

Г.П. ГЕНС, к.м.н., И.Н. ОЛЕЙНИКОВА, Л.И. КОРОБКОВА, кафедра онкологии и лучевой терапии
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Наибольший удельный вес в заболеваемости женщин в РФ онкологическими заболеваниями имеют опухоли репродуктивной системы – 36,7%. Рак яичников занимает первое место по смертности среди онкогинекологических заболеваний. Диагностика и лечение злокачественного новообразования вызывают травматизацию психики и способны стать причиной заболевания – посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). По данным различных исследований, заболеваемость ПТСР среди онкологических пациентов варьирует от 3% (на ранних стадиях) до 45% у пациентов после лечения и до 80% при рецидивах заболевания.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, рак яичников, психоонкология

ПТСР является серьезной проблемой для онкологических больных и медицинского персонала. Наличие ПТСР негативно влияет на состояние здоровья и процесс лечения пациентов с диагнозом злокачественного новообразования. В научных исследованиях выявлена прямая связь между постоянным стрессом и прогрессированием опухолевого процесса. Поэтому важным является проведение скрининга среди пациентов с целью выявления ПТСР и своевременное оказание им психологической помощи и социальной поддержки.

Введение. Прогресс, произошедший в диагностике и лечении злокачественных новообразований, увеличил общую выживаемость онкологических пациентов. Однако наличие злокачественного новообразования и процесс противоопухолевого лечения может быть связан с такими симптомами, как слабость, боль, тревога, депрессия и т. д., что существенным образом влияет на ежедневную активность и снижает качество жизни. Согласно данным метаанализа 94 исследований с общим количеством включенных пациентов – 14 078, опубликованного в The Lancet Oncology в 2011 г., 30–40% онкологических пациентов имеют различные сочетания расстройств психики [1], большинство этих расстройств напрямую связано с онкологическим заболеванием и с процессом его лечения.

В структуре психических расстройств у онкологических больных преобладают расстройства адаптации по тревожному типу, на втором месте по распространенности находится большое депрессивное расстройство [2]. К расстройствам адаптации по тревожному типу относятся: генерализованное тревожное расстройство, панические атаки, острая реакция на стресс, специфические фобии и посттравматическое стрессовое расстройство. Данные расстройства снижают качество жизни, приверженность к лечению, являются при-

чиной постоянного психологического стресса для пациентов. В экспериментальных исследованиях установлен механизм прямой связи между постоянным психологическим стрессом и прогрессированием опухолевого процесса [3]. Психические расстройства у онкологических пациентов, безусловно, нуждаются в диагностике и соответствующей коррекции.

В настоящее время активно развивается наука психоонкология – она изучает психологические, социальные, поведенческие и этические аспекты онкологических заболеваний [4]. Психоонкология является мультидисциплинарной областью и объединяет интересы многих специалистов: клинических онкологов, гематологов, радиологов, хирургов, терапевтов, эпидемиологов, иммунологов, эндокринологов, биологов, врачей паллиативной медицины, реабилитологов, клинических психологов и психиатров.

В таких странах, как США, Канада, Австралия, Великобритания, разработаны и внедрены в практику клинические рекомендации по психосоциальной поддержке онкологических пациентов [6–9]. Американская хирургическая коллегия в 2012 г. опубликовала новые стандарты лечения онкологических пациентов, включающие обязательный скрининг на наличие расстройств психики на стадии госпитализации в стационар [5]. Основной концепцией таких рекомендаций является идея о том, что психосоциальная поддержка обязательно является частью рутинной клинической практики.

Посттравматическое стрессовое расстройство и рак. Процесс диагностики и лечения злокачественного новообразования может послужить причиной развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Согласно определению, ПТСР – тревожное расстройство психики, развивающееся в ответ на травматический стресс, который человек пережил или свидетелем которого являлся. При этом под угрозой находилась его жизнь и здоровье или жизнь и здоровье других людей [10]. Согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра ПТСР является самостоятельной нозологической единицей [11]. В 1994 г. в критерии диагностики ПТСР были включены заболевания, представля-

ющие угрозу жизни. Таким образом, злокачественные новообразования с этого времени стали рассматриваться как причины ПТСР. Онкологическое заболевание является уникальным в своем роде стрессором. Оно представляет непосредственную угрозу жизни человека, и в этом заключается сходство с другими источниками травматического стресса, традиционно считающимися причинами ПТСР (участие в боевых действиях, природные катастрофы, террористические акты и т. д.). Главным отличием онкологического заболевания является то, что угроза жизни (стрессор) находится внутри пациента. При этом нет видимой, осязаемой угрозы жизни, как, например, при нахождении в зонах боевых действий, но есть осознание присутствия угрозы, это можно сравнить с угрозой радиационного поражения [12].

Особенности патогенеза посттравматического стрессового расстройства. Развитие ПТСР связывают с такими структурами мозга, как гиппокамп и миндалина (миндалевидное тело). Эти структуры входят в состав лимбической системы – части мозга, обуславливающей возникновение эмоций [13]. Исследования показали, что воздействие травматического стресса может привести к активации миндалевидного тела и ассоциированных с ним структур головного мозга. Это провоцирует выделение нейромедиаторов и активацию симпатно-адреналовой системы через гипоталамус (в частности, повышается уровень катехоламинов и снижается уровень кортизола), что, в свою очередь, способствует развитию клинической симптоматики ПТСР [14].

Орбитопрефронтальная кора и гиппокамп ингибируют активацию миндалевидного тела. Однако у лиц с ПТСР этот эффект менее выражен, возможно, это связано со стресс-индуцированной атрофией этих структур головного мозга. Так, по данным некоторых исследований, при выполнении МРТ головного мозга может наблюдаться уменьшение объемов таких структур, как миндалевидное тело и гиппокамп [15–17].

Рецепторы к катехоламинам (альфа- и бета-адренорецепторы) были обнаружены на поверхности опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения [18]. Хроническая адренергическая стимуляция активирует ряд процессов, происходящих на молекулярном и клеточном уровне. К таким процессам относятся стимуляция неопластического роста, инвазия и миграция опухолевых клеток [19].

В настоящее время в данной области проводится большое количество клинических и лабораторных исследований. Однако в клинической практике все эти методы пока не нашли своего применения.

Диагностика посттравматического стрессового расстройства. Золотым стандартом диагностики ПТСР является проведение структурированного клинического интервью, т. к. в процессе его проведения можно выявить все критерии ПТСР [20]. Для использования в России структурированное клиническое интервью было адаптировано и валидизировано Н.В. Тарабриной [21].

Диагноз ПТСР имеет четкие критерии постановки [10]. В анамнезе должно быть травматическое событие и соответствующая реакция на него (страх, беспомощность, ужас). У

онкологических пациентов таким событием может быть сам по себе диагноз злокачественного новообразования, процесс лечения, побочные эффекты и осложнения лечения.

Также критериями постановки этого диагноза являются три группы симптомов. Первая группа – симптомы интрузии. Другими словами – постоянное переживание всего, что касается онкологического заболевания: навязчивые мысли и образы, повторяющиеся кошмары и, реже, феномен «флэш-бэк» (кратковременные нарушения восприятия внешних событий – в это время происходит «оживление» неприятных событий из прошлого).

■ Психонкология является мультидисциплинарной областью и объединяет интересы многих специалистов: клинических онкологов, гематологов, радиологов, хирургов, терапевтов, эпидемиологов, иммунологов, эндокринологов, биологов, врачей паллиативной медицины, реабилитологов, клинических психологов и психиатров

Ко второй группе симптомов относится избегание всего, что связано с опытом лечения и диагностики онкологического заболевания. Пациенты стараются реже находиться в стенах онкологической клиники. Так, например, пациенты предпочитают получать химиотерапию в условиях дневного стационара и проходить дальнейшее контрольное обследование амбулаторно.

Третьей группой симптомов являются физиологические симптомы возбуждения и тревоги (тахикардия, нарушение сна и т. д.), которых не было до момента постановки диагноза злокачественного новообразования.

Симптомы из этих трех групп должны присутствовать как минимум 1 месяц с момента возникновения стресса, вызванного онкологическим заболеванием. Эти симптомы – причина клинически значимого дистресса (по определению Ганса Селье, дистресс – это стресс, связанный с выраженными негативными эмоциями и оказывающий вредное влияние на здоровье [22]) или проблем, затрагивающих межличностную, социальную, профессиональную, семейную стороны жизни человека.

При ПТСР может присутствовать неврологическая симптоматика: малозаметные рефлекторные нарушения речи, координации движений, ощущений [23].

Дифференциальный диагноз посттравматического стрессового расстройства. Дифференциальный диагноз ПТСР у онкологических больных следует проводить с острой стрессовой реакцией, депрессией, паническим расстройством, специфическими фобиями, различными видами зависимостей – наркотической, алкогольной, никотиновой [24].

При острой стрессовой реакции присутствуют те же симптомы, что и при ПТСР, но время с момента сообщения пациенту диагноза злокачественного новообразования составляет менее четырех недель.

При тревожном расстройстве отсутствует острая реакция на стресс в анамнезе (страх, беспомощность, ужас). Если такая реакция была, то отсутствовали симптомы одной из трех групп.

Депрессивное расстройство может являться коморбидным состоянием у лиц с диагностированным ПТСР [2].

Специфические фобии (например, боязнь крови, капельниц, больниц, определенных диагностических процедур) также могут присутствовать у лиц с ПТСР, вызванным наличием злокачественного новообразования.

Исследования посттравматического стрессового расстройства у больных злокачественными новообразованиями. Отличительная особенность таких исследований – небольшие выборки – в большинство исследований включено менее ста пациентов. Подавляющую часть таких исследований можно разделить на две группы: исследования, посвященные выявлению факторов риска развития ПТСР, и исследования, изучающие частоту заболеваемости ПТСР в различных группах онкологических больных [24].

По данным различных исследований, заболеваемость ПТСР среди онкологических пациентов варьирует от 3% (на ранних стадиях) [25] до 45% у пациентов после лечения [26] и до 80% при рецидивах злокачественного процесса [27].

■ Золотым стандартом диагностики ПТСР является проведение структурированного клинического интервью, т. к. в процессе его проведения можно выявить все критерии ПТСР

Факторы риска развития ПТСР. К факторам риска развития ПТСР относятся – женский пол (женщины чаще страдают ПТСР как в общей популяции, так и среди онкологических больных [28]), молодой возраст [28–30], низкий материальный достаток [28, 21], низкий уровень образования [28, 21], алкогольная или иная зависимость [30], низкий статус по шкале Карновского [26], низкая двигательная активность [26], выраженный хронический болевой синдром [31], рецидив заболевания [27], интенсивное и продолжительное лечение [28].

Существенным фактором риска развития ПТСР является наличие психотравмирующих ситуаций в анамнезе [28, 21]. По результатам исследования, проведенного Г.П. Генс с соавт. (2006 г.), пациентки, страдающие раком молочной железы (n = 75), в анамнезе у которых были психические травмы, имеют большую вероятность заболеть ПТСР. К таким психическим травмам относятся например, опасность радиоактивного заражения, смерть близких людей (в т. ч. собственных детей и внуков), развод родителей, развод с супругом, серьезная экономическая нужда, лишения, оскорбления, сильные эмоциональные нарушения у близкого человека, аборт, проблемы с детьми, отягощенный онкологическими заболеваниями семейный анамнез [32]. В 2011 г. было опубликовано исследование, сравнивающее заболеваемость посттравматическим стрессовым расстройством у женщин, больных раком

молочной железы с отягощенным онкологическими заболеваниями семейным анамнезом (n = 61) и с неотягощенным семейным анамнезом (n = 59). ПТСР чаще диагностировалось у лиц с отягощенной наследственностью. Однако статистически значимой связи между наличием ПТСР и отягощенным анамнезом выявлено не было [33].

У лиц, переживших депрессию и тревожное расстройство с большей долей вероятности может развиваться клиническая картина ПТСР. Также факторами риска ПТСР являются низкий уровень социальной поддержки [28, 21, 30].

Осложнения. Пациенты с диагнозом ПТСР имеют повышенный риск импульсивного поведения. Среди них выше частота суицидов [34]. Наличие ПТСР в анамнезе повышает риск развития алкоголизма, никотиновой зависимости [35]. Также велика вероятность развития других нарушений психики, таких как паническое расстройство, агорафобия, обсессивно-компульсивное расстройство, социофобия, другие фобии, депрессия и психосоматические расстройства [24].

ПТСР и локализация опухолевого процесса. В значительном количестве исследований ПТСР изучалось на смешанных выборках онкологических пациентов с различными нозологиями и стадиями процесса – на пациентах с опухолями головы и шеи и раком легкого, раком молочной железы и др. По данным проспективного лонгитюдного исследования (оценка симптомов ПТСР проводилась через 1 мес., 6 мес., 12 мес. после сообщения диагноза рака), проведенного на смешанной выборке (в исследование были включены мужчины и женщины, страдающие злокачественными опухолями головы и шеи и раком легкого (n = 82)), у 22% пациентов присутствуют все критерии ПТСР через 6 мес. и только у 14% – после 12 мес. [36]. Отличительной особенностью данной группы пациентов является наличие коморбидных расстройств психики, в частности алкогольной и никотиновой зависимости в анамнезе [28].

Самый большой удельный вес занимают исследования ПТСР у пациенток с диагнозом рак молочной железы. По результатам крупного исследования (n = 1 139), опубликованного в 2013 г., 23% женщин после сообщения диагноза имеют симптоматику ПТСР [37]. Похожие данные были получены при исследовании ПТСР у больных раком молочной железы в России (n = 75). По данным этого исследования, клиническая картина ПТСР была выявлена у 24% пациенток, а у 65,3% присутствовали отдельные симптомы ПТСР (т. н. «частичное ПТСР») [32].

Согласно данным ревью, опубликованного в журнале Nature в 2013 г., ПТСР оказывает сильное негативное влияние на психическое и психосоциальное состояние пациенток с диагнозом рак молочной железы. Необходимо проводить скрининг на наличие ПТСР, а при выявлении такового проводить соответствующую психологическую коррекцию [38].

Рак яичников и ПТСР. Небольшое количество исследований посвящено проблеме ПТСР у больных, страдающих злокачественными новообразованиями женской половой системы. По данным всемирной базы GLOBOCAN за 2008 г., в мире зафиксировано 224 747 новых случаев заболевания раком яичников, 530 232 – раком шейки матки, 288 387 –

раком тела матки. Наибольший удельный вес в заболеваемости женщин в РФ онкологическими заболеваниями имеют опухоли репродуктивной системы – 36,7%. Опухоли половых органов составляют 17,1% всех злокачественных новообразований женщин (злокачественные опухоли яичников 4,7%, тела матки – 7,1%, шейки – матки 5,3%). Рак яичников часто диагностируется у женщин трудоспособного и детородного возраста. Доля рака яичников составляет 4,1% от числа всех заболевших злокачественными новообразованиями в возрасте до 30 лет. Рак яичников занимает первое место по смертности среди онкогинекологических заболеваний. При этом заболеваемость раком яичников в РФ продолжает расти – прирост с 2000 по 2010 г. составил 6,64% [39].

Рак яичников имеет ряд особенностей. Во-первых, около 20% случаев рака яичника являются наследственными. Наследственный рак яичников является частью синдрома, вызванного мутациями в генах BRCA 1 и BRCA 2. Этот синдром объединяет предрасположенность к раку яичников и раку молочной железы (при этом доля случаев наследственного рака молочной железы составляет лишь 5% от общего числа заболеваемости раком молочной железы) [40]. Отягощенный онкологическим заболеванием наследственный анамнез может являться фактором риска развития ПТСР.

Во-вторых, рак яичников имеет неспецифические симптомы и поэтому часто диагностируется на поздних стадиях, что, безусловно, отражается на прогнозе.

В-третьих, лечение рака яичников представляет собой комбинацию хирургического лечения и полихимиотерапии. Операция напрямую связана с изменением образа тела. У пациенток детородного возраста операция влечет за собой

потерю фертильности и хирургическую менопаузу. Это является причиной гормональных изменений и негативным образом отражается на психике пациенток. Химиотерапия рака яичников включает препараты платины и может стать причиной слабости, тошноты, рвоты, полинейропатии, алопеции, центральной нейротоксичности.

По данным лонгитюдного (проводимого на протяжении 6 курсов химиотерапии) исследования, посвященного диагностике ПТСР у пациенток, страдающих раком яичников (n = 121), 70% пациенток испытывали симптомы ПТСР в процессе лечения (57% женщин имели интермиттирующие симптомы ПТСР, 13% – постоянные) [29].

По данным исследования, проведенного в 2013 г. на базе кафедры онкологии и лучевой терапии МГМСУ, в которое были включены пациентки, страдающие раком яичников (n = 60), выявлена прямая связь между наличием прогрессирования заболевания и статусом пациенток по шкале ECOG и присутствием симптоматики ПТСР. Также выявлена обратная связь между наличием ПТСР и возрастом, уровнем образования [41].

Заключение. ПТСР является серьезной проблемой для онкологических больных и медицинского персонала. Наличие ПТСР негативно влияет на состояние здоровья и процесс лечения пациентов с диагнозом злокачественного новообразования. В научных исследованиях выявлена прямая связь между постоянным стрессом и прогрессированием опухолевого процесса. Поэтому важным является проведение скрининга среди пациентов с целью выявления ПТСР и своевременное оказание им психологической помощи и социальной поддержки.



ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*, 2011, 12(2): 160-74.
2. Kadan-Lottick NS, Vanderwerker LC, Block SD, Zhang B, Prigerson HG. Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer. *Cancer*, 2005, 104(12): 2872-2881.
3. Nagaraja AS, Armaiz-Pena GN, Lutgendorf SK, Sood AK. Why stress is BAD for cancer patients. *J Clin Invest*, 2013, 123(2): 558-60.
4. Holland JC. Psychological Care of patients: psycho-oncology's contribution. American Cancer Society award lecture. *J Clin Oncol*, 2003, Dec 1, 21 (Suppl. 23): 253-265.
5. Cancer program standards 2012: ensuring patient-centered care. V1.2. American College of Surgeons. Commission on Cancer. Chicago IL, 2012.
6. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Distress management. Version 2.2013
7. Turnbull G, Baldassarre F, Brown P, Hatton-Bauer J, Li M, Lebel S. et al. Psychosocial health care for cancer patients and their families. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2010 Oct 12. Program in evidence-based care evidence-based Series No.: 19-3.
8. Department of Health, Western Australia. Psycho-Oncology Model of Care. Perth: WA Cancer and Palliative Care Network, Department of Health, Western Australia; 2008.
9. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on cancer services. Improving supportive and palliative care for adults with cancer. The Manual. National Institute for Clinical Excellence. London. March 2004.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition, text. rev.) Washington, DC, 2000.
11. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (X пересмотр ВОЗ, 1995, Женева). Раздел психических расстройств и расстройств поведения (F 00-F 99).
12. Тарабрина Н.В. Психология посттравматического стресса. М.: Институт психологии РАН, 2009.
13. Mulroney S, Myers A. Netter's essential physiology. Saunders Elsevier. Philadelphia, 2009.
14. Young EA, Breslau N. Cortisol and catecholamines in posttraumatic stress disorder/ an epidemiologic community study. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(4): 394-401.
15. Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner AA. Meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006, 30(7): 1004-1031.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.