жизни.

Все указанные нарушения свидетельствуют о формировании у онкобольных изменённого состояния сознания (Спивак Л.И., 1988), которое также является защитной реакцией на массированный стресс, своеобразным «ре-

монтом мозга на ходу» (Асратян Э.А., Симонов П.В., 1963). Под неисчезающим давлением массивной психотравмы у части онкологических больных происходит нарастание мыслей о неизбежной опасности, сопряжённых с невыносимым восприятием страха смерти, что приводит к угнетению психических функций и развитию клинически выраженной депрессии. Прогрессирование депрессии приводит к психологической капитуляции, отказу от сопротивления болезни и от самой жизни, которые становятся мощным катализатором практически необратимых явлений психической и физической иммобилизации с полной блокировкой аффектов, суждений, инициативы до такой степени, что может возникнуть состояние «ходячей смерти» (Krystal H., 1978б). Такое массивное подавление психической и двигательной активности свидетельствует о развитии кататоноподобного состояния, которое имеет древнее филогенетическое происхождение и является психологическим механизмом «самоуничтожения» (Krystal H., 1978б).

Следует заметить, что в последовательных изменениях психической деятельности онкобольных последними защитными рубежами в психологическом противостоянии массивной психотравме, эволюционно сложившимися механизмами психологического выживания являются стадии гипервнушаемости и ИСС (I-II ст., рис. 36). Они призваны оградить психику от стрессовых деструктивных нарушений, но с появлением депрессивных расстройств (V ст.), нарастает психическая декомпенсация с включением механизмов психологического «самоуничтожения».

Нарастающие изменения в психике онкобольных отражают появление нового функционального состояния головного мозга, нейрофизиологическими характеристиками которого являются последовательные изменения корково-подкорковых и гипоталамо-ретикулярных связей с длительной, «застойной» активацией структур лимбико-ретикулярного комплекса и нисходящими тоническими влияниями на симпатико-адреналовый и гипофизарно-надпочечниковый аппараты. Указанные сдвиги отражают формирование

синдрома «дезинтеграции мозга» (Вейн А.М., 1991), при котором патологическая направленность психовегетативных нарушений адресована, в первую очередь, исходно или приобретёно ослабленным «местам» в организме – locus minoris resistentiae.

Такими «слабыми местами» могут оказаться изменения в миокарде и проводящей системе сердца с развитием смертельных аритмий или нейроэндокринно-иммунные нарушения с исходом в раковую прогрессию. Возможно, именно психические нарушения у онкобольных, конкретно, депрессия во многом определяют формирование иммунодепрессии с принципиальными искажениями механизмов контроля и дифференцировки клеток при развитии злокачественных новообразований, когда иммунная система не только не отторгает опухоль, но и участвует в её развитии (Balkwill F., 2001).

Нельзя исключить возможный вариант одновременного развития психогенной смерти и прогрессирования онкологического процесса, когда чётко разделить психогенно обусловленные изменения в организме и самостоятельную соматическую патологию практически невозможно, как невозможно разделить, например, процессы психогенной провокации летального отёка лёгких при митральном стенозе либо несостоятельности левого желудочка.

Анализ литературы, посвящённый внезапной смерти, позволяет нам выделить две формы смерти от психогенных причин: быстрая и медленная. Быстрая форма ПС развивается в срок до 3-5 суток от момента начала действия массивной психотравмы, когда может не успеть сформироваться клинически выраженная депрессивная и кататоноидная симптоматика или же её формирование происходит в указанные сроки. Медленная форма ПС развивается в интервале от 5 суток до 2-х и более месяцев, в течение которых формируются клинически очерченные симптомы депрессии вплоть до кататоноидного состояния, на фоне которых и наступает смерть.

Справедливости ради следует заметить, что в клинической практике вообще и в онкологической, в частности, быстрая форма ПС – явление сравни-

тельно редкое. Это обусловлено многоуровневой иерархией защитных и компенсаторных механизмов регуляции, многократной прочностью функциональных систем организма, высокими приспособительными возможностями, пластичностью и солидным резервным метаболическим потенциалом «органов-мишеней», наличием мощных механизмов саногенеза. Однако при истощении резервного потенциала функционально ослабленных систем под неослабевающим давлением массивного психического стресса, каким является диагноз рака, возможно развитие медленной формы ПС онкологических больных, которая, вероятно, встречается наиболее часто.

Для разработки и применения мер профилактики ПС онкологических больных необходимо осознание самой возможности такой смерти. Категорическое отрицание этого феномена не позволит разработать профилактические меры, считая их невозможными и немыслимыми, поскольку онкобольные умирают по «закону» смертельного соматического заболевания, в котором значимость роли психики минимальна. А ведь именно симптомы депрессии следует считать клиническими маркёрами потенциальной ПС онкобольных. В этой связи, очень важной является ранняя диагностика и медикаментозная коррекция тревожных и депрессивных расстройств с особым акцентом на депрессивной симптоматике, т.к. именно в недрах депрессии зарождается практически необратимая психологическая капитуляция личности.

7.4 Изменения психометрических показателей, качества жизни и выживаемости онкобольных на фоне психотерапии

Психическое состояние больных меланомой и раком желудка характеризуется высоким уровнем психопатологии непсихотического уровня в 76,2% и 76,9% случаев, соответственно. У 90 больных с 17 видами злокачественных опухолей уровень психопатологии достигал 95,6%, что существенно выше данных, о которых обычно сообщают исследователи. Психопатология онко-

больных характеризовалась снижением настроения, ангедоническими проявлениями, напряжённостью, плаксивостью, раздражительной слабостью, отражая аффективный регистр психических расстройств. В группах онкобольных регистрировались в основном аффективные расстройства в рамках нозогений: генерализованное тревожное расстройство и расстройства адаптации. Однако у больных раком желудка структура психопатологии была несколько иной, чем у больных меланомой. Так, у 23,1% больных раком желудка обнаруживались явления психоорганического синдрома, который явился токсическим осложнением химиотерапии. У некоторых больных раком желудка наблюдались диссоциативные реакции, которые выражались в противоположности субъективных оценок своего состояния при клинико-психиатрическом осмотре и последующих психометрических исследованиях.

Следует обратить внимание на трудности, связанные с синдромологической квалификацией психических расстройств у онкобольных по принятым психиатрическим стандартам МКБ-10. Они связаны с неразвёрнутостью симптомов, выраженной апатией и отсутствием чувства болезненности, поскольку воспринимались больными как понятные, ситуационно объяснимые, оправданные, хотя и тягостные субъективно. Такое расхождение, на наш взгляд, связано с неочевидностью, «размытостью» психических нарушений у онкобольных, обусловленные явлениями анозогнозии, деневротизации, депсихопатизации (Семке В.Я., 1999). Несмотря на существование актуальной хронической массивной психотравмы и других условий для возникновения неврозов, у онкобольных наблюдались прямо противоположные неврозу состояния – деневротизация и анозогнозия. Психические нарушения отличались от клинических проявлений пограничных состояний незавершённостью, неразвёрнутостью симптоматики, аналогами симптомов, выраженной апатией и отсутствием чувства болезненности, т.к. воспринимались больными как понятные, ситуативно объяснимые, оправданные, хотя и субъективно тягостные. В этой связи, мы действовали с определённой долей условности, когда

определяли их как тревожные, депрессивные, астенические и т.д. На наш взгляд, именно эти явления «психической десенсибилизации», характерные для онкобольных, остаются «камнем преткновения» в определении распространённости психопатологии среди онкобольных.

Мы предполагаем, что изменения нервно-психической реактивности онкобольных обусловлены развитием мощной онкологической доминанты, которая полностью вытесняет, подавляет существование каких-либо других доминант, например, невротической. Это подтверждается данными клинических наблюдений, когда, например, у больных неврозами обнаруживается рак, то невротическая симптоматика видоизменяется и регрессирует. Именно сменой доминант можно объяснить упомянутые выше феномены «деневротизации» и «депсихопатизации» онкологических больных, когда мощный психотравмирующий фактор диагноза злокачественного опухолевого заболевания должен был бы вызвать невроз или усилить уже существующее невротическое состояние, но происходит, наоборот, редуцирование невротической симптоматики, исчезновение невроза.

Так, одна доминанта поглощает другую, один диагноз поглощается другим, что в сочетании с психосоматическими (предшествующие раку психогении, сам факт диагноза и связанные с ним ассоциации) и соматопсихическими (хирургические операции, химиотерапия, лучевая терапия) расстройствами создаёт необычайный полиморфизм психопатологии у онкобольных и очевидные трудности в верификации психиатрического диагноза по существующим психиатрическим стандартам.

Психологическая защита личности больных меланомой и раком желудка оказалась неэффективной, дезадаптивной, о чём свидетельствовали высокие показатели тревоги различных психодиагностических тестов в обеих группах. Демонтированная ПЗЛ онкобольных способствовала развитию нозогенных психических расстройств, о чем свидетельствовали многочисленные корреляционные связи ПЗЛ с параметрами психодиагностических тестов. У

больных раком желудка отмечалось сверхнапряжение ПЗЛ (высокие значения степени напряжения защиты – СНЗ) за счёт механизмов «отрицания», «интеллектуализации», которые обычно характерны для здоровых людей, но наряду с этими положительными показателями имелись крайне высокие значения «реактивных образований» и «проекции», характерные для дезадаптивной, патологической ПЗЛ. Эти особенности ПЗЛ больных раком желудка подтверждали клинически обнаруженные у них диссоциативные реакции с трансформацией мыслей, чувств или поступков в противоположные тенденции: страх в смелость, жалость в безразличие и т.д., а также приписыванием неприемлемых мыслей и чувств окружающим людям.

Качество жизни онкобольных обеих групп было довольно низким, при этом КЖ больных раком желудка было значительно снижено, чем у больных меланомой (p=0,008). Выбранные нами диагностические инструменты для определения качества жизни онкобольных оказались простыми и удобными, хотя единого мнения в отношении исследования качества жизни в онкологии и психиатрии нет, многие вопросы дискуссионные, а количество ежегодных публикаций в отношении качества жизни достигает 1000 (Вид В.Д., 2006). Качество жизни – это субъективное восприятие человеком различных компонентов, связанных с его физическим психическим и социальным благополучием (субъективное восприятие человеком его изменённости, недостаточности, неполноценности, связанной с болезнью, и тесно примыкающие вопросы психологического комфорта и социальной ограничительности человека). Это точка зрения больного о себе, своём функционировании, поэтому расхождение между субъективной оценкой и объективными показателями объясняется наличием психопатологии. Подобное расхождение наблюдалось нами в группе больных раком желудка, обусловленное диссоциацией восприятия.

Для онкобольных обеих психотерапевтических групп оказались характерными гипервнушаемость и высокая гипнабельность, которые имели свои причины. Хронический массированный, неисчерпаемый психоэмоциональ-

ный стресс с неопределённостью и тревожным ожиданием будущего, неизбежно приводящий к психогенной астенизации и нарушениям психической деятельности, является первой причиной гипервнушаемости. Неизбежные циторедуктивные хирургические вмешательства, иногда многократные, химиотерапия, лучевая терапия ведут к выраженной соматогенной астении – второй причине гипервнушаемости.

Внушаемость следует рассматривать как личностно детерминированный процесс безусловного принятия задаваемой извне информации, как готовность человека доводить воображение до такого эмоционального предела, при котором оно воспринимается как действительность, независимо от того, реализуется ли внушение только в восприятиях или вовлекаются также соматические функции. В этой связи, мы считаем, что необходимо остановиться на одном важном аспекте феномена гипервнушаемости – суггестивном механизме усиления психической или соматической симптоматики. Этот суггестивный механизм является составной частью психогенного компонента психосоматических или соматопсихических расстройств.

Так, состояние гипервнушаемости предполагает повышенную восприимчивость не только к внешним сигналам окружающей среды, но и к внутренним, интерорецептивным сигналам организма, превращая суггестивным механизмом тонус в спазм, тошноту в рвоту, болезненность в боль, тревогу в страх, экстрасистолии в фатальные аритмии и т.д.

Итак, феномен гипервнушаемости онкологических больных следует рассматривать как один из эволюционно сложившихся психологических механизмов выживания, заключающийся в повышении внушаемости (управляемости) людей в экстремальных и, возможно, опасных для жизни ситуациях. Выявленная гипервнушаемость онкобольных, с одной стороны, открывает широкие возможности успешного применения лечебных суггестий как в гипнозе, так и в бодрствующем состоянии, а, с другой – акцентирует внимание

на строгое соблюдение деонтологических принципов в работе с онкобольными во избежание развития ятро- и соррогенний.

Гипнабельность следует рассматривать, как свойство центральной нервной системы достигать изменённых состояний сознания (ИСС) в ответ на направленное психологическое воздействие. Считается, что в популяции относительно здоровых людей в глубокие гипнотические состояния входит около 25% людей (Бауман Д.Э., Буль П.И., 1981). Другие авторы считают, что у 10% людей довольно сложно вызвать гипнотическое состояние, у 30% отмечается слабо выраженная гипнабельность, ещё у 30% – гипнабельность средней степени и 30% лиц имеют высокую гипнабельность (Council J., 2002).

В настоящем исследовании число высокогипнабельных больных меланомой и раком желудка оказалось в 3 раза выше (85,7% и 88,5%, соответственно), чем в общей популяции здоровых людей. Во время курса ГСП складывалось впечатление, что больные уже в первом сеансе неосознанно стремились быть загипнотизированными. Некоторые пациенты говорили, что каждый раз ждут очередного сеанса, чтобы «побыть в безмятежности», «забыться», потому что «после сеанса всегда хорошо и спокойно на душе».

Мы предполагаем, что высокая гипнабельность онкобольных связана с тем, что многие пациенты уже исходно находились в «изменённом состоянии сознания» – изменённом восприятии окружающего и самого себя, поскольку ИСС возникают как в естественных, так и в осложненных (в том числе экстремальных, угрожающих жизни) условиях существования человека (Спивак Л.И., 1988), к которым, несомненно, относится диагноз злокачественного новообразования. ИСС представляют собой неспецифические компенсаторные реакции психики, направленные на оптимизацию психической деятельности, своеобразный «ремонт мозга на ходу» и сопровождаются повышением гипнабельности (Спивак Л.И., 1988), что и было обнаружено у онкобольных.

Феномены гипервнушаемости и высокой гипнабельности больных злокачественными новообразованиями, обнаруженные в настоящем исследовании, являются следствием онкопроцесса и проводимого лечения, отражая защитные реакции психической деятельности в ответ на психогенные и соматогенные стрессовые воздействия. Как уже отмечалось, на фоне ГСП происходили клинически заметные положительные изменения психического состояния онкологических больных, наиболее выраженные и устойчивые в группе больных меланомой. Так, результаты лонгитюдных психометрических исследований свидетельствовали об отчётливых пролонгированных (до 12 мес.) анксиолитических и антидепрессивных эффектах ГСП, восстановлении ПЗЛ и улучшении качества жизни больных меланомой, чего не наблюдалось в группе больных раком желудка, где пролонгировать (до 12 мес.) указанные эффекты ГСП не удалось.

Во многом, это обусловлено значительным представительством соматогенного фактора у больных раком желудка, связанного не только с тяжёлыми полостными операциями, но также с токсическим действием химиотерапии на головной мозг онкобольных. Справедливыми, в этом отношении, выглядят замечания зарубежных исследователей, которые выделяют феномен психического дефицита – «chemo brain» у онкологических больных на фоне химиотерапии (Staat K., Segatore M., 2005). Токсическое повреждение головного мозга при химиотерапии, подтверждением чему явилось обнаружение у ряда больных раком желудка клинически очерченного психоорганического синдрома, безусловно, сокращает адаптивные возможности высшей нервной деятельности онкобольных, истощает механизмы саногенеза в противостоянии онкопроцессу и требует применения нейропротективных стратегий при назначении химиотерапии.

Исходные показатели ВСР в группах больных меланомой и раком желудка отражали состояние гиперсимпатикотонии (ИН = 201,2 и 361,1 усл. ед., соответственно), многократное снижение общей мощности волнового спек-

тра (ТР = 1741 и 795 мс^2, соответственно), выраженную активацию гуморально-метаболических влияний на регуляцию сердечного ритма (VLF% = 49,6 и 52,5%, соответственно), которые, как считают некоторые авторы, связаны с развитием энергодефицитных состояний (Флейшман А.Н., 1999). Кроме того, снижение мощности высокочастотного спектра в обеих группах онкобольных (HF% = 19,3 и 26,8%, соответственно), т.е. уменьшение парасимпатических влияний на сердечный ритм, рассматривается у больных злокачественными опухолями как вегетативные корреляты психической депрессии (Giese-Davis J. et al, 2006).

Выявленные особенности нейровегетативного состояния свидетельствуют о существенном снижении регуляторных возможностей вегетативной нервной системы и срыве компенсаторно-адаптационных возможностей организма больных меланомой и раком желудка. Применение ГСП в обеих группах онкобольных проявилось модулирующими влияниями на показатели спектрального анализа и вариационной пульсометрии ВСР, которые выражались в пролонгированном (до 12 мес.) повышении парасимпатической активности и снижении гуморально-метаболических влияний на регуляцию ритма сердца.

Таким образом, «сквозной» терапевтический эффект ГСП проявился на всех изучаемых уровнях организма с патогенетически значимыми изменениями в иммунной системе, вегетативной нервной системе, улучшением психоэмоционального состояния и качества жизни, что привело к повышению выживаемости онкобольных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной междисциплинарной работе можно выделить два направления научного поиска. Первое направление связано с изучением клинико-иммунологических эффектов применения методов психокоррекции у больных злокачественными опухолями, а второе – с клинико-теоретическими исследованиями.

Первое направление – изучение реакций иммунной системы, изменений психического состояния и вегетативных показателей в ответ на клиническое применение психотерапии (ГСП) и медикаментозной коррекции психоэмоциональных расстройств у больных злокачественными опухолями. Применение разработанной методики ГСП сопровождалось пролонгированными (до 12 мес.) иммуномодулирующими и психовегетокорригирующими влияниями, особенно в группе больных меланомой: повышение уровня CD8+, HLA-DRmon, связанных с активацией клеточных патогенетически значимых механизмов иммунного ответа, снижение тревоги (ANX) на 76,3%, депрессии (DEP) на 68%, индекса GSI на 69,1%, повышение активности парасимпатического отдела ВНС (увеличение pNN50) и качества жизни, что сопровождалось повышением 5 летней выживаемости больных меланомой. На примере больных раком желудка показана возможность гипносуггестивно индуцированного обновления нарушенных звеньев иммунной системы за счёт мобилизации из костного мозга стволовых CD34+ клеток (в 3,86 раза), транзиторного усиления апоптоза 1,7% циркулирующих лимфоцитов и повышения длины (до 1000 п.н.) теломер в лимфоцитах.

Впервые показано повышение специфической противоопухолевой активности иммунной системы, определяемой кожной реакцией ГЗТ на ОААГ человеческой опухолевой линии меланомы BRO, при достижении эффективной медикаментозной коррекции психоэмоциональных расстройств у больных злокачественными опухолями, вне зависимости от тканевой локализации

опухоли. Этот факт указывает на подконтрольность противоопухолевого иммунитета коррегирующим влияниям ЦНС и высшей нервной деятельности.

Очевидно, что главная проблема в исследовании проблем злокачественных опухолей заключается в том, чтобы в какой-то мере сделать злокачественный опухолевый процесс управляемым, предсказуемым. Такая возможность, отчасти, получена in vivo путём реактивирования гена p53, который является одной из главных линий противоопухолевой защиты организма, что привело к регрессии лимфом и сарком у мышей (Ventura A. et al., 2007), но вот на человеке это оказывается невозможным (Bossi G., Sacchi A., 2007). Нам представляется, что эта невозможность во многом обусловлена наличием психогенных влияний на иммунологические механизмы канцерогенеза, которые необходимо учитывать в научном поиске подходов к управлению злокачественным опухолевым процессом.

К тому же, результаты клинических исследований показали, что большинство онкобольных, вне зависимости от тканевой локализации опухоли, задолго до постановки диагноза находятся в состоянии ХПЭС, обусловленного рядом психотравмирующих событий. У большинства онкобольных обнаруживаются высокие уровни психоэмоциональных расстройств и тесная сопряженность иммунологических, психометрических и вегетативных показателей. Эффективная немедикаментозная и медикаментозная психокоррекция и повышение качества жизни сопровождаются иммуномодулирующим влияниями и повышением специфической противоопухолевой активности иммунной системы, что приводит к повышению выживаемости, в частности, больных меланомой и раком желудка. Представленные данные указывают на существование психогенного компонента в развитии злокачественных опухолей и обосновывают необходимость патогенетически значимого применения эффективных методов психокоррекции в комплексных лечебно-реабилитационных программах.

Второе направление – клинико-теоретические исследования, которые связаны с формированием научно обоснованного системного взгляда на участие психогенных факторов в развитии злокачественных опухолей, который, в настоящее время, практически, отсутствует. Обширный анализ научной литературы и многочисленные клинические факты свидетельствуют о значительном влиянии психогенной составляющей на течение онкологического заболевания и его исход, что в сочетании с результатами мультицентрового анамнестического исследования 1199 больных злокачественными опухолями 23 различных локализаций позволили предложить концепцию доминанты жизненной цели и гипотезу психогенных влияний на развитие опухолевой болезни.

Согласно концепции ДЖЦ, главной доминантой в жизни каждого человека является доминанта жизненной цели, т.е. содержания, смысла жизни, которая обеспечивает слаженность психосоматических процессов и относительное здоровье, но под под воздействием различных психотравмирующих факторов может произойти утрата ДЖЦ, что клинически проявляется ощущениями растерянности, беспомощности, безысходности, безнадёжности, т.е. на смену ДЖЦ приходит условно «бездоминантное» состояние, которое характеризуется хроническим истощающим психоэмоциональным стрессом. Это состояние сопровождается истощением компенсаторных, саногенетических механизмов, накоплением «поломок» в организме, деформацией психосоматических отношений и развитием устойчивого патологического доминантного состояния, каким является онкологическая доминанта. Хотя это может быть и какое-либо другое патологическое состояние в виде декомпенсации ранее имевшихся заболеваний или формирование новой патологии.

С позиции теории функциональных систем (Анохин П.К., 1975, 1980; Судаков К.В, 2003) иммунные механизмы выступают как компоненты саморегулирующихся функциональных систем, участвующих в построении адаптивной результативной деятельности организма. Иммунные механизмы в са-

морегуляции различных функциональных систем включаются в процессы восприятия потребностей, в процессы передачи информации от потребности в ЦНС, в возбуждение специальных, особенно гипоталамических, лимбических, гипофизарных механизмов. Всё это, в конечном счёте, формирует комплексный иммунный ответ организма, способствующий нейтрализации неблагоприятных для метаболизма организма биологически активных, в первую очередь белковых факторов, появляющихся в тканях организма в результате деятельности соответствующих функциональных систем. В качестве полезных приспособительных результатов «строящих» функциональные системы, выступают различные показатели молекулярных реакций гомеостаза, а также поведенческой, а для человека и психической деятельности.

Таким образом, целый организм представляет собой чрезвычайное множество слаженно взаимодействующих функциональных систем метаболического, гомеостатического и поведенческого уровней (Судаков К.В., 2003). Необходимыми признаками функциональной системы является взаимодействие всех составных периферических и центральных компонентов для достижения полезного для организма приспособительного результата и непрерывное поступление информации в регуляторный аппарат о степени его достижения Анохин П.К., 1975, 1980; Судаков К.В, 2003; Шанин В.Ю, Кропотов С.П., 1997; Шанин В Ю., 2003). Достижение конечного приспособительного результата (сохранение ДЖЦ) будет обеспечиваться предконечными приспособительными результатами (Шанин В.Ю., 2003) (поддержание психической и соматической составляющей) межсистемного, мультипараметрического и последовательного взаимодействия (Судаков К.В, 2003; Шанин В.Ю., 2003) функциональных систем, участвующих в данном процессе.

Представленные теоретические позиции отражают значительное участие психогенного компонента в развитии злокачественных опухолей, который, в ряде случаев, можно рассматривать, как психогенный кофактор канцерогенеза. Такой подход способствует формированию холистического взгляда на

опухолевую болезнь. Психогенный компонент злокачественной опухолевой болезни, в ряде случаев, способен также принимать участие в рецидивировании опухолевого процесса. Клиническая практика показывает такую возможность, когда после повторных «напоминающих» психогенных стрессоров происходит рецидив злокачественного опухолевого процесса, даже через много лет после удаления первичной опухоли, или происходит формирование злокачественной опухоли другой тканевой локализации. Однако изучение психогенного анамнеза, как и психического состояния онкобольных, не имеют практического значения для предстоящего комбинированного лечения злокачественных опухолей и последующей реабилитации онкобольных, поэтому остаются вне поля внимания клиницистов. Нам представляется, что в комплексный подход к лечению и реабилитации больных злокачественными опухолями следует включать клинико-психологические исследования онкобольных с последующим применением эффективных психокоррекционных мероприятий.

Электронный архив ЦНМ

ВЫВОДЫ

1. Специфическая противоопухолевая активность иммунной системы больных с 17 видами злокачественных опухолей, определяемая с помощью кожной реакции ГЗТ на опухолеассоциированные антигены опухолевой линии меланомы человека BRO, повышается при достоверном улучшении психоэмоционального состояния больных на фоне применения медикаментозной психокоррекции.

2. Изменения концентраций ряда цитокинов и хемокинов (VEGF, FGF-basic, IL-12p40/p70, RANTES, MCP-1, IL-1RA, IP-10) в нативной плазме больных с 17 видами злокачественных опухолей модулирующего характера происходят в ответ на эффективную медикаментозную психокоррекцию.

3. Изменения Т-клеточного, В-клеточного и моноцитарно-макрофагального звеньев иммунной системы у больных меланомой и раком желудка находятся в тесной корреляционной взаимосвязи с изменением психометрических показателей, что указывает на сопряженный характер функционирования иммунной системы и высшей нервной деятельности при развитии злокачественного опухолевого процесса.

4. У больных меланомой и раком желудка изменения параметров клеточного звена иммунной системы (CD3+, CD8+) имеют прямые корреляционные связи с улучшением психического состояния, а изменение показателей гуморального звена иммунной системы (IgM, IgA, IgG, ЦИК) имеют прямые корреляционные связи с ухудшением психического состояния.

5. Реакция иммунной системы в ответ на эффективную не медикаментозную психокоррекцию (суггестивную психотерапию) проявляется: у боль-

ных меланомой – иммуномодулирующим влиянием, преимущественно, на моноцитарно-макрофагальное звено иммунной системы; у больных раком желудка – иммуномодулирующим эффектом во всех звеньях иммунитета.

6. Изменения иммунной системы больных раком желудка, не получавших химиотерапию, характеризуются укорочением длины теломер лимфоцитов в сравнении со здоровыми донорами, а в ответ на эффективную немедикаментозную психокоррекцию (психотерапию) изменения проявляются: в повышении общего уровня CD34+ клеток в периферической крови, в активации апоптоза циркулирующих лимфоцитов и в увеличении длины теломер лимфоцитов.

7. Повышение выживаемости больных меланомой связано с достоверными прямыми корреляциями уровня CD3+, гранулоцитарного фагоцитоза (PhGr) и обратными корреляциями параметров гуморального звена иммунной системы (IgM, ЦИК), уровня симпатикотонии (LF) при использовании немедикаментозной психокоррекции, а выживаемость больных раком желудка связано с достоверными прямыми корреляциями уровня CD8+, позитивного психоэмоционального состояния и обратные корреляциями с негативным психоэмоциональным состоянием и уровнем симпатикотонии (AMo).

8. Выявлены психотравмирующие факты, предшествующие развитию злокачественных опухолей 23 видов у 1199 онкобольных при мультицентровом анамнестическом исследовании, что свидетельствует о нахождении пациентов в состоянии ХПЭС до постановки онкологического диагноза и обосновывает необходимость проведения психокоррекционных мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Кожная реакция ГЗТ на ОААГ опухолевой линии меланомы человека BRO может использоваться как лабораторный маркёр для оценки состояния специфической противоопухолевой активности иммунной системы у больных злокачественными опухолями.

2. У больных злокачественными опухолями наряду с исследованием иммунного статуса целесообразно исследование психоэмоционального состояния с помощью набора психометрических тестов (SCL-90, госпитальная шкала тревоги и депрессии).

3. В комплексной диагностике больных злокачественными опухолями целесообразно исследовать уровень симпатикотонии с помощью методики вариабельности сердечного ритма.

4. Для коррекции психоэмоциональных расстройств у больных злокачественными опухолями может быть использована предложенная методика гипносуггестивной психотерапии.

5. До клинического применения иммунокорригирующей терапии у больных злокачественными опухолями целесообразно проведение коррекции психоэмоциональных расстройств с помощью методов медикаментозной и немедикаментозной психокоррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В. Высшая нервная деятельность и иммунитет / В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова, Д.Н. Егоров. – Новосибирск: СО РАМН, 2001. – 123 с.

2. Абрамова Т.Я. Характеристика иммунной системы у здоровых людей с разными показателями высшей нервной деятельности: автореф. … дис. д-ра мед. наук / Т.Я. Абрамова. – Новосибирск, 2004. – 39 с.

3. Айзенк Г.Ю. Психология: польза и вред. Психология: смысл и бессмыслица. Психология: факты и вымысел / Г.Ю. Айзенк. – Минск: Харвест, 2003. – 912 с.

4. Алман Б.М. Самогипноз. Руководство по изменению себя / Б.М. Алман., П.Т. Ламбру. – М.: Класс, 2006. – 180 с.

5. Анисимов В.Н. Старение и канцерогенез / В.Н. Анисимов // Успехи геронтологии. – 2002. – № 10. – С. 99-125.

6. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: Медицина., 1975. – 448 с.

7. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: Наука., 1980. – 196 с.

8. Антонов В.Г. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности / В.Г. Антонов, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2004а. – Т. 3, № 1. – С. 8-19.

9. Антонов В.Г. Патогенез онкологических заболеваний. Цитоплазматические и молекулярно-генетические механизмы иммунной резистентности малигнизированных клеток / В.Г. Антонов, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление.– 2004б.– Т. 3, № 2.– С. 23-33.

10. Архангельский А.Е. Аутогипноз: методика обучения, возможности клинического применения / А.Е. Архангельский // Вестн. гипнологии и психотерапии. – 1991. – № 1. – С. 89.

11. Архангельский А.Е. Общая психопатология: учеб. пособие / А.Е. Архангельский. – СПб.: Образование, 1994. – 154 с.

12. Архангельский А.Е. Патология нервной системы и беременность: автореф. … дис. д-ра мед. наук / А.Е. Архангельский. – СПб., 1999.– 46 с.

13. Архангельский А.Е. Гипносуггестивная психотерапия эпилепсии: Лекция / А.Е. Архангельский. – СПб.: ВМедА, 2007. – 16 с.

14. Асратян Э.А. Надежность мозга / Э.А. Асратян, П.В. Симонов. – М.: Изд-во Акад. наук СССР, 1963. – 134 с.

15. Ахмедов Т.И. Гипноз. Новейший справочник / Т.И. Ахмедов. – М.: Эксмо, 2005. – 608с.

16. Бабунц И.В. Азбука вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех. – Ставрополь, 2002. – 112 с.

17. Баевский Р.М. Математический анализ сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клёцкин. – М.: Наука, 1984. – 225 с.

18. Баевский Р.М. Холтеровское мониторирование в космической медицине: анализ вариабельности сердечного ритма / Р.М. Баевский, Г.А. Никулина // Вестн. аритмологии. – 2000. – № 16. – С. 6-16.

19. Батулин Ю.П. Откровения двоих, победивших рак / Ю.П. Батулин, Л.К. Хавикова. – Киев; М.: ИД «София», 2002. – 352 с.

20. Бауман Д.Э. Наследуемость гипнабельности у человека / Д.Э. Бауман, П.И. Буль // Генетика. – 1981. – Т.17, № 2. – С. 353-356.

21. Бережная Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. – Киев: Наукова думка, 2005. – 790 с.

22. Бехтерев В.М. Внушение и его роль в общественной жизни / В.М. Бехтерев. – СПб.: Питер, 2001. – 256 с.

23. Бехтерев В.М. Гипноз / В.М. Бехтерев. – Днепропетровск: Сталкер, 2000. – 348 с.

24. Блейлер Е.Е. Руководство по психиатрии / Е.Е. Блейлер. – М.: Независимая психиатрическая ассоциация, 1993. – 542 с.

25. Блинов Н.Н. Об отношении онкологических больных к своему диагнозу / Н.Н. Блинов, И.П. Хомяков, Н.Б. Шиповников // Вопр. онкологии. – 1990. – Т. 36, №8. – С. 966-969.

26. Бомбар А. За бортом по своей воле. Немыслимое путешествие: Пер. с франц. Блайт Ч. / А. Бомбар. – М.: Мысль, 1975. – 366 с.

27. Борисов В.И. Сокращение длины теломер в Т-лимфоцитах у пациентов с ревматоидным артритом и атопическим дерматитом / В.И. Борисов, С.А. Демаков, В.В. Сенюков // Вест. Урал. мед. акад. науки. – 2006а. – Т. 3, № 14. – С. 22-24.

28. Борисов В.И. Укорочение длины теломер моноцитов при ревматоидном артрите / В.И. Борисов, В.С. Кожевников, В.В. Сенюков // Мед. иммунология. – 2006б. – №.1. – С. 87-90.

29. Борисов В.И. Укорочение длины теломерных районов ДНК при иммунодефицитных, аллергических и аутоиммунных состояниях: дис. … канд. биол. наук: спец.: 14.00.36 / Борисов В.И.; ГУ НИИКИ СО РАМН. – Новосибирск, 2007. – 125 с.

30. Бубличенко М.М. Самогипноз: измени себя сам / М.М. Бубличенко. – Ростов н/Д.: Феникс, 2005. – 224 с.

31. Буль П.И. Техника гипноза и внушения / П.И. Буль. – СПб.: Сентябрь, 2001. –178 с.

32. Бутома Б.Г. Нейроиммунные взаимодействия при аффективной патологии / Б.Г. Бутома // Роль аффективных нарушений в развитии психической патологии (Прошлое, настоящее, будущее) / Сборник науч. трудов, посвящённый памяти Ю.Л. Нуллера / Под общ. ред. Н.Г. Незнанова. – СПб., СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева. – 2006.– С. 80-88.

33. Вид В.Д. Качество жизни психически больных: от теории к практике / В.Д. Вид // Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Психическое здоровье в гражданском обществе». – Калининград: Изд-во РГУ им. И. Канта, 2006. – С. 79-81.

34. Волкова Н.В. Coping strategies как условие формирования идентичности / Н.В. Волкова // Мир психологии. – 2004. – № 2. – С. 119-124.

35. Вуд М.Э. Секреты гематологии и онкологии: Пер. с англ. / М.Э. Вуд, П.А. Банн. – М.: Бином, 2001. – 560 с.

36. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. – М.: ИМЕДИС, 1998. – 656 с.

37. Гарбузов В.И. Концепция инстинктов и психосоматическая патология. Наднозологическая диагностика и терапия психосоматических заболеваний и неврозов / В.И. Гарбузов. – СПб.: СОТИС, 1999. – 320 с.

38. Гипнотерапия / Под ред. М. Хипа, У. Драйдена. – СПб.: Питер, 2001. – 352 с.

39. Гнездилов А.В. Психология и психотерапия потерь / А.В. Гнездилов. – СПб.: Речь, 2002. – 162 с.

40. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

41. Голдберг Б. Самогипноз: Легкие способы избавления от ваших проблем / Б. Голдберг. – М.: Феникс, 2007. – 192с.

42. Городилова В.В. Иммунобиология опухолевого роста / В.В. Городилова, М.Н. Боева. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.

43. Грановская Р.М. Защита личности: психологические механизмы / Р.М. Грановская, И.М. Никольская. – СПб.: Знание; Свет, 1999. – 352 с.

44. Гримак Л.П. Тайны гипноза: Современный взгляд / Л.П. Гримак. – СПб.: Питер, 2004. – 304 с.

45. Грицак Е. Гипноз или операция на сознании / Е. Грицак. – М.: Рипол-классик, 2003. – 416 с.

46. Губачёв Ю.М. Психогенные расстройства кровообращения / Ю.М. Губачёв, В.М. Дорничев, О.А. Ковалёв. – СПб: Политехника, 1993. – 248 с.

47. Дейчман Г.И. Естественный отбор и ранние изменения фенотипа опухолевых клеток in vivo: приобретение новых механизмов защиты / Г.И. Дейчман // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 1. – С. 92-111.

48. Дементий Л.И. К проблеме диагностики социального контекста и стратегий копинг-поведения / Л.И. Дементий // Журн. прикл. психологии. – 2004. – №3. – С. 20-25.

49. Донецкова А.Д. Регуляторные Т-клетки при аллергии у детей / А.Д. Донецкова, Н.И. Шарова, М.М. Литвина // Мед. иммунология. – 2008.– Т. 10, № 2-3. – С. 159-166.

50. Доскин В.А. Тест дифференциальной самооценки функционального состояния / В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, М.Н. Мирошников // Вопр. психологии. – 1973. – № 6. – С. 141-145.

51. Емельяненко В.М. Оценка качества жизни больных с нарушениями ритма / В.М. Емельяненко // Тез. докл. 1-го междунар. славян. конгр. по электростимуляции и клинич. электрофизиологии сердца и 3-й Всерос. конф. по электростимуляции и клинич. электрофизиологии сердца 3-6 февраля 1993 года. – СПб, 1993. – С. 75.

52. Еремеева А. Психологическая защита / А. Еремеева, Э. Киршбаум. – СПб.: Питер, 2005. – 176 с.

53. Заболевания вегетативной нервной системы / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1991. – 624 с.

54. Залкинд А.Б. Жизнь организма и внушение / А.Б. Залкинд // Пограничная психиатрия (Антология отечественной медицины) / Под. ред. Ю.А. Александровского. – М.: РЛС, 2006. – С. 204-211 с.

55. Ивашкина М.Г. Психологические особенности личности онкологических больных: дис. ... канд. психол. наук / М.Г.Ивашкина.–М., 1998.– 166 с.

56. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / Под ред. И.Д. Столярова. – СПб.: Сотис, 1999. – 176 с.

57. Исаев Д.Н. Формирование понятия смерти в детском возрасте и реакция детей на процесс умирания / Д.Н. Исаев // Обозр. психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева. – 1992, №2. – С. 17-28.

58. Кадагидзе З.Г. Цитокины / З.Г. Кадагидзе // Практич. онкол. – 2003. – Т.4, №3. – С. 131-139.

59. Кадагидзе З.Г. Иммунорегуляторные CD25+CD4+ Т-клетки / З.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова, Е.Г. Славина // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т.5, № 2. – С. 13-20.

60. Кавецкий Р.Е. Опухоль и организм / Р.Е. Кавецкий. – Киев: Госмедиздат УССР, 1962. – 301 с.

61. Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – 576с.

62. Карл Г. Гипнотерапия. Практическое руководство / Г. Карл, Д. Бойз. – М.: Эксмо-Пресс; СПб.: Сова, 2002. – 352 с.

63. Кветной И.М. Нейроиммуноэндокринология тимуса / И.М. Кветной, А.А. Ярилин, В.О. Полякова. – СПб.: Деан, 2005. – 160 с.

64. Клюшник Т.П. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии / Т.П. Клюшник, Т.М. Сиряченко, З.В. Сарманова // Журн. неврол. и психиат. – 2009. – Т. 109, № 4. – С. 55-58.

65. Коблер-Росс Е. О смерти и умирании / Е. Коблер-Росс. – Киев: София, 2001. – 320 с.

66. Кожевников В.Н. Психотерапевтическая нейроиммунореабилитация / В.Н. Кожевников, Т.А. Кожевникова. – Красноярск: Краснояр. гос. ун-т, 2005. – 142 с.

67. А.с. №1575711 СССР, МКИ[5]. Способ оценки клеточных иммунных реакций in vitro / Кожевников В.С., Набиуллин Р.Р., Богидаев С.В., Лозовой В.Л.; Науч.-исслед. ин-т клин. иммунол. СО РАМН. – 1990.

68. Кожевников В.С. Оценка иммуномодулирующего эффекта терапии с применением эритропоэтина у больных ревматоидным артритом / В.С.

Кожевников, Л.П. Коненкова, А.Е. Сизиков // Мед. иммунология. – 2004. – Т.6. – № 6. – С. 557-562.

69. Кондрашов В.В. Внушение и гипноз: Практ. руководство / В.В. Кондрашов. – М.: Феникс, 2004. – 352 с.

70. Корнева Е.А., Клименко В.М., Шхинек Э.К. Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза. – Л.: Наука, 1978. – 248 с.

71. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. – Л.: Наука, 1988. – 251 с.

72. Корнева Е.А. Введение в иммунофизиологию / Е.А. Корнева. – СПб.: ЭЛБИ, 2003. – 48 с.

73. Крюкова Т.Л. Психология совладающего поведения в разные периоды жизни: дис. ...д-ра психол. наук / Т.Л.Крюкова.–Кострома,2005.– 473 с.

74. Крыжановский Г.Н. Нейроиммунопатология / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров. – Ин-т. общей патологии и патофизиологии РАМН. – М., 1997. – 282 с.

75. Крыжановский Г.Н. Некоторые общебиологические закономерности и базовые механизмы развития патологических процессов / Г.Н. Крыжановский // Арх. патологии. – 2001. – № 2. – С.44-46.

76. Леонтьев А.Н. Эволюция психики / А.Н. Леонтьев. – М.: Москов. психол.-социал. ин-т; Воронеж: Изд-во НПО «МОДЭК», 1999. – 416 с.

77. Леш М. Как я победил рак. Возвращение из ада / М. Леш. – СПБ.: ИГ «Весь», 2004. – 192 с.

78. Линецкий М.Л. Клинические вопросы внушаемости / М.Л. Линецкий // Врачеб. дело. – 1982. – № 1. – С. 95-98.

79. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезни / Р.А. Лурия // Пограничная психиатрия (Антология отечественной медицины) / Под. ред. Ю.А. Александровского. – М.: РЛС, 2006. – С. 349-357 с.

80. Магаеева С.В. Нейроиммунофизиология / С.В. Магаеева, С.Г. Морозов.– М.: Изд. НИИ биомед. химии, 2005. – 160 с.

81. Малкова Л.Д. Шкала астенического состояния / Л.Д. Малкова, Т.Г. Чертова // Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии. – СПб: Питер, 2000. – С. 82-84.

82. Митрушина Н.А. Диагностика поведения типа А / Н.А. Митрушина // Психол. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 58-73.

83. Михайлов Б.В. Психотерапия в общесоматической медицине / Б.В. Михайлов, А.И. Сердюк, В.А. Федосеев // Клинич. руководство / Под ред. Б.В. Михайлова. – Харьков: Прапор, 2002. – 128 с.

84. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново: Иван. гос. мед. акад., 2002. – 290 с.

85. Морозов Г.В. Особенности гуморального иммунитета у женщин с невротическими депрессиями / Г.В. Морозов, Л.М. Асанова, Т.Н. Лаврова // Журн. неврол. и психиат. – 2000. – Т. 100, №9. – С. 39-44.

86. Муранов А.А. Рак глазами больного / А.А. Муранов. – СПб.: ВВМ, 2005. – 160 с.

87. Незнанов Н.Г. Медико-психологические аспекты онкологии (анализ проблемы и общие рекомендации) / Н.Г. Незнанов, В.В. Дунаевский // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. - № 1. – С. 13-15.

88. Непомнящая Н.И. Гипотеза о психосоматической природе рака / Н.И. Непомнящая // Психол. журн. – 1998. – Т. 19, № 4. – С. 132-145.

89. Никольская И.М. Психологическая защита у детей / И.М. Никольская, Р.М. Грановская. – СПб.: Речь, 2006. – 352 с.

90. Новик А.А. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции / А.А. Новик, В.Н. Цыган, Н.Х. Дулатова. – СПб.: ВМедА, 2001. – 104 с.

91. Овчинникова О.Ю. Гипноз в экспериментальном исследовании личности / О.Ю. Овчинникова, Е.Е. Насиновская, Н.Г. Иткин. – М.: МГУ, 1989. – 232 с.

92. Практическая онкология. Избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2004. – 784 с.

93. Прохоров А.О. Саморегуляция психических состояний: феноменология, механизмы, закономерности /А.О.Прохоров.– М.: ПЕР СЭ, 2005.–352с.

94. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля. Пособие для врачей и психологов / Под ред. Л.И. Вассермана. – СПб: С.-Петерб. науч.-исслед. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева, 1999. – 49 с.

95. Райков В.Л. Биоэволюция и совершенствование человека. Гипноз, сознание, творчество, искусство / В.Л. Райков. – М.: Грааль, 1998. – 648 с.

96. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

97. Ротенберг В.С. Поисковая активность и адаптация / В.С. Ротенберг, В.В. Аршавский. – М.: Наука, 1984. – 192 с.

98. Ротенберг В.С. Сновидения, гипноз и деятельность мозга / В.С. Ротенберг. – М.: ООО «ЦГЛ «РОН», 2001. – 256 с.

99. Роут Б. Язык гипноза: Практическое руководство по применению методов гипнотерапии и самогипноза: Пер. с англ. / Б. Роут. – М.: Эксмо-Пресс, 2003. – 320 с.

100. Русина Н.А. Эмоции и стресс при онкологических заболеваниях / Н.А. Русина // Мир психологии. – 2002. – № 4. – С. 152-160.

101. Саймонтон К. Психотерапия рака / К. Саймонтон, С. Саймонтон. – СПб.: Питер, 2001. – 288 с.

102. Сепиашвили Р.И. Апоптоз в иммунологических процессах / Р.И. Сепиашвили, М.Г. Шубич, Н.В. Колесникова // Аллергол. и иммунол. – 2000. – Т.1, № 1. – С. 15-23.

103. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко И.Б., Бондарева.– М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.– 256 с.

104. Семке В.Я. Превентивная психиатрия / В.Я. Семке. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1999. – 403 с.

105. Симоненко В.Б. Вегетативные дисфункции – актуальная проблема современного общества и Вооруженных Сил: взгляды на этиологию и патогенез / В.Б. Симоненко // Медикус. – 1995. – № 1. – С. 47-50.

106. Симонов П.В. О двух разновидностях неосознаваемого психического: под- и сверхсознании / П.В. Симонов // Бессознательное. – 1985. – Т. 4. – С. 149-160.

107. Ситник В.И. Результаты судебно-медицинской экспертизы трупов членов экипажа подводной лодки «Комсомолец» / В.И. Ситник // Морск. мед. журн. – 1994. – № 1. – С. 46-48.

108. Скворцов К.А. Психика соматического больного / Скворцов К.А. // Пограничная психиатрия (Антология отечественной медицины) / Под. ред. Ю.А. Александровского.– М.: РЛС, 2006.– С. 1092-1096.

109. Смулевич А.Б. Психические расстройства в онкологии (результаты мультицентровой программы «СИНТЕЗ») / А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д.А. Бескова // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – № 1. – С. 4-11.

110. Соколова Е.Д. Эмоциональный стресс: психологические механизмы, клинические проявления, психотерапия / Е.Д. Соколова, Ф.Б. Березин, Т.В. Барлас // Materia Medica. – 1996. – № 1(9). – С. 5-25.

111. Соколова Ю.В. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции / Ю.В. Соколова, Л.П. Сизякина // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 27-34.

112. Соловьёва И.Г. Клинико-иммунологические особенности раннего послеоперационного периода у больных раком желудка с разным уровнем симптической активности: автореф. … дис. канд. мед. наук / И.Г. Соловьёва. – Новосибирск, 2002. – 23 с.

113. Сливак Л.И. Измененное состояние сознания у здоровых людей / Л.И. Спивак // Физиология человека. – 1988. – Т.14, №1. – С.138-142.

114. Субботина Л.Ю. Структурно-функциональная организация психологической защиты личности: автореф. … дис. д-ра психол. наук / Л.Ю. Субботина. – Ярославль, 2006. – 46 с.

115. Судаков К.В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы / К.В. Судаков // Иммунология. –2003. –Т. 24. – №6. – С. 372-381.

116. Талбот М. Голографическая Вселенная / М. Талбот. – М.: София, 2004. – 368 с.

117. Тополянский В.Д. Психосоматические расстройства / В.Д. Тополянский, М.В. Струковская. – М.: Медицина, 1986. – 384 с.

118. Тукаев Р.Д. Гипноз. Механизмы и методы клинической гипнотерапии / Р.Д. Тукаев. – М.: МИА, 2006. – 448 с .

119. Тхостов А.Ш. Личностные реакции мужчин и женщин на онкологические заболевания / А.Ш. Тхостов, А.Н. Молодетских, К. Папырин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1981. – Т. 2, № 2. – С. 1680-1684.

120. Урядницкая Н.А. Совладающее поведение в период лечения у детей с онкологической патологией / Н.А. Урядницкая, Г.Я. Цейтлин // Журн. прикл. психологии. – 1998. – № 3. – С. 14-17.

121. Ухтомский А.А. Доминанта / А.А. Ухтомский. – М.; Л.: Наука, 1966. – 273 с.

122. Ухтомский А.А. Доминанта души: Из гуманитарного наследия / А.А. Ухтомский. – Рыбинск, 2000. – 606 с.

123. Ухтомский А.А. Доминанта / А.А. Ухтомский. – СПб.: Питер, 2002. – 448 с.

124. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике / А.Н. Флейшман. – Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1999. – 264 с.

125. Фрадкин С.З. Меланома кожи / С.З. Фрадкин. – Минск: Беларусь, 2001. – 221 с.

126. Фридман М.В. Анализ смертельных осложнений, связанных с ростом и метастазированием злокачественных опухолей / М.В. Фридман, С.В. Куприян, А.В. Дугин // Белорус. мед. журн. – 2002. – № 2. – С. 58-62.

127. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И.С.Фрейдлин //Иммунология.– 2001.– №5.– С.4-7.

128. Хаитов Р.М. Иммунология: атлас / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 790 с.

129. Харди И. Врач. Сестра. Больной. Психология работы с больными / И. Харди. – Будапешт: Изд-во акад. наук Венгрии, 1988. – 388 с.

130. Цыган В.Н. и др. Синдром хронической усталости: диагностика и лечение / Под. ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 79 с.

131. Чаклин А.В. Психологические аспекты онкологии / А.В. Чаклин // Вопр. онкологии. – 1992. – Т. 38, №7. – С. 873-888.

132. Чередеев А.Н. Развитие патогенетического принципа оценки иммунной системы человека / А.Н. Чередеев, Л.В. Ковальчук // Журн. микробиол. – 1997. – № 6. – С. 89-92.

133. Черепанова И.Ю. Дом колдуньи. Суггестивная лингвистика / И.Ю. Черепанова. – СПб.: Лань, 1996. – 208 с.

134. Черноусов А.Ф. Хирургия рака желудка / А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов, Ф.А. Черноусов. – М.: ИздАТ, 2004. – 336 с.

135. Черных Е.Р. Цитокин-зависмые механизмы Т-клеточных дисфункций при хирургическом сепсисе / Е.Р. Черных, Е.В. Курганова, В.В. Сенюков // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 45-53.

136. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология функциональных систем / В.Ю. Шанин, С.П. Кропотов. – Спб.: Специальная литература, 1997. – 332 с.

137. Шанин В.Ю. Патофизиология критических состояний / В.Ю. Шанин. – Спб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. – 436 с.

138. Шерток Л. Гипноз / Л. Шерток. – М.: Сампо, 2002. – 224 с.

139. Шойфет М.С. Самогипноз. Тренинг психофизической саморегуляции / М.С. Шойфет. – СПб.: Питер, 2003. – 352 с.

140. Ялкут С.И. Профилактика опухолей / С.И. Ялкут. – М.: Книга-плюс, 2006. – 456 с.

141. Яньшин П.В. Практикум по клинической психологии. Методы исследования личности / П.В. Яньшин. – СПб: Питер, 2004. – 336 с.

142. Ярёменко К.В. Злокачественные опухоли. Лечение и лекарственная профилактика / К.В. Ярёменко, В.Г. Пашинский. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 200 с.

143. Aarstad H.J. Mood, anxiety and sense of humor in head and neck cancer patients in relation to disease stage, prognosis and quality of life / H.J. Aarstad, A.K.H. Aarstad, J-H. Heimdal // Acta Otolaryngol. – 2005. – Vol. 125, № 5. – P. 557-565.

144. Abdelrazeq A.S. Spontaneous regression of peritoneal carcinomatosis from a rectal cancer / A.S. Abdelrazeq, J.N. Lund, S.H. Leveson // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 17, № 12. – P. 1421-1423.

145. Ader R. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system / R. Ader, N. Cohen, D. Felten // Lancet. – 1995. – Vol. 345, № 8942. – P. 99-103.

146. Ader R. Psychoneuroimmunology / R. Ader, D.L. Felten, N. Cohen. – San Diego: Academic Press, 2001. – 1583 p.

147. Akechi T. Clinical factors associated with suicidality in cancer patients / T. Akechi, T. Nakano, N. Akizuki // Japan. J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 32. – P. 506-511.

148. Akechi T. Somatic symptoms for diagnosing major depression in cancer patients / T. Akechi, T. Nakano, N. Akizuki // Psychosomatics. – 2003. – Vol. 44, № 3. – P. 244-248.

149. Akechi T. Course of psychological distress and its predictors in advanced non-small cell lung cancer patients / T. Akechi, T. Okuyama, N. Akizuki // Psycho-Oncology. – 2005. – Vol. 15, № 6. – P. 463-473.

150. Amirkhan J.H. A factor analytically derived measure of coping: The Strategy Coping Indicator / J.H. Amirkhan // J. Person. Soc. Psychol. – 1990. – Vol. 59. – P. 1066-1074.

151. Anisimov V.N. Cancer in rodents: does it tell us about cancer in humans? / V.N. Anisimov, S.V. Ukraintseva, A.I. Yashin // Nat. Rev. Cancer. – 2005. – Vol. 5, № 10. – P. 807-819.

152. Anisimov V.N. Biology of ageing and cancer / V.N. Anisimov // Cancer Control. – 2007. – Vol. 14. – P. 23-31.

153. Arcangeli M.L. Extrathymic hemopoietic progenitors committed to T cell differentiation in the adult mouse / M.L. Arcangeli, C. Lancrin, F. Lambolez // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, № 4. – P. 1980-1988.

154. Arehart-Treichel J. For depressed lung cancer patients, life may be shorter / J. Arehart-Treichel // Psychiatr. News. – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 24.

155. Arehart-Treichel J. Can stress reduction fight some signs of aging? / J. Arehart-Treichel // Psychiatr. News. – 2005. – Vol. 40 – P. 27.

156. Atesci F.C. Psychiatric morbidity among cancer patients and awareness of illnes / F.C. Atesci, B. Baltalarli, N.K. Oguzhanoglu // Supp. Care Cancer. – 2004. – Vol. 12, № 3. – P. 161-167.

157. Baade P.D. Non-cancer mortality among people diagnosed with cancer (Australia) / P.D. Baade, L. Fritschi, E.G. Eakin // Cancer Causes Control. – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 287-297.

158. Baglini R. Effect of hypnotic sedation during percutaneous transluminal coronary angioplasty on myocardial ischemia and cardiac sympathetic drive / R.

Baglini, M. Sesana, C. Capuano // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93, № 8. – P. 1035-1038.

159. Balkwill F. Mantovani inflammation and cancer: back to Virhov? / F. Balkwill // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 539-545.

160. Balzer B.L. Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases / B.L. Balzer, T.M. Ulbright // Am. J. Surg. Pathol. – 2006. – Vol. 30, № 7. – P. 858-865.

161. Barak Y. The immune system and happiness / Y. Barak // Autoimmun. Rev. – 2006. – Vol. 5, № 8. – P. 523-527.

162. Barraclough J. Integrated cancer care: holistic, complementary and creative approaches /J.Barraclough.–Oxford;NY:Oxford Univ. Press, 2001.–312 p.

163. Barrios A.A. Hypnotherapy: a reappraisal / A.A. Barrios // Psychotherapy: theory research and practice. – 1970. – № 7. – P. 2-7.

164. Barron C.R. Coping with breast and gynecological cancer screening / C.R. Barron, M.J. Foxall, J.F. Houfek // Health Care Wom. Int. – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 247-261.

165. Bastian B.C. Hypothesis: a role for telomere crisis in spontaneous regression of melanoma / B.C. Bastian // Arch. Dermatol. – 2003. – Vol. 139. – P. 667-668.

166. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology / S. Ben-Eliyahu // Brain Behav. Immun. – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 27-36.

167. Berard R.M. Depression and anxiety in oncology: the psychiatrist's perspective / R.M. Berard // J. Clin. Psychiatry. – 2001. – Vol. 62, № 8. – P. 58-61.

168. Berasain C. The epidermal growth factor receptor: a link between inflammation and liver cancer / C. Berasain, M.J. Perugorria, M.U. Latasa // Exp. Biol. Med. – 2009. – Vol. 234. – P. 713-25.

169. Bermejo J.L. Risk of cancer among the offspring of women who experienced parental death during pregnancy / J.L. Bermejo, J. Sundquist, K. Hemminki // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16. – P. 2204-2206.

170. Besedovsky H.O. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view / H.O. Besedovsky, A.D. Rey // Brain Behav. Immun. – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 34-44.

171. Bhowmick N.A. Tumor-stroma interactions / N.A. Bhowmick, H.L. Moses // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2005. – Vol. 15. – P. 97-101.

172. Blake-Mortimer J.S. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer / J.S. Blake-Mortimer, S.E. Sephton, R.W. Carlson // Breast J. – 2004. –Vol. 10, № 3. – P. 195-199.

173. Block K.I. Cancer, the mind, and the problem of self-blame / K.I. Block, R. Dafter, H.P. Greenwald // Integr. Cancer Ther. – 2006. – Vol. 5, № 2. – 123-130.

174. Booth G. Psychobiological aspects of spontaneous regressions of cancer / G. Booth // J. Am. Acad. Psychoanal. – 1973. – Vol. 1, № 3. – P. 303-317.

175. Bossi G. Restoration of wild-type p53 function in human cancer: relevance for tumor therapy / G. Bossi, A. Sacchi // Head Neck. – 2007. – Vol. 29, № 3. – P. 272-284.

176. Boyle P. Cancer incidence and mortality in Europe / P. Boyle, J. Ferlay // Ann. Oncol. – 2005. – Vol. 16. – P. 481-488.

177. Broderick L. Memory T cells in human tumor and chronic inflammatory microenvironments: sleeping beauties re-awakened by a cytokine kiss / L. Broderick, R.B. Bankert // Immunol. Invest. – 2006.– Vol. 35, №3/4. – P. 419-436.

178. Brown K.W. Psychological distress and cancer survival: a follow-up 10 years after diagnosis / K.W. Brown, A.R. Levy, Z. Rosberger // Psychosom. Med. – 2003. – Vol. 65. – P. 636-643.

179. Brunckhorst C.B. Stress, depression and cardiac arrhythmias / C.B. Brunckhorst, J. Holzmeister, C. Scharf // Ther. Umsch. – 2003. – Vol. 60, № 11. – P. 673-681.

180. Bryant R.A. Hypnotherapy and cognitive behaviour therapy of acute stress disorder: a 3-year follow-up / R.A. Bryant, M.L. Moulds, R.D. Nixon // Behav. res. ther. – 2006. – Vol. 44, № 9. – P. 1331-1335.

181. Butler L.D. Hypnosis reduces distress and duration of an invasive medical procedure for children / L.D. Butler, B.K. Symons, S.L. Henderson // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115, № 1. – P. 77-85.

182. Calvert E.L. Long-term improvement of functional dyspepsia using hypnotherapy / E.L. Calvert, L.A. Houghton, P. Cooper // Gastroenterol. – 2002. – Vol. 123, № 6. – P. 1778-1785.

183. Cannon W.B. «Voodoo Death» / W.B. Cannon // Am. Anthropol. – 1942. – Vol. 44, № 2. – P. 169-181.

184. Cardena E. The phenomenology of deep hypnosis: quiescent and physically active / E. Cardena // Int. J. Clin. Exp. Hypn.–2005.–Vol. 53, № 1.– P. 37-59.

185. Carlsson M. Coping in women with breast cancer in complementary and conventional care over 5 years measured by the Mental adjustment to cancer scale / M. Carlsson, M. Arman, M. Backman // J. Alter. Compl. Med. – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 441-447.

186. Cavanagh J. Inflammation and its relevance to psychiatry / J. Cavanagh, C. Mathias // Advan. Psychiatr. Treat. – 2008. –Vol. 14. – P. 248-255.

187. Chang W.Y. Complete spontaneous regression of cancer: four case reports, review of literature, and discussion of possible mechanisms involved / W.Y. Chang // J. Hawaii Med. – 2000. – Vol. 59, № 10. – P. 379-387.

188. Chapoval S. Regulation of the T helper cell type 2 (Th2)/T regulatory cell (Treg) balance by IL-4 and STAT6 / S. Chapoval, P. Dasgupta, N.J. Dorsey // JLB. – 2010. – Vol. 87. – P. 1011-1018.

189. Cherkas L.F. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length / L.F. Cherkas, A. Aviv, A.M. Valdes // Aging Cell. – 2006. – Vol. 5, № 5. – P. 361.

190. Chochinov H.M. Depression in cancer patients / H.M. Chochinov // Lancet Oncol. – 2001. – Vol. 2, № 8. – P. 499-505.

191. Clarke D.M. Demoralization: its phenomenology and importance / D.M. Clarke, D.W. Kissane // Aust. N. Z. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 36, № 6. – P. 733-742.

192. Conrad Ch.D. What is the functional significance of chronic stress-Induced CA3 dendritic retraction within the hippocampus? / Ch.D. Conrad // Behav. Cognit. Neurosci. Rev. – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 41-60.

193. Conti A. Oncology in neuroimmunomodulation: what progress has been made? / A. Conti // Ann. NY Acad. Sci. – 2000. – Vol. 917. – P. 68-83.

194. Council J. An historical overview of hypnotizability assessment / J. Council // Am. J. Clin. Hypn. – 2002. – Vol. 44, № 3/4. – P. 199-208.

195. Coussons-Read M.E. Prenatal stress alters cytokine levels in a manner that may endanger human pregnancy / M.E. Coussons-Read, M.L. Okun, M.P. Schmitt // Psychosom. Med. – 2005. – Vol. 67. – P. 625-631.

196. Corzo C.A. Role of reactive oxygen species in immune suppression in cancer / C.A. Corzo, S. Nagaraj, S. Kusmartsev // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. S85.

197. Costanzo E.S. Cancer attributions, distress, and health practices among gynecologic cancer survivors / E.S. Costanzo, S.K. Lutgendorf, S.L. Bradley // Psychosom. Med. – 2005. – Vol. 67. – P. 972-980.

198. Cunningham A.J. Can the mind heal cancer?: a clinician-scientist examines the evidence / A.J. Cunningham. – Toronto: Porter Books, 2005.– 165 p.

199. Curiel T.J. Treg and rethinking cancer immunotherapy / T.J. Curiel // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, № 5. – P. 1167-1174.

200. Cyna A.M. Hypnosis for pain relief in labour and childbirth: a systematic review / A.M. Cyna, G.L. McAuliffe, M.I. Andrew // Br. J. Anaesth. – 2004. – Vol. 93, № 4. – P. 505-511.

201. Damjanovic A. Comorbidity of schizophrenia and cancer: clinical recommendations for treatment / A. Damjanovic, M. Ivkovic, M. Jasovic-Gasic // Psychiatr. Danub. – 2006. – Vol. 18, № 1-2. – P. 55-60.

202. Dantzer R. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer, J.C. O'Connor G.G., Freund // Nat. Rev. Neurosci. – 2008. – Vol. 9. – P. 46-56.

203. Davidson R.J. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation / R.J. Davidson, J. Kabat-Zinn, J. Schumacher // Psychosom. Med. – 2003. – Vol. 65, № 4. – P. 564-570.

204. Davydov D.M. Baroreflex mechanisms in major depression / D.M. Davydov, D. Shapiro, I.A. Cook // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2007. – Vol. 31, № 1. – P. 164-177.

205. Decker C.L. Social support and adolescent cancer survivors: a review of the literature / C.L. Decker // Psycho-Oncology.– 2007.– Vol.16, № 1.– P. 1-11.

206. Del Vecchio M. Interleukin-12: biological properties and clinical application / M. Del Vecchio, E. Bajetta, S. Canova // Clin. Cancer Res. – 2007. – Vol. 13. – P. 4677-4685.

207. Demicheli R. The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations / R. Demicheli, M.W. Retsky, W.J.M. Hrushesky // Ann. Oncol. – 2008. – Vol. 19, № 11. – P. 1821-1828.

208. Depke M. Hypermetabolic syndrome as a consequence of repeated psychological stress in mice / M. Depke, G. Fusch, G. Domanska // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149. – P. 2714-2723.

209. Derogatis L.R. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale – preliminary report / L.R. Derogatis, R.S. Lipman // Psychopharmacol. Bull. – 1973. – Vol. 9, № 1. – P. 13-28.

210. Desaive P. Stress spectrum disorders in oncology / P. Desaive, A. Ronson // Curr. Opin. Oncol. – 2008. – Vol. 20. – P. 378-385.

211. Devine E.C. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies / E.C. Devine, S.K. Westlake // Oncol. Nurs. Forum. – 1995. – Vol. 22, № 9. – 1369-1381.

212. Dimitroglou E. DNA damage in a human population affected by chronic psychogenic stress / E. Dimitroglou, M. Zafiropoulou, N. Messini-Nikolaki // Int. J. Hyg. Environ. Health. – 2003. – Vol. 206, № 1.– P. 39-44.

213. Dobbin A. Impact on health status of a hypnosis clinic in general practice / A. Dobbin, S. Faulkner, D. Heaney // Contemp. Hypn. – 2004. – Vol. 21, № 4. – P. 153-160.

214. Dolcos F. Role of the inferior frontal cortex in coping with distracting emotions / F. Dolcos, P. Kragel, L. Wang // Neuroreport. – 2006. – Vol. 17, № 15. – P. 1591-1594.

215. Eastwell H.D. Voodoo death in Australian aborigines / H.D. Eastwell // Psychiatr. Med. – 1987. – Vol. 5, № 1. – P. 71-73.

216. Egner T. Hypnosis decouples conflict monitoring and cognitive control functions of the frontal lobe / T. Egner, G. Jamieson, J.H. Gruzelier // Neuroimage. – 2005. – Vol. 27. – P. 969-978.

217. Elkins G. Hypnosis to manage anxiety and pain associated with colonoscopy for colorectal cancer screening: Case studies and possible benefits / G.Elkins, J.White, P.Patel // Int.J.Clin.Exp.Hypn.– 2006.– Vol.54,№4.– P.416-431.

218. Elston D.M. Mechanisms of regression / D.M. Elston // Clin. Med. Res. – 2004. – Vol. 2, №2. – P. 85-88.

219. Empana J.P. Clinical depression and risk of out-of-hospital cardiac arrest / J.P. Empana, X. Jouven, R.N. Lemaitre // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166, № 2. – P. 195-200.

220. Epel E.S. Accelerated telomere shortening in response to life stress / E.S. Epel, E.H. Blackburn, J. Lin // PNAS.–2004.–Vol.101, №49.–P. 17312-17315.

221. Faller H. Coping and survival in lung cancer: a 10-year follow-up / H. Faller, H. Bülzebruck // Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 2105-2107.

222. Fallowfield L. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer / L. Fallowfield, D. Ratcliffe, V. Jenkins // Br. J. Cancer. – 2001. – Vol. 84, № 8. – P. 1011-1015.

223. Fang C.Y. Coping with ovarian cancer risk: the moderating effects of perceived control on coping and adjustment / C.Y. Fang, M.B. Daly, S.M. Miller // Br. J. Health Psychol. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 561-580.

224. Faymonville M.E. Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis / M.E. Faymonville, L. Roediger, G. Del Fiore // Brain Res. Cogn. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 255-262.

225. Federico A. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis / A. Federico, F. Morgillo, C. Tuccillo // Int. J. Cancer. – 2007. – № 121. – P. 2381-2386.

226. Fehniger T.A. Interleukin 15: biology and relevance to human disease / T.A. Fehniger, M.A. Caligiuri // Blood. – 2001. – Vol. 97. – P. 14-32.

227. Felten D.L. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue / D.L. Felten, S.Y. Felten, S.L. Carlson // J. Immunol.–1985.–№ 135.– P. 755-765.

228. Fichna J. Opioid peptides in cancer / J. Fichna, A. Janecka // Cancer Metastasis Rev. – 2004. – Vol. 23, № 3/4. – P. 351-366.

229. Finn O.J. Cancer immunology / O.J. Finn // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2704-2715.

230. Fleshner M. Psychoneuroimmunology: then and now / M. Fleshner, M.L. Laudenslager // Behav. Cogn. Neurosci. Rev.–2004.–Vol.3, №2.–P. 114-130.

231. Fort M.M.. Manipulation of regulatory T-cell function by immunomodulators: a boon or a curse? / M.M. Fort, P.K. Narayanan // Toxicol. Sci. – 2010. – Vol. 117, № 2.– P. 253-262.

232. Francipane M.G. Role of interleukin-4 in the survival of colon cancer stem cells / M.G. Francipane, M.P. Alea, Y. Lombardo // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68. – P. 4022-4025.

233. Franke G.H. Eine weitere Ueberpruefung der Symptom-Check-List (SCL-90-R) als Forschumgsinstrument / G.H. Franke // Diagnostica. – 1992. – № 38. – S. 160-167.

234. Friedmann E. Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality / E. Friedmann, S.A. Thomas, F. Liu // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 152, № 5. – P. 940-948.

235. Fry T.J. The many faces of IL-7: from lymphopoiesis to peripheral T cell maintenance / T.J. Fry, C.L. Mackall // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174. – P. 6571-6576.

236. Fukunishi I. Japanese consultation-liaison psychiatry in the areas of organ transplantation and cancer care / I. Fukunishi // Psychiatric Times. – 1998. – Vol.15, №10. – P. 48-49.

237. Gafner G. Clinical applications of hypnosis / G.Gafner. – N.Y.: W.W. Norton & Company, 2005. – 294 p.

238. Gage F. Mammalian neural stem cells / F. Gage // Science. – 2000. – Vol. 287. – P. 1433-1438.

239. Galderisi M. Cancer therapy and cardiotoxicity: the need of serial Doppler echocardiography / M. Galderisi, F. Marra, R. Esposito // Cardiovasc. Ultrasound. – 2007. – Vol. 5, № 1. – P. 4.

240. Gaussmann A.B. Spontaneous remission of metastases of cancer of the uterine cervix / A.B. Gaussmann, D. Imhoff, E. Lambrecht // Onkologie. – 2006. – Vol. 29, № 4. – P. 159-161.

241. Gavin M.A. Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation / M.A. Gavin, J.P. Rasmussen, J.D. Fontenot // Nature. – 2007. – Vol. 445, № 7129. – P. 771-775.

242. Gidron Y. The relation between psychological factors and DNA-damage: a critical review / Y. Gidron, K. Russ, H. Tissarchondou // Biol. Psychol. – 2006. – Vol. 72, № 3. – P. 291-304.

243. Giese-Davis J. Depression and stress reactivity in metastatic breast cancer / J. Giese-Davis, F.H. Wilhelm, A. Conrad // Psychosom. Med. – 2006. – Vol. 68, № 5. – P. 675-683.

244. Ginandes C. Can medical hypnosis accelerate post-surgical wound healing? Results of a clinical trial / C. Ginandes, P. Brooks, W. Sando // Am. J. Clin. Hypn. – 2003. – Vol. 45, № 4. – P. 333-351.

245. Giraldi T. Stress and chemotherapy. Combined effects on tumor progression and immunity in animal models / T. Giraldi, S. Zorzet, L. Perissin // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 917. – P. 549-559.

246. Gobert M. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome / M. Gobert, I. Treilleux, N. Bendriss-Vermare // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, № 5. – P. 2000-2009.

247. Gonsalkorale W.M. Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome / W.M. Gonsalkorale, V. Miller, A. Afzal // Gut. – 2003. – Vol. 52, № 11. – P. 1623-1629.

248. Goodwin J.S. Effect of depression on diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer / J.S. Goodwin, D.D. Zhang, G.V. Ostir // J. Am. Geriatr. Soc. – 2004. – Vol. 52, № 1. – P. 106-111.

249. Goswami R. A brief history of IL-9 / R. Goswami, M.H. Kaplan // J. Immunol. – 2011. – Vol. 186. – P. 3283-3288.

250. Goto H. Case of spontaneous regression of intraocular lymphoma demonstrated by subretinal biopsy / H. Goto, K. Murase, M. Usui // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 2006. – Vol. 110, № 3. – P. 226-231.

251. Gouin J-P. Chronic stress, immune dysregulation, and health / J-P. Gouin // Am. J. Lifestyle Med. – 2011. – Vol. 5. – P. 476-485.

252. Greene W. Psychological factors and reticuloendothelial disease. IV. Observations on a group of children and adolescents with leukemias: an interpretation of disease development in terms of mother-child unit / W. Greene, G. Miller // Psychosom. Med. – 1958. – Vol. 20. – P. 124-144.

253. Gruzelier J.H. A review of the impact of hypnosis, relaxation, guided imagery and individual differences on aspects of immunity and health / J.H. Gruzelier // Stress. – 2002. – Vol. 5, № 2. – P. 147-163.

254. Gruzelier J. Altered states of consciousness and hypnosis in the twenty-first century / J.H. Gruzelier // Contemp. Hypn. – 2005. – Vol. 22, № 2. – P. 1-7.

255. Gueret G. Sudden death after neck dissection for cancer / G. Gueret, M.F. Cosset, K. McGee // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2002. – Vol. 111, № 2. – 115-119.

256. Gunny R.S. Spontaneous regression of residual low-grade cerebellar pilocytic astrocytomas in children / R.S. Gunny, R.D. Hayward, K.P. Phipps // Pediatr. Radiol. – 2005. – Vol. 35, № 11. – P. 1086-1091.

257. Haitian L. Inflammation, a key event in cancer development / L. Haitian, W.Ouyang, C. Huang // Mol. Cancer Res. – 2006. – Vol. 4. – P. 221-223.

258. Hall N.R. Evidence that thymosins and other biological response modifiers can function as neuroactive immunotransmitters / N.R. Hall, J.P. McGillis, B.L. Spangelo // J. Immunol. – 1985. – № 135. – P. 806-811.

259. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? / B. Halliwell // Biochem. J. – 2007. – Vol. 401, № 1. – P. 1-11.

260. Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R.A. Weinberg // Cell. – 2011. – Vol. 144. – P. 646-674.

261. Hansen P.E. Personality traits, health behavior, and risk for cancer / P.E. Hansen, B. Floderus, K. Frederiksen // Cancer. – 2005. –Vol. 103, № 5. – P. 1082-1091.

262. Hasegawa H. Psychosocial stress augments tumor development through β-adrenergic activation in mice / H. Hasegawa, I. Saiki // Cancer Science. – 2005. – Vol. 93. – P. 729-735.

263. Haurani F.I. Rasputin used hypnosis: reply to "Russia's imperial blood" / F.I. Haurani // Am. J. Hematol. – 2005. – Vol. 80, № 4. – P. 309-310.

264. Havlik R.J. The impact of stress on the clinical presentation of melanoma / R.J. Havlik, A.P. Vukasin, S. Ariyan // Plast. Reconstr. Surg. – 1992. – Vol. 90. – P. 57-61.

265. Heart rate variability. Standarts of measurements, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043-1065.

266. Herbst R.S. Clinical cancer advances 2005: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening – a report from the American Society of Clinical Oncology / R.S. Herbst, D.F.Bajorin, H.Bleiberg // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 190-205.

267. Herschbach P. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire / P. Herschbach, M. Keller, L. Knight // Brit. J. Cancer. – 2004. – Vol. 91. – P. 504-511.

268. Hidderley M. A pilot randomized trial assessing the effects of autogenic training in early stage cancer patients in relation to psychological status and immune system responses / M. Hidderley, M. Holt // Eur. J. Oncol. Nurs. – 2004. – Vol. 8, № 1. – P. 61-65.

269. Holmes T.H. The social readjustment rating scale / T.H. Holmes, R.H. Rahe // J. Psychosom. Res. – 1967. – Vol. 11. – P. 213-218.

270. Hoption Cann S.A. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time / S.A. Hoption Cann, J.P. van Netten, C. van Netten // Med. Hypotheses. – 2002. – Vol. 58, № 2. – P. 115-119.

271. Hori S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 / S. Hori, T. Nomura, S. Sakaguchi // Science. – 2003. – Vol. 299. – P. C1057-C1061.

272. Horii R. Spontaneous "healing" of breast cancer / R. Horii, F. Akiyama, F. Kasumi // Breast Cancer. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 140-144.

273. Horino T. Spontaneous remission of small cell lung cancer: a case report and review in the literature / T.Horino, T. Takao, M. Yamamoto // Lung Cancer. – 2006. – Vol. 53, № 2. – P. 249-252.

274. Hornychova H. Tumorinfiltrating lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma / H. Hornychova, B. Melichar, M. Tomsova // Cancer Invest.– 2008.– Vol.26, №10.– P.1024-1031.

275. Horton J.E. Increased anterior corpus callosum size associated positively with hypnotizability and the ability to control pain / J.E. Horton, H.J. Crawford, G. Harrington // Brain. – 2004. –Vol. 127, № 8. – P. 1741-1747.

276. Houghton L.A. Visceral sensation and emotion: a study using hypnosis / L.A. Houghton, E.L. Calvert, N.A. Jackson // Gut. – 2002. – Vol. 51, № 5. – P. 701-704.

277. Huff C.A. The paradox of response and survival in cancer therapeutics / C.A. Huff, W. Matsui, B.D. Smith // Blood. – 2006. – Vol. 107. – P. 431-434.

278. Hundt S. Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review / S. Hundt, U. Haug, H. Brenner // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16. – P. 1935-1953.

279. Hussain S.P. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials / S.P. Hussain, C.C. Harris // Int.J.Cancer.– 2007.– Vol.121.– P.2373-2380.

280. Iihara K. Spontaneous regression of malignant lymphoma of the breast / K. Iihara, K. Yamaguchi, Y. Nishimura // Pathol Int. – 2004. – Vol. 54, № 7. – P. 537-542.

281. Itoh K. Recent advances in cancer vaccines: an overview / K. Itoh, A. Yamada, T. Mine // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 39, № 2. – P. 73-80.

282. Jacobs T.J. Life events and the occurrence of cancer in children / T.J. Jacobs, E. Charles // Psychosom. Med. – 1980. – Vol. 42. – P. 11-24.

283. Jacobs T.L. Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators / T.L. Jacobs, E.S. Epel, J. Lin // Psychoneuroendocrinology. – 2010, article in press.

284. Jacobs N. Stress-related negative affectivity and genetically altered serotonin transporter function: evidence of synergism in shaping risk of depression / N. Jacobs, G. Kenis, F. Peeters // Arch. Gen. Psychiatry. – 2006. – Vol. 63. – P. 989-996.

285. Jambrik Z. Hypnotic modulation of flow-mediated endothelial response to mental stress / Z. Jambrik, L. Sebastiani, E. Picano // Int. J. Psychophysiol. – 2005. – Vol. 55. – P. 221–227.

286. Jason L.A. Causes of death among patients with chronic fatigue syndrome / L.A. Jason, K.Corradi, S. Gress // Health Care Women Int. – 2006. – Vol. 27, № 7. – P. 615-626.

287. Jeon S.W. Clear cell hepatocellular carcinoma with spontaneous regression of primary and metastatic lesions / S.W. Jeon, M.K. Lee, Y.D. Lee // Korean J. Intern. Med. – 2005. – Vol. 20, № 3. – P. 268-273.

288. Ji H.B. Cutting edge, the natural ligand for glucocorticoid-induced TNF receptorrelated protein abrogates regulatory T cell suppression / H.B. Ji, G. Liao, W.A. Faubion // J. Immunol. – 2004. – Vol. 172. – P. 5823-5827.

289. Jim H.S. Strategies used in coping with a cancer diagnosis predict meaning in life for survivors / H.S. Jim, S.A. Richardson, D.M. Golden-Kreutz // Health Psychol. – 2006. – Vol. 25, № 6. – P. 753-761.

290. Jones J.M. Symptomatic distress, hopelessness, and the desire for hastened death in hospitalized cancer patients / J.M.Jones, M.A. Huggins, A.C. Rydall // J. Psychosom. Res. – 2003. – Vol. 55, № 5. – P. 411-418.

291. Jones R.D. Depression and anxiety in oncology: the oncologist's perspective / R.D. Jones // J. Clin. Psychiatry. – 2001. – Vol. 62, № 8. – P. 52-55.

292. Kadan-Lottick N.S. Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer: a report from the coping with cancer study / N.S.

Kadan-Lottick, L.C. Vanderwerker, S.D. Block // Cancer. – 2005. – Vol. 104, № 12. – P. 2872-2881.

293. Kaim U. The regression of a canine Langerhans cell tumour is associated with increased expression of IL-2, TNF-alpha, IFN-gamma and iNOS mRNA / U. Kaim, A. Moritz, K. Failing // Immunology. – 2006. – Vol. 118, № 4. – P. 472-482.

294. Kaiser H.E. Spontaneous neoplastic regression: the significance of apoptosis / H.E. Kaiser, B.Jr. Bodey, S.E. Siegel // In Vivo. – 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 773-788.

295. Kallio S. Hypnotic phenomena and altered states of consciousness: A multilevel framework of description and explanation / S. Kallio, A. Revonsuo // Contemp. Hypn. – 2003. – Vol. 20, № 3. – P. 111-164.

296. Kangas M. Predictors of posttraumatic stress disorder following cancer / M. Kangas, J.L. Henry, R.A. Bryant // Health Psychol. – 2005. – Vol. 24, № 6. – P. 579-585.

297. Kappauf H.W. Spontaneous remission of cancer – enigma and paradigma / H.W. Kappauf // Onkologie. – 2006. – Vol. 29. – P. 129-130.

298. Kasprowicz D.J. (FoxP3) controls T-dependent immune responses in vivo through regulation of CD4+ T cell effector function / D.J. Kasprowicz, P.S. Smallwood, A.J. Tyznik // J. Immunol.– 2003.– Vol. 171. – P. C1216-C1223.

299. Keay K.A. Parallel circuits mediating distinct emotional coping reactions to different types of stress / K.A. Keay, R. Bandler // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2001. – Vol. 25. – P. 669-678.

300. Keller M. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach / M. Keller, S. Sommerfeldt, C. Fischer, L. Knight, M. Riesbeck, B. Löwe, C. Herfarth, T. Lehnert // Ann. Onc. – 2004. – Vol. 15, № 8. – P. 1243-1249.

301. Kerr D. The immune system and neuropsychiatric diseases / D. Kerr, C. Krishnan, M.L. Pucak // Int. Rev. Psychiatry. – 2005. – Vol. 17, № 6. – P. 443-449.

302. Kiecolt-Glaser J.K. Hypnosis as a modulator of cellular immune dysregulation during acute stress / J.K. Kiecolt-Glaser, Ph.T. Marucha, C. Atkinson // J. Consul. Clin. Psychol. – 2001. – Vol. 69, № 4. – P. 674-682.

303. Kiecolt-Glaser J.K. Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer / J.K. Kiecolt-Glaser, T.F. Robles, K.L. Heffner // Ann. Oncol. – 2002. – Vol. 13, № 4. – P. 165-169.

304. Kihlstrom J.F. Is hypnosis an altered state of consciousness or what? / J.F. Kihlstrom // Contemp. Hypn. – 2005. – Vol. 22, № 1. – P. 34-38.

305. Kimura M. Telomere length and mortality: a study of leukocytes in elderly danish twins / M. Kimura, J.B. Hjelmborg, J.P. Gardner // Am. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 167. – P. 799-806.

306. Kirsch I. Hypnosis: theory, research and application / I. Kirsch, M. Heap. – UK: Ashgate, 2006. – 500 p.

307. Kirsh K.L. Difficulties in screening for adjustment disorder. Part I: Use of existing screening instruments in cancer patients undergoing bone marrow transplantation / K.L. Kirsh, J.H. McGrew, M. Dugan // Palliat. Support. Care. – 2004. – Vol. 2, № 1. – P. 23-31.

308. Kishimoto T. The biology of IL-6 / T. Kishimoto // Blood. – 1989. – Vol. 74, № 1. – P. 1-10.

309. Klebanoff C.A. CD8+ T-cell memory in tumor immunology and immunotherapy / C.A. Klebanoff, L. Gattinoni, N.P. Restifo // Immunol. Rev. – 2006. – Vol. 211. – P. 214-224.

310. Klein G. Toward a genetics of cancer resistance / G. Klein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106. – P. 859-863.

311. Knight A. Animal carcinogenicity studies: 2. Obstacles to extrapolation of data to humans / A. Knight, J. Bailey, J. Balcombe // Altern. Lab. Anim. – 2006. – Vol. 34. – P. 29-38.

312. Kojima H. A case of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with multiple lung metastases / H. Kojima, N. Tanigawa, S. Kariya // Radiat. Med. – 2006. – Vol. 24, № 2. – P. 139-142.

313. Kondo S. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma / S. Kondo, T. Okusaka, H. Ueno // Int. J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 11, № 5. – P. 407-411.

314. Koocher G.P. The Damocles syndrome: psychosocial consequences of surviving childhood cancer / G.P. Koocher, JE. O'Malley. – N.Y.: McGraw-Hill, 1984. – 219 p.

315. Kroenke C.H. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis / C.H. Kroenke, L.D. Kubzansky, E.S. Schernhammer // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24, № 7. – P. 1105-1111.

316. Kruk J. Psychological stress and the risk of breast cancer: a case-control study / J. Kruk, H.Y. Aboul-Enen // Cancer detec. prev. – 2004. – Vol. 28, № 6. – P. 399-408.

317. Krystal H. Massive psychic trauma / H. Krystal. – N.Y.: Int. Univ. Press, 1968. – 592 p.

318. Krystal H. Trauma and affects / H. Krystal // Psychoanalytic Study of the Child. – 1978a. – Vol. 33. – P.89.

319. Krystal H. Catastrophic psychic trauma and psychogenic death / H. Krystal // Bales G.U. Psychiatric problems in medical practice / G.U. Bales, L. Wurmser, E. Mc Daniels. – Boston: Butterworth, 19786.– P. 79-97.

320. Kystone E.C. Does anti-tumor necrosis factor-α therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis?: a review of longterm data / E.C. Kystone // J. Rheumatol. – 2011. – Vol. 38. – P. 1552-1562.

321. Kundu J.K. Inflammation: gearing the to cancer /J.K Kundu, Y.J. Surh // Mutat. Res. – 2008. – Vol. 659. – P. 15-30.

322. LaBaw W. The use of hypnosis with hemophilia / W. LaBaw // Psychiatr. Med. – 1992. – Vol. 10, № 4. – P. 89-98.

323. Lacko A. Cardiac toxicity in cancer therapy / A. Lacko, I. Wlodarska, R. Zymlinski // Pol. Merkur. Lekarski. – 2002. – Vol. 13, № 73. – P. 79-85.

324. Ladisch S. Immunosuppression by human gangliosides: I. Relationship of carbohydrate structure to the inhibition of T cell responses / S. Ladisch, H. Becker, L. Ulsh // Biochim. Biophys. Acta. – 1992.– Vol. 1125, № 2. – P. 180-188.

325. Landen C.N. Neuroendocrine modulation of signal transducer and activator of transcription-3 in ovarian cancer / C.N. Landen, Y.G. Lin, G.N.A. Pena // Cancer. Res. – 2007. – Vol. 67. – P. 10389-10396.

326. Lane R.D. Psychological stress preceding idiopathic ventricular fibrillation / R.D. Lane, C. Laukes, F.I. Marcus // Psychosom. Med. – 2005. – Vol. 67, № 3. – P. 359-365.

327. Langenfeld M.C. Hypnosis for the control of HIV/AIDS-related pain / M.C. Langenfeld, E. Cipani, J.J. Borckardt // Int. J. Clin. Exp. Hypn. – 2002. – Vol. 50, № 2. – P. 170-188.

328. Lathers C.M. Stress and sudden death / C.M. Lathers, P.L. Schraeder // Epilepsy Behav. – 2006. – Vol. 9, № 2. – P. 236-242.

329. Lehto U.S. Baseline psychosocial predictors of survival in localised breast cancer / U.S. Lehto, M. Ojanen, T. Dyba // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 94, № 9. – P. 1245-1252.

330. Lemon J. Perceptions of the «mind-cancer» relationship among the public, cancer patients and oncologists / J. Lemon, S. Edelman, A. Kidman // J. Psychosoc. Oncol. – 2004. – Vol. 21, № 4. – P. 43-58.

331. Leonard B.E. Stress, depression and the role of cytokines / B.E. Leonard, C. Song // Exp. Med. Biol. – 1999. – Vol. 461. – P. 251-256.

332. Leonard B.E. Changes in immune system in depression and dementia: causal or coincidental effects // B.E. Leonard, A. Myint / Dialogues in Neurosci. – 2006. –Vol. 8, № 2. – P. 163-174.

333. LeShan L. Cancer as a turning point: a handbook for people with cancer, their families and health professionals / L. LeShan. – Penguin: USA, 1994. – 256 p.

334. Levav I. Cancer incidence and survival following bereavement / I. Levav, R. Kohn, J. Iscovich // Am. J. Public Health.–2000.– Vol. 90.– P. 1601-1607.

335. Levav I. Cancer and schizophrenia / I. Levav, A. Ponizovsky, A. Grinshpoon // Br. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 188, № 2. – P. 191-199.

336. Lewis C. The Psychoimmunology of cancer / C. Lewis, R. O'Brien, J. Barraclough. – N.Y.: Oxford Univ. Press, 2002. – 272 p.

337. Li J. Cancer incidence in parents who lost a child: a nationwide study in Denmark / J. Li, Ch. Johansen, D. Hansen // Cancer. – 2002. – Vol. 15, № 95. – P. 2237-2242.

338. Lillberg K. Stressful life events and risk of breast cancer in 10808 women: a cohort study / K. Lillberg, P.K. Verkasalo, J. Kaprio // Am. J. Epidemiol. – 2003. – Vol. 157. – P. 415-423.

339. Liossi C. Clinical hypnosis in the alleviation of procedure-related pain in pediatric oncology patients / C. Liossi, P. Hatira // Int. J. Clin. Exp. Hypn. – 2003. – Vol. 51, № 1. – P. 4-28.

340. Liossi C. Hypnosis in cancer care / C. Liossi // Contemp. Hypn. – 2006. – Vol. 23, № 1. – P. 47-57.

341. Liu Y. Membrane ganglioside enrichment lowers the threshold for vascular endothelial cell angiogenic signaling / Y. Liu, J. McCarthy, S. Ladisch // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66, № 21. – P. 10408-10414.

342. Llorente M.D. Prostate cancer: a significant risk factor for late-life suicide / M.D. Llorente, M. Burke, G.R. Gregory // Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2005. – Vol. 13, № 3. – P. 195-201.

343. Lloyd-Williams M. Depression in palliative care patients: a prospective study / M. Lloyd-Williams, T. Friedman // Eur. J. Cancer Care. – 2001. – Vol. 10, № 4. – P. 270-274.

344. Lloyd-Williams M. A prospective study to determine the association between physical symptoms and depression in patients with advanced cancer / M. Lloyd-Williams // Palliat. Med. – 2004. – Vol. 18, № 6. – P. 558-563.

345. Lloyd-Williams M. Depression – an independent predictor of early death in patient s with advanced cancer / M. Lloyd-Williams, C. Shiels, F. Taylor // J. Affect. Disord. – 2009 – Vol. 113. – P. 127-132.

346. Lown B. Sudden cardiac death: biobehavioral perspective / B. Lown // Circulation. – 1987. – Vol. 76. – P. 186-196.

347. Luecken L.J. Ability to cope with stress may play a role in cancer progression / L.J. Luecken, B.E. Compas // Ann. Behav. Med. – 2002. – Vol. 24, № 2. – P. 336-344.

348. Lutgendorf S.K. Social support, psychological distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer / S.K. Lutgendorf, A.K. Sood, B. Anderson // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 28. – P. 7105-7113.

349. Luxembourg B. Malignancy and thrombosis: a double-sided clinical relationship / B. Luxembourg, R. Bauersachs // Vasa. – 2005. – Vol. 34, № 4. – P. 225-234.

350. MacAdam D. Spontaneous regression: cancer and the immune sysytem / D. MacAdam. – N.Y.: Replica Books, 2003.– 164 p.

351. Macarthur M. Inflammation and cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy / M. Macarthur, G.L. Hold, E.M. El-Omar // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2004. – Vol. 286, № 4. – P. G515-G520.

352. Maloy K.J. CD4+CD25+ TR cells suppress innate immune pathology through cytokine - de-pendent mechanisms / K.J. Maloy, L. Salaun, R. Cahill // J. Exp. Med. – 2003. – Vol. 197. – P. 111-119.

353. Manchini G. Father studies on single radial immunodiffusion. Quantitative analysis of related and unrelated antigens / G. Manchini, D.R. Nash, J.F. Hermans // Immunochem. – 1970. – №. 7. – P. 261-264.

354. Marchioro G. Hypnosis in the treatment of anticipatory nausea and vomiting in patients receiving cancer chemotherapy / G. Marchioro, G. Azzarello // Oncology. – 2000. – Vol. 59, № 2. – P. 100-104.

355. Markowska J. Spontaneous tumor regression / J. Markowska, A. Markowska // Ginekol. Pol. – 1998. – Vol. 69, № 1. – P. 39-44.

356. Marnett L.J. COX-2: a target for colon cancer prevention / L.J. Marnett, R.N. DuBois // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2002. – Vol. 42. – P. 55-80.

357. Marucha P.T. TNF-alpha levels in cancer patients relate to social variables / P.T. Marucha, T.R. Crespin, R.A. Shelby // Brain Behav. Immun. – 2005. – Vol. 19, № 6. – P. 521-525.

358. Mason A.A. A Case of congenital ichthyosiform / A.A. Mason // BMJ. – 1952. – Vol. 2. – P. 422-423.

359. Massie M.J. Prevalence of depression in patients with cancer / M.J. Massie // JNCI Monographs. – 2004. – № 32. – P. 57-71.

360. McCarthy E.P. Disparities in breast cancer treatment and survival for women with disabilities / E.P. McCarthy, L.H. Ngo, R.G. Roetzheim // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 145, № 9. – 637-645.

361. McGee R. Does stress cause cancer? / R. McGee // BMJ. – 1999. – Vol. 319, № 7216. – P. 1015-1016.

362. McGrath C. 'Right' way to 'do' illness? Thinking critically about positive thinking / C. McGrath, C.F.C. Jordens, K. Montgomery // Int. Med. J. – 2006. – Vol. 36, № 10. – P. 665-669.

363. Meares A. Regression of recurrence of carcinoma of the breast at mastectomy site associated with intensive meditation / A. Meares // Austral. Family Physic. – 1981. – Vol. 10. – P. 218-219.

364. Meares A. Psychological mechanisms in the regression of cancer / A. Meares // Psychol. Med. J. Australia. – 1983. – Vol. 11. – P. 583-584.

365. Mehl-Madrona L.E. Hypnosis to facilitate uncomplicated birth / L.E. Mehl-Madrona // Am. J. Clin. Hypn. – 2004. – Vol. 46, № 4. – P. 299-312.

366. Mehnert A. Assessment of psychosocial distress and resources in oncology: a literature review about screening measures and current developments / A. Mehnert, C. Lehmann, P. Cao // Psychother. Psychosom. Med. Psychol. – 2006. – Vol. 56, № 12. – P. 462-479.

367. Miller G.E. Psychological interventions and the immune system: a meta-analytic review and critique / G.E. Miller, S. Cohen // Health Psychol. – 2001. – Vol. 20, № 1. – P. 47-63.

368. Miller G.E. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model / G.E. Miller, S. Cohen, A.K. Ritchey // Health Psychol. – 2002. – Vol. 21. – P. 531-541.

369. Miller K. Depression and anxiety / K. Miller, M.J. Massie // Cancer J. – 2006. – Vol. 12. – P. 388-397.

370. Miovic M., Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer / M. Miovic, S. Block // Cancer. – 2007. – Vol. 10, № 8.– P. 1665-1676.

371. Mocellin S. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint / S. Mocellin, F.M. Marincola, H.A. Young // J. Leukoc. Biol. – 2005. – Vol. 78. – P. 1043-1051.

372. Moene F.C. A randomized controlled clinical trial of a hypnosis-based treatment for patients with conversion disorder, motor type / F.C. Moene, P. Spinhoven, K.A. Hoogduin // Int. J. Clin. Exp. Hypn.– 2003.– Vol. 51, № 1.– P. 29-50.

373. Montazeri A. The role of depression in the development of breast cancer: analysis of registry data from a single institute / A. Montazeri, S. Jarvandi, M. Ebrahimi // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2004. – Vol. 5. – P. 316-319.

374. Montgomery G.H. The effectiveness of adjunctive hypnosis with surgical patients: a meta-analysis / G.H. Montgomery, D. David, G. Winkel // Anesth. Analg. – 2002. – Vol. 94, № 6. – P. 1639-1645.

375. Morgan P.J. A review of systems and networks of limbic forebrain/limbic midbrain / P.J. Morgan, J.R. Galler, D.J. Mokler // Prog. Neurobiol. – 2005. – Vol. 75. – P. 143-160.

376. Morita C.T. Nonpeptide antigens, presentation mechanisms, and immunological memory of human Vgamma2Vdelta2 T cells: discriminating friend from foe through the recognition of prenyl pyrophosphate antigens / C.T. Morita, C. Jin, G. Sarikonda // Immunol. Rev. – 2007. – Vol. 215. – P. 59-76.

377. Mravec B. Neurobiology of cancer: interactions between nervous, endocrine and immune systems as a base for monitoring and modulating the tumorogenesis by the brain / B. Mravec, Y. Gidron, I. Hulin // Semin. Cancer Biol. – 2008. – Vol. 18. – P. 150-163.

378. Mukaida N. Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases / N. Mukaida // Am. J. Physiol.– 2003.–Vol. 284.– P. L566-L577.

379. Naish P. Detecting hypnotically altered states of consciousness / P. Naish // Contemporary Hypnosis. – 2005. – Vol. 22, № 1. – P. 24-30.

380. Nakajima T. Spontaneous regression of bone metastasis from renal cell carcinoma; a case report / T. Nakajima, M. Suzuki, S. Ando // BMC Cancer. – 2006. – Vol. 13, № 6. – P. 11.

381. Nakaya N. Personality and the risk of cancer / N. Nakaya, Y. Tsubono, T. Hosokawa // JNCI. – 2003. – Vol. 95, № 11. – P. 799-805.

382. Nakaya N. Personality traits and cancer survival: a Danish cohort study / N. Nakaya, P.E. Hansen, I.R. Schapiro // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 95, № 2. – P. 146-52.

383. Nam S.W. Spontaneous regression of a large hepatocellular carcinoma with skull metastasis / S.W. Nam, J.Y. Han, J.I. Kim // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20, № 3. – P. 488-492.

384. Narayan P. Immunomodulation by opioid peptidomimetic compound / P. Narayan, V.K. Singh, S.S. Agarwal // Neuroimmunomodulation. – 2001. – Vol. 9. – P. 134-140.

385. Nelson L.E. Evidence that the mechanism of hypnotic action in dexmedetomidine- and muscimol-induced anesthesia converges on the endogenous sleep pathway / L.E. Nelson, T. Guo, M. Fujinaga // Anesthesiology. – 2001. – Vol. 95. – A-1368.

386. Neuhaus S.J. Dr. Herbert Lumley Snow, MD (1847–1930): the original champion of elective lymph node dissection in melanoma / S.J. Neuhaus, M.A. Clark, J.M. Thomas // Ann. Surg. Oncol. – 2004. – Vol. 11. – P. 875-878.

387. Newport J.D. Parental depression: animal models of an adverse life event / J.D. Newport, Z.N. Stowe, C.B. Nemeroff // Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 1265-1283.

388. Niakan B. A mechanism of the spontaneous remission and regression of cancer / B. Niakan // Cancer Biother. Radiopharm. – 1998. – Vol. 13, № 3. – P. 209-210.

389. Nicolini A. Immune manipulation of advanced breast cancer: an interpretative model of the relationship between immune system and tumor cell biology / A. Nicolini, A. Carpi // Med. Res. Rev. – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 436-471.

390. Nielsen N.R. Stress and breast cancer: a systematic update on the current knowledge / N.R. Nielsen, M. Grønbæk // Nat. Clin. Prac. Oncol. – 2006. – Vol. 3. – P. 612-620.

391. Nishio N. Spontaneous regression of metastases including meningeal metastasis after gross resection of primary tumor in an infant with stage 4 neuroblastoma / N. Nishio, J. Mimaya, Y. Horikoshi // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2006. – Vol. 28, № 8. – P. 537-539.

392. Norman S.B. Associations between psychological trauma and physical illness in primary care / S.B. Norman, A.J. Means-Christensen, M.G. Craske // J. Trauma Stress. – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 461-470.

393. Nutt D.J. Structural and functional brain changes in posttraumatic stress disorder / D.J. Nutt, A.L. Malizia // J. Clin. Psychiatry.– 2004.– Vol. 65.– P. 11-17.

394. O'Brien M.E. Mortality within 30 days of chemotherapy: a clinical governance benchmarking issue for oncology patients / M.E. O'Brien, A. Borthwick, A. Rigg // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 95, № 12. – P. 1632-1636.

395. Ohtani H. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: report of a case / H. Ohtani, O. Yamazaki, M. Matsuyama // Surg. Today. – 2005. – Vol. 35, № 12. – P. 1081-1086.

396. Onitilo A.A. Effect of depression on all-cause mortality in adults with cancer and differential effects by cancer site / A.A. Onitilo, P.J. Nietert, L.E. Egede // Gen. Hosp. Psychiatry. – 2006. – Vol. 28, № 5. – P. 396-402.

397. Ornish D. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study / D. Ornish, J. Lin, J. Daubenmier // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9, № 11. – P. 1048-1057.

398. Oster I. Art therapy improves coping resources: a randomized, controlled study among women with breast cancer / I. Oster, A.C. Svensk, E. Magnusson // Palliat. Support Care. – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 57-64.

399. Ostrander M.M. Hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress / M.M. Ostrander, Y.M.Ulrich-Lai, D.C.Choi // Endocrinology.–2006.–Vol. 147, №4.–P. 2008-2017.

400. Ott M.J. Mindfulness meditation for oncology patients: a discussion and critical review integrative cancer therapies / M.J. Ott, R.L. Norris, S.M. Bauer-Wu // Integr. Cancer. Ther. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 98-108.

401. Palsson O.S. Hypnosis for non-cardiac chest pain / O.S. Palsson, W.E. Whitehead // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 10. – P. 1381-1384.

402. Papac R.J. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms / R.J. Papac // In Vivo. – 1998. – Vol. 12, № 6. – P. 571-578.

403. Parker J. Chronic stress accelerates ultraviolet-induced cutaneous carcinogenesis / J. Parker, S.L. Klein, M.K. McClintock // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 51, № 6. – P. 919-922.

404. Pasquini M. Detection and treatment of depressive and anxiety disorders among cancer patients: feasibility and preliminary findings from a liaison service in an oncology division / M. Pasquini, M. Biondi, A. Costantini // Depress. Anxiety. – 2006. – Vol. 23, № 7. – P. 441-448.

405. Pedersen S.S. Type D personality, cardiac events, and impaired quality of life: a review / S.S. Pedersen, J. Denollet // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2003. – Vol. 10. – P. 241-248.

406. Pert C.B. Neuropeptides and their receptors: a psychosomatic network / C.B. Pert, M.R. Ruff, R.J. Weber // J. Immunol. – 1985. – № 135. – P. 820-826.

407. Petticrew M. Adverse life events and risk of breast cancer: a meta analysis / M. Petticrew, J.M. Fraser, M.F. Regan // Br. J. Health Psychol. – 1999. – Vol. 4. – P. 1-17.

408. Peynovska R. Efficacy of hypnotherapy as a supplement therapy in cancer intervention / R. Peynovska, J. Fisher, D. Oliver // Eur. J. Clin. Hypn. – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 2-7.

409. Piesbergen C. Basic results on the effects of hypnosis on arterial blood pressure / C. Piesbergen, B. Peter // Verhaltenstherapie & Verhaltensmedizin. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 52-69.

410. Pignalberi C. Psychological stress and sudden death / C. Pignalberi, R. Ricci, M. Santini // Ital. Heart J. Suppl. – 2002. – Vol. 3, № 10. – P. 1011-1121.

411. Pilling J.E. Prolonged survival due to spontaneous regression and surgical excision of malignant mesothelioma / J.E. Pilling, A.G. Nicholson, C. Harmer // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 83, № 1. – P. 314-315.

412. Pirl W.F. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients / W.F. Pirl // JNCI Monographs. – 2004. – № 32. – P. 32-39.

413. Plutchik R. A structural theory of ego defenses and emotions / R. Plutchik, H.K. Kellerman, H. Conte // Emotions in personality and psychopathology. – N.Y., 1979. – P. 229-257.

414. Prendergast G.C. Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO / G.C. Prendergast // Oncogene. – 2008. – Vol. 27, № 28. – P. 3889-3900.

415. Prieto J.M. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation / J.M. Prieto, J. Blanch, J. Atala // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol 20, № 7. – P. 1907-1917.

416. Pruemer J. Prevalence, causes, and impact of cancer-associated thrombosis / J. Pruemer // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2005. – Vol. 62, № 5. – P. 4-6.

417. Putoczki T. More than a sidekick: the IL-6 family cytokine IL-11 links inflammation to cancer / T. Putoczki, M. Ernst // J. Leukoc. Biol. – 2010. – Vol. 88. – P. 1109-1117.

418. Rainville P. Hypnosis modulates activity in brain structures involved in the regulation of consciousness / P. Rainville, R.K. Hofbauer, M.C. Bushnell // J. Cogn. Neurosci. – 2002. – Vol. 14. – P. 887-901.

419. Rajasekaran M. Systematic review of hypnotherapy for treating symptoms in terminally ill adult cancer patients / M. Rajasekaran, P.M. Edmonds, I.L. Higginson // Palliat. Med. – 2005. – Vol. 19, № 5. – P. 418-426.

420. Ranganathan A.C. Tumor cell dormancy induced by p38SARK and ER-stress signaling: an adaptive advantage for metastatic cells / A.C. Ranganathan, A.P. Adam, L. Zhang // Cancer Biol. Ther. – 2006. – Vol. 5. – P. 729-735.

421. Raskin R. Pilot study of the effect of self-hypnosis on the medical management of essential hypertension / R. Raskin, C. Raps, F. Luskin // Stress med. – 1999. – Vol. 15, № 4. – P. 243-247.

422. Raz A. Hypnotic suggestion reduces conflict in the human brain / A. Raz, J. Fan, M.I. Posner // PNAS. – 2005. – Vol. 102, № 28. – P. 9978-9983.

423. Reiche E.M. Stress, depression, the immune system, and cancer / E.M. Reiche, S.O. Nunes, H.K. Morimoto // Lancet Oncol. – 2004. – Vol. 5, № 10. – P. 617-625.

424. Reiche E.M. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer / E.M. Reiche, H.K. Morimoto, S.M. Nunes // Int. Rev. Psychiatry. – 2005. – Vol. 17, № 6. – P. 515-527.

425. Reynaert Ch. "Psychogenesis" of cancer: between myths, misuses and reality / Ch. Reynaert, Y. Libert, P. Janne // Bull. Cancer. – 2000. – Vol. 9, № 87. – P. 655-664.

426. Rieber R.W. Hypnosis, false memory and multiple personality: a trinity of affinity / R.W. Rieber // Hist. Psychiatry. – 1999. –Vol. 10, № 37. – P. 3-11.

427. Ronson A. Adjustment disorders in oncology: a conceptual framework to be refined / A. Ronson // Encephale. – 2005. – Vol. 31, № 2. – P. 118-126.

428. Rosman S. Cancer and stigma: experience of patients with chemotherapy-induced alopecia / S. Rosman // Patient Educ. Couns. – 2004. – Vol. 52, № 3. – P. 333-339.

429. Ross L. Mind and cancer: does psychosocial intervention improve survival and psychological well-being? / L. Ross, E.H. Boesen, S.O. Dalton // Eur. J. Cancer. – 2002. – Vol. 38, № 11. – P. 1447-1457.

430. Rossi E.L. In search of a deep psychobiology of hypnosis: visionary hypotheses for a new millennium / E.L. Rossi // Am. J. Clin. Hypn. – 2000. – Vol. 42, № 3/4. – P. 178-207.

431. Rossi E.L. The psychobiology of gene expression: neuroscience and neurogenesis in hypnosis and the healing arts / E.L. Rossi. – NY: W.W. Norton & Company, 2002. – 557 p.

432. Rossi E.L. Gene expression, neurogenesis and healing: psychosocial genomics of therapeutic hypnosis / E.L. Rossi // Am. J. Clin. Hypn. – 2003a. – Vol. 45, № 3. – P. 197-216.

433. Rossi E.L. Can we really talk to our genes? Psychosocial genomics. Hypnos / E.L. Rossi // J. Europ. Soc. Hypn. Psychoth. Psychosom. Med. – 2003b. – Vol. 30, № 1. – P. 6-15

434. Rossi E.L. Gene expression and brain plasticity in stroke rehabilitation: a personal memoir of mind-body healing dreams // Am. J. Clin. Hypn.– 2004.– Vol. 46, № 3.– P. 215-227.

435. Rossi E.L. A discourse with our genes: the psychosocial and cultural genomics of therapeutic hypnosis and psychotherapy / E.L. Rossi, S. Iannotti. – N.Y.: Editris, 2005. – 347 p.

436. Rotenberg V.S. Search activity concept: Relationship between behavior, health and brain functions / V.S. Rotenberg // Activ. nerv. super. – 2009. – Vol. 51.– P. 12-44.

437. Roy-Byrne P.P. Anxiety disorders and comorbid medical illness / P.P. Roy-Byrne, K.W. Davidson, R.C. Kessler // Focus. – 2008. – Vol. 6. – P. 467-485.

438. Rozanski A. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy / A. Rozanski, J.A. Blumenthal, J. Kaplan // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2192-2217.

439. Saadat H. Hypnosis reduces preoperative anxiety in adult patients / H. Saadat, J. Drummond-Lewis, I. Maranets // Anesth. Analg. – 2006. – Vol. 102. – P. 1394-1396.

440. Sackoff J.E. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City / J.E. Sackoff, D.B. Hanna, M.R. Pfeiffer // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 145, № 6. – P. 397-406.

441. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25CD4 regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self / S. Sakaguchi // Nat. Immunol. – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 345-352.

442. Sakuma H. Spontaneous regression of intraoral mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: molecular study of a case / H. Sakuma, M. Okabe, M. Yokoi // Pathol. Int. – 2006. – Vol. 56, № 6. – P. 331-335.

443. Santarcangelo E.L. Hypnotic susceptibility and hypnosis modulate the endothelial response to acute stress / E.L. Santarcangelo, Z. Jambrik, L. Sebastiani // J. Biol. Res. – 2003. – Vol. 74. – P. 106-107.

444. Saul A.N. Chronic stress and susceptibility to skin cancer / A.N. Saul, T.M. Oberyszyn, Ch. Daugherty // JNCI. – 2005. – Vol. 97, № 23. – P. 1760-1767.

445. Segerstrom S.C. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry / S.C. Segerstrom, G.E. Miller // Psychol. Bull. – 2004. – Vol. 130, № 4. – P. 601-630.

446. Schilder J.N. Psychological changes preceding spontaneous remission of cancer / J.N. Schilder, M.J. de Vries, K. Goodkin // Clin. Case Stud. – 2004. – Vol. 3, № 4. – P. 288-312.

447. Schmid G.B. Tod durch vorstellungskraft: das geheimnis psychogener todesfälle / Schmid G.B. – Wien; N.Y.: Springer-Verlag, 2000. – 277 s.

448. Schroder K. Interferon-?: an overview of signals, mechanisms and functions / K. Schroder, P.J. Hertzog, T. Ravasi // J. Leukoc. Biol. – 2004. – Vol. 75. – P. 163-189.

449. Schulz K.H. Overview of psychoneuroimmunological stress – and intervention studies in humans with emphasis on the uses of immunological parameters / K.H. Schulz, H. Schulz // Psycho-Oncology. – 1992. – Vol. 1. – P. 51-70.

450. Schussler G. The influence of psychosocial factors on the immune system (psychoneuroimmunology) and their role for the incidence and progression of cancer / G. Schussler, C. Schubert // Z. Psychosom. Med. Psychother. – 2001. – Vol. 47. – P. 6-41.

451. Shacter E. Chronic inflammation and cancer / E. Shacter, S.A. Weitzman // Oncology (Williston Park). – 2002. – Vol. 16. – P. 217-226.

452. Schwarz R. Psychosocial considerations about spontaneous remission of cancer / R.Schwarz, M.Heim // Onkologie.– 2000.– Vol. 23, № 5. – P. 432-435.

453. Segerstrom S.C. Optimism and immunity: do positive thoughts always lead to positive effects? / S.C. Segerstrom // Brain Behav. Immun. – 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 195-200.

454. Shapiro I.R. Extraversion and neuroticism and the associated risk of cancer: A Danish cohort study / R.A. Sela, S. Watanabe, C.L. Nekolaichuk // Am. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 153, № 8. – P. 757-763.

455. Sher L. Type D personality: the heart, stress, and cortisol / L. Sher // QJM. – 2005. – Vol. 98, № 5. – P. 323-329.

456. Shumake J. Brain systems underlying susceptibility to helplessness and depression / J. Shumake, F. Gonzalez-Lima // Behav. Cogn. Neurosci. Rev. – 2003. – Vol. 2. – P. 198-221.

457. Sikora M.A. Stem cells – biology and therapeutic application / M.A. Sikora, W.L.Olszewski // Postepy. Hig. Med. Dosw.– 2004.– Vol.58.– P. 202-208.

458. Simon N.M. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging / N.M. Simon, J.W. Smoller, K.L. McNamara // Biol. Psychiatry.– 2006.– Vol.60.– P. 432-435.

459. Spedding M. Brain plasticity and pathology in psychiatric disease: sites of action for potential therapy / M. Spedding, I. Neau, L. Harsing // Curr. Opinion in Pharmacol. – 2003. – Vol. 3. – P. 33-40.

460. Spiegel D. Mind matters: coping and cancer progression / D. Spiegel // J. Psychosom. Res. – 2001. – Vol. 50. – P. 287-290.

461. Spiegel D. Depression and cancer: mechanisms and disease progression / D.Spiegel, J.Giese-Davis // Biol. Psychiatry.–2003a.– Vol. 54, № 3.– P. 269-282.

462. Spiegel D. Negative and positive visual hypnotic hallucinations: attending inside and out / D. Spiegel // Int. J. Clin. Exp. Hypn. – 2003b. – Vol. 51, № 2. – P. 130-146.

463. Spielberger C.D. Manual for the state-trait anxiety inventory / C.D. Spielberger, R.L. Gorsuch, R.D. Lushene. – Palo Alto: Consult. Psychol. Press, 1970. – 116 p.

464. Staat K. The phenomenon of chemo brain / K. Staat, M. Segatore // Clin. J. Oncol. Nurs. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 713-721.

465. Staplers L.J. Hypnotherapy in radiotherapy patients: a randomized trial / L.J. Staplers, H.C. da Costa, M.A. Merbis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol. 61, № 2. – P. 499-506.

466. Stark D. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life / D. Stark, M. Kiely, A. Smith // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20, № 14. – P. 3137-3148.

467. Stern S.L. Hopelessness predicts mortality in older mexican and european americans / S.L. Stern, R. Dhanda, H.P. Hazuda // Psychosom. Med. – 2001. – Vol. 63. – P. 344-351.

468. Stewart J.H. Hypnosis in contemporary medicine / J.H. Stewart // Mayo Clin. Proc. – 2005. – Vol. 80, № 4. – P. 511-524.

469. Strong V. Can oncology nurses treat depression? A pilot project / V. Strong, M. Sharpe, A. Cull // J. Adv. Nurs. – 2004. – Vol. 46, № 5. – P. 542-548.

470. Su F. Psychological stress induces chemoresistance in breast cancer by upregulating mdrl / F. Su, N. Ouyang, P. Zhu // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – Vol. 329, № 3. – P. 888-897.

471. Sukegawa A. Post-traumatic stress disorder in patients with gynecologic cancers / A. Sukegawa, E. Miyagi, R. Suzuki // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 349-353.

472. Sullivan M.D. Hope and hopelessness at the end of life / M.D. Sullivan // Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2003. – № 11. – P. 393-405.

473. Swann J.B. Immune surveillance of tumors / J.B. Swann, M.J. Smyth // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, № 5. – P. 1137-1146.

474. Tajima K. Cellular localization of interleukin-5 expresion in rectal carcinoma with eosinophilia / K. Tajima, M. Yamakawa, Y. Inaba // Hum. Pathol. – 1998. – Vol. 29, № 9. – P. 1024-1028.

475. Tang Q. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation / Q. Tang, J.A. Bluestone // Nat. Immunol. – 2008. – Vol. 9, № 3. – P. 239-244.

476. Tashiro M. Hypometabolism in the limbic system of cancer patients observed by positronemission tomography / M. Tashiro, K. Kubota, M. Itoh // Psycho-Oncology. – 1999. – Vol. 8, № 4. – P. 283-286.

477. Tashiro M. Relationship between trait anxiety, brain activity and natural killer cell activity in cancer patients: a preliminary PET study / M. Tashiro, M. Itoh, K. Kubota // Psycho-Oncology. – 2001. – Vol. 10, № 6. – 541-546.

478. Taylor E.E. Hypnotherapy and cognitive behaviour therapy in cancer care: the patients view / E.E. Taylor // Europ. J. Cancer Care. – 2003. – Vol. 12, № 2. –127-142.

479. Taylor T.R. Racial discrimination and breast cancer incidence in US black women: the black women's health study / T.R. Taylor, C.D. Williams, K.H. Makambi // Am. J. Epidemiol. – 2007. – Vol. 166. – P. 46-54.

480. Temoshok L. Personality, coping style, emotion and cancer: towards an integrative model / L. Temoshok // Cancer Survival.– 1987.– Vol. 6. – P. 545-567.

481. Thaker P.H. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma / P.H. Thaker, L.Y. Han, A.A. Kamat // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12. – P. 939-944.

482. Toyokuni S. Molecular mechanisms of oxidative stress-induced carcinogenesis: from epidemiology to oxygenomics / S. Toyokuni // IUBMB Lif. – 2008. – Vol. 60. – P. 441-447.

483. Trask P.C. Assessment of depression in cancer patients / P.C. Trask // JNCI Monographs. – 2004. – Vol. 32. – P. 80-92.

484. Tukiendorf A. Could socio-economic transformation and the resulting psychological stress influence cancer risk in Opole province, Poland? / A. Tukiendorf // Cent. Eur. J. Public Health. – 2005. – Vol. 13, № 3. – P. 125-131.

485. Twombly R. Decades after cancer, suicide risk remains high / R. Twombly // J. Nat. Cancer Inst. – 2006. – Vol. 98, № 19. – P. 1356-1358.

486. Uhlig T. The brain: a psychoneuroimmunological approach / T. Uhlig, K.W. Kallus // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2005. – Vol. 18, № 2. –147-150.

487. Van Melle J.P. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT / J.P. Van Melle, P. de Jonge, J.Ormel // Europ. Heart J.–2005.–Vol. 26, №24.–P.2650-2656.

488. Van Praag H. Functional neurogenesis in the adult hippocampus / H. Van Praag, A. Schinder, B. Christie // Nature. – 2002. – Vol. 415. – P. 1030-1034.

489. Vedhara K. Human psychoneuroimmunology / K. Vedhara, M. Irwin. – N.Y.: Oxford Univ. Press, 2005. – 368 p.

490. Ventura A. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo / A. Ventura, D.G. Kirsch, M.E. McLaughlin // Nature. – 2007. – Vol. 445, № 7128. – P. 661-665.

491. Vigorè L. A clinical study of T-regulatory lymphocyte function in cancer patients in relation to tumor histotype, disease extention, lymphocyte subtypes and cortisol secretion / L. Vigorè, F. Brivio, L. Fumagalli // Cancer Therapy. – 2008. – Vol. 6. – P. 699-706.

492. Von Ah D. Stress, optimism, and social support: impact on immune responses in breast cancer / D. Von Ah, D.H. Kang, J.S. Carpenter // Res. Nurs. Health. – 2007. – Vol. 30, № 1. – P. 72-83.

493. Von Zglinicki T. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases / T. Von Zglinicki, C.M. Martin-Ruiz // Curr. Mol. Med. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 197-203.

494. Von Kanel R. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery

disease? / R. Von Kanel, P.J. Mills, C. Fainman // Psychosom. Med. – 2001. – Vol. 63, № 4. – P. 531-544.

495. Walker L.G. The psychoimmunology of cancer / L.G. Walker // Cancer Topics. – 2000. – № 11. – P. 17-19.

496. Walker L.G. Relaxation and hypnotherapy: long term effects on the survival of patients with lymphoma / L.G. Walker, M.A. Ratcliffe, A.A. Dawson // Psycho-Oncology. – 2000. – Vol. 9. – P. 355-356.

497. Walker L.G. Hypnotherapeutic insights and interventions: a cancer odyssey / L.G. Walker // Contemp. Hypn. – 2004. – Vol. 21, № 1. – P. 35-45.

498. Wang J. μ-Opioid receptor mediates chronic restraint stress-induced lymphocyte apoptosis / J. Wang, R. Charboneau, R.A. Barke // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169. – P. 3630-3636.

499. Wang J. Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress / J. Wang, H. Rao, G.S. Wetmore // P.N.A.S. – 2005. – Vol. 102, № 49. – P. 17804-17809.

500. Wang R.F. Tumor antigens discovery: perspectives for cancer therapy / R.F. Wang // Mol. Med. – 1997. – Vol. 3, № 11. – P. 716-731.

501. Ware J.E. The MOS 36-item Short-Form health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // Med. Care. – 1992. – Vol. 30. – P. 473-483.

502. Watari J. Spontaneous remission of primary diffuse large B-cell gastric lymphoma / J. Watari, Y. Saitoh, M. Fujiya // J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40, № 4. – P. 414-420.

503. Watkins J.G. The psychodynamic treatment of combat neuroses (PTSD) with hypnosis during World War II / J.G. Watkins // Hypnos. – 2003. – Vol. 30, № 4. – P. 204-211.

504. Watkins L.L. Anxiety and vagal control of heart rate / L.L. Watkins, P. Grossman, R. Krishnan // Psychosom. Med. – 1998. – Vol. 60, № 4. – P. 498-502.

505. Watkins L.L. Phobic anxiety, depression, and risk of ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease / L.L. Watkins, J.A. Blumenthal, J.R. Davidson // Psychosom. Med.– 2006. – Vol. 68, № 5. – P. 651-656.

506. Watson M. Psychological coping and cancer / M. Watson, J. Davidson-Homewood, J. Haviland // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P. 598.

507. Weinstock C. Psychosomatic elements in 18 consecutive cancer regressions positively not due to somatic therapy / C. Weinstock // J. Am. Soc. Psychosom. Dent. Med. – 1983. – Vol. 30, № 4. – P. 151-155.

508. Wells W.A. How chronic stress exacerbates cancer / W.A. Wells // JCB. – 2006. –Vol. 174, № 4. – P. 476.

509. Wild M.R. The efficacy of hypnosis in the reduction of procedural pain and distress in pediatric oncology: A systematic review / M.R.Wild, C.A. Espie // Develop. Behav. Pediat. – 2004. – Vol. 22. – P. 1-7.

510. Wilson K. At home in hospital? Interaction and stigma in people affected by cancer / K. Wilson, K.A. Luker // Soc. Sci. Med. – 2006. – Vol. 62, № 7. – P. 1616-1627.

511. Wittchen H.U. Cross-cultural feasibility, reliability and sources of variance of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) / H.U. Wittchen, L.N.Robins, L.B. Cottler // Br. J. Psychiatry. – 1991. – Vol. 159. – P. 645-653.

512. Wood G.J. Hypnosis, differential expression of cytokines by T-cell subsets, and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis / G.J. Wood, S. Bughi, J. Morrison // Am. J. Clin. Hypn. – 2003. – Vol. 45, № 3. – P. 179-196.

513. Wood L.J. Cancer chemotherapy-related symptoms: evidence to suggest a role for proinflammatory cytokines / L.J. Wood, L.M. Nail, A. Gilster // Oncol. Nurs. Forum. – 2006. – Vol. 33, № 3. – P. 535-342.

514. Wyman P.A. Association of family stress with natural killer cell activity and the frequency of illnesses in children / P.A. Wyman, J. Moynihan, S. Eberly // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2007. – Vol. 161. – P. 228-234.

515. Yan B. Tumor necrosis factor-alpha is a potent endogenous mutagen that promotes cellular transformation / B. Yan, H. Wang, Z.N. Rabbani // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66, № 24. – P. 11565-11570.

516. Yang Z-Z. The role of Treg cells in the cancer immunological response / Z-Z. Yang, S.M. Ansell // Am. J. Immunol. – 2009. – Vol. 5, № 1.– P. 17-28.

517. Yeh E.T. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management / E.T. Yeh, A.T. Tong, D.J. Lenihan // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 25. – P. 3122-3131.

518. Zhang Y.Y. Stroke risk factor, pattern and outcome in patients with cancer / Y.Y. Zhang, D.K. Chan, D. Cordato // Acta Neurol. Scand. – 2006. – Vol. 114, № 6. – P. 378-383.

519. Zhang Y. Restraint stress induces lymphocyte through p53 and P13K/NF-kappaB pathways / Y. Zhang, R. Foster, X. Sun // J. Neuroimmunol. – 2008. – Vol. 200. – P. 378-383.

520. Zhu W. Human white blood cells synthesize morphine: CYP2D6 modulation / W. Zhu, P. Cadet, G. Baggerman // J. Immunol. – 2005. – Vol. 175, № 11. – P. 7357-7362.

521. Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. – Vol. 67. – P. 361-370.

522. Zitvogel L. Immunological aspects of cancer chemotherapy / L. Zitvogel, L. Apetoh, F. Ghiringhelli // Nat. Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 8. – P. 59-73.

523. Zuccolo L. Mortality from cancer and other causes in parents of children with cancer: a population-based study in Piedmont, Italy / L. Zuccolo, G. Pastore, N. Pearce // Eur. J. Cancer Prev. – 2007. – Vol. 16. – P. 390-395.

524. Zung W.W. A self-rating depression scale / W.W. Zung // Arch. Gen. Psychiat. – 1965. – Vol. 12. – P. 63-70.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

ВАШЕ МНЕНИЕ

Уважаемый(ая) _____ убедительно просим Вас высказать своё мнение в отношении возможного происхождения вашего заболевания.

Дата заполнения «___» _____ 200…г.

Возраст ____ *Пол* ____ *Адрес:*

Диагноз _____

Считаете ли Вы, что развитие вашего заболевания может быть связано:
(подчеркните возможные варианты)

1). С пережитыми Вами стрессовыми ситуациями;
2). С длительно существовавшими по разным причинам ощущениями потерянности и безысходности;
3). И то (1) и другое (2) одновременно;
4). Было длительное стрессовое состояние, но после нормализации ситуации - возникло заболевание;
5). Затрудняюсь ответить, может и есть такие связи;
6). Имеется другая причинная связь (укажите какая);
7). Не вижу никакой связи.

Кратко опишите, пожалуйста, стрессовые события, их продолжительность и ваши ощущения в тот период. Через какое время после них Вы заметили (или обнаружили врачи) появление заболевания? Укажите другую причинную связь, если такая имеется.

Стрессовые события и их продолжительность:

Ваши ощущения в тот период:

Через какое время после стресса появилось или обнаружено заболевание?

Имеется другая причинная связь:

Подпись: _____

Приложение 2

ОПРОСНИК ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

(Symptom Check List-90-Revised: SCL-90-R)

В графе ответов справа поставьте одну из цифр: 0 – нет вообще, 1 – незначительно, 2 – умеренно, 3 – значительно, 4 – крайне выражено.

1	Головные боли	
2	Нервозность или чувство внутренней дрожи	
3	Нежелательные мысли, слова или идеи, которые не покидают ваше сознание	
4	Слабость или головокружение	
5	Потеря сексуального интереса или удовольствия от половой близости	
6	Критическое отношение к другим	
7	Опасение, что кто - то может управлять Вашими мыслями	
8	Чувство, что другие люди виноваты в большинстве Ваших неприятностей	
9	Трудности с припоминанием чего-либо	
10	Обеспокоенность по поводу неряшливости или небрежности	
11	Раздражительность	
12	Боли в сердце или груди	
13	Боязнь находиться в открытых местах или на улице	
14	Чувство обессиленности или заторможенности	
15	Мысли о конце жизни	
16	Слышание голосов, которые другие люди не слышат	
17	Дрожь	
18	Чувство, что большинству людей нельзя доверять	
19	Плохой аппетит	
20	Вы легко плачете	
21	Чувство стыда или трудности в отношениях с противоположным полом	
22	Чувство, что Вас заманили в ловушку	
23	Внезапный беспричинный страх	
24	Гневные вспышки, которыми Вы не можете управлять	
25	Боязнь выходить из дома одному	
26	Самообвинения за мелкие проступки или недочеты	
27	Боли в пояснице	
28	Чувство неудовлетворенности качеством выполненной работы	
29	Чувство одиночества	
59.	Мысли о смерти или умирании	

30	Вы расстроены	
31	Слишком много волнуетесь по пустякам	
32	Отсутствие интереса к чему-либо	
33	Чувство страха	
34	Быстрая беспричинная смена настроения	
35	Чувство, что другие люди знают о Ваших мыслях	
36	Чувство, что другие Вас не понимают или не симпатизируют Вам	
37	Чувство, что люди недружелюбны к Вам или ненавидят Вас	
38	Чувство, что необходимо выполнять работу очень медленно, чтобы обеспечить правильность выполнения	
39	Частые сердцебиения	
40	Тошнота или расстройство желудка	
41	Чувство, что Вы хуже других	
42	Болезненность мышц	
43	Чувство, что Вас обсуждают за спиной или следят за Вами	
44	Трудности с засыпанием	
45	Необходимость проверять и перепроверять сделанное	
46	Трудности в принятии решений	
47	Боязнь путешествовать на автобусах, метро, поездах, самолетах	
48	Одышка, недостаток воздуха	
49	Приливы жара или холода	
50	Вы избегаете некоторых вещей, мест, или действия, потому что они угрожают Вам	
51	Пустота в голове	
52	Онемение или покалывания в некоторых частях тела	
53	Комок в горле	
54	Чувство безнадежности относительно будущего	
55	Трудности с концентрацией внимания	
56	Чувство слабости в каких-либо частях тела	
57	Чувство напряжённости или закрепощённости	
58	Чувство тяжести в руках или ногах	
75	Чувство нервозности, когда Вы остаётесь одни	

Окончание приложения 2

60	Переедание	
61	Вы чувствуете себя очень неловко, когда люди наблюдают за Вами или говорят о Вас	
62	Наличие мыслей, которые не являются Вашими собственными	
63	Желание избить или навредить кому-либо	
64	Слишком ранние пробуждения по утрам	
65	Навязчивое желание повторять одни и те же действия типа прикасания к чему-то, счета, мытье рук	
66	Нарушенный или не дающий чувства отдыха сон	
67	Желание ломать или разбивать вещи	
68	Наличие идеи или веры, которую другие не разделяют	
69	Чрезмерная застенчивость в общении с другими	
70	Чувство неловкости в толпе, например в очереди в магазине или в кинозале	
71	Чувство, что для выполнения любого действия требуется прилагать все имеющиеся силы	
72	Внезапные приступы ужаса или паники	
73	Чувство неудобства во время еды или питья в публичном месте	
74	Часто спорите с окружающими	

76	Чувство, что другие люди не оценивают по заслугам Ваши достижения	
77	Чувство одиночества даже среди людей	
78	Такое чувство беспокойства, что Вы не можете усидеть на месте	
79	Чувства, что Вы ничего не стоите	
80	Чувство, что знакомые вещи стали какими-то странными или нереальными	
81	Желание кричать или бросать вещи	
82	Боязнь упасть в обморок на глазах у людей	
83	Чувство, что люди воспользуются преимуществом, если Вы позволите им	
84	Наличие мыслей о сексе, которые сильно Вас беспокоят	
85	Мысль, что Вы должны быть наказаны за Ваши грехи	
86	Чувство принуждения при выполнении чего-либо	
87	Мысль, что Вашим телом случилось что-то серьезное	
88	У Вас ни к кому нет чувства близости	
89	Чувство вины	
90	Мысль, что с Вашим сознанием что-то не так	

Примечание. По каждой из 9 шкал сумма баллов делится на количество пунктов:

1. Шкала соматизации: Σ (1, 4, 12, 27, 40, 42, 48, 49, 52, 53, 56, 58) / 12 (Всего 12 пунктов)
2. Шкала обсессивно-компульсивных расстройств: Σ (3, 9, 10, 28, 38, 45, 46, 51, 55, 65) / 10 (Всего 10 пунктов)
3. Шкала межличностной сенситивности: Σ (6, 21, 34, 36, 37, 41, 61, 69, 73) / 9 (9 пунктов)
4. Шкала депрессии: Σ (5, 14, 15, 20, 22, 26, 29, 30, 31, 32, 54, 71, 79) / 13(13 пунктов)
5. Тревожность: Σ (2, 17, 23, 33, 39, 57, 72, 78, 80, 86) / 10 (10 пунктов)
6. Враждебность: Σ (11, 24, 63, 67, 74, 81) / 6 (6 пунктов)
7. Фобическая тревожность: Σ (13, 25, 47, 50, 70, 75, 82) / 7 (7 пунктов)
8. Паранойяльные симптомы: Σ (8, 18, 43, 68, 76, 83) / 6 (6 пунктов)
9. Психотизм: Σ (7, 16, 35, 62, 77, 84, 85, 87, 88, 90) /10 (10 пунктов)

Деление следует выполнять до второго знака после запятой. Таким образом, получаются сырые значения по каждой шкале. Общий индекс тяжести (GSI) получается делением общей суммы баллов по всему тесту на 90.

Существует также программный вариант обработки теста SCL-90, которым мы пользовались в настоящей работе.

Приложение 3

ШКАЛА ДЕПРЕССИИ
(Self-Rating Depression Scale)

№ п/п	Высказывания	Никогда или изредка	Иногда	Часто	Почти все время или постоянно
1.	Я чувствую подавленность	1	2	3	4
2.	Утром я чувствую себя лучше всего	1	2	3	4
3.	У меня бывают периоды плача или близости к слезам	1	2	3	4
4.	У меня плохой ночной сон	1	2	3	4
5.	Аппетит у меня не хуже обычного	1	2	3	4
6.	Мне приятно смотреть на привлекательных женщин (мужчин), разговаривать с ними, находиться рядом	1	2	3	4
7.	Я заметно теряю в весе	1	2	3	4
8.	Меня беспокоят запоры	1	2	3	4
9.	Сердце бьётся быстрее, чем обычно	1	2	3	4
10.	Я устаю без всяких причин	1	2	3	4
11.	Я мыслю также ясно как всегда	1	2	3	4
12.	Мне легко делать то, что я умею	1	2	3	4
13.	Чувствую беспокойство и не могу сидеть на месте	1	2	3	4
14.	У меня есть надежды на будущее	1	2	3	4
15.	Я более раздражителен, чем обычно	1	2	3	4
16.	Мне легко принимать решения	1	2	3	4
17.	Я чувствую, что полезен и необходим	1	2	3	4
18.	Я живу достаточно полной жизнью	1	2	3	4
19.	Я чувствую, что другим людям станет лучше, если я умру	1	2	3	4
20.	Меня до сих пор радует то, что радовало всегда	1	2	3	4

Примечание. Уровень депрессии (УД) рассчитывается по формуле: УД = 2пр.+2обр., где 2пр. – сумма зачёркнутых цифр к «прямым» высказываниям № 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 19; 2обр. – сумма цифр «обратных», зачёркнутым, к высказываниям № 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20. Например: у высказывания № 2 зачёркнута цифра 1 – ставим в сумму 4 балла; у высказывания № 5 зачёркнут ответ 2 – ставим в сумму 3 балла; у высказывания № 6 зачёркнут ответ 3 – ставим в сумму 2 балла; у высказывания № 11 зачёркнут ответ 4 – ставим в сумму один балл и т. д. Если УД не более 50 баллов, то диагностируется состояние без депрессии.

Приложение 4

ШКАЛА АСТЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

№ п/п	Высказывания	Нет, не верно	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
		Баллы			
1.	Я работаю с большим напряжением	1	2	3	4
2.	Мне трудно сосредоточиться на чем-либо	1	2	3	4
3.	Моя половая жизнь не удовлетворяет меня	1	2	3	4
4.	Ожидание нервирует меня	1	2	3	4
5.	Я испытываю мышечную слабость	1	2	3	4
6.	Мне не хочется ходить в кино или театр	1	2	3	4
7.	Я забывчив	1	2	3	4
8.	Я чувствую себя усталым	1	2	3	4
9.	Мои глаза устают при длительном чтении	1	2	3	4
10.	Мои руки дрожат	1	2	3	4
11.	У меня плохой аппетит	1	2	3	4
12.	Мне трудно быть на вечеринке или в шумной кампании	1	2	3	4
13.	Я уже не так хорошо понимаю прочитанное	1	2	3	4
14.	Мои руки и ноги холодные	1	2	3	4
15.	Меня легко задеть	1	2	3	4
16.	У меня болит голова	1	2	3	4
17.	Я просыпаюсь утром усталым и неотдохнувшим	1	2	3	4
18.	У меня бывают головокружения	1	2	3	4
19.	У меня бывают подергивание мышц	1	2	3	4
20.	У меня шумит в ушах	1	2	3	4
21.	Меня беспокоят половые вопросы	1	2	3	4
22.	Я испытываю тяжесть в голове	1	2	3	4
23.	Я испытываю общую слабость	1	2	3	4
24.	Я испытываю боли в темени	1	2	3	4
25.	Жизнь для меня связана с напряжением	1	2	3	4
26.	Моя голова как бы стянута обручем	1	2	3	4
27.	Я легко просыпаюсь от шума	1	2	3	4
28.	Меня утомляют люди	1	2	3	4
29.	Когда я волнуюсь, то покрываюсь потом	1	2	3	4
30.	Мне не дают заснуть беспокойные мыспи	1	2	3	4

Примечание. Суммируются баллы по всем вопросам. 30-50 баллов – нет астении.

Приложение 5

ШКАЛА САМООЦЕНКИ СПИЛБЕРГЕРА

(State-Trait Anxiety Inventory)

Инструкция: «Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и впишите соответствующую цифру справа в зависимости от того, КАК ВЫ СЕБЯ ЧУВСТВУЕТЕ В ДАННЫЙ МОМЕНТ. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет».

Нет, это не так (1); пожалуй, так (2); верно (3); совершенно верно (4)
совершенно верно (4)

1.	Я спокоен	
2.	Мне ничто не угрожает	
3.	Я нахожусь в напряжении	
4.	Я испытываю сожаление	
5.	Я чувствую себя свободно	
6.	Я расстроен	
7.	Меня волнуют возможные неудачи	
8.	Я чувствую себя отдохнувшим	
9.	Я встревожен	
10.	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	
11.	Я уверен в себе	
12.	Я нервничаю	
13.	Я не нахожу себе места	
14.	Я взвинчен	
15.	Я не чувствую скованности, напряженности	
16.	Я доволен	
17.	Я озабочен	
18.	Я слишком возбужден и мне не по себе	
19.	Мне радостно	
20.	Мне приятно	

Инструкция: «Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и впишите соответствующую цифру справа в зависимости от того, КАК ВЫ СЕБЯ ЧУВСТВУЕТЕ ОБЫЧНО. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет».

Почти никогда (1); иногда (2); часто (3); почти всегда (4)

21.	Я испытываю удовольствие	
22.	Я очень быстро устаю	
23.	Я легко могу заплакать	
24.	Я хотел бы быть таким же счастливым, как и другие	
25.	Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	
26.	Обычно я чувствую себя бодрым	
27.	Я спокоен, хладнокровен и собран	
28.	Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	
29.	Я слишком переживаю из-за пустяков	
30.	Я вполне счастлив	
31.	Я принимаю всё слишком близко к сердцу	
32.	Мне не хватает уверенности в себе	
33.	Обычно я чувствую себя в безопасности	
34.	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	
35.	У меня бывает хандра	
36.	Я доволен	
37.	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	
38.	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	
39.	Я уравновешенный человек	
40.	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	

Окончание приложения 5

Примечание. Показатели ТС (тревоги ситуационной, левый столбец вопросов) подсчитываются по формуле ТС = Σ1 - Σ2 + 35, где Σ1 – сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18; Σ2 – сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20).

Показатели ТЛ (тревоги личностной, правый столбец вопросов) подсчитываются по формуле ТЛ = Σ1 - Σ2 + 35, где Σ1 – сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; Σ2 – сумма остальных цифр по пунктам 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Результаты оцениваются так: до 30 баллов – низкая тревожность; 31-45 баллов – умеренная тревожность; 46 и более баллов – высокая тревожность.

Электронный абонемент ЦНМБ

Приложение 6

ТЕСТОВАЯ КАРТА «САН»

1.	Самочувствие хорошее	3 2 1 0 1 2 3	Самочувствие плохое
2.	Чувствую себя сильным	3 2 1 0 1 2 3	Чувствую себя слабым
3.	Пассивный	3 2 1 0 1 2 3	Активный
4.	Малоподвижный	3 2 1 0 1 2 3	Подвижный
5.	Весёлый	3 2 1 0 1 2 3	Грустный
6.	Хорошее настроение	3 2 1 0 1 2 3	Плохое настроение
7.	Работоспособный	3 2 1 0 1 2 3	Разбитый
8.	Полный сил	3 2 1 0 1 2 3	Обессиленный
9.	Медлительный	3 2 1 0 1 2 3	Быстрый
10.	Бездеятельный	3 2 1 0 1 2 3	Деятельный
11.	Счастливый	3 2 1 0 1 2 3	Несчастный
12.	Жизнерадостный	3 2 1 0 1 2 3	Мрачный
13.	Напряжённый	3 2 1 0 1 2 3	Расслабленный
14.	Здоровый	3 2 1 0 1 2 3	Больной
15.	Безучастный	3 2 1 0 1 2 3	Увлечённый
16.	Равнодушный	3 2 1 0 1 2 3	Взволнованный
17.	Восторженный	3 2 1 0 1 2 3	Унылый
18.	Радостный	3 2 1 0 1 2 3	Печальный
19.	Отдохнувший	3 2 1 0 1 2 3	Усталый
20.	Свежий	3 2 1 0 1 2 3	Изнурённый
21.	Сонливый	3 2 1 0 1 2 3	Возбуждённый
22.	Желание отдохнуть	3 2 1 0 1 2 3	Желание работать
23.	Спокойный	3 2 1 0 1 2 3	Озабоченный
24.	Оптимистичный	3 2 1 0 1 2 3	Пессимистичный
25.	Выносливый	3 2 1 0 1 2 3	Утомленный
26.	Бодрый	3 2 1 0 1 2 3	Вялый
27.	Соображать трудно	3 2 1 0 1 2 3	Соображать легко
28.	Рассеянный	3 2 1 0 1 2 3	Внимательный
29.	Полный надежд	3 2 1 0 1 2 3	Разочарованный
30.	Довольный	3 2 1 0 1 2 3	Недовольный

Примечание. Тестирование проводится следующим образом: предлагается 30 пар противоположных состояний «весёлый – грустный» и т.д. Необходимо выбрать одно из утверждений, которое соответствует текущему состоянию. Пациенту предлагается оценить выбранное состояние. Оценка проводится так: 0 баллов – это неопределённое состояние «ни хорошо, ни плохо»; выбранное состояние оценивается от 1 до 3 баллов - от хорошего к самому хорошему или от плохого до самого плохого. Выбранный бал обводится кружком.

«Самочувствие» оценивается по высказываниям № 1, 2, 7, 8, 13, 14, 19, 20, 25, 26.

«Активность» оценивается по высказываниям № 3, 4, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 27, 28.

«Настроение» оценивается по высказываниям № 5, 6, 11, 12, 17, 18, 23, 24, 29, 30.

Оценка производится следующим образом: < 30 баллов – низкая; 31-45 баллов – средняя; > 50 баллов – высокая.

Приложение 7

ИНДЕКС ЖИЗНЕННОГО СТИЛЯ

(Life Style Index – LSI)

Прочтите следующие утверждения. Эти утверждения описывают чувства, которые человек ОБЫЧНО испытывает, или действия, которые он ОБЫЧНО совершает. Отметьте те утверждения, которые Вам соответствует.

1 Я очень легкий человек и со мной легко ужиться.

2 Когда я хочу чего-нибудь, я никак не могу дождаться, когда это получу.

3 Всегда существовал человек, на которого я хотел бы походить.

4 Люди не считают меня эмоциональным человеком.

5 Я выхожу из себя, когда смотрю фильмы непристойного содержания.

6 Я редко помню свои сны.

7 Меня бесят люди, которые всеми вокруг командуют.

8 Иногда у меня появляется сильное желание пробить стену кулаком.

9 Меня раздражает тот факт, что люди слишком много задаются.

10 В мечтах я всегда в центре внимания.

11 Я человек, который никогда не плачет.

12 Необходимость пользоваться общественным туалетом, заставляет меня совершать над собой усилие.

13 Я всегда готов выслушать обе стороны во время спора.

14 Меня легко вывести из себя.

15 Когда кто-нибудь толкает меня в толпе, я чувствую, что готов толкнуть его в ответ.

16 Многое во мне людей восхищает.

17 Я полагаю, что лучше хорошенько обдумать что-нибудь до конца, чем приходить в ярость.

18 Я много болею.

19 У меня плохая память на лица.

20 Когда меня отвергают, у меня появляются мысли о самоубийстве.

21 Когда я слышу сальности, я очень смущаюсь.

22 Я всегда вижу светлую сторону вещей.

23 Я ненавижу злобных людей.

24 Мне трудно избавиться от чего-либо, что принадлежит мне.

25 Я с трудом запоминаю имена

26 У меня склонность к излишней импульсивности.

27 Люди, которые добиваются своего криком и воплями, вызывают у меня отвращение.

28 Я свободен от предрассудков.

29 Мне крайне необходимо, чтобы люди говорили мне о моей сексуальной привлекательности.

30 Когда я собираюсь в поездку, я планирую каждую деталь заранее.

31 Иногда мне хочется, чтобы атомная бомба разрушила весь мир.

32 Порнография отвратительна.

33 Когда я чем-нибудь расстроен, я много ем.

34 Люди мне никогда не надоедают.

35 Многое из своего детства я не могу вспомнить.

36 Когда я собираюсь в отпуск, я обычно беру с собой работу.

37 В своих фантазиях я совершаю великие поступки.

38 В большинстве своем люди раздражают меня, так как они слишком эгоистичны.

39 Прикосновение к чему-нибудь осклизлому, скользкому вызывает у меня отвращение.

40 Если кто-нибудь надоедает мне, я не говорю это ему, а стремлюсь выразить свое недовольство кому-нибудь другому.

41 Я полагаю, что люди обведут вас вокруг пальца, если вы не будете осторожны.

42 Мне требуется много времени, чтобы разглядеть плохие качества в других людях.

43 Я никогда не волнуюсь, когда читаю или слышу о какой-либо трагедии.

44 В споре я обычно более логичен, чем другой человек.

45 Мне совершенно необходимо слышать комплименты.

Продолжение приложения 7

46 Беспорядочность отвратительна.

47 Когда я веду машину, у меня иногда появляется сильное желание толкнуть другую машину.

48 Иногда, когда у меня что-нибудь не получается, я злюсь.

49 Когда я вижу кого-нибудь в крови, это меня почти не беспокоит.

50 У меня портится настроение, и я раздражаюсь, когда на меня не обращают внимание.

51 Люди говорят мне, что я всему верю.

52 Я ношу одежду, которая скрывает мои недостатки.

53 Мне очень трудно пользоваться неприличными словами.

54 Мне кажется, я много спорю с людьми.

55 Меня отталкивает от людей то, что они неискренни.

56 Люди говорят мне, что я слишком беспристрастен во всем.

57 Я знаю, что мои моральные стандарты выше, чем у большинства других людей.

58 Когда я не могу справиться с чем-либо, я готов заплакать.

59 Мне кажется, что я не могу выражать свои эмоции.

60 Когда кто-нибудь толкает меня, я прихожу в ярость.

61 То, что мне не нравится, я выбрасываю из головы.

62 Я очень редко испытываю чувства привязанности.

63 Я терпеть не могу людей, которые всегда стараются быть в центре внимания.

64 Я многое коллекционирую.

65 Я работаю более упорно, чем большинство людей, для того, чтобы добиться результатов в области, которая меня интересует.

66 Звуки детского плача не беспокоят меня.

67 Я бываю так сердит, что мне хочется крушить все вокруг.

68 Я всегда оптимистичен.

69 Я много лгу.

70 Я больше привязан к самому процессу работы, чем к отношениям, которые складываются вокруг неё.

71 В основном люди несносны.

72 Я бы ни за что не пошел на фильм, в котором слишком много сексуальных сцен.

73 Меня раздражает то, что людям нельзя доверять.

74 Я буду делать все, чтобы произвести хорошее впечатление.

75 Я не понимаю некоторых своих поступков.

76 Я через силу смотрю кинокартины, в которых много насилия.

77 Я думаю, что ситуация в мире намного лучше, чем большинство людей думают.

78 Когда у меня неудача, я не могу сдержать плохого настроения.

79 То, как люди одеваются сейчас на пляже - неприлично.

80 Я не позволяю своим эмоциям захватывать меня.

81 Я всегда планирую наихудшее с тем, чтобы не быть застигнутым врасплох.

82 Я живу так хорошо, что многие люди хотели бы оказаться в моем положении.

83 Как-то я был так сердит, что сильно саданул по чему-то и случайно поранил себя.

84 Я испытываю отвращение, когда сталкиваюсь с людьми низкого морального уровня.

85 Я почти ничего не помню о своих первых годах в школе.

86 Когда я расстроен, я невольно поступаю как ребенок.

87 Я предпочитаю больше говорить о своих мыслях, чем о своих чувствах.

88 Мне кажется, что я не могу закончить ничего из того, что начал.

89 Когда я слышу о жестокостях, это не трогает меня.

90 В моей семье почти никогда не противоречат друг другу.

91 Я много кричу на людей.

92 Ненавижу людей, которые топчут других, чтобы продвинуться вперед.

93 Когда я расстроен, я часто напиваюсь.

94 Я счастлив, что у меня меньше проблем, чем у большинства людей.

95 Когда что-нибудь расстраивает меня, я сплю более чем обычно.

96 Я нахожу отвратительным, что большинство людей лгут, для того, чтобы добиться успеха.

97 Я говорю много неприличных слов.

Окончание приложения 7

Интерпретация результатов основана на суммировании положительных ответов по каждому из 8 механизмов ПЗЛ:

Наименование механизма психологической защиты	Номера вопросов	Сумма баллов
Отрицание	1; 16; 22; 28; 34; 42; 51; 61; 68; 77; 82; 90; 94	
Вытеснение	6; 11; 19; 25; 35; 43; 49; 59; 66; 75; 85; 89	
Регрессия	2; 14; 18; 26; 33; 48; 50; 58; 69; 79; 86; 88; 93; 95	
Компенсация	3; 10; 24; 29; 37; 45; 52; 64; 65; 74	
Проекция	7; 9; 23; 27; 38; 41; 55; 63; 71; 73; 84; 92; 96	
Замещение	8; 15; 20; 31; 40; 47; 54; 60; 67; 76; 83; 91; 97	
Интеллектуализация	4; 13; 17; 30; 36; 44; 56; 62; 70; 80; 81; 87	
Реактивное образование	5; 12; 21; 32; 39; 46; 53; 57; 72; 79	
Степень напряжения защиты	Сумма баллов всех ПЗЛ.	

Нормативные значения представлены в таблице 4.

Электронный архив ШНМ

Приложение 8

ИНДИКАТОР КОПИНГ-СТРАТЕГИИ

Coping Strategy Indicator (CSI)

Как люди справляются с проблемами, трудностями и неприятностями в их жизни? На бланке представлено несколько возможных путей преодоления проблем, неприятностей. Ознакомившись с утверждениями, Вы сможете определить, какие из предложенных вариантов обычно Вами используются. Читая нижеприведенные утверждения, поставьте «+» в одном из трёх наиболее приемлемых вариантов ответов для каждого утверждения.

№	ДА	Скорее да, чем нет	НЕТ		№	ДА	Скорее да, чем нет	НЕТ		№	ДА	Скорее нет, чем да	НЕТ		№	ДА	Скорее нет, чем да	НЕТ	
1				П	10				И	18				И	27				И
2				Р	11				Р	19				П	28				И
3				Р	12				П	20				Р	29				Р
4				И	13				И	21				И	30				И
5				П	14				П	22				И	31				П
6				И	15				Р	23				П	32				П
7				П	16				Р	24				П	33				Р
8				Р	17				Р	25				П					
9				Р						26				И					

1. Позволяю себе поделиться чувством с другом.
2. Стараюсь сделать так, чтобы иметь возможность наилучшим образом решить проблему.
3. Осуществляю поиск всех возможных решений, прежде чем что-то предпринять.
4. Пытаюсь отвлечься от проблем.
5. Принимаю сочувствие и понимание от кого-либо.
6. Делаю все возможное, чтобы дать окружающим возможность увидеть, что мои дела плохи.
7. Обсуждаю ситуацию с людьми, так как обсуждение помогает мне чувствовать себя лучше.
8. Ставлю себе ряд целей, позволяющих постепенно справиться с ситуацией.
9. Очень часто взвешивал возможности выбора.
10. Мечтаю, фантазирую о лучших временах.
11. Пытаюсь различными способами разрешить проблему, пока не найду наиболее подходящий.
12. Доверяю свои страхи родственнику или другу.
13. Больше времени, чем обычно провожу один.
14. Рассказываю людям о ситуации, так как только ее обсуждение помогает мне прийти к её разрешению.
15. Думаю о том, что нужно сделать для того, чтобы исправить положение.
16. Сосредоточиваюсь на решении проблемы.
17. Обдумываю про себя план действий.
18. Смотрю телевизор дольше, чем обычно.
19. Иду к кому-нибудь (другу или специалисту), чтобы он помог мне чувствовать себя лучше.
20. Стою твердо и борясь за то, что мне нужно в этой ситуации.
21. Избегаю общения с людьми.
22. Переключаюсь на хобби или занимаюсь спортом, чтобы избежать проблем.
23. Иду к другу, чтобы он помог мне лучше почувствовать проблему.

Окончание приложения 8

24. Иду к другу за советом – как исправить ситуацию.
25. Принимаю сочувствие, взаимное понимание друзей, у которых та же проблема.
26. Сплю дольше обычного.
27. Фантазирую о том, что все могло быть иначе.
28. Представляю себя героем книг или кино.
29. Пытаюсь решить проблему.
30. Хочу, чтобы люди оставили меня одного.
31. Принимаю помощь от друга или родственника.
32. Ищу успокоение у тех, кто знает меня лучше.
33. Пытаюсь тщательно планировать свои действия, а не действовать импульсивно.

Примечание. Оценивается количество положительных ответов «ДА» для каждого из трех вариантов поведения: П- стремление к поддержке, к сочувствию, состраданию; Р- стремление найти выход из ситуации и разрешить проблему; И - стремление избегать поиска решения проблемы.

Электронный архив ШНМ

Приложение 9

ОПРОСНИК 7-БАЛЬНОЙ САМООЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ

NB! Выберите цифру ответа и обведите кружком

1) Тревожность :

-3 : Меня могут встревожить только жизненно важные ситуации, я спокоен (спокойна).
-2 : Я спокоен (спокойна), меня могут встревожить, кроме жизненно важных, лишь значительные неприятности.
-1 : Я спокоен (спокойна), но меня могут встревожить и незначительные неприятности.
0 : Пожалуй, я спокоен (спокойна), но не уверен(а), что так будет весь день.
+1 : Я тревожусь по пустякам и одновременно о здоровье своем и своих близких, о будущем и т.д.
+2 : Малейшая угроза изменения обычного существования вызывает у меня тревогу.
+3 : Я весь(вся) охвачен(а) беспричинным беспокойством и тревогой.

2) Агрессивность (раздражительность) :

-3 : Даже если меня будут обвинять или оскорблять - у меня не появится раздражение и даже желание рассердиться.
-2 : В случае обвинений и оскорблений у меня появится небольшое раздражение.
-1 : Только если близкие люди будут конфликтовать со мной, они смогут ненадолго "вывести меня из себя".
0 : Пока со мной все дружелюбны, меня сегодня ничто не раздражает.
+1 : Я, пожалуй, могу вспылить и даже накричать на кого-нибудь, если представится случай.
+2 : Только троньте меня - вам будет хуже: вспылю и накричу.
+3 : Все окружающие, и чужие, и свои, меня сильно раздражают, так бы и "побил" кого-нибудь.

3) Утомляемость :

-3 : На мне можно "воду возить", и я не устану, или мгновенно восстановлюсь.
-2 : Я могу довольно много работать без устали.
-1 : Пожалуй, я не очень устаю сегодня.
0 : Пожалуй, я устаю сегодня от обычной работы, но лишь немного.
+1 : После обычной работы я сегодня слишком утомляюсь.
+2 : Я очень устаю сегодня, даже немного поработав.
+3 : При малейшей нагрузке я сразу сильно устаю.

4) Угнетенность :

-3 : Я совершенно не угнетен(а), радуюсь жизни, почти летаю, хочется петь и смеяться, настроение приподнятое.
-2 : Угнетенности нет, настроение хорошее.
-1 : Я скорее в хорошем настроении, чем в плохом.
0 : Я не угнетен(а), но легкости и веселья тоже нет.
+1 : Немного угнетен(а), у меня неважное настроение.
+2 : Угнетен(а), грустно, тяжесть на душе.
+3 : Я совсем угнетен(а), подавлен(а), в мерзком настроении, самые мрачные и тяжелые мысли.

5) Работоспособность по времени :

-3 : Я могу продуктивно работать только очень краткими периодами с большими перерывами.
-2 : Долго непрерывно работать не смогу.
-1 : Я мало пригоден к длительной непрерывной работе.
0 : Пожалуй, длительно работать могу, но с трудом.

Окончание приложения 9

+1 : Пожалуй, смогу работать довольно долго.
+2 : Смогу работать много часов без усталости.
+3 : Смогу работать хоть с утра до ночи.

6) Работоспособность по скорости:
-3 : Я совсем не способен работать быстро, производительность крайне низка.
-2 : Я работаю не интенсивно, не быстро.
-1 : Темп (интенсивность) работы невысок.
 0 : Работать могу, но не очень быстро (интенсивно).
+1 : Могу работать, пожалуй, достаточно быстро (интенсивно).
+2 : Могу работать очень интенсивно (быстро).
+3 : Я могу работать с очень большой скоростью (интенсивностью).

7) Аппетит :
-3 : Даже мысль о еде неприятна.
-2 : Аппетита нет, равнодушие к еде.
-1 : Что-нибудь съем, хотя без удовольствия.
 0 : Аппетит средний, любимое блюдо съем.
+1 : Сегодня есть аппетит, хотя и небольшой.
+2 : Хороший аппетит, ем с большим удовольствием.
+3 : "Зверский" аппетит, во время еды получаю наслаждение.

8) Сон :
-3 : Сон почти отсутствовал, ужасная ночь.
-2 : Хорошего сна почти не было, за всю ночь спал(а) мало.
-1 : Сон был неудовлетворительный: либо заснул(а) не сразу, либо просыпался(лась) среди ночи, либо не выспался(лась), хотя долго спал(а).
 0 : Сон не вполне достаточен, но и большого недосыпа нет.
+1 : Сон удовлетворительный.
+2 : Хорошо спал(а) и выспался(лась).
+3 : Сон отличный, мгновенно засыпаю, глубоко сплю, просыпаюсь отдохнувшим(ей) и бодрым(ой).

9) Оптимизм (сегодняшний эмоциональный настрой) :
-3 : Я резко пессимистичен(на), уверен(а), что все будет плохо.
-2 : От будущего хорошего не жду.
-1 : Я скорее пессимистичен(на), чем оптимистичен(на).
 0 : Ни оптимизм, ни пессимизм во мне не преобладает.
+1 : Я скорее оптимистичен, чем нейтрален.
+2 : Оптимизма у меня достаточно.
+3 : Я прямо излучаю оптимизм и уверен(а), что все будет прекрасно.

10) Активность :
-3 : Абсолютно ничего не хочу делать, только бы оставили меня в покое.
-2 : За дело браться не хочу, но развлечься не против.
-1 : Работать могу, но совсем без желания, только по необходимости.
 0 : Особого желания нет, но работать могу.
+1 : Пожалуй, есть желание что-то делать.
+2 : Работать хочется.
+3 : У меня жажда деятельности.

Приложение 10

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

(степень ограничения различных видов деятельности человека в результате заболевания)

Виды деятельности человека	полностью ограничено	очень сильно	сильно	наполовину	немного	очень немного	никак не не ограничено
Профессиональная деятельность	1	2	3	4	5	6	7
Домашняя работа	1	2	3	4	5	6	7
Физическая активность	1	2	3	4	5	6	7
Половая жизнь	1	2	3	4	5	6	7
Сон	1	2	3	4	5	6	7
Любимое занятие, хобби	1	2	3	4	5	6	7

Результат: _____ баллов

Электронный архив ЦНМО

Приложение 11

«РОЗА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ»
(Уровень удовлетворенности своим функционированием
и положением в обществе, в %)



Приложение 12

Письмо больного раком желудка через 2,3 года после завершения курса психотерапии

Бакуров Владимир Дмитриевич <zelenstroy@ngs.ru>
Гипноз Олег Викторович Бухтояров <bukhtoyarov@mail.ru>
Дата: 20 Фев 2008 18:12:54
Тема: Результаты гипноза

Здравтсвуйте Олег Викторович!

Очень жаль, что прервались наши взаимополезные контакты.

Уж и не знаю чего больше: Вашего гипноза или самогипноза, но после этой страшной болячки оказалось, что я вышел на совершенно иной психологический и не плохой (хотя и не без недочётов) физиологический уровень. Не думал, что так будет, но никого не удалось соблазнить встать на путь самогипноза. Люди не верят. Разве мог и я предположить, что, с трудом выжив, лишившись части организма, с целым букетом морфофизиологических патологий я вдруг стану ощущать себя счастливым человеком! Но это действительно так. Живу и радуюсь жизни. Правда приходится делать скидку на нестандартный уровень здоровья, но желудок не восстановить. Я уже привык и лояльно отношусь к имеющимся и как я понимаю оставшимся на всю жизнь негативными отклонениями в системе пищеварения. Буду честным - поменял и семейный статус. По сути после операции начал новую жизнь и благодаря исключительно Вам вышел на новый ранее недоступный для меня уровень.

По Вашим методикам:

- болезнь забывать теперь не надо т.к. воспоминания теперь не сопровождаются негативными переживаниями

-на сон с тех пор не гипнотизируюсь. Сплю как и раньше очень чутко и поэтому просыпаюсь много раз, но всё равно сплю хорошо.Главное в любом случае всегда выспавшийся хотя так и приходится спать на спине. Причём вне зависимости от времени сна высыпаюсь.

-ОРЗ не болел. Несколько раз начиналось с горлом, носом, но обращения к иммунной системе перед сном полностью снимало все симптомы. И это без специфического воздействия!

-вот зрение опять начинает ухудшаться. Обхожусь ещё без очков, но мелкий шрифт требует доп. освещения или лупу.

В прошлый раз меня со 2-й перевили на 3-ю группу, а теперь и совсем сняли. Велели идти работать.

По весу: Старый - 64, больной - 44, последнее время стабильно 55 кг, а за зиму достиг 60 кг. Уже и сомневаюсь, повышать ли дальше.

Вот такая у меня история. Давно собирался связаться с Вами, но ждал каких-нибудь событий. И вот дождался (см. Приложение).

Если Вас не затруднит, сообщите хотя бы в общих чертах каковы результаты Ваших исследований. Может прочитать где можно? Как у Вас с защитой?

В любом случае очень признателен Вам за сотворённое со мной чудо. Ваш вечный должник.

Если Вас интересует какая либо информация - всегда готов.

С уважением Бакуров Владимир.

Приложение 13

Заключение медико-социальной экспертизы на больного раком желудка

Код формы по ОКУД _____

Код учреждения по ОКПО _____

Министерство здравоохранения Российской Федерации		Медицинская документация Форма 088/у-97. Утверждена приказом Минздрава России от 14.05.97 г. № 141
Наименование учреждения, адрес		

ФГУ ГБ МСЭ по Новосибирской области Филиал

ИЗВЕЩЕНИЕ

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ О ЗАКЛЮЧЕНИИ УЧРЕЖДЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СЛУЖБЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

1. Фамилия, имя, отчество больного [illegible]

2. Дата 15.02.2008 3. № акта освидетельствования _____

4. Диагноз учреждения государственной службы МСЭ _____

С16

5. Степень нарушения функций организма (согласно принятой Классификации, утвержденной постановлением-приказом Минтрудсоцразвития и Минздрава России от 29.01.97 г. № 1/30 раздел 1.4):

6. Степень ограничения жизнедеятельности (согласно принятой Классификации, утвержденной постановлением-приказом Минтрудсоцразвития и Минздрава России от 29.01.97 г. № 1/30 раздел 1.5):

Линия отреза

7. Заключение учреждения государственной службы МСЭ _____

Инвалидом по [illegible]

8. Рекомендации по социальной и профессиональной реабилитации _____

9. Рекомендации по медицинской реабилитации _____

Руководитель учреждения Государственной службы МСЭ _____

Дата отправки «15» 02 2008 г.

Электронный абонемент
ЦНМБ