

С.Б. Марсанов

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ  
ПСИХОИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ  
В ПРОЦЕССЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ**

*Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» Минздрава России*

В статье обсуждаются возможности фармакологической коррекции психоэмоциональной дезадаптации и состояния иммунитета онкологических больных с тем, чтобы положительно повлиять на исход операции и прогноз в послеоперационном периоде. Сравнивались 4 группы больные раком легкого (196 мужчин и 5 женщин), получавшие в предоперационном периоде диазепам, amitriptilin, тималин или симптоматическую терапию. Использовались методы психологического тестирования, а также изучалось состояние иммунитета. В ходе исследования выявлена тесная взаимосвязь психоэмоционального статуса и состояния иммунитета. Установлено, что использование диазепама в предоперационной подготовке больных раком легкого не только вызывает отчетливую регрессию симптомов тревожно-депрессивного синдрома в сочетании с иммуностимулирующим эффектом, но и реально улучшает качество предоперационной подготовки, уменьшая количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде.

*Ключевые слова:* фармакологическая коррекция, психоэмоциональный статус, состояние иммунитета, предоперационная подготовка, осложнения в послеоперационном периоде.

**PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF PSYCHOIMMUNOLOGICAL STATUS  
OF CANCER PATIENTS DURING THE PREOPERATIVE PREPARATION**

S.B. Marasanov

*Tver State Medical University*

The paper discusses the possibilities of pharmacological correction of psycho-emotional maladjustment and immune status of cancer patients in order to positively influence the outcome of surgery and the prognosis in the postoperative period. Four groups of patients with lung cancer (196 men and 5 women) who received preoperative diazepam, amitriptyline, timalin or symptomatic therapy were compared. The methods of psychological testing both with the study the state of immunity were used. The study found a strong correlation of mental and emotional status and the state of immunity. It was found that the use of diazepam in the preoperative preparation of patients with lung cancer is not only provide a clear regression of the symptoms of anxiety and depressive syndrome in combination with immune stimulating effect, but actually improves the quality of preoperative preparation, reducing the number of complications in the immediate postoperative period.

*Key words:* pharmacological correction, psycho-emotional status, immune status, preoperative preparation, complications in the postoperative period.

## **Введение**

Несмотря на значительные успехи в области диагностики и лечения злокачественных новообразований повсеместно продолжается рост заболеваемости и смертности от рака. В настоящее время в РФ злокачественные новообразования являются второй по значимости причиной смертности населения после заболеваний сердечно-сосудистой системы, что составляет 14,5% в структуре смертности. Заболеваемость, инвалидность и смертность вследствие онкологических заболеваний имеют не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение. По прогнозам, к 2030 году число новых случаев увеличится до 26,4 млн. в год, а число летальных исходов – до 17 млн.

Поражая те или иные органы, злокачественные новообразования трансформируют личность и меняют ее адаптивные возможности.

А.М. Вейн выделяет три фактора, объясняющие практически все формы патологии человека. Первый – генетический фактор, отражающий предрасположенность к тем или иным болезням. Второй – иммунитет, определяющий уровень защищенности организма. Третий фактор – нейрональная регуляция.

Х. Айзенк вполне определенно связывает особенности психоэмоционального статуса, состояние иммунитета и риск промоции и прогрессии опухолевого процесса.

Профилактика перенапряжения нервной системы одновременно служит и профилактикой ряда возможных осложнений во время операции и после нее.

**Цель исследования:** определить возможности фармакологической коррекции психоэмоциональной дезадаптации и состояния иммунитета онкологических больных с тем, чтобы положительно повлиять на исход операции и прогноз в послеоперационном периоде.

## **Материал и методы исследования**

В работе изложены данные собственных клинических наблюдений 201 пациента, у которых был выявлен рак легкого (196 мужчин и 5 женщин). Все больные были разделены на четыре группы, сопоставимые по стадии заболевания, характеру (объему) оперативного вмешательства и гистологическому варианту опухоли, из которых одна получала диазепам 0,005 г 3 раза в день, вторая – амитриптилин 0,0125 г 3 раза в день, третья – тималин 0,005 г в день внутримышечно, четвертая – только симптоматическую (базисную) терапию. Иммунологическое обследование больных и изучение их психоэмоционального статуса проводили до и через 7 дней после начала лечения в предоперационном периоде.

Методы психологического тестирования включали сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ), который представляет собой метод изучения личностных свойств и степени адаптированности обследуемого. Уровень тревожности верифицировался с помощью шкалы тревоги Тейлора и Сорассона в модификации Н.И. Имедадзе; цветовой тест Люшера использован как дополнительная методика изучения «наличного состояния» больных.

Изучение состояния иммунитета предполагало количественную оценку иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Манчини, необходимую для мониторинга течения заболевания. При оценке клеточного иммунитета для контроля за применением иммуностимулирующей терапии пользовались тестом спонтанного розеткообразования. Выделение фосфоинозитидов из цельной крови осуществлялось методом проточной горизонтальной хроматографии.

Оценка достоверности разности результатов исследования проводилась путем расчета t-критерия Стьюдента: если  $t > 2$ . То разность достоверна, т.е. она соответствует вероятности безошибочного прогноза равной 95% и более ( $P < 0,05$ ).

#### **Результаты исследования и обсуждение**

Сравнительный анализ динамики психоэмоционального статуса больных раком легкого на фоне применения различных лечебных схем показал следующее. По данным СМОЛ (табл. 1), на больных раком легкого наиболее выраженное положительное влияние оказывали диазепам и тималин. Клинически это выразилось регрессией симптомов тревожно-депрессивного синдрома. К 7-му дню лечения у больных, получавших диазепам или тималин, наблюдались достоверно более низкие показатели по 3-й («эмоциональная лабильность»), 4-й («импульсивность») и 8-й («аутизм, созерцательность») шкалам по сравнению с больными, получавшими симптоматическую терапию. Кроме того, у больных, получавших тималин, отмечено достоверное повышение уровня на 9-й шкале («оптимистичность») по сравнению с 1-м днем лечения.

Что касается уровня тревожности (шкала Тейлора), «наличного состояния» больного (тест Люшера), то на эти параметры психоэмоционального статуса наиболее эффективно влияли amitriptyline и diazepam (табл. 2).

Таблица 2

#### **Сравнительная динамика уровня тревожности больных раком легкого на фоне лечения различными методами (в баллах шкалы Тейлора и Сорассона)**

Вид терапии	Уровень тревожности		P
	1-й день	7-й день	
Базисная (n=40)	16, 1±1,4	11,1±2,7	-

Базисная с диазепамом (n=23)	16,5±2,2	10,5±1,9	P<0,05
Базисная с amitриптилином (n=21)	14,5±1,2	8,9±1,3	P<0,05
Базисная с тималином (n=16)	21,1±2,5	16,2±3,1	-

Примечание: P – достоверность различия с 1-м днем наблюдения.

Полученные данные достаточно убедительно объясняются анксиолитическим действием диазепама, тимолептическим эффектом amitриптилина. Как известно, иммуностимулятор тималин не обладает прямым психотропным действием. Вместе с тем, его положительное влияние на психоэмоциональное состояние больных раком легкого, верифицированное методом СМОЛ, не вызывает сомнения. Можно предположить, что оптимизация психоэмоционального статуса происходила опосредованно и была связана с улучшением физического состояния больных вследствие иммуностимулирующего и биостимулирующего действия тималина.

Сравнительный анализ влияния использованных методов терапии на показатели иммунологической реактивности показал, что применение диазепама и тималина оказывало стимулирующее влияние на продукцию антител (табл. 3).

Это выразилось в отчетливом повышении уровня иммуноглобулинов G, A, M к 7-му дню лечения. В доступной нам литературе мы не встретили сообщений об иммуностимулирующем действии бенздиазепинов, а тем более о механизме его реализации. Можно высказать предположение, что, улучшая психоэмоциональный статус онкологических больных, диазепам опосредованно положительно влияет на состояние иммунитета.

Таблица 3

**Сравнительная динамика сывороточных иммуноглобулинов у больных раком легкого на фоне лечения различными методами**

Вид терапии	Дни наблюдения	Имуноглобулины в г/л		
		G	A	M
Базисная (n=105)	1-й	13,1±2,6	3,3±0,18	2,0±0,13 P <sub>1</sub> <0,05
	7-й	8,7±1,3 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05	3,4±0,3	2,35±0,16 P <sub>1</sub> <0,05
Базисная с диазепамом (n=27)	1-й	8,4±1,1 P <sub>1</sub> <0,05	2,8±0,4	0,9±0,1 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>4</sub> <0,05
	7-й	12,1±0,9 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>4</sub> <0,05	3,5±1,3	1,2±0,1 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>4</sub> <0,05

Базисная с амитриптилином (n=31)	1-й	19,4±1,7 P <sub>4</sub> <0,05	3,65±0,35	2,1±0,2 P <sub>1</sub> <0,05
	7-й	14,4±2,0 P <sub>4</sub> <0,05	3,2±0,5	1,8±0,29
Базисная с тималином (n=18)	1-й	18,2±1,7	3,7±0,1	1,6±0,14 P <sub>4</sub> <0,05
	7-й	19,4±1,7 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>4</sub> <0,05	4,1±0,12 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>4</sub> <0,05	1,3±0,13 P <sub>4</sub> <0,05
Контроль (базисная терапия) (n=50)	1-й	16,9±1,5	3,3±0,28	1,9±0,17
	7-й	13,5±1,6	3,3±0,7	2,2±0,4
Здоровые доноры (n=46)		15,63±1,17	2,68±0,55	1,29±0,13

Примечание: P<sub>1</sub> – достоверность различия с нормой; P<sub>2</sub> – с показателями в 1-й день наблюдения; P<sub>3</sub> – с контрольной группой; P<sub>4</sub> – с группой больных, получавших базисную терапию.

У больных, получавших амитриптилин, выявлено отчетливое снижение уровня всех классов иммуноглобулинов, что позволяет сделать вывод об отсутствии стимулирующего влияния амитриптилина на продукцию антител.

Исследование показателей клеточного иммунитета (табл. 4) позволяет сделать вывод о стимулирующем влиянии терапии тималином и диазепамом на продукцию В-лимфоцитов. Воздействие диазепама на гуморальную фазу иммунного ответа, подтверждаемое как увеличением количества В-лимфоцитов, так и иммуноглобулинов, еще раз убеждает нас в иммуностимулирующем эффекте этого препарата, механизмы реализации которого нуждаются в дальнейшем изучении.

Таблица 4

**Сравнительная динамика Т- и В-лимфоцитов крови у больных раком легкого на фоне лечения различными методами**

Вид терапии	Дни наблюдения	Т-лимфоциты (абс. в 1 мкл крови)	В-лимфоциты (абс. в 1 мкл крови)
Базисная (n=105)	1-й	1348±145,5	229,1±31,1 P <sub>1</sub> <0,05
	7-й	1131±125,5	106±15,3 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05
Базисная с диазепамом (n=27)	1-й	789,5±228,1 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>4</sub> <0,05	44±13,6 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05

	7-й	664±349	$P_4 < 0,05$ 123,25±12,9 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Базисная с амитриптилином (n=31)	1-й	1386±132,3	165,5±29 $P_1 < 0,05$
	7-й	1253±233	147±23 $P_1 < 0,05$
Базисная с тималином (n=18)	1-й	1164±119	123±9,2 $P_1 < 0,05$ $P_4 < 0,05$
	7-й	1198,6±74,5	153±11,5 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05; P_4 < 0,05$
Контроль (базисная терапия) (n=50)	1-й	1048±166	190±42 $P_1 < 0,05$
	7-й	1052±15,5	201±37,5 $P_1 < 0,05$
Здоровые доноры(n=46)		1351,5±135,1	546,2±78

Примечание:  $P_1$  – достоверность различия с нормой;  $P_2$  – с показателями в 1-й день наблюдения;  $P_3$  – с контрольной группой;  $P_4$  – с группой больных, получавших базисную терапию.

Результаты лечения amitriptилином проявились тенденцией к снижению уровня Т- и В-лимфоцитов по сравнению с исходным.

Изучение динамики фосфолипидов, показателей, которые одновременно характеризуют состояние нервной и иммунной систем, показало, что к 7-му дню лечения во всех группах достоверно повышался уровень фосфатидиланозитов, причем наиболее выраженным это повышение было у больных, получавших диазепам.

Сопоставление динамики показателей психоэмоциональной сферы и состояния иммунитета при различных вариантах лечения показало, что применение транквилизатора диазепама и иммуностимулятора тималина оказало наиболее благоприятное влияние на нервно-психические процессы и состояние иммунитета. Использование amitriptилина оказывало незначительный положительный эффект в виде уменьшения уровня тревоги. Влияние этого препарата на иммунитет следует признать негативным.

Различные методы предоперационной подготовки, оказавшие столь неоднозначное влияние на психоэмоциональное состояние и иммунитет онкологических больных, не могли не отразиться на течении ближайшего послеоперационного периода и количестве осложнений.

Анализ качества предоперационной подготовки показал следующее. У больных, получавших в процессе предоперационной подготовки диазепам или тималин, наблюдалась положительная динамика психоэмоциональных процессов и состояния иммунитета и, одновременно, отчетливая тенденция к уменьшению числа осложнений (95% и 16,7% соответственно).

Амитриптилин положительно влиял лишь на отдельные показатели психоэмоционального статуса; количество осложнений в этой группе было несколько больше (18,2%). Наибольшее число интра- и послеоперационных осложнений было у больных, получавших базисную (симптоматическую) терапию (21,5%).

Таким образом, в ходе исследования выявлена тесная взаимосвязь психоэмоционального статуса и состояния иммунитета. Установлено, что использование диазепама в предоперационной подготовке больных раком легкого не только вызывает отчетливую регрессию симптомов тревожно-депрессивного синдрома в сочетании с иммуностимулирующим эффектом, но и реально улучшает качество предоперационной подготовки, уменьшая количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде.

#### **Литература/References**

1. Ганиева Р.Н., Эккерт Н.В. Оценка ущерба от высокого уровня смертности и инвалидности при онкологических заболеваниях // Экономика здравоохранения. – 2006. – №2(101). – С. 45-48.
2. Пузин С.Н., Лаврова Д.И., Халястов И.Н. Заболеваемость и инвалидность вследствие злокачественных новообразований. – М., 2009. – 193 с.
3. Халястов И.Н. Медико-социальные основы заболеваемости, инвалидности вследствие злокачественных новообразований и научное обоснование онкологической помощи: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 44 с.
4. Are C., Rajaram S., Are M. A review of global cancer burden: trends, challenges, strategies and a role for surgeons // Surg. Oncol. – 2013. – V.107 (2). – P. 221-226.
5. Марасанов С.Б. Сравнительная динамика состояния психоэмоциональной сферы больных раком легкого на фоне применения различных лечебных препаратов // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. – №4. – С. 23-26.
6. Вейн А.М. Нервизм и медицина // Терапевтический архив. – 1991. – №12. – С. 4-6.
7. Айзенк Х. Личность и история болезни (лекции в неврологической клинике Московской медицинской академии) // Медицинская газета. – № 81 (5409). – 13.10.1993.

8. Марасанов С.Б. Корреляция психоэмоциональной сферы и иммуно-аллергического статуса у больных раком легкого // Вопросы онкологии. – 1999. – Т. 45, № 3. – С. 254-257.
9. Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult // Психол. журн. –1981. – №3. – С. 118-123.
10. Наракидзе В.Г. Методы исследования характера личности. – Тбилиси, 1975. – 240 с.
11. Марищук В.Л., Блудов Ю.М., Плахтиенко В.А., Серова Л.К. Методики психодиагностики в спорте. – М., 1984. – 90 с.
12. Рамджатун Гита. Дифференциально-диагностическое значение функциональных показателей лимфоидных и фагоцитирующих клеток при инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных недоношенных детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 1981. – 21 с.
13. Слюсарь Н.Н., Марасанов С.Б. Корреляция психоэмоциональных процессов и состояния мембран у больных раком легкого в предоперационном периоде. // Вопросы онкологии. – 1997. – Т. 43, № 2. – С.158-160.
14. Слюсарь Н.Н. Динамика быстрых изменений содержания фосфоинозитидов в эритроцитах крови, опухолевых и нормальных клетках мышей линии С57ВЛ и онкологических больных и использование этих показателей для оценки функционального состояния мембран клеток // Экспер. онкология. – 1992. –Т. 14, № 6. – С. 56-61.
15. Марасанов С.Б., Демидова М.А., Замрий Н.И. Влияние диазепама на иммуно-аллергический и психоэмоциональный статус больных раком легкого // Вопросы частной хирургии и онкологии: сб. науч. тр. – Тверь, 1997. – С. 110-112.
16. Марасанов С.Б., Базанов Г.А., Мохов Е.М. Применение иммуностимулятора тималина у больных раком легких. Патент на изобретение №2157221 от 10.10.2000.
17. Марасанов С.Б., Базанов Г.А. Влияние фармакотерапии на показатели клеточного иммунитета у больных раком легкого. – Возрастно-половые аспекты патологических состояний. – Тверь, 1998. – С. 143-144.
18. Марасанов С.Б. Соотношение психоэмоционального статуса и уровня фосфоинозитидов в крови и больных раком легкого. – Актуальные вопросы фармакологии: сб. науч. тр. – Тверь, 1999. – С. 121-124.
19. Марасанов С.Б., Ильницкая И.Ю. Корреляция психоэмоциональных процессов и иммуно-аллергического статуса у больных раком легкого. Актуальные вопросы медицины и организации здравоохранения в Тверской области (к 60-летию ОКБ): сб. науч. тр. – Тверь, 1997. – С. 80-81.



20. Марасанов С.Б. Влияние различных способов предоперационной подготовки на количество осложнений в раннем послеоперационном периоде. – Актуальные вопросы фармакологии: сб. науч. тр. – Тверь, 1999. – С. 117-118.

*Марасанов Сергей Борисович (контактное лицо) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, декан фармацевтического факультета; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-910-647-59-36; e-mail: sbmarasanov@mail.ru.*