

*О.В.Бухтояров, В.С.Кожевников, Д.М.Самарин, И.Г.Соловьёва, Н.В.Пронкина,
И.В.Шишкова, В.А.Козлов*

ГИПНОСУГГЕСТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

В исследование были включены 46 онкологических больных: группа I — больные злокачественной меланомой ($n=21$) в возрасте 25–57 лет с II–IV стадиями заболевания и группа II — больные раком желудка ($n=25$) в возрасте 28–68 лет с I–IV стадиями. Всем больным проводилась индивидуальная гипносуггестивная психотерапия (ГСП) по разработанной нами методике, основанной на введении строго последовательных, образных суггестий с целью коррекции непсихотических расстройств и возможного влияния на компрометированную иммунную систему. В группе I во время ГСП использовались суггестии, ориентированные на активацию «пожирающих» свойств «патрульных» клеток организма, в группе II такие суггестии не индуцировались. До и после курса ГСП исследовались количественные и функциональные показатели иммунокомпетентных клеток периферической крови с использованием проточной цитометрии, иммуноферментного анализа и других методов оценки иммунного статуса. При корреляционном анализе у больных в группе I выявлено 7 отрицательных коэффициентов корреляции ($p<0,05$ и $p<0,01$) именно в моноцитарно-макрофагальном звене иммунной системы, отражая модулирующий эффект ГСП в соответствии с вводимыми суггестиями, чего в группе II не наблюдалось. Результаты исследования подтверждают возможность гипносуггестивного влияния на иммунитет онкологических больных и впервые обращают внимание на возможность дифференцированного воздействия на конкретные звенья иммунной системы.

Ключевые слова: суггестия, гипноз, рак, иммунитет.

Фундаментальные исследования в области нейроиммунологии выявили наличие тесных взаимных морфофункциональных связей между нервной, эндокринной и иммунной системами [8, 10, 15] и способствовали формированию молодой междисциплинарной науки — психонейроимму-

нологии. Единичные публикации в этой области отмечались в отечественной и зарубежной литературе с конца XIX века [3, 6], но лишь в 90-х годах прошлого века появился устойчивый интерес к этому научному направлению [12]. Одновременно психонейроиммунологические исследования проникли в онкологию, сформировав самостоятельное направление — психоиммунологию рака [13], одной из задач которой является поиск различных методов психотерапевтического воздействия на онкологических больных с целью коррекции их психического состояния и влияния на компрометированную иммунную систему.

Метаанализ 85 исследований, связанных с оценкой влияния различных методов психологического воздействия на иммунитет, показал такую возможность, но наиболее убедительными оказались результаты применения гипнотерапии [14]. Установлено, что эффект гипнотерапии проявляется в существенном улучшении качества жизни пациентов в сравнении с другими видами лечения ($p<0,001$); при этом активируется цитотоксичность NK-клеток (CD16+) в отношении вируса герпеса 1-го типа (HSV-1) [9]. Рядом авторов обнаружено, что внушения в гипнотическом состоянии способны влиять на продукцию цитокинов различными субпопуляциями Т-клеток (после гипноза экспрессия интерферона- γ и интерлейкина-2 были наиболее низкими) и что это влияние обусловлено медиаторами гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси — адренокортикотропным гормоном, кортизолом, β -эндорфином [17]. Выявлено также, что частые гипносуггестивные воздействия приводят к повышению уровня Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+) [11].

Результаты метаанализа 116 исследований выявили весьма позитивное влияние гипносуггестий на депрессию у 92% онкологических больных, на физическое состояние — у 93%, на тошноту — у 81%, на боль — у 92% больных [7]. Столь мощное влияние гипносуггестий на психическое состояние пациентов вполне закономерно отражается и на иммунной системе, увеличивая количество Т-лимфоцитов (CD2+, CD3+,

CD25+), повышая активность NK-клеток и снижая уровень фактора некроза опухоли (TNF- α) [16]. Анализ литературы показывает, что применение одного и того же метода лечения — гипносуггестивной терапии — оказывает неодинаковые иммунологические эффекты на онкологических больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики иммунного статуса больных со злокачественными новообразованиями на фоне предложенной нами методики гипносуггестивной психотерапии и определение возможных причин различного влияния гипносуггестий на иммунитет онкологических больных.

Материал и методы исследования

Пациенты. Настоящее исследование выполнено в клинике иммунопатологии ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, (г. Новосибирск), где с 2002 г. проводится апробация разработанной нами методики гипносуггестивной терапии в комплексном лечении больных со злокачественными новообразованиями. В исследование были включены 46 онкологических больных, которые составили две группы: группа I — больные злокачественной меланомой ($n=21$), 7 мужчин и 14 женщин в возрасте 25–57 лет ($46,2 \pm 1,75$) с II–IV стадиями опухолевого процесса (II стадия — 3; III стадия — 6; IV стадия — 12); группа II — больные раком желудка ($n=25$), 15 мужчин и 10 женщин в возрасте 28–68 лет ($55,4 \pm 1,64$) с I–IV стадиями заболевания (I стадия — 5; II стадия — 2; III стадия — 14; IV стадия — 4). Исходный уровень функциональной активности пациентов (индекс Карновского) был не менее 70%. У всех больных окончательный диагноз был установлен при комплексном клинико-диагностическом обследовании и гистологическом исследовании материалов удалённых опухолей. До начала ГСП и сразу после её завершения исследовался иммунный статус онкологических больных.

Изучение иммунного статуса. Оценка иммунного статуса включала исследование количественных и функциональных показателей иммунокомпетентных клеток периферической крови, концентрации иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови. Использовались стандартные методы проточной цитометрии для определения количества клеток, несущих маркёры CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, HLA-DR, уровень экспрессии HLA-DR на моноцитах (HLA-DR мон), а также процент моноцитов и полиморфноядерных клеток, фагоцитировавших флюоресцентный латекс — показатели моноцитарного (PhMon) и гранулоцитарного (PhGr) фагоцитоза (FACS-Calibur, CellQuest, Beckton Dickinson, USA). Продукцию перекиси водорода оценивали по изменению окраски ортофенилендиамина в супернатанте лейкоцитов и мононуклеаров (показатели соответственно ПАН, ПАМ) с помощью ИФА-ридера (Multiskan MS, LabSystems, Finland). IgA, IgG, IgM и ЦИК определяли с помощью Aggru 360 (Beckton, USA). Миграцию и её ингибцию исследовали с помощью подсчёта прилипших клеток, стимулированных фитогемагглютинином (ФГА) [4] — показатели индекса миграции (ИМ), индекса ингибции миграции (ИИМ), ПЭФфа (показатель эффекторных функций в тесте с ФГА). Все методы проводили в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к наборам реактивов и приборам, как описано нами ранее [5].

Гипносуггестивная психотерапия. Для коррекции психического состояния и опосредованного влияния на иммунитет больных была разработана методика ГСП, которая состояла из способов и приёмов суггестивного воздействия, предложенных А.Е.Архангельским [2]. Методика основывалась на образных, последовательных суггестиях и состояла из 6 индивидуальных сеансов: 1 — установление гипнорепорта, 2 — гипнотическая дезактуализация пережитых психотравм, включая сам факт диагноза; 3 — гипнотическая блокировка сновидений, связанных с пережитыми стрессами; 4 — использование гипногипермнезии для репродукции эталонного состояния здоровья — «образца» здоровья, выбранного пациентом из своего прошлого жизненного опыта. Следует заметить, что в этом сеансе для больных группы I добавлялись образные суггестивные воздействия, направленные на повышение активности «патрульных клеток» иммунной системы, «пожирающих» в организме всё чужеродное. Больным группы II такие суггестии не предлагались. В 5 и 6 сеансах проводилось обучение больных аутогипнозу в гипнозе, т.е. использовался феномен гипнопедии — обучение чему-либо в гипнозе. После гипнотерапии всем пациентам давались конкретные рекомендации по применению аутогипноза для пролонгации лечебного эффекта. Введение в гипнотическое состояние осуществлялось вербально методом релаксации. У всех больных достигались каталептическая и сомнамбулическая стадии гипноза. Всего проведено 276 индивидуальных гипносуггестивных сеансов длительностью 30–60 мин каждый (в среднем $40,3 \pm 2,27$ мин), продолжительность лечебного курса составила 14–20 дней.

Статистика. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Для определения возможного существования модуляции иммунологических параметров (по принципу: высокие показатели снижаются, низкие — повышаются) в результате психотерапии проводился корреляционный анализ между исходными показателями «до» (значения Д), показателями «после» лечения (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) [5]. Такой метод статистического анализа был применен потому, что, во-первых, многие показатели менялись на величины, превышающие ошибку метода, и, во-вторых, направленность изменений у разных пациентов была прямо противоположна. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне ГСП 41 пациент из 46 отмечал заметное улучшение своего самочувствия, уменьшение или полное исчезновение внутреннего напряжения, болевого синдрома, тошноты, утомляемости, повышение настроения, уверенности в себе, восстановление сна и аппетита. Улучшение общего самочувствия иногда было довольно значительным, несмотря на соматогенно обусловленную симптоматику. Некоторым больным гипнотерапия проводилась на фоне химиотерапии, и эти пациенты отмечали лучшую переносимость химиотерапевтического лечения в сравнении с

прошлыми курсами. У ряда больных группы II наблюдалась регрессия симптоматики послеоперационного демпинг-синдрома. Следует сказать, что все наблюдаемые эффекты гипнотерапии были довольно быстрыми и проявились в течение курса ГСП. Столь неожиданные и весьма заметные клинические изменения в психическом состоянии онкологических больных на фоне гипносуггестий предположительно должны были отразиться на иммунном статусе пациентов. Действительно, такие изменения произошли, и динамика иммунологических показателей у больных меланомой представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, сравнение средних величин изучаемых параметров «до» и «после» ГСП не имело достоверных различий ($p > 0,05$). Корреляционный анализ величин изучаемых параметров «до» и «после» ($r_{Д/П}$) показал для многих параметров положительную достоверную взаимосвязь, которая свидетельствует о том, что исходно

низким значениям до ГСП соответствуют низкие после и, наоборот, исходно высоким — высокие после ГСП без достоверных тенденций к изменениям. При корреляционном анализе ($r_{Д/П:Д}$ — коэффициенты корреляции между исходными величинами и частным от деления величины после лечения на исходную, которые отражают тенденции изменения показателей) получено 7 достоверных отрицательных коэффициентов корреляции в показателях моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы — PhGr, PhMon, HLA-DR мон., HLA-DR ур. экспр., ПАМ, ПАН и К ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), что отражает иммуномодулирующий эффект ГСП именно в этом звене иммунитета, заключающийся в увеличении исходно низких и, наоборот, снижении исходно высоких значений указанных параметров. Удивительным оказалось то, что эти изменения, фактически, соответствовали содержанию лечебных внушений, которые были направлены на активизацию

Таблица 1

Динамика параметров иммунного статуса у больных злокачественной меланомой до (Д) и после (П) гипносуггестивной психотерапии ($M \pm m$)

П а р а м е т р ы	До ГСП	После ГСП	Корреляционный анализ	
	Д	П	$r_{Д/П}$	$r_{Д/(П:Д)}$
CD3 (абс)	1692±143,2	1812±156,7	0,19	-0,53*
CD3 (%)	61,1±1,73	63,4±1,92	0,67**	-0,35
CD4 (%)	37,2±1,52	38,2±1,86	0,43	-0,35
CD8 (%)	24,1±1,41	26,6±1,51	0,59**	-0,44
CD8/CD4	1,67±0,12	1,57±0,12	0,43	-0,44
CD20 (%)	9,95±0,88	11,0±0,91	0,34	-0,46
CD16 (%)	20,1±1,86	20,0±2,03	0,83***	-0,11
PhGr (%)	67,4±2,04	64,3±1,99	0,31	-0,59**
PhMon (%)	57,5±2,21	56,7±2,05	0,37	-0,66**
HLA-DR моноциты (%)	89,5±1,07	90,2±1,25	0,07	-0,65**
HLA-DR ур. экспрес.	0,47±0,02	0,46±0,01	0,29	-0,74**
ИМФга	0,95±0,09	1,11±0,09	0,61**	-0,44
ИИМФга	0,41±0,05	0,45±0,06	0,38	-0,44
ПЭФга	2,82±0,39	3,19±0,45	0,02	-0,46
IgM (г/л)	1,80±0,17	1,78±0,20	0,90***	0,08
IgA (г/л)	2,32±0,22	2,33±0,21	0,95***	-0,18
IgG (г/л)	11,6±1,09	12,5±0,98	0,90***	-0,43
ЦИК (усл. ед.)	24,9±4,13	22,9±2,64	0,90***	-0,42
ПАМ (усл. ед.)	2,39±0,22	2,20±0,14	0,00	-0,70**
ПАН (усл. ед.)	4,97±0,40	4,95±0,45	0,30	-0,61**
К	1,74±0,07	1,55±0,08	0,07	-0,56*

Примечание: $M \pm m$ — средние±ошибка средней; $r_{Д/П}$ — коэффициенты корреляции между величинами «до» и «после» ГСП; $r_{Д/(П:Д)}$ — коэффициенты корреляции между величинами «до» и частным от деления «после» на «до».

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

Динамика параметров иммунного статуса у больных раком желудка (Д) и после (П) гипносуггестивной психотерапии ($M \pm m$)

Параметры	До ГСП	После ГСП	Корреляционный анализ	
	Д	П	$r_{Д/П}$	$r_{Д/(П:Д)}$
CD3 (абс)	1679 $\pm$ 92,8	1714 $\pm$ 160,5	0,44*	-0,23
CD3 (%)	62,5 $\pm$ 1,96	61,0 $\pm$ 2,86	0,28	-0,47*
CD4 (%)	34,8 $\pm$ 1,53	33,2 $\pm$ 1,91	0,40	-0,51*
CD8 (%)	29,9 $\pm$ 1,49	29,4 $\pm$ 1,78	0,60**	-0,28
CD8/CD4	1,24 $\pm$ 0,09	1,16 $\pm$ 0,11	0,24	0,21
CD20 (%)	8,72 $\pm$ 1,18	8,80 $\pm$ 1,13	0,85***	-0,28
CD16 (%)	20,7 $\pm$ 2,06	20,0 $\pm$ 1,59	0,66**	-0,18
PhGr (%)	63,8 $\pm$ 2,44	65,8 $\pm$ 3,41	0,57**	0,01
PhMon (%)	52,7 $\pm$ 2,09	56,5 $\pm$ 3,12	0,53**	-0,06
HLA-DR моноциты (%)	91,8 $\pm$ 0,64	90,8 $\pm$ 0,78	-0,10	-0,27
HLA-DR уров. экпрес.	0,51 $\pm$ 0,02	0,47 $\pm$ 0,02	0,16	-0,41
ИМфга	1,16 $\pm$ 0,05	0,93 $\pm$ 0,07#	0,20	-0,30
ИИМфга	0,21 $\pm$ 0,03	0,21 $\pm$ 0,03	0,29	-0,42
ПЭФфга	7,58 $\pm$ 0,76	5,77 $\pm$ 0,77#	0,33	-0,54**
IgM (г/л)	2,03 $\pm$ 0,19	1,75 $\pm$ 0,19	0,80***	-0,15
IgA (г/л)	2,25 $\pm$ 0,16	2,16 $\pm$ 0,17	0,55**	-0,45*
IgG (г/л)	14,3 $\pm$ 1,12	11,9 $\pm$ 1,03	0,56**	-0,35
ЦИК (усл. ед.)	25,5 $\pm$ 1,55	24,6 $\pm$ 2,24	0,72**	0,38
ПАМ (усл. ед.)	1,86 $\pm$ 0,09	1,79 $\pm$ 0,08	0,51*	0,21
ПАН (усл. ед.)	5,40 $\pm$ 0,51	4,52 $\pm$ 0,38	-0,35	-0,39
К	2,07 $\pm$ 0,08	1,90 $\pm$ 0,10	0,08	-0,01

Примечание: $M \pm m$ — средние $\pm$ ошибка средней; $r_{Д/П}$ — коэффициенты корреляции между величинами «до» и «после» ГСП; $r_{Д/(П:Д)}$ — коэффициенты корреляции между величинами «до» и частным от деления «после» на «до».

$p < 0,05$.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

цию «пожирающих свойств патрульных клеток иммунной системы». В группе больных раком желудка, которым во время курса гипносуггестивной терапии такие суггестии не проводились, наблюдалась иная динамика иммунологических параметров (табл. 2).

Сравнение средних значений параметров «до» и «после» ГСП в группе больных раком желудка показало достоверное снижение двух функциональных показателей моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы — ИМфга и ПЭФфга ($p < 0,05$) и выявило модулирующий эффект ГСП в Т- и В-клеточном звеньях иммунитета (CD3+, CD4+ и IgA, все $p < 0,05$).

Известно, что эффективность применения гипносуггестивной терапии во многом зависит не от самого факта пребывания пациента в гипнотическом состоянии, а от содержания постгипнотических внушений, их образности, адекватности

восприятию и состоянию пациента. В этой связи, столь различные результаты влияния гипносуггестий на иммунитет здоровых и больных, описания которых встречаются в литературе, вероятнее всего, обусловлены различным содержанием суггестий, о которых авторы, как правило, не сообщают.

Результаты настоящей работы в очередной раз подтверждают выводы значительного числа исследователей о возможности психогенного (суггестивного) влияния на иммунитет онкологических больных и впервые обращают внимание на удивительную «отзывчивость» иммунной системы на вербальные суггестии в гипнозе, позволяющие оказывать дифференцированное воздействие на функциональное состояние конкретных популяций иммунокомпетентных клеток, что ранее предполагалось другими авторами [1].

Более чем 160-летняя история научного исследования гипноза (с 1843 г.) так до конца и не раскрыла этот удивительный феномен, его возможности и границы клинического применения. Несмотря на полученные в этой работе данные, остаётся достаточно большое количество вопросов, так как статистические корректные результаты — это одно, а их клиническая оценка и доказательство значимости для иммунологии опухолевого процесса — другое. Ответы на возникающие вопросы можно получить лишь в дальнейших лонгитудинальных психоиммунологических исследованиях.

Выводы

1. Внушения в гипнотическом состоянии способны влиять на иммунную систему больных со злокачественными новообразованиями.
2. Гипносуггестии способны оказывать дифференцированные воздействия на конкретные звенья иммунной системы.
3. Различия в иммунологических эффектах гипносуггестивных воздействий обусловлены различным содержанием суггестивной информации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В., Абрамов Т.Я., Егоров Д.Н. Высшая нервная деятельность и иммунитет.—Новосибирск: СО РАМН, 2001.—123 с.
2. Архангельский А.Е. Патология нервной системы и беременность: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—СПб., 1999.—46 с.
3. Васильев Н.В. Роль нервной системы в процессах инфекции и иммунитета.—Томск: Изд-во Томского ун-та, 1963.—142 с.
4. Кожевников В.С., Набиуллин Р.Р., Богидаев С.В. Способ оценки клеточных иммунных реакций in vitro // Авт. свид. № 1575711, 1990.
5. Кожевников В.С., Коненкова Л.П., Сизиков А.Е. Оценка иммуномодулирующего эффекта терапии с применением эритропозитина у больных ревматоидным артритом // Мед. иммунология.—2004.—Т. 6, № 6.—С. 557–562.
6. Ader R., Felten D.L., N. Cohen N. Psychoneuroimmunology.—San Diego: Acad. Press, 2001.—1583 p.
7. Astin J.A., Shapiro Sh.L., Eisenberg D.M. Mind-body medicine: state of the science, implications for practice // J. Amer. Board Fam. Pract.—2003.—Vol. 16.—P. 131–147.
8. Felten D.L., Felten S.Y., Carlson S.L. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue // J. Immunol.—1985.—Vol. 135.—P. 755–765.

9. Gruzelier J.H. A review of the impact of hypnosis, relaxation, guided imagery and individual differences on aspects of immunity and health // Stress.—2002.—Vol. 5.—P. 147–163.
10. Hall N.R., McGillis J.P., Spangelo B.L. Evidence that thymosins and other biological response modifiers can function as neuroactive immunotransmitters // J. Immunol.—1985.—Vol. 135.—P. 806–811.
11. Kiecolt-Glaser J.K., Marucha Ph.T., Atkinson C. Hypnosis as a modulator of cellular immune dysregulation during acute stress // J. Consul. Clin. Psychol.—2001.—Vol. 69.—P. 674–682.
12. Kiecolt-Glaser J.K., McGuire L., Robles T.F. Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future // Psychosom. Med.—2002.—Vol. 64.—P. 15–28.
13. Lewis C.E., O'Brien R.M., Barraclough J. The Psychoimmunology of Cancer.—Oxford: Oxford Univ. Press, 2002.—274 p.
14. Miller G.E., Cohen S. Psychological interventions and the immune system: a meta-analytic review and critique // Health Psychol.—2001.—Vol. 20.—P. 47–63.
15. Pert C.B., Ruff M.R., Weber R.J. Neuropeptides and their receptors: a psychosomatic network // J. Immunol.—1985.—Vol. 135.—P. 820–826.
16. Walker L.G. The psychoimmunology of cancer // Cancer Topics.—2000.—Vol. 11.—P. 17–19.
17. Wood G.J., Bughi S., Morrison J. Hypnosis, differential expression of cytokines by T-cell subsets, and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis // Amer. J. Clin. Hypn.—2003.—Vol. 45.—P. 179–196.

Поступила в редакцию 9.07.2007 г.

*O.V.Bukhtoyarov, V.S.Kozhevnikov, D.M.Samarin,
I.G.Solovyeva, N.V.Pronkina, I.V.Shishkova, V.A.Kozlov*

HYPNOSIS FOR REHABILITATION OF IMMUNOLOGICAL STATUS IN NEOPLASIA

Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk

The study group included 21 patients with malignant melanoma stage II–IV, aged 25–67, and 25 patients, aged 28–68, (control) with stomach tumors stage I–IV. All patients received individually-tailored hypnosis. Our newly-developed methods used batteries of suggestive images to deal with non-psychotic disorders and to map out strategies to support immunocompromised patients. In group 1, suggestion stimulated the «devouring» effect of the «patrolling» cells. Quantitative and qualitative characteristics of immunocompetent cells of peripheral blood were assessed by flow cytometry, immuno-enzymatic analysis and other procedures to evaluate immunological status. Correlation analysis of data on group 1 identified 7 negative coefficients ($p < 0.05$ and $p < 0.01$) exactly in the monocytic macrophageal link thus suggesting the modulating effect of hypnosis. Our results support evidence available on the potential of hypnosis for cancer patient immunity and point for the first time to feasibility of differentiated targeting specific links of the immune system.