

## Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови на отдаленном этапе после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Выборных Д.Э., Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Дроков М.Ю., Гемджян Э.Г., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

**Резюме.** Комплексная оценка данных клинического, клинико-психопатологического, неврологического, нейропсихологического и инструментального обследований в рамках одной работы позволяет детальнее исследовать КН у пациентов с ЗСК на отдаленных этапах (12-15 месяцев) после алло-ТГСК. Цель. Оценка когнитивных нарушений у пациентов с заболеваниями системы крови на отдаленном (около 1 года) этапе после алло-ТГСК. Материалы и методы. Клинико-психопатологическим, клинико-психологическим, нейропсихологическим, нейрофизиологическим и нейровизуальными методами обследовано 36 пациентов с различными заболеваниями системы крови в период 12-15 месяцев после алло-ТГСК. Статистический анализ данных был выполнен с использованием методов описательной статистики, анализа таблиц сопряженности и дисперсионного (с повторными измерениями) анализа. Результаты и обсуждение. На отдаленном этапе исследования (12-15 месяцев) было выявлено, что КН в значительной мере элиминируются под влиянием временного фактора, а также терапии сопутствующих состояний (психических расстройств, инфекционных осложнений и т.п.). Однако их уровень так и не достигает нормальных (или близких к ним) значений, свойственных предтрансплантационному этапу. Среди причин такого феномена можно упомянуть и сформировавшиеся органические поражения ЦНС, фиксирующиеся при ЭЭГ, КВП, МРТ/КТ-исследованиях, и токсическую энцефалопатию вследствие воздействия химиотерапевтических и иммуносупрессивных препаратов. Заключение. Динамика КН в целом отражает динамику многофакторного воздействия различных вредностей, сопровождающих алло-ТГСК, на ЦНС. При этом можно с уверенностью утверждать, что процедура алло-ТГСК в подавляющем большинстве случаев не приводит к критическим КН.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, заболевания системы крови, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, психические расстройства, неврологические расстройства, дисперсионный анализ.

## Cognitive impairment in patients with hematological malignancies at a long-term period after the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells

Vybornykh D.E., Fedorova S.Yu., Khrushchev S.O., Drovkov M.Yu., Gemdzhian E.G., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N.  
National Research Center for Hematology, Moscow

**Summary.** A comprehensive assessment of clinical, clinico-psychopathological, neurological, neuropsychological and instrumental examinations in a single study allows for a more detailed study of cognitive impairments in patients with CSC at a long-term period (12-15 months) after the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. **Purpose.** Assessment of cognitive impairments in patients with hematological malignancies at a long-term period after the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. **Materials and methods.** Clinical, psychopathological, clinical, psychological, neuropsychological, neurophysiological and neurovisual methods were used to examine 36 patients with various hematological malignancies in the period of 12-15 months after allo-HSCT. Statistical data analysis was performed using the methods of descriptive statistics, analysis of contingency tables and dispersive (with repeated measurements) analysis. **Results and discussion.** At a long-term period of the study (12-15 months), it was found that cognitive impairments are largely eliminated under the influence of a temporary factor, as well as the treatment of associated conditions (mental disorders, infectious complications, etc.). However, their level does not reach the normal (or close to them) values characteristics of the pre-transplant stage. Among the causes of this phenomenon, mention may be made of the organic lesions of the central nervous system, which are recorded during EEG, CEP, MRI / CT studies, and toxic encephalopathy due to exposure to chemotherapeutic and immunosuppressive drugs. **Conclusion.** The dynamics of cognitive impairments in general reflects the dynamics of the multifactor effects of various hazards accompanying the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells on the central nervous system. In this case, it can be stated with confidence that the allo-HSCT procedure in the overwhelming majority of cases does not lead to critical cognitive impairments.

**Keywords:** cognitive impairment, hematological malignancies, hematopoietic stem cells transplantation, mental disorders, neurological disorders, dispersive analysis.

Когнитивные нарушения (КН), формирующиеся у пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК) на отдаленном этапе (около 1 года) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), представляют собой особый интерес, поскольку к этому сроку в основном завершаются практически все воздействия на организм (полихимиотерапия (ПХТ), инфекционные осложнения с антибиотикотерапией). Остается лишь иммуносупрессивная терапия. Кроме того, пациент восстанавливается после тяжелого раннего посттрансплантационного периода. Однако, к этому же моменту диагностируется такое осложнение как хроническая реакция «трансплантат-против-хозяина» (хРТПХ).

Терапия высокодозными курсами химиотерапии и процедура алло-ТГСК могут приводить к развитию множества негативных длительно сохраняющихся побочных эффектов [19,20]. Среди наиболее распространенных побочных эффектов — вегетативные, сенсорные, и моторные нейропатии, тошнота, астенический синдром, инсомнические расстройства, депрессия, тревога, а также когнитивные нарушения (КН) [4,7,8,12,16]. Психические расстройства могут негативно сказываться на профессиональной самореализации пациентов, их отношениях с близкими, а также эффективности следования рекомендациям врача [12,17]. Исследования указывают на то, что у пациентов с ЗСК на разных сроках до и после алло-ТГСК наблюдается снижение показателей целого ряда когнитивных функций, в том числе, памяти, внимания, вербальной беглости и психомоторной скорости [9-11,14,15]. Распространенность КН в отдаленном периоде после алло-ТГСК варьирует в широких пределах от 33% до 89% [9,23,24], в зависимости от методов их диагностики. За последние десятилетия был проведен ряд исследований для оценки качественных и количественных изменений в работе разных когнитивных доменов [9,10,13,15,18,22]. К недостаткам ранее проведенных исследований относятся отсутствие лонгитюдного дизайна (оценка КН на разных этапах после алло-ТГСК в рамках одного исследования), преобладание нейропсихологических методов диагностики и преимущественно количественная психометрическая квалификация полученных данных. По мнению авторов настоящего исследования, использование междисциплинарного подхода к проблеме КН у пациентов с ЗСК после алло-ТГСК, а именно комплексной оценки данных клинического, клиничко-психопатологического, неврологического, нейропсихологического и инструментального обследований (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), электроэнцефалограмма (ЭЭГ), когнитивные вызванные потенциалы (КВП) в рамках одной работы позволяет детально исследовать эту проблемную область. В нашей работе представлены результаты междисциплинарного исследования КН у пациентов с ЗСК на отдаленных этапах (12-15 месяцев) после алло-ТГСК.

Целью данного исследования явилась комплексная оценка когнитивных нарушений у пациентов с ЗСК на отдаленном этапе после алло-ТГСК (12–15 месяцев).

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами (зав. — к.м.н. Кузьмина Д.А.) отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ (рук. — д.м.н. Паровичникова Е.Н.) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) (директор — академик РАН, д.м.н. В.Г. Савченко).

В исследование были включены пациенты с подтвержденным клинически, клиничко-лабораторно и клиничко-инструментально диагнозом ЗСК, давшие добровольное информированное согласие на проведение обследования.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись тяжелое соматическое состояние больного, не позволяющее проводить обследование, манифестная шизофрения (F20.xxx), умственная отсталость (F70-F79), наркомании и алкоголизм (F10-F19), отсутствие добровольного информированного согласия больного на обследование.

В период с января 2017 по февраль 2019 гг. было обследовано 36 пациентов\* на отдаленном посттрансплантационном этапе (от 12 до 15 месяцев после алло-ТГСК). Медиана возраста пациентов составила 37 лет (18-67 лет), 19 женщин и 17 мужчин.

Распределение гематологических диагнозов исследованных пациентов указано в Табл. 1.

**Таблица 1. Гематологические диагнозы пациентов, вошедших в выборку**  
**Table 1. Hematologic diagnoses of patients in the sample**

№	Диагноз	Число	
		Абс.	%
1	ОМЛ	23	63,9
2	ОЛЛ	4	11,1
3	АА	3	8,2
4	ГМ	1	2,8
5	ЛНХЛ	1	2,8
6	МДС	1	2,8
7	ХМЛ	1	2,8

\* Из 46 пациентов, включенных в первую выборку (до трансплантации), 6 больных умерло, у 2 — зафиксирован рецидив заболевания, у одного — отторжение трансплантата и один отказался от участия в исследовании после трансплантации.

8	МПЗ	1	2,8
9	ММ	1	2,8
Всего		36	100

ОМЛ—острый миелобластный лейкоз, ОЛЛ—острый лимфобластный лейкоз, АА—апластическая анемия, ГМ—грибовидный микоз, ЛНХЛ—лимфобластная (диффузная) неходжкинская лимфома, МДС—миелодиспластический синдром, ХМЛ—хронический миелолейкоз, МПЗ—миелопролиферативное заболевание, ММ—множественная миелома

AML—acute myeloid leukemia, ALL—acute lymphocytic leukemia, AA—aplastic anemia, GM—mycosis fungoides, LNHL—lymphoblastic (diffuse) non-Hodgkin's lymphoma, MDS—myelodysplastic syndrome, CML—chronic myelogenous leukemia, MPD—myeloproliferative disease, MM—multiple myeloma

В Табл. 2 указано число пациентов, которым были проведены алло-ТГСК.

Источником трансплантата служили—костный мозг (КМ) у 27 пациентов, гемопоэтические стволовые клетки крови (ГСКК)—у 9 пациентов. В 13 случаях (36,1%) развилась хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хРТПХ).

Для оценки клинической выборки авторами были использованы следующие методы:

- клинико-психопатологический, клинико-психологический (с использованием психометрических и нейропсихологических инструментов: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), «запоминание 10 слов», «запоминание 2 пары по 3 слова», проба «кулак-ребро-ладонь», проба на реципрокную координацию, праксис позы пальцев, пробы Хеда, графомоторная проба, вербальная беглость (фонетическая и семантическая), таблицы Шульце, решение математических задач, счет по Крепелину, методика «от 100 по 7», пересказ рассказа;

- нейрофизиологические и нейровизуализационные (электроэнцефалограмма (ЭЭГ), когнитивные вызванные потенциалы (КВП), магнитно-резонансная томография (МРТ)/компьютерная томография (КТ) головного мозга).

Результаты КВП оценивали в миллисекундах (мс)\* (повышение значения говорит о нарастании КН). Этот вид вызванных потенциалов является индикатором биоэлектрических процессов, связанных с механизмами восприятия внешней информации и ее обработки. Данный метод позволяет не только выделять реакцию на тот или иной стимул, связанную с приходом афферентации (постоянного потока нервных импульсов, поступающих в ЦНС от органов чувств, воспринимающих информацию от внешних раздражителей (экстерорецепция), и внутренних органов (интерорецепция), но и проводить анализ эндогенных событий, происходящих в мозге, связанных с распознаванием и запоминанием стимула.

\* В качестве нормативных показателей мы использовали значения КВП, равные 300-380 мс.

Результаты ЭЭГ и МРТ/КТ также оценивали в баллах, при этом условно были приняты следующие обозначения: ЭЭГ: 1—норма/легкие изменения, 2—умеренные, 3—выраженные; МРТ/КТ: 1—норма, 2—изменения клинически незначимые, 3—изменения клинически значимые.

Статистический анализ данных проводили с использованием методов описательной статистики, анализа таблиц сопряженности и дисперсионного (с повторными измерениями) анализа. Измерения во всех временных точках (до трансплантации, через 1-3 месяца, через 6 месяцев и через 12-15 месяцев после трансплантации) проводили на одной и той же группе пациентов. Для расчетов использовался статистический пакет SAS 9.4.

### Результаты

При клинико-психопатологическом обследовании пациентов в отдаленном периоде после алло-ТГСК лишь у одного пациента, у которого развился симптоматический психоз с галлюцинаторно-параноидным содержанием в раннем посттрансплантационном периоде и сохранявший свою актуальность в течение нескольких недель, были выявлены признаки мании без психотических симптомов (F30.1). У пациента отмечалось приподнятое настроение, блеск глаз, энергичность, не свойственная ему уже несколько месяцев болезни и ее терапии, говорливость, снижение потребности во сне. Отмечал также затруднения концентрации внимания. Делился обширными планами на будущее, считал «что теперь точно выздоровел».

У остальных пациентов аффективных (либо иных психопатологических) расстройств выявлено не было. На Рис. 1 и 2—распределение уровня тревоги и депрессии, соответственно, у изученных пациентов (по HADS).

У 11 пациентов (30,6%) было диагностировано изолированное нарушение сна (F51.0) в виде нарушения засыпания и частых ночных пробуждений.

Кроме того, у 28 пациентов (77,8%) были выявлены астенические расстройства различной степени выраженности—от легких до умеренных. При этом астенические нарушения касались, в основном, физической сферы.

При неврологическом исследовании пациентов в отдаленном посттрансплантационном периоде после алло-ТГСК у 6 пациентов (16,7%) патологии выявлено не было. У 17 (47,2%) выявлена энцефалопатия с когнитивным дефицитом. У 23 (63,9%)—сенсорная полинейропатия. Дорсопатия выявлена у 7 (19,5%) пациентов.

При ЭЭГ исследовании у 18 пациентов (50,0%) выявлены умеренные изменения (умеренные нарушения функционального состояния структур диэнцефального уровня). У такого же количества пациентов (18 наблюдений, 50,0%) наблюдались выраженные изменения (выраженные диффузные нарушения функционального состояния структур диэнцефально—стволового уровня и снижение

амплитуды индекса альфа-ритма с двух сторон и появление пароксизмальной активности) (Рис.3).

При проведении МРТ/КТ головного мозга у 17 пациентов (47,2%) патологии не выявлено, у 17 (47,2%) — клинически незначимые изменения (врожденные кисты, умеренная гидроцефалия), а у 2 (5,6%) изменения носили клинически значимый характер (субдуральные гематомы, кистозно-

глиозные изменения вещества мозга после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения). Соотношение градаций оценок МРТ/КТ см. на Рис.4.

Результаты проведения нейропсихологического обследования через 12-15 месяцев после алло-ТГСК выявили нарушения когнитивных функций в рамках следующих методик (Табл. 3):

**Таблица 2. Число пациентов, которым были проведены алло-ТГСК**  
**Table 2. The number of patients who were held allo-HSCT**

		аллогенная родственная совместимая	аллогенная неродственная совместимая	аллогенная неродственная несовместимая	сингенная	аллогенная родственная несовместимая (гаплоидентичная)
1	<b>ОМЛ</b>	14	4	3	1	1
2	<b>ОЛЛ</b>	1	3	0	0	0
3	<b>АА</b>	2	0	0	1	0
4	<b>ГМ</b>	1	0	0	0	0
5	<b>ЛНХЛ</b>	0	1	0	0	0
6	<b>МДС</b>	1	0	0	0	0
7	<b>ХМЛ</b>	0	0	1	0	0
8	<b>МПЗ</b>	1	0	0	0	0
9	<b>ММ</b>	1	0	0	0	0

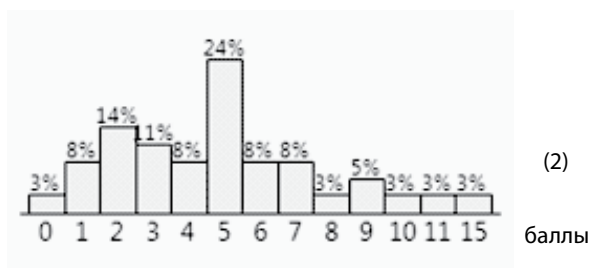
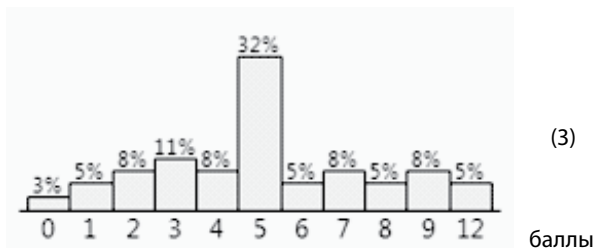
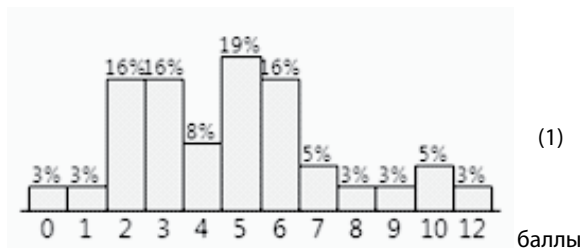


Рис. 1. Распределение уровня тревоги (по шкале HADS\*) пациентов до (1) и после алло-ТГСК: через 1–3 мес. (2) и один год (3); ось абсцисс — баллы. Медиана тревоги во всех трёх временных точках составляет 5 баллов, распределение уровня тревоги через год после алло-ТГСК характеризуется большей однородностью значений.

Fig. 1. Distribution of the level of anxiety (according to the HADS scale) of patients before (1) and after allo-HSCT: after 1–3 months. (2) and 12–15 months (3); the x-axis — scores. The median of anxiety in all three time points is 5 scores, the distribution of the level of alarm one year after allo-HSCT is characterized by greater uniformity of values.

\* Интерпретация результатов по шкале HADS:

- 0-7 баллов - отсутствие достоверно выраженных симптомов;
- 8-10 баллов - субклинически выраженная тревога или депрессия;
- 11 баллов и более - клинически выраженная тревога или депрессия.

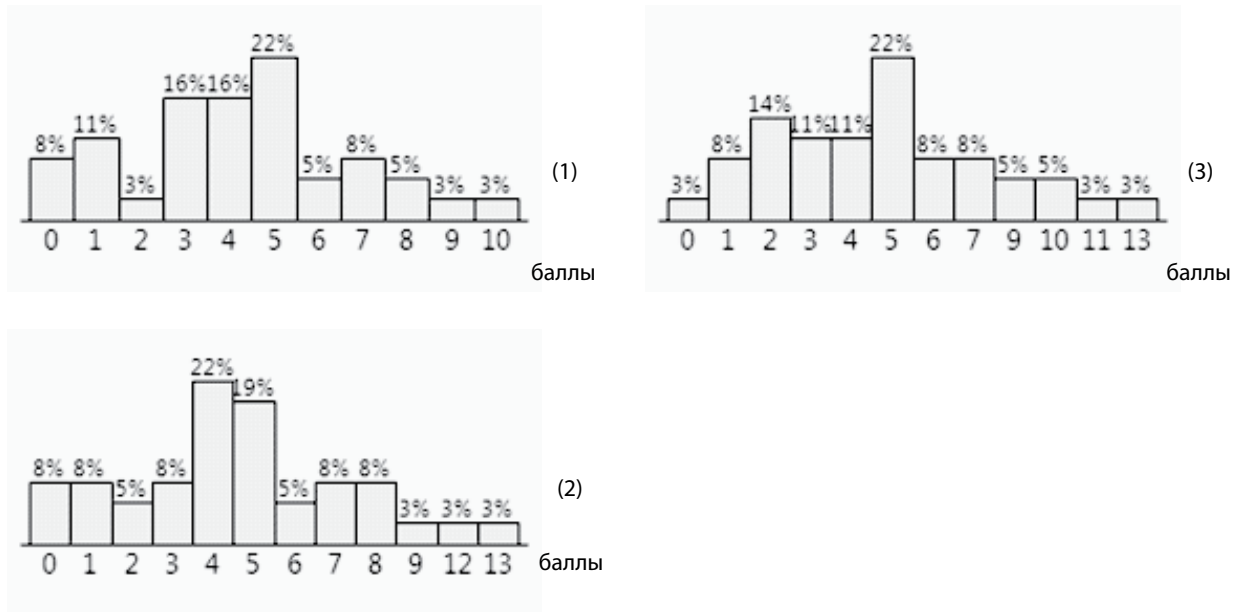


Рис. 2. Распределение уровня депрессии (по HADS) пациентов до (1) и после алло-ТГСК: через 1–3 мес. (2) и 12–15 месяцев (3); ось абсцисс — баллы. Статистически значимого изменения среднего уровня депрессии пациентов (за время исследования) не выявлено.

**Fig. 2.** Distribution of the level of depression (according to HADS) of patients before (1) and after allo-HSCT: after 1–3 months. (2) and 12–15 months (3); the x-axis—scores. No statistically significant change in the average level of depressed patients (during the study) was found.

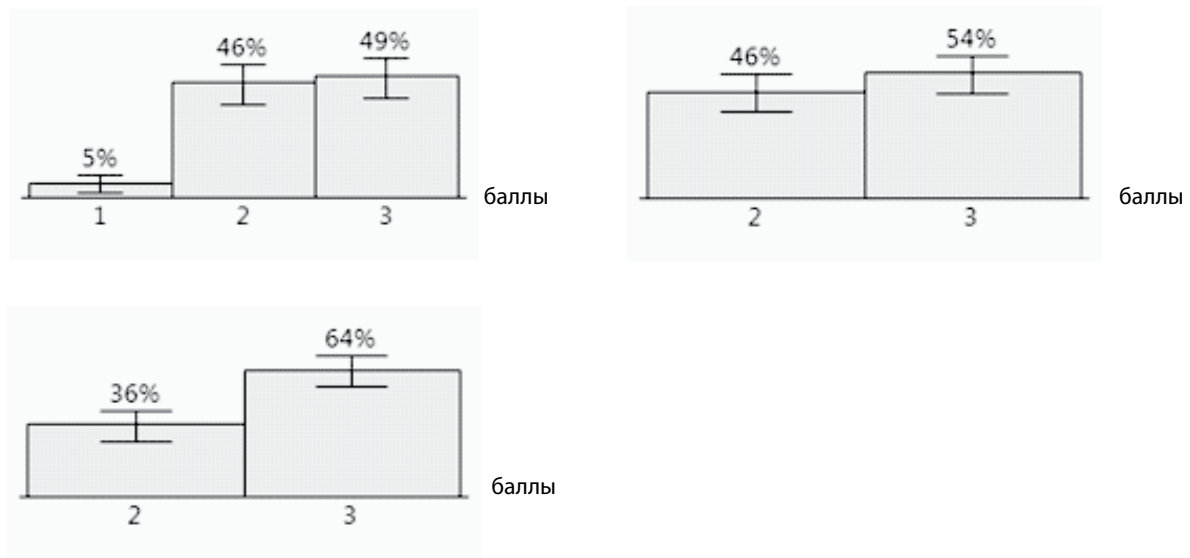


Рис. 3. Распределение оценок ЭЭГ пациентов до (верхний рис.) и после алло-ТГСК: через 1–3 мес. (средний рис.) и 12–15 мес (нижний рис.); по оси абсцисс — баллы. Наблюдается тенденция (от второго измерения к последнему) выравнивания частоты баллов ЭЭГ (как имело место до алло-ТГСК).

**Fig. 3.** Distribution of patients' EEG scores before (upper figure) and after allo-HSCT: after 1–3 months. (middle pic.) and 12–15 months (lower pic.); on the abscissa axis—scores. There is a tendency (from the second measurement to the last) to equalize the frequency of the EEG points (as was the case before allo-HSCT).

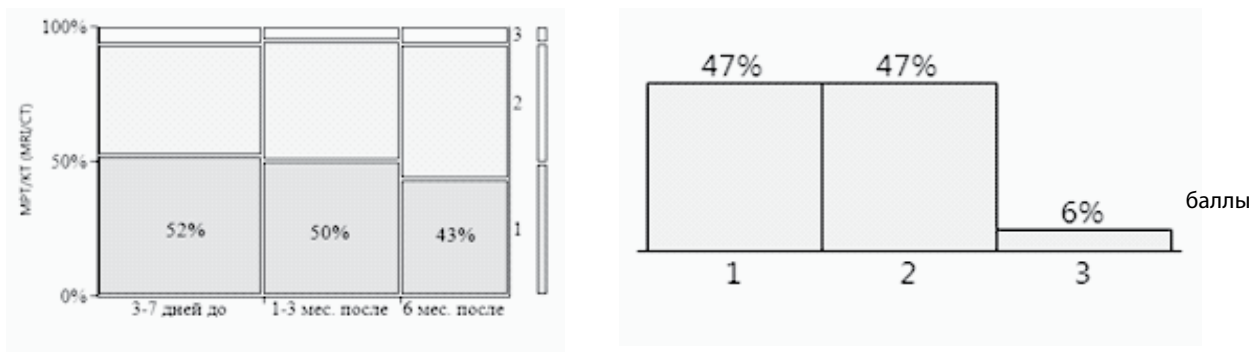


Рис. 4. Распределение оценок МРТ/КТ (по оси абсцисс) головного мозга пациентов за время наблюдения статистически значимо не изменилось.

Fig. 4. The distribution of MRI / CT scans (abscissa) of patients' brains during the observation period did not change statistically significantly.

При исследовании КВП (P300) в пределах возрастных референсных значений (320—425) оказались результаты у 30 пациентов (83,3%), в то время как у 6 пациентов (16,7%) — КВП оказался выше таких значений (Рис.5).

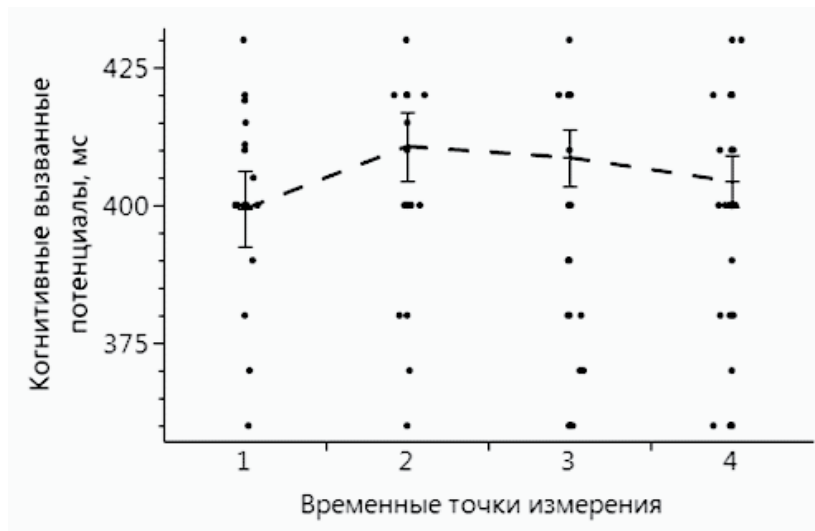


Рис. 5. Динамика изменение КВП по измерениям в четырёх временных точках: до алло-ТГСК (1) и после алло-ТГСК: через 1-3 месяцев (2), 6 месяцев (3) и 12-15 месяцев (4). Средние значения КВП (в мс) соответственно составляют: 399 (1), 411 (2), 408 (3) и 404 (4) (при стандартной ошибке около 5 мс). Наибольшие значения КВП были во второй временной точке (в раннем посттрансплантационном периоде), далее наблюдалась тенденция снижения значений КВП (с приближением к исходным значениям).

Fig. 5. Dynamics of change in CST by measurements at four time points: before allo-HSCT (1) and after allo-HSCT: in 1-3 months. (2), 6 months. (3) and 12-15 months (4). The average KVP values (in ms) are respectively: 399 (1), 411 (2), 408 (3) and 404 (4) (with a standard error of about 5 ms). The highest values of CST were at the second time point (in the early post-transplantation period), then there was a tendency to decrease the values of CEP (with the approach to the original values).

Память. На данном этапе для пациентов характерно улучшение объема кратковременной памяти (8-10 слов после 5 предъявлений), по сравнению с ранним периодом после алло-ТГСК (до 6 месяцев). Внимание и произвольная регуляция. Характеризуются присутствием единичных импульсивных ошибок, улучшением продуктивности, но в то же время несколько повышенным латентным периодом в методике «Таблицы Шульте».

Динамический праксис. Нарушения динамического праксиса носят единичный характер, в част-

ности трудности автоматизации серии «кулак-ребро-ладонь». Наблюдаются единичные зеркальные импульсивные ошибки с самокоррекцией в практике позы пальцев и пробах Хеда. В графомоторной пробе сохраняется упрощение программы.

Вербальная беглость и мышление. При общей сохранности мышления тем не менее результаты выполнения заданий на вербальную беглость сохраняются ниже нормативных показателей.

Так же в этот период обращает на себя внимание отношение больных к своему когнитивному

**Таблица 3. Результаты проведения нейропсихологического обследования через 12-15 месяцев после алло-ТГСК****Table 3. The results of the neuropsychological examination in 12-15 months after allo-HSCT**

Название методики	Число испытуемых, допустивших ошибки* (n=36)	
	Абс.	%
Запоминание 10 слов	10	27,8%
2 пары по 3 слова	9	25%
Кулак-Ребро-Ладонь	8	22,2%
Реципрокная координация	6	16,7%
Праксис позы пальцев	6	16,7%
Пробы Хеда	6	16,7%
Графомоторная проба	7	19,5%
Вербальная беглость (принадлежность к группе, слова на определенную букву)	7	19,5%
Таблицы Шульте	9	25%
Решение математических задач	7	19,5%
Счет по Крепелину	7	19,5%
«100-7»	9	5%
Пересказ рассказа	13	36,1%

\* популяционная норма — 13%

\* population rate — 13%

дефициту по типу гипернозогнозии. Объективно по результатам обследования когнитивные нарушения могут отсутствовать или носить единичный характер, но больные субъективно «замечают» у себя нарушения внимания («трудно сосредоточиться на работе, чтении книг и т.д.», «приходится перечитывать материал по несколько раз»), нарушения памяти («забывчивость»). Побочные эффекты препаратов, длительность лечения, социальной и профессиональной изоляции создают объективные условия развития астенического синдрома и повышенного внимания больного к своему организму.

### Обсуждение

Настоящая работа представляет собой заключительный этап изучения КН у пациентов, перенесших алло-ТГСК.

В развитии КН у пациентов, перенесших алло-ТГСК, решающую роль играет совокупность факторов риска развития таких расстройств [4,17]. На отдаленном этапе исследования (12-15 месяцев) было выявлено, что КН в значительной мере элиминируются под влиянием временного фактора, а также терапии сопутствующих состояний (психических расстройств, инфекционных осложнений и т.п.). Однако их уровень так и не достигает нормальных (или близких к ним) значений, свойственных предтрансплантационному этапу. Среди причин такого феномена можно упомянуть и сформировавшиеся органические пораже-

ния ЦНС, фиксирующиеся при ЭЭГ, КВП, МРТ/КТ-исследованиях, и токсическую энцефалопатию вследствие воздействия химиотерапевтических и иммуносупрессивных препаратов [21]. Следует отметить, что различия между пациентами по показателю наличия либо отсутствия хРТГХ не выявлены.

Значения КВП в позднем посттрансплантационном периоде имеют тенденцию к снижению, что подтверждает улучшение когнитивной функции пациентов на этом этапе исследования.

Психотические расстройства у обследованных пациентов не выявлялись. У пациента, перенесшего в раннем посттрансплантационном периоде психоз галлюцинаторно-параноидного содержания [2], было констатировано аффективное расстройство гипоманиакального уровня. На первый план в отдаленном посттрансплантационном периоде выходят астенические расстройства, диагностированные у более чем  $\frac{3}{4}$  пациентов.

В ходе исследования выявлены изменения ЭЭГ и КВП, сопровождающие развитие КН у обследованных больных. При этом наблюдается дрейф патологических изменений на ЭЭГ в сторону снижения их тяжести (снижение относительного количества изменений, относящихся к выраженным).

Результаты исследования МРТ/КТ головного мозга у пациентов, перенесших алло-ТГСК, на отдаленном этапе сохраняют свою неоднозначность. Так, наблюдается выравнивание числа наблюдений без патологии и клинически незначимых при минимальном существовании наблюде-

ний (2 пациента) с клинически значимыми изменениями.

Как уже отмечалось выше, одним из существенных факторов развития КН у пациентов, перенесших алло-ТГСК, является нейротоксичная активность препаратов полихимиотерапии (ПХТ) и иммуносупрессивной терапии. Сохраняющиеся в отдаленном посттрансплантационном периоде КН во многом обусловлены токсической энцефалопатией, на что указывают и работы других авторов [19-21]. В наших исследованиях доля влияния ПХТ в предтрансплантационном периоде на КН весьма существенна.

На протяжении длительного периода лечения и восстановления (до и после алло-ТГСК), отношение больного к своему состоянию меняется от гипонозогнозии (в отдельных случаях сопоставимой с отрицанием болезни и наличием КН, сопровождающейся нарушением комплаентности [3]) до гипернозогнозии, когда пациенты субъективно сообщают о когнитивных нарушениях, которые не выявляются объективными методами или носят менее выраженный характер. Потенциально летальное, трудно поддающееся лечению и требующее от больного немалых усилий для осознания заболевания, создает ситуацию крайней неопределенности, что может приводить к развитию нозогенных реакций по типу игнорирования [1], особенно на ранних периодах после алло-ТГСК, когда сохраняется высокий уровень неопределенности в дальнейшем течении болезни. В результате длительного лечения больной изолируется от социальных и профессиональных контактов, а ситуация болезни становится преобладающей сферой деятельности, мотивов и переживаний больного. В таких условиях фокус внимания больного может смещаться в сторону собственных телесных переживаний и ощущений, включая качество работы психических функций [6]. Объективно, как

следствие лечения и терапии, у больных может развиваться астенический синдром, который скажется на продуктивности выполнения нейропсихологических заданий. Но в то же время, сам характер деятельности больного кардинально изменяется, меняется иерархия мотивов [5]: снижается количество социальных, профессиональных контактов и обязанностей — уменьшается когнитивная нагрузка. Можно предположить, что сочетание нескольких факторов приводит к тому, что больные на отдаленных этапах после алло-ТГСК субъективно оценивают свой уровень когнитивного функционирования ниже, чем показывает обследование. Результаты исследования могут быть полезны при разработке программ психологической реабилитации больных с онкогематологическими заболеваниями.

### Заключение

На основании проведенных исследований можно заключить, что КН у пациентов с ЗСК претерпевает определенную динамику. Так, до алло-ТГСК выявляется т.н. «фоновый» уровень КН, представляющий из себя континуум от нормальных показателей до минимальных КН. Максимального развития КН достигают в раннем посттрансплантационном периоде (1-3 месяца после трансплантации) с постепенным снижением выраженности через полгода после алло-ТГСК к отдаленному периоду, не достигая, тем не менее, «нормального» уровня, наблюдавшегося в предтрансплантационном периоде. Такая динамика КН в целом отражает динамику многофакторного воздействия различных вредностей, сопровождающих алло-ТГСК на ЦНС. При этом можно с уверенностью утверждать, что процедура алло-ТГСК в подавляющем большинстве случаев не приводит к критическим КН.

### Литература / References

1. Выборных Д.Э., Иванов С.В., Савченко В.Г. Нозогенные реакции у больных с заболеваниями системы крови. Психические расстройства в общей медицине. 2011; 3-4:4-10. [Vybornykh DE, Ivanov SV, Savchenko VG. Nosogenic reactions in patients with diseases of the blood system. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2011; 3-4:4-10. (In Russ.).]
2. Выборных Д.Э., Иванов С.В., Савченко В.Г. Соматогенные и соматогенно спровоцированные психозы при онкогематологических заболеваниях. Типология и терапия соматогенных психозов при онкогематологических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2007; 79(10):61-66. [Vybornykh DE, Ivanov SV, Savchenko VG. Somatogenic and somatogenically provoked psychoses in oncohematological diseases. *Typology and therapy of somatogenic psychoses in hematologic diseases*. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007; 79(10):61-66. (In Russ.).]
3. Выборных Д.Э., Моисеева Т.Н., Габеева Н.В., Савченко В.Г. Нарушения терапевтического сотрудничества (non-compliance) у пациентов с лимфогранулематозом. Психические расстройства в общей. 2009; 1:32-34. [Vybornykh DE, Moiseeva TN, Gabeeva NV, Savchenko VG. Disorders of therapeutic cooperation (non-compliance) in patients with lymphogranulomatosis. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2009; 1:32-34. (In Russ.).]
4. Выборных Д.Э., Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Дроков М.Ю., Гемджян Э.Г., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019; 2:20-36. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-2-20-36 [Vybornykh DE, Fedorova SYu, Khrushchev SO, Drovkov MYu,



- Gemdzhyan EG, Kuzmina LA, Parovichnikova EN. Cognitive impairment in patients with diseases of the blood system who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2019; 2:20-36. (In Russ.)] DOI: 10.31363/2313-7053-2019-2-20-36
5. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. Москва: Издательство Московского университета, 1987:168. [Nikolaeva V.V. Vliyanie khronicheskoi bolezni na psikhiku. Moskva: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta. 1987;168. (In Russ.)]
  6. Тхостов А.Ш. Психология телесности. Москва: Смысл, 2002:287. [Tkhostov A.Sh. Psikhologiya telesnosti. Moskva: Smysl. 2002;287. (In Russ.)]
  7. Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Выборных Д.Э. Когнитивные нарушения при трансплантации костного мозга (обзор литературы). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2017; 4:18-26. [Fedorova SYu, Khrushchev SO, Vybornykh DE. Cognitive impairment in bone marrow transplantation (literature review). *Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2017; 4:18-26. (In Russ.)]
  8. Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Выборных Д.Э., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию аллогенного костного мозга. *Гематология и трансфузиология*. 2018; 63:34. [Fedorova SYu, Khrushchev SO, Vybornykh DE, Kuzmina LA, Parovichnikova EN. Cognitive impairment in patients with diseases of the blood system after allogeneic bone marrow transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018; 63:34. (In Russ.)]
  9. Andrykowski MA, Schmitt FA, Gregg ME, Brady MJ, Lamb DG, Henslee-Downey PJ. Neuropsychologic impairment in adult bone marrow transplant candidates. *Cancer*. 1992; 70(9):2288-2297. DOI: 10.1002/1097-0142(19921101)70:9<2288::aid-cnrcr2820700913>3.0.co;2-m
  10. Beglinger LJ, Duff K, Van Der Heiden S, Moser DJ, Bayless JD, Paulsen JS, Gingrich R. Neuropsychological and psychiatric functioning pre- and post-hematopoietic stem cell transplantation in adult cancer patients: a preliminary study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2007; 13(1):172-177. DOI: 10.1017/S1355617707070208
  11. Booth-Jones M, Jacobsen PB, Ransom S, Soety E. Characteristics and correlates of cognitive functioning following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36(8):695-702. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705108
  12. Buchbinder D, Kelly DL, Duarte RF, Auletta JJ, Bhatt N, Byrne M, et al. Neurocognitive dysfunction in hematopoietic cell transplant recipients: expert review from the late effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(5):535-555. DOI: 10.1038/s41409-017-0055-7
  13. Devlen J, Maguire P, Phillips P, Crowther D, Chambers H. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. I: Retrospective study. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 1987; 295(17):953-954.
  14. Friedman GD. Psychiatrically-diagnosed depression and subsequent cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 1994; 3(1):11-13.
  15. Friedman MA, Fernandez M, Wefel JS, Myszkka KA, Champlin RE, Meyers CA. Course of cognitive decline in hematopoietic stem cell transplantation: a within-subjects design. *Arch.Clin.Neuropsychol*. 2009; 24(7):689-698. DOI: 10.1093/arclin/acp060
  16. Ghazikhanian SE, Dorfman CS, Somers TJ, O'Sullivan ML, Fisher HM, Edmond SN, et al. Cognitive problems following hematopoietic stem cell transplant: relationships with sleep, depression and fatigue. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52(2):279-284. DOI: 10.1038/bmt.2016.248
  17. Harder H, Cornelissen JJ, Van Gool AR, Duivenvoorden HJ, Eijkenboom WM, van den Bent MJ. Cognitive functioning and quality of life in long-term adult survivors of bone marrow transplantation. *Cancer*. 2002; 95(1):183-192. DOI: 10.1002/cncr.10627
  18. Harder H, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Cornelissen JJ, van den Bent MJ. Neurocognitive functions and quality of life in hematological patients receiving hematopoietic stem cell grafts: a one-year follow-up pilot study. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 2006; 28(3):283-293. DOI: 10.1080/13803390490918147
  19. Inamoto Y, Lee SJ. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica*. 2017; 102(4):614-625. DOI: 10.3324/haematol.2016.150250
  20. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J*. 2011; 1(4):e16. DOI: 10.1038/bcj.2011.14
  21. Padovan CS, Yousry TA, Schleuning M, Holler E, Kolb HJ, Straube A. Neurological and neuroradiological findings in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Ann. Neurol*. 1998; 43(5):627-633. DOI: 10.1002/ana.410430511
  22. Phillips KM, McGinty HL, Cessna J, Asvat Y, Gonzalez B, Cases MG, Small BJ, Jacobsen PB, Pidala J, Jim HS. A systematic review and meta-analysis of changes in cognitive functioning in adults undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group*. 2013; 48(10):1350-1357. DOI: 10.1038/bmt.2013.61
  23. Scherwath A, Schirmer L, Kruse M, Ernst G, Eder M, Dinkel A, et al. Cognitive functioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients and its medical correlates: a prospective multicenter study. *Psycho-Oncology*. 2013; 22(7):1509-1516. DOI: 10.1002/pon.3159
  24. Syrjala KL, Dikmen S, Langer SL, Roth-Roemer S, Abrams JR. Neuropsychologic changes from before transplantation to 1 year in patients receiving myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Blood*. 2004; 104(10):3386-3392. DOI: 10.1182/blood-2004-03-1155.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-013-00125\19

### *Сведения об авторах*

**Выборных Дмитрий Эдуардович** — д.м.н., заведующий лабораторией по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: dvyb@yandex.ru

**Фёдорова Светлана Юрьевна** — врач-невролог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: neuro\_blood@mail.ru

**Хрущёв Сергей Олегович** — медицинский психолог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: khrushchevsergei@gmail.com

**Дроков Михаил Юрьевич** — к.м.н, с.н.с. отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: mdrokov@gmail.com

**Гемджян Эдуард Георгиевич** — с.н.с. лаб. биостатистики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: edstat@mail.ru

**Кузьмина Лариса Анатольевна** — к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: kuzlara@rambler.ru

**Паровичникова Елена Николаевна** — д.м.н., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: elenap@blood.ru