

Когнитивные нарушения при трансплантации костного мозга (обзор литературы)

Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Выборных Д.Э.
ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва

Резюме. В статье представлен обзор литературы, посвященной когнитивным нарушениям, выявляемым у пациентов с заболеваниями системы крови до и после трансплантации костного мозга. Рассматриваются факторы риска развития когнитивных нарушений у таких больных — полихимиотерапия, миелоаблативная и иммуносупрессивная терапия, тревожные и депрессивные расстройства, посттравматическое-стрессовое расстройство, астенический синдром. Отмечается, что этиологическая многофакторность данных расстройств диктует необходимость одновременно оценивать влияние психопатологического состояния, нейропсихологического и неврологического статуса больных, протоколов лечения, показателей ЭЭГ, МРТ и их динамику.

Ключевые слова: трансплантация костного мозга, когнитивные расстройства, мягкая деменция, психические расстройства, депрессия, тревога, ПТСР.

Cognitive impairment in patients with bone marrow transplantation (review)

Fedorova S.Yu. , Khrushchev S.O., Vybornykh D.E.
National Research Center for Hematology, Moscow

Summary. The article provides a review on cognitive impairment in patients with hematological malignancies before and after bone marrow transplantation. Risk factors for cognitive impairments in these patients, such as chemotherapy, myeloablative and immunosuppressive therapy, anxiety and depressive disorders, post-traumatic-stress disorder, asthenic syndrome were considered. It is noted that Multifactorial etiology of cognitive impairments prompt to research the impact of psychopathological conditions, neuropsychological and neurological status of patients, treatment protocols, EEG parameters, MRI in the same time and their dynamics.

Key words: bone marrow transplantation, cognitive disorders, mild dementia, mental disorders, depression, anxiety, PTSD.

Показатели выживаемости больных с тяжелыми заболеваниями системы крови (ЗСК) значительно выросли за последние десятилетия. Такие результаты достигнуты благодаря разработке и внедрению современных протоколов терапии, в которые, наряду с другими методиками, входит трансплантация костного мозга (ТКМ) [5]. Однако лечению может препятствовать как тяжелое течение основного заболевания, так и осложнения терапии, среди которых существенное место занимают психические расстройства. Особое внимание обращают на себя нарушения когнитивных функций (расстройства круга мягких деменций). Под когнитивными функциями мы понимаем наиболее сложные функции головного мозга: память, внимание, мышление, способность к обучению, произвольная регуляция и т.д. Нарушения этих процессов не только снижают способность к обучению, социально-профессиональной адаптации, но и ухудшают общее качество жизни пациентов и их окружения (в отдельных случаях когнитивный дефицит после ТКМ может сохраняться годами [24]). Высокодозные курсы химиотерапии, предтрансплантационные режимы кондиционирования, иммуносупрессивная терапия, реакция трансплантат против хозяина (РТПХ), психические нарушения (делирий, депрессия, тревожные расстройства, астения), а также сочетание этих факторов создает высокий

уровень риска развития когнитивных нарушений при ТКМ. Имеется немало исследований, обращающихся к теме нарушений когнитивных функций при ТКМ, однако в большинстве работ присутствуют методические и методологические ограничения в экстраполяции полученных результатов. Целью работы является анализ таких работ и выработка предложений по дальнейшей разработке данной проблемы.

Факторы риска возникновения когнитивных нарушений при ТКМ Полихимиотерапия

К настоящему времени в мире было проведено множество исследований побочных эффектов химиотерапевтических препаратов. Среди основных выделяют: инфекции, тошноту, алопецию, стоматит, нейропатию и астению. Но нередко у пациентов наблюдаются сложности с запоминанием, мышлением, вниманием и т.д. По данным субъективной самооценки до 80 % пациентов отмечают появление когнитивных нарушений после химиотерапии [28]. В научной литературе даже возникли такие понятия — «когнитивные нарушения (КН), вызванные химиотерапией», «химический мозг» и др. [18]. Интерес исследователей к этой теме понятен и обоснован, поскольку число больных онкологическими заболеваниями и их

выживаемость значительно выросли в последние десятилетия, а КН серьезно влияют на качество жизни. Поскольку в лечении тяжелых ЗСК курсы высокодозной химиотерапии являются общепринятым стандартом, нам представляется важным провести в данном разделе анализ побочных эффектов и вероятных механизмов их возникновения.

Многочисленные исследования побочных эффектов основных химиотерапевтических препаратов (метотрексат, мелфалан, кармустина, флударабина, цитарабина, 5-фторурацила, левамизола, цисплатина, капецитабина и их аналогов) однозначно указывают на их нейротоксичность, последствия которой регистрируются на нейробиологическом уровне [26, 41, 52, 68]. С применением химиотерапевтических препаратов сопряжены следующие осложнения: лейкоэнцефалопатический синдром, хроническая токсическая энцефалопатия, эпизоды приступов, связанные с транзиторной ишемией, мозжечковый синдром и разнообразные периферические нейропатии. Для лейкоэнцефалопатического синдрома характерна внезапная слепота, головная боль, психические нарушения, а на фоне хронической энцефалопатии развиваются КН, субкортикальная деменция и нарушение походки. В то же время, междисциплинарные и метааналитические исследования побочных эффектов химиотерапии указывают на возникновение у значительной доли пациентов и менее острых — когнитивных нарушений, в частности: памяти, регуляторных функций, внимания, скорости обработки информации, что, по мнению некоторых авторов, является следствием поражения фронто-стриатовой системы [26, 28, 41, 43, 52, 67, 68].

Исследования побочных эффектов химиотерапевтических препаратов с применением методов нейровизуализации также однозначно подтверждают их нейротоксичность. В частности, в клинических группах (в периоде до 10 месяцев) после лечения стандартными и высокодозными курсами, выявляется патология белого вещества, а данные статистического параметрического картирования (воксель-базирующая морфометрия) указывают на уменьшение объема белого [30], серого вещества и общей массы головного мозга (ГМ) [30, 56] в периоде 1-10 лет после проведенной стандартной или высокодозной химиотерапии. Трактографические исследования (диффузионная магнитно-резонансная томография (МРТ) церебрального белого вещества определяют уменьшение фракционной анизотропии в колоне мозолистого тела, фронтальном и темпоральном белом веществе, а также диффузность фронтального белого вещества у пациентов, получавших химиотерапию при раке молочной железы [6]. В исследовании S.Deprez et al. [13] авторы выявили снижение диффузности во фронтальном, париетальном и окципитальном проводящих путях белого вещества у пациентов, принимавших химиотерапию. Данные функциональной МРТ (фМРТ) [56] указывают на снижение активности префронтальной

кору [37], левой средней дорсолатеральной префронтальной части коры [38] и левых срединных фронтальных регионов, гиппокампа, медиальной поверхности полушарий большого мозга у пациентов после химиотерапии [17, 37, 38, 56]. Результаты этих исследований однозначно указывают на то, что под влиянием химиотерапевтических препаратов возникают атрофические процессы и микроструктурные повреждения ЦНС. И хотя конкретные патофизиологические механизмы таких нарушений являются предметом научных споров, далее представлены некоторые из таких механизмов. В частности, некоторые авторы акцентируют внимание на кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов [7]. По их мнению, под влиянием химиотерапии возникают кардиоваскулярные изменения, приводящие к когнитивному дефициту. Согласно другой гипотезе нейрохимиотерапия, обладая направленной нейротоксичностью, вызывает демиелинизацию волокон белого вещества [58]. В результате атрофических изменений возникает вторичный иммунологический ответ, вызывающий воспалительные реакции и микроваскулярные поражения. Так же к развитию когнитивных нарушений могут приводить нарушения в работе нейроэндокринной системы. Подобные изменения могут быть индуцированы применением кортикостероидных препаратов, входящих в протоколы лечения (подробно описано ниже в разделе миелоаблативной и иммуносупрессивной терапии) [29, 50, 65]. Кроме этого под влиянием химиотерапии [32, 33, 49] происходят изменения в иммунной функции: у пациентов после высокодозных протоколов регистрируются повышенные уровни циркулирующих цитокинов, хемокинов, что является фактором риска для развития нарушений памяти, внимания, произвольной регуляции и т.д. В отдельных работах также упоминается, что, в сочетании с химиотерапией, гормональная терапия (включая тамоксифен и ингибиторы ароматаз) может отрицательно сказываться на когнитивных функциях [36].

Анализ многочисленных междисциплинарных работ по изучению побочных эффектов химиотерапевтических препаратов, в том числе с применением методов нейровизуализации указывает на изменения в активации, нейрохимических процессах, метаболизме ГМ в клинических выборках по сравнению со здоровыми испытуемыми [6, 13, 30, 56]. И хотя точные механизмы формирования когнитивных нарушений при химиотерапии не известны [58], можно однозначно заключить, что химиотерапевтические препараты оказывают негативное воздействие на ЦНС, следствием чего является высокий риск возникновения психических нарушений и в частности когнитивного снижения [34].

Миелоаблативная и иммуносупрессивная терапия

Протоколы иммуносупрессивной предтрансплантационной подготовки (кондиционирова-

ния) включают в себя препараты обладающие высокой нейротоксичностью. Механизмы нейротоксичности миелоаблативных препаратов (например, таких как бусульфан, циклофосфамид и др.) еще предстоит определить, но в научной литературе имеется несколько гипотез. Согласно одной из них, бусульфан не связывается с белками плазмы и легко проходит через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) (его концентрация в спинномозговой жидкости выше чем в плазме крови). Длительное воздействие бусульфана и/или его метаболитов на ЦНС может приводить (по данным ЭЭГ) к возникновению генерализованных тонико-клонических судорожных припадков [40, 47, 61], конвульсий-спазмов [39], что косвенно указывает на его нейротоксичность [39]. Исследования побочных эффектов иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидными и кортикостероидными препаратами подтвердили их токсичность [31]. В частности циклоспорин, дексаметазон, гидрокортизон и их аналоги оказывают негативное воздействие на работу медиальной височной доли и лимбической системы, вызывая нарушения памяти и внимания, произвольной регуляции [31], что по мнению авторов, является результатом изменений в работе гипоталамо-гипофизарно надпочечниковой системы. [44].

Тревожные и депрессивные расстройства

Психические расстройства нередко сопутствуют тяжелым соматическим и неврологическим заболеваниям. По имеющимся данным, не менее 40% пациентов при ТКМ обнаруживают те или иные клинически выраженные психопатологические симптомы, и половина диагностируемых состояний относится к депрессивным и тревожным расстройствам [64]. Нарушения когнитивных функций (память, внимание, умственная работоспособность) часто наблюдаются на фоне депрессии и тревоги, нередко они сохраняются и после ремиссии основного соматического заболевания [1, 2]. Пациенты с тяжелыми заболеваниями системы крови подвергаются воздействию множества негативных воздействий, включая ситуацию смертельно опасного заболевания, длительный период изоляции (при агранулоцитозе), тяжелые протоколы лечения и т.д. Такие ситуации нередко сопровождаются развитием тревожных и депрессивных расстройств, что подтверждается исследованиями на больших выборках: распространенность тревоги и депрессии среди пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями составляет, по разным оценкам, от 18 до 50% (по критериям DSM-IV — дистимия с чертами атипии) [21, 51], а конкретно в выборке пациентов после ТКМ 25-50% [12, 27, 35]. Примерно в четверти случаев тревога и депрессия сохраняется на протяжении 12 месяцев после процедуры трансплантации.

При депрессии происходит нарушения синтеза нейротрансмиттеров, снижение активности медиаторов (серотонин, норадреналин, дофамин), в

частности, нарушения в работе мезокортикального дофаминергического пути, который играет ключевую роль в работе внимания и управляющих функций головного мозга. Кроме того, происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в результате чего увеличивается активность стероидных гормонов, что негативно сказывается на нейрогенезе, нейропластичности и может приводить к атрофическим изменениям. Результаты работ с применением нейровизуализационных методов (фМРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) регистрируют наличие метаболических нарушений и изменений в орбитальных и дорзолатеральных отделах лобной коры, полосатых телах, амигдалных ядрах при депрессии [19, 25, 46]. Исследования когнитивного аспекта депрессии указывают на то, что КН могут быть связаны с нарушением избирательности внимания и снижением мотивации, что неизбежно влечет за собой снижение активности и познавательной деятельности [3, 4]. Кроме того, у таких больных отмечается недостаточность управляющих функций лобных долей ГМ, а, следовательно, и исполнительных функций. К основным когнитивным симптомам депрессии относятся снижение активности и скорости познавательной деятельности (восприятие, обработка, анализ, преобразование, передача информации, нарушения способности планирования и контроля познавательной деятельности, переключаемости, нарушения памяти) [3]. Пациенты с депрессией характеризуются медлительностью, быстро развивающейся усталостью, жалобами на повышенную утомляемость при мнестической деятельности, трудности сосредоточения и поддержания внимания, снижением нейродинамики. Тревожным же расстройствам сопутствуют нарушения памяти, внимания, произвольной регуляции, обработки информации [15, 45, 57]. При ТКМ пик выраженности депрессии и тревоги приходится на период посттрансплантационной изоляции, с постепенным снижением до базового уровня к 4 месяцам после ТКМ [27].

Посттравматическое-стрессовое расстройство

Учитывая перечисленный ранее спектр негативных воздействий, которым подвергаются пациенты с ЗСК при ТКМ, нельзя не упомянуть о развитии у некоторых из них посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Данные нейропсихологического тестирования пациентов с ПТСР показали, что тяжесть когнитивных нарушений находится в прямой зависимости от выраженности психопатологической симптоматики. При ПТСР выявляются нарушения работы лобных долей (дорзолатеральной, вентральной и префронтальной коры в частности), гиппокампа, а также лимбической системы [34]. Следствием этого являются нарушения работы префронтальных функций, а именно: памяти, внимания, обработки вербальной информации, вербальной беглости, а так же наблюдается снижение общего

показателя IQ [11, 16]. Анализ данных о распространенности ПТСР при онкологических заболеваниях указывает на преимущественную диагностику парциального ПТСР (расстройство соответствует не всем диагностическим критериям), которое при лимфогранулематозе встречается значительно чаще, чем полное ПТСР (35.2% против 13%) [66]. И хотя в случаях трансплантации костного мозга ПТСР (отвечающее всем диагностическим критериям) регистрируется реже (5% случаев), очевиден его вклад в когнитивный дефицит у некоторых пациентов [69].

Астенический синдром

Астения является одним из самых распространенных и выраженных симптомов у пациентов после химиотерапии и ТКМ [49]. Фактором риска развития данного состояния являются агрессивные протоколы лечения. Астения может возникать как следствие процедуры ТКМ, реакции «трансплантат против хозяина» или понижения уровня гемоглобина ниже 10 г/дл. [22, 49] и влиять на протекание когнитивных процессов.

Когнитивные нарушения при ТКМ

Совокупное влияние множества разнообразных по этиологии негативных факторов приводит к возникновению когнитивных нарушений у пациентов с ЗСК при ТКМ. Степень выраженности КН варьируется в широком диапазоне: от тяжелых нарушений в первые недели после ТКМ до легких в отдаленном периоде. Изменения в когнитивном функционировании, пациентов при ТКМ напрямую влияют качество жизни больных и давно привлекли внимание специалистов в области психиатрии, неврологии, медицинской психологии. Тем не менее, в современных зарубежных исследованиях когнитивных нарушений при ТКМ делается значительный акцент на использование нейропсихологических методов, в то время как феноменологические клинические описания отсутствуют. Далее представлен обзор ключевых исследований нарушений когнитивных функций при ТКМ с учетом современных приоритетов в изучении данной проблемы.

Существенные методические и методологические различия в позициях разных авторов при изучении КН при ТКМ создают сложности в сопоставлении исследований распространенности таких расстройств. Следствием этого является большой разброс в показателях частоты встречаемости КН при ТКМ. Данные исследований с применением нейропсихологических методов указывают среднюю частоту встречаемости КН одной и более функции в пределах от 33% [8, 59, 62] до 89% [54, 60] (популяционная норма 15,7%). Причины, приводящие к столь выраженным расхождениям показателей распространенности КН при ТКМ, будут рассмотрены нами далее.

Работы по исследованию КН при ТКМ можно разделить условно на несколько категорий:

1. Исследования КН до ТКМ (как правило, за 1-2 недели до процедуры).

2. Исследования КН на разных этапах после ТКМ (как правило, от нескольких месяцев до нескольких лет).

3. Лонгитюдные исследования КН в динамике (в рамках одного исследования оцениваются КН до и после ТКМ).

К первой категории относится ранняя работа М.Andrykowski et al. [8]. Авторами были обследованы 55 пациентов до ТКМ с применением нейропсихологических тестов. Исследовались зрительно-пространственные функции, моторная деятельность, память, внимание и вербальная беглость. У 75% пациентов были выявлены нарушения по одному и более домену оценки когнитивных функций. У 56% по двум и более доменам (критерий нарушения функции более 1,5 стандартных отклонений (СО) от нормативных показателей). Самыми распространенными расстройствами были нарушения памяти (33%), моторных функций (26%), внимания (6%). Значимыми факторами риска возникновения когнитивных нарушений, по мнению авторов, являются: возраст, образование, уровень психологического дистресса. Аналогичное исследование 61 пациента до ТКМ в работе С.А.Meyers et al. [48] выявило КН лишь в 20% случаев по результатам шкалы оценки деменции (Dementia Rating Scale, критерий нарушения функции 2 СО). Вероятнее всего невысокая надежность шкалы для оценки тонких нарушений когнитивных функций и высокий критерий нарушения функции привели к получению заниженных результатов. В этом ключе показательным являются результаты лонгитюдных исследований (до и после ТКМ) с использованием надежных и валидных нейропсихологических методик [63], где распространенность КН до ТКМ выявляется на уровне 70%.

Обращаясь к исследованиям когнитивных нарушений в посттрансплантационный период, следует отметить работу М.Poppelreuter et al. [55]. В своем исследовании авторы провели нейропсихологическую диагностику 96 пациентов после ТКМ (аллогенные и аутологичные трансплантации) по 16 нейропсихологическим параметрам. Не менее 79,5% пациентов обнаружили признаки клинически выраженных когнитивных нарушений по крайней мере по одному из 16 параметров, у 50,7% из них — по двум и более параметрам. В целом, по мнению авторов, 61% испытуемых полностью подходили под критерии когнитивного дефицита. Чаще всего у пациентов выявлялись нарушения внимания и памяти. Авторами так же были определены следующие факторы риска: женский пол и аллогенная трансплантация. К числу фундаментальных нейропсихологических исследований КН после ТКМ так же можно отнести работу Н.Harder et al. [23], где когнитивные нарушения были выявлены у 60% пациентов (N=40). Нейропсихологическая оценка производилась по 11 шкалам психометрических тестов, отобранных по валидности и наличию норма-

тивных критериев (общий интеллект, мышление, вербальная функция, память, внимание, произвольная регуляция, зрительно-пространственная функция, психомоторная функция, скорость обработки информации). Распределение когнитивных нарушений носило следующий характер: нарушения скорости обработки информации (32%), внимания (23%), памяти (20.5%). Пол, возраст, уровень образования, астения, общее состояние здоровья были выделены авторами в качестве предикторов КН. Схожие результаты были получены в работе A.Shewath et al [59] (N=102). Авторы оценивали память, внимание, произвольную регуляцию, моторные навыки, праксис с помощью 9 нейропсихологических тестов. Не менее 50% испытуемых испытывали когнитивный дефицит до и после ТКМ. Выявленные нарушения относились к вербальной беглости (24%), моторной функции (19%), краткосрочной вербальной памяти (19%). В качестве риск факторов были выделены поздний возраст и низкий уровень интеллекта. Данные междисциплинарных исследований C.S.Padovan et al. [53, 60] обращают внимание не только на нейропсихологические, но и неврологические нарушения. Отклонения были обнаружены в 65% и 58% испытуемых, соответственно. Конкретные нарушения включали в себя глубокий сухожильный рефлекс 17%, легкий гемипарез (22%), мозжечковые симптомы — дисметрию и атаксию (17%), синдром дистальной сенсомоторной полинейропатии (9%). Нейропсихологическое тестирование выявило когнитивные нарушения памяти, а 7% испытуемых полностью подходили под критерии деменции. Авторами так же были определены факторы риска когнитивных нарушений — долгий прием циклоспорина, метотрексата (повышает риск лейкоэнцефалопатии) и поздний возраст [62, 63].

Обращаясь к категории лонгитюдных исследований КН при ТКМ, следует отметить работу M.Booth-Johnes et al [10]. Оценка когнитивных функций проводилась до ТКМ, через 6 и 12 месяцев после. Испытуемые выполняли стандартную нейропсихологическую батарею тестов для оценки памяти, психомоторной скорости, внимания, произвольной регуляции, в итоге каждому пациенту выставлялся общий балл. Кроме того, авторами оценивалась субъективная самооценка и жалобы на КН. Анализ двух выборок испытуемых N=65 и N=388 выявил резкое снижение показателей когнитивных функций в периоде после ТКМ и до 6 мес. После трансплантации пациентов легкие нарушения по критерию -1 СО были выявлены у 51% пациентов, тяжелые нарушения по критерию -2 СО у 28% пациентов. В частности, нарушения, наблюдавшиеся в период до 6 месяцев после ТКМ, затрагивали память, моторную скорость, внимание, вербальную беглость, произвольную регуляцию. К периоду 12 месяцев после ТКМ улучшения наблюдались во всех доменах, кроме моторной скорости и памяти. Пожилой возраст и низкий уровень IQ были выявлены в качестве факторов риска.

Отдельный интерес вызывают результаты сопоставления данных выявленных КН и субъективных самоотчетов испытуемых. По данным исследования чаще всего пациенты жаловались на проблемы с памятью, вниманием, вербальной беглостью. Количество жалоб варьировало от 1 до 42 (в среднем 14). В целом 50% испытуемых предъявили по 11 жалоб или меньше. Но корреляционный анализ с данными реальных нарушений показал отсутствие (за исключением зрительно-пространственных функций) связи между самоотчетами испытуемых и общим баллом нейропсихологического тестирования.

Обзор динамики КН на более раннем периоде после ТКМ приводится в работе A.Friedman et al. [20]. В данном исследовании 177 пациентов тестировали до и после ТКМ (спустя 1,5 мес. и 7 мес.). Авторами оценивалась способность к обучению, вниманию, произвольная регуляция, скорость обработки информации. Были выявлены когнитивные нарушения у 47% пациентов через 1,5 мес. после ТКМ и у 33% через 7 мес. Наибольшие нарушения в краткосрочном периоде после ТКМ наблюдались в вербальном обучении, психомоторной скорости и произвольной регуляции. В аналогичной работе L.J.Beglinger et al. [9] оценивалась динамика когнитивных функций за 1-2 недели до и спустя 100 дней после ТКМ. На предтрансплантационном этапе у пациентов выявляются умеренные нарушения психомоторной скорости, внимания, вербальной памяти, способности к обучению. Авторы определили это состояние как легкую диффузную когнитивную дисфункцию. К 100-ому дню после ТКМ наблюдаются значительные улучшения нейропсихологических показателей. Похожие результаты были получены в исследовании K.L.Syrgjala с соавт. ([62, 63]) — до трансплантации когнитивные нарушения выявляются у 42% пациентов, в основном в сфере моторной ловкости, вербальной беглости и памяти. Спустя 80 дней после ТКМ выявляется снижение показателей всех когнитивных функций у всех испытуемых ($p=0.05$). По прошествии 12 месяцев наблюдается восстановление большинства нейропсихологических показателей и возвращение их показателей на дотрансплантационный уровень (за исключением моторной ловкости). Несмотря на восстановление вербальной беглости и памяти к 12 мес. после ТКМ, оба показателя остаются ниже нормативных показателей во всех трех точках (до ТКМ, 80 день, 12 мес.).

Выводы

Анализ современных исследований нарушений когнитивных функций при ТКМ позволяет сделать следующие выводы:

1. Нарушения когнитивных функций при процедуре ТКМ носят тотальный характер и затрагивают многие психические функции, а именно: память, внимание, вербальную беглость, моторные навыки, произвольную регуляцию, а также способность к обучению.

2. Прослеживается характерная и устойчивая динамика КН в течении периода лечения и ТКМ. Несмотря на вариативность результатов отдельных исследований, в общем виде она носит следующий характер: резкое снижение когнитивного функционирования практически по всем показателям сразу после процедуры ТКМ с постепенным восстановлением в период от 6 мес. до нескольких лет. В то же время, некоторые функции остаются нарушенными (например, моторные навыки, память) даже спустя несколько лет после окончания терапии.

3. Столь выраженный разброс показателей распространенности и тяжести КН (по результатам разных исследований распространенность составляет 12% — 89%) может быть объяснен следующими причинами:

методологические и методические различия в подходах к диагностике КН, выделению субдоменов и компонентов когнитивных функций.

- отсутствие единого методического критерия понятия «нарушение». Как уже было сказано, в разных работах данный критерий варьируется от 1 СО до 1,5-2 СО.
- особенности репрезентативности выборок. Большинство исследований сильно различаются по критериям нозологической гетерогенности, соотношению аутологических и аллогенных трансплантаций костного мозга, численности выборок. В частности, в некоторых работах большую часть испытуемых составляют пациенты с аутологичной трансплантацией, но в данной группе больных отсутствует реакция трансплантат против хозяина (РТПХ), лечение ведется по другим протоколам в других дозировках и показания для назначения данной процедуры отличны от показаний для аллогенной ТКМ.

4. Расхождения показателей субъективных самоотчетов пациентов о когнитивных трудностях с результатами объективных исследований нейропсихологического статуса можно объяснить двумя причинами: низкой чувствительностью отдельных нейропсихологических методик к выявлению нарушений или присутствием у некоторых пациентов психопатологической симптоматики, которая приводит к искажениям в оценке своих когнитивных способностей.

5. Необходимо учитывать вклад эффекта обучаемости у пациентов при многократном выполнении нейропсихологических тестов. Обучаемость может искусственно влиять на результаты нейропсихологической оценки и маскировать когнитивные нарушения, по этой причине получаемые данные могут недостаточно точно отражать выраженность нарушений. Таким образом, дизайн исследований должен учитывать вклад эффекта обучаемости, что можно реализовать благода-

ря контрольной группе или использованию методик устойчивых к эффекту обучаемости. И хотя, по имеющимся данным [14, 42], эффект обучаемости имеет ограниченное влияние на конечные результаты, он, тем не менее, должен учитываться.

6. Подбор релевантной контрольной группы можно считать одной из самых сложных проблем. Но такая группа необходима в эксперименте для выявления причин, лежащих в основе наблюдаемых эффектов и анализа специфических нарушений, вызванных, например, конкретным протоколом лечения.

7. Новые и более точные результаты могут быть получены благодаря использованию компьютерных экспресс-методик для оценки состояния как когнитивной сферы в целом, так и отдельных функций. Сокращение длительности обследования не только позволит проводить его на более ранних периодах после ТКМ, но окажет положительное влияние на уровень мотивации пациентов при выполнении нейропсихологических заданий, поскольку нередко длительные обследования утомляют больных, что приводит к формальному выполнению заданий.

8. Обработка и интерпретация результатов исследования когнитивной сферы должна проводиться с учетом существующих нормативов по половой и возрастной группам, а также преморбидному уровню интеллекта.

9. Анализ проблемы КН при ТКМ должен проводиться на основе данных междисциплинарного характера: обследование невролога, психиатра, медицинского психолога (нейропсихологическая диагностика), данных ЭЭГ, МРТ, КТ. А построение нейропсихологических методик требует методологической ясности в вопросе подразумеваемой структуры того или иного когнитивного домена и его составляющих.

Заключение

Противоречия в результатах современных исследований КН при ТКМ отражают не только актуальность, но и сложность данной проблемы. Нарушения когнитивной сферы у пациентов с заболеваниями системы крови при ТКМ развиваются под влиянием множества негативных воздействий разного характера. Этиологическая многофакторность данных расстройств диктует необходимость одновременно оценивать влияние психопатологического состояния, нейропсихологического и неврологического статуса больных, протоколов лечения, показателей ЭЭГ, МРТ и их динамику. Одновременно с этим методологическая последовательность и методическая прозрачность экспериментального дизайна исследования, а также учет выявленных в предыдущих исследованиях ограничений позволит получить более однозначные результаты в последующих исследованиях.

Литература

1. Бобров А.Е. [и др.]. Тревожно-депрессивные расстройства и когнитивные нарушения у больных первичного звена здравоохранения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — № 2. — С. 14–19.
2. Бобров А.Е., Царенко Д.М. Когнитивные нарушения при органических и тревожно-депрессивных расстройствах у больных первичной медицинской помощи // Психические расстройства в общей медицине (под ред. А.Б.Смулевича). — 2012. — № 1. — С. 15–20.
3. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при депрессии // Эффективная фармакотерапия. Неврология. — 2015. — № 1. — С. 18–26.
4. Иванец Н.Н. [и др.]. Применение модифицированной адденбрукской когнитивной шкалы для диагностики легких когнитивных нарушений в общей медицинской практике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2012. — № 1. — С. 52–57.
5. Савченко В.Г. [и др.]. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелодных лейкозов взрослых / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, Б.В. Афанасьев, С.В. Грицаев, С.В. Семочкин [и др.]. — Москва: Национальное гематологическое общество — 2014. — 65 с.
6. Abraham J. [и др.]. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: effects on cerebral white matter seen in diffusion tensor imaging // Clinical breast cancer. — 2008. — № 1. — С. 88–91.
7. Ahles T.A., Saykin A.J. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes // Nature reviews. — Cancer. — 2007. — № 3. — С.192–201.
8. Andrykowski M. a [и др.]. Neuropsychologic impairment in adult bone marrow transplant candidates // Cancer. — 1992. — № 9. — С.2288–2297.
9. Beglinger L.J. [и др.]. Neuropsychological and psychiatric functioning pre- and posthematopoietic stem cell transplantation in adult cancer patients: a preliminary study // J Int Neuropsychol Soc. — 2007. — № 1. — С. 172–177.
10. Booth-Jones M. [и др.]. Characteristics and correlates of cognitive functioning following bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplantation. — 2005. — № 8. — С. 695–702.
11. Brandes D. [и др.]. PTSD symptoms and cognitive performance in recent trauma survivors // Psychiatry research. — 2002. — № 3. — С. 231–238.
12. Broers S. [и др.]. Psychological functioning and quality of life following bone marrow transplantation: a 3-year follow-up study // Journal of psychosomatic research. — 2000. — №1. — С. 11–21.
13. Deprez S. [и др.]. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients // Human brain mapping. — 2011. — №3. — С. 480–493.
14. Dikmen S.S. [и др.]. Test-retest reliability and practice effects of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery // Journal of the International Neuropsychological Society. — JINS. — 1999. — № 4. — С. 346–356.
15. Dirson S. [и др.]. Visual memory impairment in patients with obsessive-compulsive disorder: a controlled study // Psychotherapy and psychosomatics. — 1995. — № 1. — С. 22–31.
16. Eren-Koçak E. [и др.]. Memory and prefrontal functions in earthquake survivors: differences between current and past post-traumatic stress disorder patients // Acta Psychiatrica Scandinavica. — 2009. — № 1. — С. 35–44.
17. Ferguson R.J. [и др.]. Brain structure and function differences in monozygotic twins: Possible effects of breast cancer chemotherapy // Journal of Clinical Oncology. — 2007. — №25. — С. 3866–3870.
18. Ferguson R.J. [и др.]. Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change // Psycho-oncology. — 2007. — № 8. — С. 772–777.
19. Fitzgerald P.B. [и др.]. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression // Human Brain Mapping. — 2008. — № 6. — С.683–695.
20. Friedman M.A. [и др.]. Course of cognitive decline in hematopoietic stem cell transplantation: a within-subjects design. // Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists. — 2009. — № 7. — С. 689–698.
21. Gheihman G. [и др.]. Depression and hopelessness in patients with acute leukemia: the psychological impact of an acute and life-threatening disorder // Psycho-oncology. — 2016. — №8. — С. 979–989.
22. Gielissen M.F.M. [и др.]. Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation // Bone marrow transplantation. — 2007. — №10. — С. 595–603.
23. Harder H. [и др.]. Cognitive functioning and quality of life in long-term adult survivors of bone marrow transplantation // Cancer. — 2002. — №1. — С. 183–192.
24. Harder H. [и др.]. Neurocognitive functions and quality of life in haematological patients receiving hematopoietic stem cell grafts: a one-year follow-up pilot study // Journal of clinical and experimental neuropsychology. — 2006. — № 3. — С. 283–293.
25. Harvey P.O. [и др.]. Cognitive control and brain resources in major depression: An fMRI study using the n-back task // NeuroImage. — 2005. — №3. — С. 860–869.
26. Herzig R.H. [и др.]. Cerebellar toxicity with high-dose cytosine arabinoside. // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 1987. — №6. — С. 927–932.
27. Hjermstad M.J. [и др.]. The course of anxiety and depression during the first year after allogeneic or autologous stem cell transplantation // Bone marrow transplantation. — 1999. — С. 1219–1228.
28. Hodgson K.D. [и др.]. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer // Cancer Treatment Reviews. — 2013. — № 3. — С.297–304.

29. Hukovic N., Brown E.S. Effects of prescription corticosteroids on mood and memory // *Advances in psychosomatic medicine*. — 2003. — Vol.24. — C. 161–167.
30. Inagaki M. [u ðp.]. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy // *Cancer*. — 2007. — № 1. — C. 146–156.
31. Jameison K., Dinan T.G. Glucocorticoids and cognitive function: From physiology to pathophysiology // *Human Psychopharmacology*. — 2001. — №4. — C. 293–302.
32. Janelsins M.C. [u ðp.]. Differential expression of cytokines in breast cancer patients receiving different chemotherapies: Implications for cognitive impairment research // *Supportive Care in Cancer*. — 2012. — №4. — C. 831–839.
33. Janelsins M.C. [u ðp.]. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. // *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. — 2014. — № 1. — C. 102–113.
34. Jansen C.E. [u ðp.]. A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function // *Cancer*. — 2005. — №10. — C. 2222–2233.
35. Jenkins P.L., Linington A., Whittaker J.A. A retrospective study of psychosocial morbidity in bone marrow transplant recipients // *Psychosomatics*. — 1991. — Vol.32. — C. 65–71.
36. Jenkins V. [u ðp.]. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer // *British journal of cancer*. — 2006. — №6. — C. 828–834.
37. Kesler S.R. [u ðp.]. Regional brain activation during verbal declarative memory in metastatic breast cancer // *Clinical Cancer Research*. — 2009. — №21. — C. 6665–6673.
38. Kesler S.R., Kent J.S., Hara R.O. Prefrontal Cortex and Executive Function Impairments in Primary Breast Cancer. — 2011.
39. Kobayashi R. [u ðp.]. Electroencephalogram abnormality and high-dose busulfan in conditioning regimens for stem cell transplantation // *Bone marrow transplantation*. — 1998. — №3. — C. 217–220.
40. La Camara R. De [u ðp.]. High dose busulfan and seizures // *Bone marrow transplantation*. — 1991. — №5. — C. 363–364.
41. Lazarus H.M. [u ðp.]. Central nervous system toxicity of high-dose systemic cytosine arabinoside // *Cancer*. — 1981. — №12. — C. 2577–2582.
42. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. *Neuropsychological assessment (4th ed.)*. / M.D. Lezak, D.B. Howieson, D.W. Loring. — London: Oxford University Press. — 2004.
43. Lindner O.C. [u ðp.]. A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy // *Neuropsychology*. — 2014. — №5. — C. 726–740.
44. Martínez-Sánchez S. [u ðp.]. Effects of immunosuppressive drugs on the cognitive functioning of renal transplant recipients: A pilot study // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. — 2011. — №9. — C. 1016–1024.
45. Martinot J.L. [u ðp.]. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. — 1990. — Vol.82. — C. 233–242.
46. Matsuo K. [u ðp.]. Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder // *Mol Psychiatry*. — 2007. — № 2. — C. 158–166.
47. Meloni G. [u ðp.]. Pretransplant conditioning with busulfan and cyclophosphamide in acute leukemia patients: neurological and electroencephalographic prospective study // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. — 1992. — № 2. — C. 145–148.
48. Meyers C.A. [u ðp.]. Evaluation of the neurobehavioral functioning of patients before, during, and after bone marrow transplantation // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 1994. — Vol.12. — C. 820–826.
49. Meyers C.A., Albitar M., Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome // *Cancer*. — 2005. — №4. — C. 788–793.
50. Miller D.B., O'Callaghan J.P. Aging, stress and the hippocampus // *Ageing Research Reviews*. — 2005. — № 2. — C. 123–140.
51. Mitchell A.J. [u ðp.]. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies // *The Lancet Oncology*. — 2011. — №2. — C. 160–174.
52. Nand S. [u ðp.]. Neurotoxicity associated with systemic high-dose cytosine arabinoside. // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 1986. — № 4. — C. 571–575.
53. Padovan C.S. [u ðp.]. Neurological and neuro-radiological findings in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation // *Annals of Neurology*. — 1998. — №5. — C. 627–633.
54. Phillips K.M. [u ðp.]. A systematic review and meta-analysis of changes in cognitive functioning in adults undergoing hematopoietic cell transplantation // *Bone marrow transplantation*. — 2013. — №10. — C. 1350–1357.
55. Poppelreuter M. [u ðp.]. Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients. a cross-sectional study in a cancer rehabilitation centre // *European journal of cancer (Oxford, England)*. — 1990. — 2004. — №1. — C. 43–49.
56. Ruitter M.B. de [u ðp.]. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging // *Human brain mapping*. — 2012. — №12. — C. 2971–2983.
57. Savage C.R. [u ðp.]. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder // *Neuropsychology*. — 2000. — Vol.14. — C. 141–151.
58. Saykin A.J., Ahles T.A., McDonald B.C. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuro-

- imaging perspectives // Seminars in clinical neuro-psychiatry.* — 2003. — №4. — С. 201–216.
59. Scherwath A. [u др.]. Cognitive functioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients and its medical correlates: a prospective multicenter study // *Psycho-oncology.* — 2013. — №7. — С. 1509–1516.
 60. Sostak P. [u др.]. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation // *Neurology.* — 2003. — №5. — С. 842–848.
 61. Sureda A. [u др.]. High-dose busulfan and seizures // *Annals of internal medicine.* — 1989. — №6. — С. 543–544.
 62. Syrjala K.L. [u др.]. Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma // *JAMA: the journal of the American Medical Association.* — 2004. — Vol.291. — С. 2335–2343.
 63. Syrjala K.L. [u др.]. Neuropsychologic changes from before transplantation to 1 year in patients receiving myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant // *Blood.* — 2004. — №10. — С. 3386–3392.
 64. Tecchio C. [u др.]. Predictors of anxiety and depression in hematopoietic stem cell transplant patients during protective isolation // *Psycho-Oncology.* — 2013. — №8. — С. 1790–1797.
 65. Theodoulou M., Seidman A.D. Cardiac Effects of Adjuvant Therapy for Early Breast Cancer // *Seminars in Oncology.* — 2003. — №6. — С. 730–739.
 66. Varela V.S. [u др.]. Posttraumatic stress disorder (PTSD) in survivors of Hodgkin's lymphoma: Prevalence of PTSD and partial PTSD compared with sibling controls // *Psycho-Oncology.* — 2013. — №2. — С. 434–440.
 67. Videnovic A. [u др.]. Capecitabine-induced multifocal leukoencephalopathy: a report of five cases // *Neurology.* — 2005. — №11. — С. 1792–1794; discussion 1685.
 68. Wefel J.S., Schagen S.B. Chemotherapy-related cognitive dysfunction // *Current neurology and neuroscience reports.* — 2012. — №3. — С. 267–275.
 69. Widows M.R. [u др.]. Predictors of posttraumatic growth following bone marrow transplantation for cancer // *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association.* — 2005. — №3. — С. 266–273.

References

1. Bobrov A.E., Tsarenko D.M., Kursakov A.A., Dovzhenko T.V. Trevozhno-depressivnye rasstroistva i kognitivnye narusheniya u bol'nykh pervichnogo zvena zdравookhraneniya // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* — 2013. — №2. — С. 14–19. (In Rus.)
2. Bobrov A.E., Tsarenko D.M. Kognitivnye narusheniya pri organicheskikh i trevozhno-depressivnykh rasstroistvakh u bol'nykh pervichnoi meditsinskoj pomoshchi // *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine (pod red. A.B.Smulevicha).* — 2012. — №1. — С. 15–20. (In Rus.)
3. Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniya pri depressii // *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya.* — 2015. — №1. — С. 18–26. (In Rus.)
4. Ivanets N.N., Tsarenko D.M., Bobrova M.A., Kursakov A.A., Starostina E.G., Bobrov A.E. *Primenenie modifitsirovannoi addenbrukskoi kognitivnoi shkaly dlya diagnostiki legkikh kognitivnykh narushenii v obshchei meditsinskoj praktike // Nevrologiya, neiro-psikhiiatriya, psikhosomatika.* — 2012. — №1. — С. 52–57. (In Rus.)
5. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanas'ev B.V., Gritsaev S.V., Semochkin S.V., Bondarenko S.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Kuz'mina L.A., Klyasova G.A., Gaponova, T.V., Baranova O.Yu., Lapin V.A., Konstantinova T.S., Samoilo-va O.S., Kaporskaya, T.S., Shatokhin S.A. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrykh mieloidnykh leukozov vzroslykh.* — Moskva: Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo. — 2014. — 65 s. (In Rus.)

Сведения об авторах

Федорова Светлана Юрьевна — врач-невролог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Гематологического научного центра» Минздрава России. E-mail: neuro_blood@mail.ru

Хрущев Сергей Олегович — медицинский психолог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Гематологического научного центра» Минздрава России. E-mail: khrushchevsergei@gmail.com

Выборных Дмитрий Эдуардович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Гематологического научного центра» Минздрава России, врач-психиатр. E-mail: dvyb@yandex.ru.