DOI : 10.31363/2313-7053-2019-2-20-36

Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию 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 «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Резюме. Лечение пациентов с заболеваниями системы крови нередко осложняется рядом негативных побочных эффектов, к числу которых относятся психические расстройства, среди которых особое место занимают когнитивные нарушения. Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови до и после алло-ТГСК развиваются на фоне совокупности факторов риска, провоцирующих данное состояние и изменение его динамики.

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

Cognitive impairments in patients with hematological malignancies prior and after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation

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

Summary. The treatment of patients with hematological malignancies is often complicated by a number of negative side effects, which include mental disorders, among which cognitive impairment occupies a special place.

Psychopathological, psychological, neuropsychological, neurophysiological and neurovisual methods were used to examine 46 patients with various hematological malignancies during periods prior to allo-HSCT, 1-3 months after allo-HSCT, and 6 months after transplantation. When statistical analysis of data was performed correlation and multivariate analyzes. Patients at each stage of the study identified cognitive impairment caused by a combination of risk factors — the presence of a hematological malignancy, the encephalotropic activity of chemotherapy drugs, and mental, neurological disorders. The characteristic and stable dynamics of CN in the post-transplantation period is traced — a sharp decline in cognitive functions in almost all indicators at once in the early post-transplant period with their gradual recovery by 6 months after allo-HSCT. The attitude of patients to cognitive deficiency also changes during the period of treatment: from anozognosic and hyponozognosic at the pre-transplantation stage to hypernosognostic at long-term periods after allo-HSCT.

Key words: cognitive impairment, hematological malignancies, hematopoietic stem cells transplantation, mental disorders, neurological disorders, multivariate analysis.

Разработка и внедрение современных протоколов терапии, включающих, в частности, аллогенную (от донора) трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), в последние десятилетия привели к значительному росту выживаемости больных с тяжелыми заболеваниями системы крови (ЗСК) [9]. Однако лечение данной группы пациентов нередко осложняется рядом негативных побочных эффектов, к числу которых относятся психические расстройства. Среди последних особое место занимают когнитивные нарушения (КН) (расстройства круга мягких деменций)* [29]. Снижение памяти, внимания, мышления, способности к обучению, произвольной регуляции ухудшают общее качество жизни пациентов и их окружения, мешают профессиональной адаптации и ресоциализации. Высокодозные курсы химиотерапии, предтрансплантационные режимы кондиционирования, иммуносупрессивная терапия, реакция «трансплантат

* В соответствии с критериями Clinical Dementia Rating (CDR) для распознавания синдрома мягкой деменции необходимо выявление следующих признаков: постоянное умеренное снижение памяти (более выраженное в отношении событий недавнего прошлого), заметное в повседневной жизни; частичная дезориентировка во времени при сохранной способности ориентироваться в окружающей обстановке (хотя больной может быть дезориентирован в малознакомой местности); нарушения абстрактного мышления (суждений, обобщений, сравнений), заметные при решении повседневных задач; невозможность самостоятельного социального функционирования на прежнем (доболезненном) уровне при сохранных еще внешних формах поведения; наличие хотя и легких, но отчетливых затруднений в выполнении наиболее сложных видов повседневной деятельности; а также явная необходимость в общем присмотре за больным.

против хозяина» (РТПХ), психические нарушения (психозы, депрессия, тревожные расстройства, астения и др.), а также сочетание этих факторов создает высокий уровень риска развития КН при проведении алло-ТГСК [10, 11, 49, 50].

Целью данного исследования является оценка КН у пациентов с ЗСК на разных этапах до и после алло-ТГСК, определение степени их выраженности и возможной временной динамики.

Материалы и методы исследования

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).

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 Шульте, 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).

В исследование были включены пациенты с подтвержденным клинически, клинико-лабораторно и клинико-инструментально диагнозом ЗСК, давшие добровольное информированное согласие на проведение обследования. В период с января 2016 по август 2018 гг. было обследовано 46 пациентов до алло-ТГСК (в срок от 3 до 7 дней до алло-ТГСК (1-й этап исследования). Затем больные из этой группы (39 пациентов) были обследованы теми же методами в сроки через 1-3 месяца после алло-ТГСК (2-й этап исследования) и 33 пациента — через 6 месяцев после алло-ТГСК (3-й этап исследования). Медиана возраста пациентов составила 33,5 лет (18-66 лет), 26 женщин и 20 мужчин. Среди пациентов было 28 человек с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 4 — с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), по 3 пациента — с апластической анемией (АА), лимфомами, миелодиспластическим синдромом (МДС), и по одному пациенту — с грибовидным микозом (ГМ), хроническим миелолейкозом (ХМЛ), миелопролиферативным заболеванием (МПЗ), множественной миеломой (ММ) и острым лейкозом (недифференцируемым) (ОЛН).

Результаты КВП оценивались в баллах (повышение баллов говорит о нарастании КН). Данный вид вызванных потенциалов является индикатором биоэлектрических процессов, связанных с механизмами восприятия внешней информации и ее обработки. Сущность метода заключается в выделении не просто реакций на тот или иной стимул, связанный с приходом афферентации (постоянного потока нервных импульсов, поступающих в ЦНС от органов чувств, воспринимающих информацию как от внешних раздражителей (экстерорецепция), так и от внутренних органов (интерорецепция), а в анализе эндогенных событий, происходящих в мозге, связанных с распознаванием и запоминанием стимула.

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

Критериями исключения 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 пациента на обследование.

11 пациентам была проведена аллогенная неродственная совместимая трансплантация , 24 — аллогенная родственная совместимая, 7 — аллогенная неродственная несовместимая, сингенная — 2, 2 — аллогенная родственная несовместимая (гаплоидентичная). Трансплантировались — костный мозг (КМ) — 34 наблюдения, гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) — 12 наблюдений. Отторжение трансплантата отмечалось в 6 наблюдениях. В 19 наблюдениях развилась острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ), при этом медиана периода от трансплантации до развития оРТПХ составила 62 дня. оРТПХ I степени наблюдалась в 5 случаях, II степени — 8 случаев, III степени — 3 случая, и у двоих пациентов выявлялась оРТПХ IV степени.

В период до 3-х месяцев после алло-ТГСК с целью профилактики реакции «трансплантат против хозяина» 10 пациентов получали комбинацию препаратов антитимоцитарного иммуноглобулина (АТГ), циклоспорина А, микофенолата мофетила, а также циклофосфамида на +3,+4 день после алло-ТГСК; 11 человек получали комбинацию АТГ, циклоспорина А, микофенолата мофетила, а также метотрексата; 4 — получили комбинацию циклоспорина А и метотрексата; 19 пациентов — циклоспорин А, АТГ, метотрексат и микофенолата мофетил, 2 пациента профилактику не получали ввиду того, что трансплантация была выполнена от сингенного донора. Кроме того,

практически у всех пациентов отмечались инфекционные осложнения — фебрильная нейтропения, пневмонии, энтеропатии, по поводу которых они получали антибиотики различных групп — цефалоспорины, фторхинолоны, карбапенемы.

Через 6 месяцев после алло-ТГСК у 12 пациентов развилась хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хРТПХ). У 5 — рецидив заболевания. 5 пациентов умерли.

При статистическом анализе данных были выполнены корреляционный и многофакторный анализы. Динамика показателей оценивалась на группе пациентов, которая во всех точках измерения одна и та же. Расчеты проводили в статистических пакетах SPSS 24.0 и SAS 9.4.

Результаты

Результаты обследования больных до алло-ТГСК (1-й этап исследования)

При клинико-психопатологическом обследовании пациентов до проведения алло-ТГСК (46 наблюдений) лишь двое затруднились сразу назвать дату и место своего пребывания, однако при повторном вопросе точно ответили на эти вопросы, указав, что они «просто не поняли вопроса». Пациенты точно воспроизводили даты значимых событий жизни, их хронологическую последовательность.

32 пациента (69,6%) жаловались на слабость, вялость, быструю утомляемость, не проходящую после длительного отдыха и сна.

При клинической беседе были выявлены следующие психопатологические нарушения — генерализованное тревожное расстройство (ГТР) (F41.1) (3 наблюдения), депрессивный эпизод (легкой степени (F32.0) — 3 наблюдения, средней степени (F32.1) — 1 наблюдение), а также 2 наблюдения, где было диагностировано смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2). У одной пациентки депрессивное расстройство средней тяжести сочеталось с монофобией (канцерофобией).

На рис.1 представлена взаимосвязь оценок HADS у пациентов на первом этапе исследования.

Была выявлена прямая взаимосвязь депрессии и тревоги (оценки по HADS) у пациентов до алло-ТГСК.

У 5 пациентов было диагностировано изолированное нарушение сна (F51.0) в виде нарушения засыпания.

Показатели MoCA у 25 человек (54,4%) были меньше нижней границы нормы (26 баллов), что объективно подтверждало наличие у них когнитивного дефицита в предтрансплантационном периоде (Рис.5). В то же время обнаружено, что с увеличением баллов по шкале тревоги (субъективной оценкой тревоги у пациентов) снижаются значения шкалы оценки когнитивных функций (Рис.2).

При неврологическом исследовании пациентов до алло-ТГСК у 11 пациентов (23,9 %) патологии выявлено не было. У 7 (15,2%) выявлена энцефалопатия с когнитивным дефицитом. У 27 (58,7%) — сенсорная полинейропатия. Дорсопатия выявлена у 9 (19,6%) пациентов.

При ЭЭГ исследовании у 3 пациентов выявлены легкие изменения, не доходящие до степени патологии. У 18 пациентов выявлены умеренные изменения (дисфункция диэнцефальных структур, неустойчивый альфа-ритм), а у 25 — выраженные изменения (выраженные диффузные нарушения за счет увеличения индекса патологической медленноволновой активности и снижения индекса альфа-ритма с двух сторон) (Рис. 3).

При проведении МРТ/КТ головного мозга у 24 пациентов патологии не выявлено, у 19 — выявлены клинически незначимые изменения (врожденные кисты, умеренная гидроцефалия), а у 3 пациентов изменения носили клинически значимый характер (появление очаговой активности). Соотношение градаций оценок МРТ/КТ см. на Рис.9.

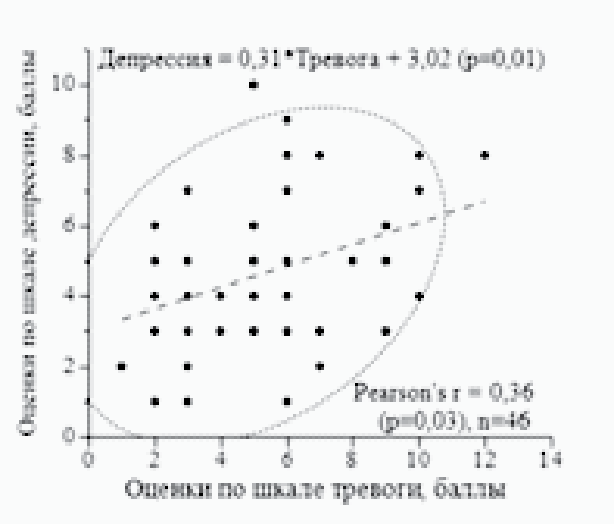

Рис. 1. Связь (прямая) оценок депрессии и тревоги (по HADS) у пациентов с заболеваниями системы крови (до алло-ТГСК).

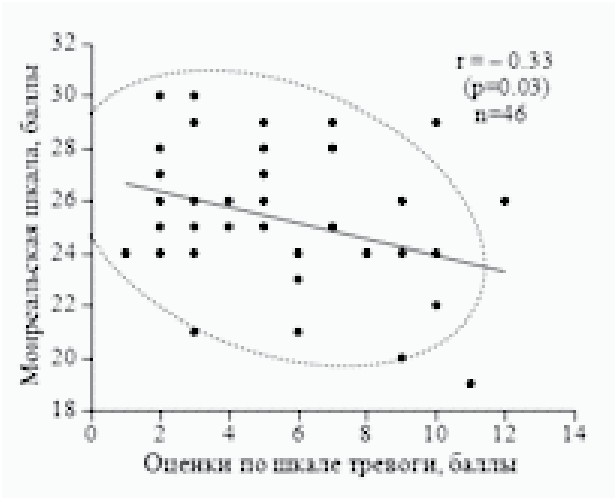

Рис. 2. Связь (обратная) оценок когнитивных функций (по MoCA) и тревоги (по HASD) до алло-ТГСК.

Рис.3. Распределение оценок ЭЭГ (баллы по оси абсцисс) пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга и стволовых клеток на сроке 3-7 дней перед алло-ТГСК.

При исследовании КВП (Р300) в пределах возрастных референтных значений (320 — 425) оказались результаты 34 пациентов (73,9%), в то время как у 1 пациента (2,2%) КВП оказался ниже таких значений, а у 11 — выше.

Результаты проведения нейропсихологического обследования выявили выраженные нарушения когнитивных функций в рамках следующих методик (Табл. 1).

Таблица 1. Результаты проведения нейропсихологического обследования за 3-7 дней до алло-ТГСК

Название методики	Количество испытуемых, допустивших ошибки* (n=46)	
	Абс.	%
Запоминание 10 слов	19	41%
2 пары по 3 слова	22	48%
Кулак-Ребро-Ладонь	16	35%
Реципрокная координация	15	33%
Праксис позы пальцев	8	17%
Пробы Хеда	12	26%
Графомоторная проба	11	24%
Вербальная беглость (принадлежность к группе, слова на определенную букву)	15	33%
Таблицы Шульте	17	37%
Решение математических задач	17	37%
Счет по Крепелину	13	28%
«100-7»	12	26%
Пересказ рассказа	16	35%

* популяционная норма — 13%

Нарушения когнитивных функций до алло-ТГСК (по данным нейропсихологического исследования)

Память. На данном этапе для пациентов характерно снижение объема кратковременной памяти (7-9 слов после 5 предъявлений), усиливающееся при интерферирующем воздействии последующих методик на следы памяти. Наиболее частыми ошибками являются: персеверации, контаминации и в отдельных случаях конфабуляции. Показатели отсроченного воспроизведения снижены по сравнению с нормативными показателями.

Внимание и произвольная регуляция. Выполнение пациентами методик характеризуется повышенной переключаемостью, снижением продуктивности. При решении арифметических задач (и понимании алгоритма нахождения ответа), счете больные допускают импульсивные ошибки с самокоррекцией. При выполнении методики «Таблицы Шульте» в некоторых случаях наблюдается нарастающая истощаемость и потеря программы (вербализация счета).

Динамический праксис. Нарушения динамического праксиса варьируют от незначительного отставания правой руки (реципрокная координация) до неспособности выполнять методику «кулак-ребро-ладонь» без речевого опосредования. Наблюдаются единичные зеркальные импульсивные ошибки в праксисе позы пальцев и пробах Хеда. В графомоторной пробе наблюдается упрощение программы.

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

Также в данном периоде обращает на себя внимание отношение больных к своему когнитивному дефициту по типу анозогнозии. Больные или вовсе отрицают наличие КН (выявляемых объективно посредством дальнейшего обследования), или ссылаются на то, что это возрастные особенности или их личная особенность (например, забывчивость). Основные субъективные жалобы в данном периоде со слов пациентов: нарушения внимания («трудно сосредоточиться на работе, чтении книг и т.д.», «приходиться перечитывать материал по нескольку раз»), нарушения памяти («забывчивость»), моторная неловкость («чаще, чем обычно роняю вещи»).

Результаты обследования больных через 1-3 месяца после алло-ТГСК (2-й этап исследования)

При клинико-психопатологическом обследовании пациентов через 1-3 месяца после алло-ТГСК (39 наблюдений) у 29 пациентов (74,4%) выявлены затруднения при необходимости назвать дату и место своего пребывания, при повторном вопросе лишь половина из этого количества (14 пациентов) более точно ответили на эти вопросы. Были выявлены такие клинические признаки КН, как снижение памяти, ухудшение концентрации внимания, затруднение усвоения новой информации, снижение критики к своему состоянию. Кроме того, были выявлены следующие психопатологические нарушения — ГТР (F41.1) (4 наблюдения), депрессивный эпизод (легкой степени (F32.0) — 2

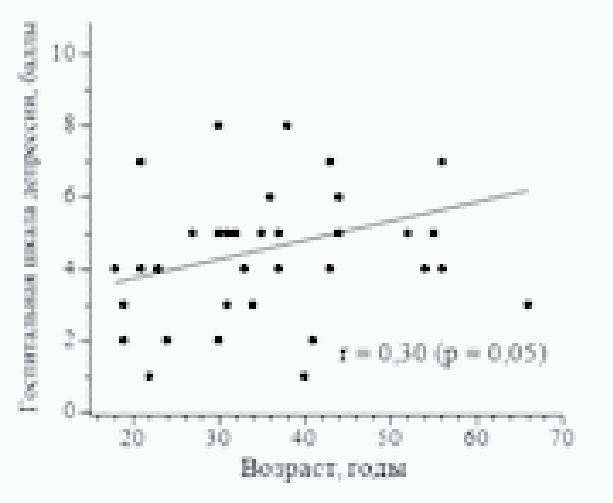

Рис.4. Связь уровня депрессии с возрастом у пациентов, перенесших алло-ТГСК.

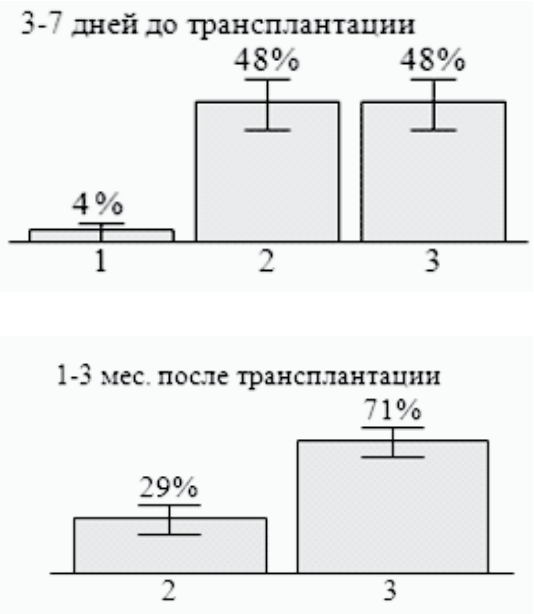

Рис.5. Распределение оценок ЭЭГ (по оси абсцисс — баллы: 1, 2 и 3) пациентов до и после алло-ТГСК.

наблюдения, средней степени (F32.1) — 3 наблюдения), а также одно наблюдения, где было диагностировано смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2). При этом вновь диагностировано 2 наблюдения с ГТР, 1 — депрессивный эпизод легкой степени и 2 — средней степени. Остальные психопатологические расстройства сохранялись у тех пациентов, у которых они диагностировались на 1 этапе исследования.

Необходимо отметить, что в наших наблюдениях выявляется тенденция к повышению частоты выявляемости депрессивных расстройств с увеличением возраста пациентов (Рис.4).

Имеется прямая (слабая) корреляция между уровнем депрессии и возрастом пациентов (коэффициент корреляции Пирсона r=0,30; p=0,05). Кроме того, депрессивные расстройства у изученных больных имели отчетливый астенический компонент.

Все 39 пациентов жаловались на слабость, вялость, быструю утомляемость, не проходящую после длительного отдыха и сна, плохую переносимость яркого света, громкого шума.

У одного пациента в посттрансплантационный период на фоне приема метилпреднизолона в дозе 80 мг/сут развился симптоматический психоз с галлюцинаторно-параноидным содержанием. Несмотря на постепенное снижение дозы гормональной терапии и назначение антипсихотической терапии (кветиапин до 100 мг/сут), в течение трех недель сохранялась актуальность психопатологических расстройств.

У 6 пациентов отмечалось изолированное нарушение ночного сна (нарушение засыпания, частые пробуждения).

Показатели MoCA у 21 человека (53,8%) были меньше нижней границы нормы (26 баллов), что объективно подтверждало наличие у них когнитивного дефицита.

В период через 1-3 месяца после алло-ТГСК при неврологическом исследовании у 33 (84,6%) пациентов выявлена энцефалопатия с когнитивным дефицитом, вестибулопатия. Отмечалось также увеличение доли больных с сенсорной полинейропатией (28 пациентов, 71,8%), а также на этом этапе впервые выявляется моторная полинейропатия и миопатия сочетанного (инфекционного, токсического, метаболического) генеза (у 9 пациентов (23,1%). У 3 пациентов (7,7%) отмечались развернутые судорожные припадки.

При ЭЭГ-исследовании у 12 (30,8%) пациентов выявлены умеренные изменения (негрубое снижение индекса альфа-ритма, нарастание дисфункции структур диэнцефального уровня), а у 27 (69,2%) изменения носили выраженный характер (повышение индекса медленноволновой активности, появление пароксизмальной активности, дальнейшее нарастание дисфункции структур диэнцефального уровня) (Рис. 5).

Как видно на рисунке, у каждого пятого пациента оценка ЭЭГ увеличилась на 1 балл (в 77% случаев изменений не выявлялось). Посттрансплантационные значения ЭЭГ статистически значимо (p=0,03) смещены в сторону более высоких оценок. Максимальная частота (71%) оценок в 3 балла приходится на период 1–3 мес. после трансплантации.

При проведении МРТ/КТ головного мозга у 19 пациентов (48,7%) патологии не выявлено, у 17 (43,6%) выявлены клинически незначимые изменения (кисты головного мозга), а у двоих изменения носили клинически значимый характер (очаговые поражения ишемического, геморрагического либо инфекционного характера). Соотношение градаций оценок МРТ/КТ см. на Рис.9.

При исследовании КВП (P300) в пределах возрастных референтных значений (320 — 425) оказались показатели 25 пациентов (64,1%), в то время

как у 14 пациентов (35,9%) показатель КВП оказался выше референтных значений.

Нарушения когнитивных функций 1-3 мес. после алло-ТГСК

Результаты проведения нейропсихологического обследования выявили значительные нарушения когнитивных функций в рамках следующих методик (Табл. 2).

Таблица 2. Результаты проведения нейропсихологического обследования через 1-3 мес после алло-ТГСК

Название методики	Количество испытуемых, допустивших ошибки* (n=39)	
	Абс.	%
Запоминание 10 слов	23	59%
2 пары по 3 слова	21	54%
Кулак-Ребро-Ладонь	19	49%
Реципрокная координация	17	43%
Праксис позы пальцев	11	28%
Пробы Хеда	10	26%
Графомоторная проба	16	41%
Вербальная беглость (принадлежность к группе, слова на определенную букву)	17	43%
Таблицы Шульте	24	61%
Решение математических задач	22	56%
Счет по Крепелину	14	36%
«100-7»	13	33%
Пересказ рассказа	18	46%

* популяционная норма — 13%

Память. Снижение объема кратковременной памяти становиться более выраженным (4-6 слов после 5 предъявлений), усиливающееся интерферирующим воздействием на следы памяти последующих методик, в отдельных случаях отсроченное воспроизведение снижается до уровня 1-2 слов или вовсе отсутствует (но мнестический след самого факта выполнения задания сохраняется). Особенно ярко нарушения выявляются в методике «2 группы по 3 слова», когда сильное интерферирующее воздействие второй группы сохраняется даже после 3-4 предъявлений 2 групп. Для пациентов все так же характерны персеверации, контаминации и в отдельных случаях — конфабуляции, при этом частота их встречаемости выше, чем в периоде до алло-ТГСК. Увеличивается латентный период необходимый пациентам для вспоминания слов при отсроченном воспроизведении.

Внимание и произвольная регуляция. Астенизация пациентов в данном периоде проявляется в ярко выраженном снижении продуктивности при выполнении методик и нарастающей истощаемости. При решении арифметических задач (при понимании алгоритма нахождения ответа) больные допускают импульсивные ошибки (в отдельных случаях без самокоррекции), в счете больные допускают ошибки внутри десятка и при переходе через него. При выполнении методики «Таблицы Шульте» у больных наблюдается нарастающая истощаемость (показатели результативности ниже нормы в 2-4 раза до 120 сек.) и в отдельных случаях потеря программы (вербализация счета).

Динамический праксис. Нарушения динамического праксиса на данном этапе становятся ярко выраженными: отставание правой руки (реципрокная координация), «кулак-ребро-ладонь» выполняется с многочисленными сбоями, не всегда достигается плавность и автоматизированность и нередко доступна только при совместном речевом опосредовании. В графомоторной пробе наблюдаются микрография, макрография, персеверации, упрощение программы, значительное увеличение времени выполнения (2-4 раза ниже нормативных показателей). В методиках «Праксис позы пальцев», «Пробы Хеда» так же наблюдаются импульсивные, зеркальные ошибки, сложности в удержании позы и снижение тонуса.

Вербальная беглость и мышление. При общей сохранности мышления, тем не менее, результаты по методикам на вербальную беглость (количество названных слов) снижены по сравнению с предтрансплантационным периодом.

Так же в данном периоде отношение больных к своему когнитивному дефициту характеризуется как нормонозогнозичное. Больные не отрицают наличие КН (выявляемых объективно посредством дальнейшего обследования) и не пытаются оправдать их наличие возрастом или индивидуальными особенностями (за исключением нескольких отдельных случаев). Основные субъективные жалобы в данном периоде, со слов пациентов: быстро нарастающая усталость, нарушения

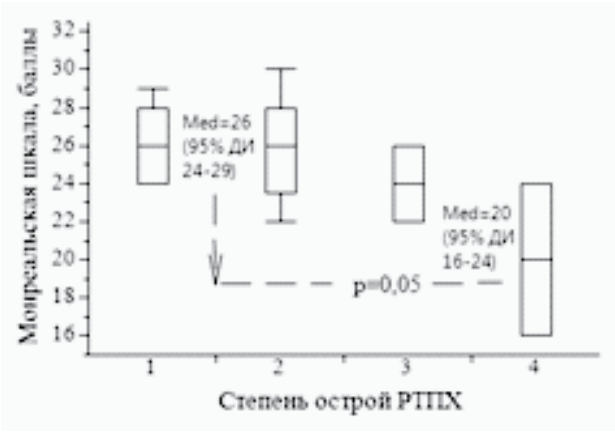

Рис. 6. Связь когнитивного статуса со степенью острой РТПХ у пациентов, перенесших алло-ТГСК. На рисунке приводятся медианы (Med) и их 95%-ые Доверительные Интервалы (в скобках).

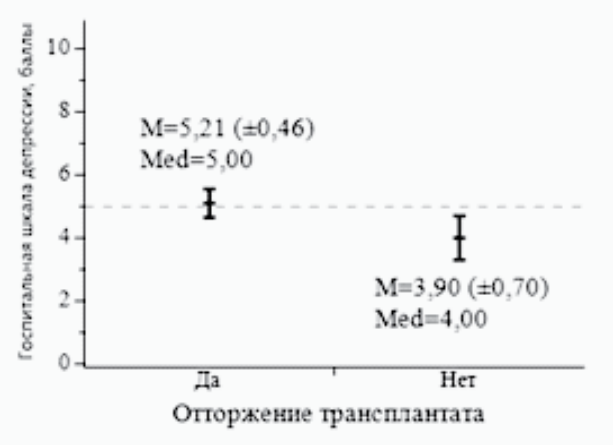

Рис.7. Сравнение уровня депрессии у пациентов с приживлением и отторжением трансплантата. На рисунке приводятся средние (M) со стандартной ошибкой.

внимания («сложно понимать прочитанное, включиться в деятельность»), нарушения памяти («забываю отдельные слова, даты»), моторная неловкость.

На 2-ом этапе исследования выявляется наибольшее количество факторов риска развития КН. Среди таких факторов, помимо перечисленных, — проведение различных режимов кондиционирования, собственно проведение алло-ТГСК, формирование оРТПХ различной степени (Рис.6), инфекционные осложнения (пневмония, эзофагит и т.д.), прием химиотерапевтических препаратов, антибиотиков, отторжение трансплантата.

В результате многофакторного анализа была выявлена статистически значимая связь когнитивных функций (оцененных с помощью MoCA) со степенью оРТПХ: когнитивные оценки у пациентов с оРТПХ 4-ой степени, по сравнению с результатами, полученными у пациентов с оРТПХ 1 и 2 степени, статистически значимо ниже. Отметим, что различий в оценках когнитивных функций не выявлялось при отсутствии оРТПХ и оРТПХ 1 и 2 степени (в обоих случаях: Med = 26, межквартильный размах: 22–27).

Показатели депрессии у обследованных пациентов статистически значимо связаны с фактом отторжения трансплантата: уровень депрессии у пациентов с отторжением трансплантата был выше, чему у пациентов, у которых наблюдалось приживление (рис.7).

Результаты обследования больных через 6 месяцев после алло-ТГСК (3-й этап исследования)

При клинико-психопатологическом обследовании пациентов через 6 месяцев после алло-ТГСК (33 наблюдения) у 12 пациентов (36,4%) выявлены затруднения при необходимости назвать дату и место своего пребывания, при повторном вопросе они более точно отвечали на эти вопросы. Из клинических признаков КН сохранялись снижение памяти и ухудшение концентрации внимания. Кроме того, были выявлены следующие психопатологические нарушения — генерализованное тревожное расстройство (F41.1) (2 наблюдения), депрессивный эпизод (средней степени (F32.1) — 3 наблюдения, тяжелой степени (F32.2) — 1 наблюдение), а также 2 наблюдения, где было диагностировано смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2). Из этих психопатологических расстройств одно наблюдение с ГТР сохранялось у пациента с предтрансплантационного периода, а одно — было вновь выявленным. Одно из наблюдений с депрессивным эпизодом (средней степени) было также вновь выявленным. Остальные — сохранялись со второго этапа исследования.

Депрессивный эпизод тяжелой степени у одного пациента после алло-ТГСК сопровождался незавершенной суицидальной попыткой. Пациент перенес оРТПХ с массивным поражением легких, ожидал трансплантации легких.

На сроке 1–3 мес. после трансплантации у 39% пациентов наблюдалось снижение уровня депрессии (по сравнению с исходными значениями) на 2 балла, у 36%, наоборот, повышение также на 2 балла, наконец, у 25% пациентов оценки не изменились (оставались на уровне 3 баллов).

Выявленная на первом этапе исследования зависимость депрессии и тревоги (см. рис.1) наблюдалась и на посттрансплантационных этапах исследования, причём на сроке 6 мес. после алло-ТГСК оценки (как для депрессии, так и для тревоги) у части пациентов несколько уменьшились (в среднем на 1–2 балла).

У 2-х больных психопатологические нарушения соответствовали критериям посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) — пациенты ярко переживали события подготовки к трансплантации, осложнения алло-ТГСК, в частности, выраженные затруднения глотания вследствие эзофагита, изоляцию, отрыв от дома. Вместе с тем у пациентов выявлялись «выпадение» в памяти некоторых эпизодов трансплантационного и посттрансплантационного периодов. Отмечались также нарушения засыпания, частые тревожные пробуждения, раздражительность, тревожность.

У 27 пациентов (81,8%) сохранялись жалобы на слабость, вялость, быструю утомляемость.

Показатели MoCA у 14 пациентов (42,4%) составляли менее нижней границы нормы (26 баллов), что объективно подтверждало наличие у них когнитивного дефицита. На сроке 1–3 мес. после трансплантации у 34% пациентов наблюдалось повышение оценок, у 45% пациентов наблюдалось понижение оценок, у 21% пациентов никаких изменений не выявлялось. Измерения на сроке через 6 мес. после трансплантации значимой динамики (по сравнению с предыдущим измерением) не выявили. Средние значения оценок MoCA в трёх приведённых временных точках следующие: 25, 24 (незначительное снижение) и 25. (Межгрупповая дисперсия измерений выше вну-

тригрупповой: 9 и 4 балла, соответственно). Однако необходимо отметить, что в наших наблюдениях не наблюдалось эффекта «повторного тестирования» — улучшение показателей при повторном предъявлении материала, что свидетельствует о наличии КН, при том, что формально при анализе результатов тестирования достоверные различия отсутствуют.

В период через 6 месяцев после алло-ТГСК при неврологическом исследовании у 23 (69,7%) пациентов сохранялась симптомы энцефалопатии с когнитивным дефицитом, вестибулопатии, астения. Сенсомоторная полинейропатия и миопатия также сохранялась у 9 пациентов (27,3%).

При ЭЭГ исследовании у 15 пациентов (45,5%) выявлены умеренные изменения (признаки дисфункции структур диэнцефального уровня), а у 18 (54,5%) — выраженные изменения (выраженные диффузные нарушения за счет увеличения индекса патологической медленноволновой активности и снижения индекса альфа-ритма с двух сторон, пароксизмальная активность в виде единичных билатерально синхронных вспышек волн альфа-диапазона) (Рис. 8).

При проведении МРТ/КТ головного мозга у 13 пациентов (39,4%) патологии не выявлено, у 15 (45,5%) — клинически незначимые изменения (кисты головного мозга), а у 2 (15,1%) изменения носили клинически значимый характер (очаговые изменения различного характера) (Рис.9).

Как можно видеть на рисунке, частота оценки в 2 балла увеличилась (к последнему измерению) на 9%. Частота оценка в 3 балла не изменялась.

При исследовании когнитивных вызванных потенциалов (КВП) (Р300) в пределах возрастных референтных значений (320 — 425) оказались показатели 21 пациента (63,6%), в то время как у 12 (36,4%) — выше (Рис.10).

Значения КВП после трансплантации (в среднем) статистически значимо (p=0,04) выше исходных, при этом на третьем этапе исследования значения КВП не возвращаются к предтрансплантационным значением.

Нарушения когнитивных функций 6 мес. после алло-ТГСК

Результаты проведения нейропсихологического обследования выявили нарушения когнитивных функций в рамках следующих методик (Таблица 3).

Память. В данном периоде для пациентов характерно значительное увеличение объема кратковременной памяти (7-10 слов после 5 предъявлений), по сравнению с ранним периодом после алло-ТГСК и периодом непосредственно перед алло-ТГСК. В то же время нельзя показатели памяти некоторых пациентов не полностью соответствуют нормативным уровням их возрастной группы.

Внимание и произвольная регуляция. Характеризуются значительным снижением числа импульсивных ошибок, улучшением врабатываемости и продуктивности.

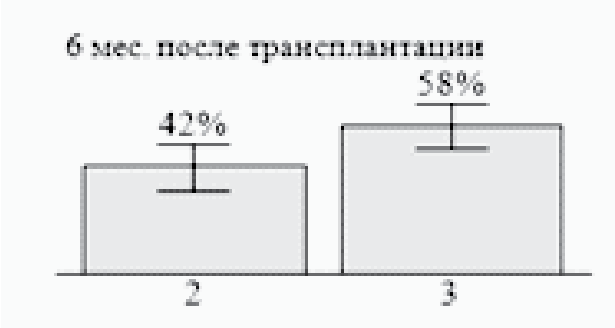

Рис.8. Распределение оценок ЭЭГ (баллы по оси абсцисс) пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга и стволовых клеток на сроке 6 мес. после алло-ТГСК.

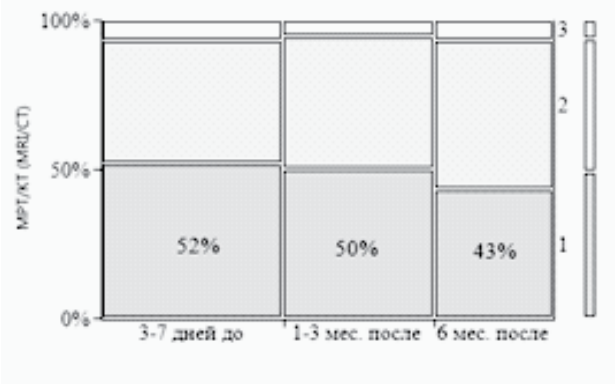

Рис.9. Соотношение трёх градаций оценок МРТ/КТ (баллы) в трёх временных точках до и после трансплантации костного мозга и стволовых клеток.

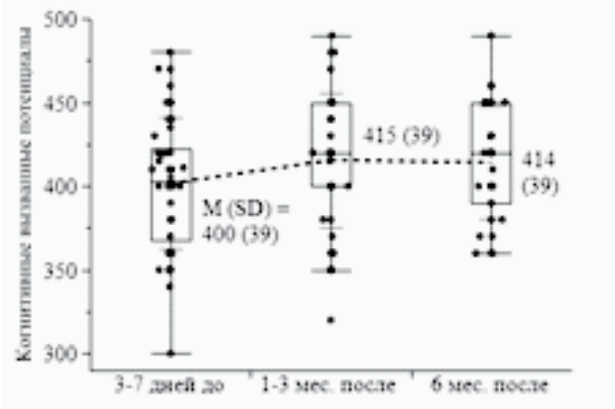

Рис.10. Динамика КВП пациентов (баллы по оси ординат), перенесших ТГСК.

Динамический праксис. Нарушения динамического праксиса сохраняются, но в целом приближаются к показателям предтрансплантационного этапа. В отдельных случаях продолжают наблюдаться нарушения автоматизации, плавности движений, тонуса. В графомоторной пробе в отдельных случаях сохраняется микро и макрография, персеверации.

Таблица 3. Результаты проведения нейропсихологического обследования через 6 мес после алло-ТГСК

Название методики	Количество испытуемых, допустивших ошибки* (n=33)	
	Абс.	%
Запоминание 10 слов	10	30%
2 пары по 3 слова	9	27%
Кулак-Ребро-Ладонь	11	33%
Реципрокная координация	10	30%
Праксис позы пальцев	9	27%
Пробы Хеда	5	15%
Графомоторная проба	9	27%
Вербальная беглость (принадлежность к группе, слова на определенную букву)	7	21%
Таблицы Шульте	8	24%
Решение математических задач	7	21%
Счет по Крепелину	7	21%
«100-7»	7	21%
Пересказ рассказа	6	18%

* популяционная норма — 13%

Вербальная беглость и мышление. Показатели вербальной беглости возвращаются к нормативным уровням. Мышление без особенностей.

Так же в данном периоде обращает на себя внимание отношение некоторых больных к своему когнитивному дефициту по типу гипернозогнозии. Больные сообщают о наличии выраженных КН (которые не всегда столь сильно выражены объективно). Основные субъективные жалобы в данном периоде со слов пациентов: нарушения внимания («трудно настроиться на работу», «приходиться перечитывать предложения»), нарушения памяти («забывчивость»), моторная неловкость («иногда роняю вещи»).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что КН у изученных пациентов наблюдались на всех этапах исследования, начиная с предтрансплантационного периода, что подтверждает данные других авторов [16, 28, 30, 31, 43].

В развитии КН у пациентов, перенесших алло-ТГСК, решающую роль играет совокупность факторов риска развития таких расстройств на разных этапах исследования. Так, на первом этапе к факторам риска относятся токсичность препаратов, входящих в предшествующие курсы полихимиотерапии, а также психические нарушения [4, 5, 6] и неврологические расстройства, выявленные у пациентов. По мнению L.J. Beglinger с соавт. (2007), алло-ТГСК практически всегда сопряжена с мягким диффузным КН в предтрансплантационный период [14], генез которой не получил однозначной оценки в литературе [19, 40].

На втором этапе исследования наблюдалась наибольшая концентрация факторов риска — помимо тех факторов, которые выявлялись на первом этапе, в этот период манифестирует оРТПХ, развивается токсичность препаратов кондиционирования, полихимиотерапии и иммуносупрессии, отмечается наличие инфекционных осложнений и препаратов для их купирования (антибиотики и пр.), психических и неврологических расстройств. Вследствие перечисленных причин в этой точке наблюдается наибольшая выраженность КН у исследуемых пациентов.

Через полгода после проведения трансплантации число факторов риска уменьшается, хотя в ряде наблюдений и добавляются явления хронической РТПХ. Вследствие этого и уровень КН в целом снижается.

Особенно наглядно различия в тяжести КН наблюдались по результатам тестирования с использованием MoCA у пациентов с оРТПХ 4 степени и без нее, либо с 1-2 степенью оРТПХ — у больных с оРТПХ 4-й степени обнаруживались значительно более выраженные КН, чем у других пациентов, что объективно свидетельствовало о сопряженности КН с тяжестью соматического состояния и психотравмирующим влиянием проявлений оРТПХ.

Как уже указывалось, значения КВП в раннем посттрансплантационном периоде оказались статистически значимо выше исходных. К 6 месяцам после алло-ТГСК повышенный уровень КВП сохранялся, без тенденции к снижению. Такие данные говорят о нарастании КН в посттрансплантационном периоде, по сравнению с периодом до трансплантации. Поскольку изменения КВП P300 являются объективным и ранним признаком когнитивных расстройств, то этот показатель является достоверным подтверждением существования КН у обследованных пациентов. Кроме того, такие данные согласуются с результатами остальными исследований когнитивной функции у обследованных больных. В доступной литературе нам не удалось найти упоминаний об изучении КВП у пациентов, перенесших алло-ТГСК, однако имеются исследования, где изучается роль КВП при оценке когнитивных функций у соматических больных и авторы приходят к сходным выводам, к тому же они утверждают, что исследование КВП P300 может служить скрининговой методикой для ранней диагностики КН [8].

Психические расстройства у обследованных пациентов представлены достаточно широким спектром психопатологических расстройств, вносящих свой вклад в развитие КН. Так, хорошо известно, что тревога сопровождается манифестацией КН [3]. При тревожных расстройствах выявляется нарушение памяти, внимания и исполнительских функций [26]. При этом в случае ГТР на-

блюдается выраженное снижение скорости переработки информации, касающейся пугающих или неприятных стимулов [21]. Однако для этого состояния характерно нарушение только невербальной памяти. Нарушение исполнительных функций при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) является первичным когнитивным дефицитом, лежащим в основе такого состояния. Кроме того, при ОКР наиболее выражены нарушения зрительной и оперативной памяти. Нарушения памяти при ПТСР касаются как собственно воспоминаний о травматическом событии (типичны забывания стрессовых событий), так и событий прошлого в целом. В последнем случае у лиц с ПТСР описано снижение вербальной, автобиографической и оперативной памяти [3].

Важнейшая когнитивная составляющая тревожных расстройств — непереносимость неопределенности. Пациенты с тревогой не переносят неоднозначной ситуации и склонны оценивать двусмысленные средовые стимулы как угрожающие. При ПТСР описаны когнитивные установки в виде негативного атрибутивного стиля (тенденция относить неблагоприятные события к себе), руминаций («застревание» на стрессовом событии), чувствительность к тревоге и катастрофизация [3]. Для ОКР более характерно наличие таких когнитивных установок, как перфекционизм и повышенная ответственность. Кроме того, при ОКР отмечается пониженное доверие собственной памяти, проявляющееся перепроверками и тревожными сомнениями [2]. Проведенное нами исследование показало существенный вклад тревожных расстройств в формирование КН у обследованных пациентов.

Депрессия также сопровождается развитием КН [22]. У пациентов с депрессивным расстройством наблюдаются выраженные нарушения внимания, памяти и исполнительских функций, которые обнаруживаются при выполнении комплексных заданий, требующих осознанных и целенаправленных усилий. Дефицит исполнительских функций проявляется нарушениями планирования и решения проблем, когнитивной гибкости, речевой беглости [12]. Выраженные нарушения кратковременной вербальной памяти и нарушения концентрации внимания считаются типичными для больных депрессией [7]. КН при депрессии ассоциированы с риском суицида, особенно в молодом возрасте (18-49 лет) [32, 44]. Установлено, что КН при депрессии в виде расстройств памяти и способности к принятию решения сопровождаются структурными изменениями в гиппокампе и префронтальной коре [45]. В ряде работ было показано, что даже в период ремиссии после антидепрессивной терапии у больных депрессией часто выявляются резидуальные когнитивные расстройства в виде нарушения концентрации внимания, памяти, сложности поиска слов, замедленности мышления, умеренных или выраженных нарушений исполнительских функций, процессов вербального научения, скорости психических процессов [35, 51].

В наших наблюдениях у всех пациентов с депрессией установлено наличие КН в виде уменьшения психомоторной скорости и ухудшения зрительно-моторной координации. Выявлена зависимость между уровнем депрессии и выраженностью когнитивных нарушений, что подтверждает предположение о параллелизме между тяжестью депрессивной симптоматики и когнитивной дисфункции. При этом обнаружена тенденция к утяжелению симптомов депрессии с увеличением возраста пациентов. Такие показатели могут быть, в частности, связаны с более тяжелой переносимостью алло-ТГСК в более старшем возрасте.

Обращает на себя внимание и статистически значимое усиление тяжести депрессивных расстройств в подгруппе пациентов, у которых наблюдалось отторжение трансплантата. Анализируя эти данные, можно выдвинуть, по крайней мере, две гипотезы, объясняющие такой факт — во-первых, наличие психологически понятной стрессовой ситуации, сопряженной с неприживлением трансплантата, чреватой не только вынужденной задержкой выздоровления, но и возможными фатальными последствиями, а во-вторых, поскольку основной путь отторжения аллотрансплантатов реализуется через распознавание антигена CD8 Т-клетками и в процессе отторжения трансплантата CD4 Т-лимфоциты выступают в роли Т-хелперов 1-го типа для CD8 Т-лимфоцитов, которые опосредуют деструкцию трансплантата и Т-хелперов 2-го типа для антителопродуцирующих В-клеток, что приводит к образованию антител против трансплантируемых клеток и их продуктов [1], а, кроме того, как и любой иммунный процесс, отторжение трансплантата сопровождается выбросом цитокинов, хотя и клинически (относительно трансплантации) незначимым, но, вероятно, достаточном, чтобы вызвать симптомы депрессии, то все эти иммунобиологические механизмы со значительной долей вероятности могут быть, как минимум, аддитивной причиной развития аффективных расстройств у пациентов с неприживлением трансплантата ГСК. Тем более, что описанный механизм формирования депрессивных расстройств при изменении иммунологических показателей был выдвинут в качестве биологической причины депрессии различными авторами [23, 25].

На втором этапе исследования у пациента из нашей выборки наблюдался соматогенный психоз, внесший существенный вклад в развитие КН. О влиянии психозов на развитие КН свидетельствуют сообщения различных авторов [15, 38]. По данным L.J.Beglinger (2011), у пациентов, перенесших психоз* в перитрансплантационном периоде, определяется снижение скорости психомоторной реакции, обучения, памяти и внимания. Авторы отмечают, что психоз возникает в среднем через 12 дней после трансплантации. При этом когнитивные показатели таких пациентов никогда не возвращаются к «средним» значениям, которые

* Авторы указывают в качестве психоза делириозное расстройство сознания.

у них выявлялись до психоза. Говоря о возможных этиологических факторах постпсихотических КН, они указывали, что, во-первых, на влияние препаратов кондиционирования, которое пациенты проходят до трансплантации. Во-вторых, выделение цитокинов при повреждении ткани, таких, как фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 1В, представляют собой иммунологические механизмы воспаления, предрасполагающие к манифестации психоза [47]. Кроме того, препараты кондиционирования сами по себе могут вызывать нарушения сна, либо сон нарушает необходимость их круглосуточного введения, что также может способствовать возникновению психоза. Наконец, применяются некоторые антибиотические и антигрибковые препараты, которые могут вызывать симптомы психоза (например, вориконазол, противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов, достаточно часто вызывает зрительные галлюцинации [33, 48, 52]. Многие из вышеуказанных факторов могут выявляться за несколько дней до начала психоза и вызывать КН. В некоторых исследованиях обозначены специфические области нейропсихологической дисфункции, связанные с психозами, в частности нарушение внимания и оперативной памяти, оптико-пространственный и языковой дефицит [24, 36].

В ходе исследования выявлены изменения ЭЭГ, сопровождающие развитие КН у обследованных больных. При этом наблюдается дрейф патологических изменений на ЭЭГ в сторону их утяжеления (нарастание изменений, относящихся к выраженным). К последним относятся выраженные диффузные нарушения в виде увеличения индекса патологической медленноволновой активности и снижения индекса альфа-ритма с двух сторон, пароксизмальная активность в виде единичных билатерально синхронных вспышек волн альфа-диапазона и т.п. При сопоставлении наших данных с данными других авторов можно отметить, что таких исследований проводилось крайне мало. Отмечалось лишь, что при исследовании ЭЭГ выявленные в посттрансплантационном периоде тонкие изменения включали асимметрию альфа-ритма, в основном в группе пациентов, получающих высокодозную химиотерапию [41].

Результаты исследования МРТ/КТ головного мозга у пациентов, перенесших алло-ТГСК, неоднозначны. Так, выявляется увеличение наблюдений с клинически незначимыми изменениями (кисты вещества головного мозга и т.п.), при этом увеличение наблюдений с клинически значимыми изменениями не происходит, что не позволяет судить о морфологическом подтверждении нарастания КН у пациентов, перенесших трансплантацию. По данным литературы, изменения на МРТ у пациентов (в основном, перенесших химиотерапию), носят также неспецифический характер и затрагивают гипоплазию червя мозжечка [20]. Еще в одном исследовании при МРТ пациентов, перенесших химиотерапию, выявлена атрофия белого вещества [27].

Одним из существенных факторов развития КН у пациентов, перенесших алло-ТГСК, является энцефалотропная активность препаратов полихимиотерапии (ПХТ). Мета-анализ, поведенный K.D.Hodgson с соавт. (2013), показал, что КН, обусловленные ПХТ, могут быть ограничено небольшим количеством конкретных доменов, а именно доменами памяти и исполнительной функции [28]. J.B.Posner (1995) описал несколько относительно неспецифических нейропсихиатрических осложнений химиотерапии, включающих острую энцефалопатию, цереброваскулярные инсульт-подобные эпизоды, отсроченное развитие хронического энцефалопатия с деменцией подкоркового типа (апатия, нарушение памяти, лобный синдром, нарушения сна) [39].

Что касается механизмов развития КН, индуцированных химиотерапией, то M.K.Tuxen с соавт. (1994) предположили, что имеет место прямое нейротоксическое повреждение мозговой паренхимы в виде демиелинизации или изменения объема жидкости, затрагивающие микроглию, олигодендроциты и нейронные аксоны; вторичный воспалительный ответ — иммунологический механизм, включающий аллергическую гиперчувствительность и аутоиммунный васкулит; и микрососудистые травмы, приводящие к обструкции мелких и средних кровеносных сосудов, спонтанному тромбозу, ишемии и паренхиматозному некрозу [46]. Кроме того, изменение содержания нейротрансмиттеров, особенно церебральных моноаминов и их метаболитов могут представлять дополнительный механизм, связанный с нейротоксическими эффектами [34]. Еще одним потенциальным механизмом является непрямая химическая токсичность и окислительное повреждение мозговой ткани [13]. M.S.Brown и соавт. (1995) предлагают, что инфекционные осложнения, сопровождающие химиотерапию, изменяют содержание и качество экстраневральной жидкости [17]. Также формирование КН при химиотерапии, возможно, обусловлено снижением объема гиппокампа при приеме глюкокортикоидов [27]. При введении в схему ПХТ интерлейкина-2 выявлено нарушение оптико-перцептуальной памяти и уменьшение навыков планирования [18].

Закономерность проявления и степень выраженности КН при проведении химиотерапии у онкологических пациентов некоторые авторы связывают с биомаркерами КН. К таковым относят генетические полиморфизмы, включая APOE-4 и COMT-Val, повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 в плазме крови, анемию и уровень гемоглобина во время химиотерапии [19, 37].

В наших исследованиях доля влияния ПХТ на КН весьма существенна, поскольку препараты химиотерапии больные получали как в предтрансплантационном, так и в раннем посттрансплантационном периодах. Кроме того, наблюдалось сочетанное влияние препаратов ПХТ на формирование КН. Так, введение иммунодепрессанта микофенолата мофетила коррелировало (на уровне тенденции) с повышением уровня депрессии, что в свою очередь, способствовало увеличению тяжести КН.

Нарушения когнитивных функций у наших пациентов, перенесших алло-ТГСК, по результатам нейропсихологического исследования, носят тотальный характер и затрагивают следующие психические функции: память, внимание, вербальную беглость, моторные навыки, произвольную регуляцию.

Данные нейропсихологического обследования пациентов с заболеваниями системы крови в период до и после алло-ТГСК указывают на наличие определенной динамики показателей когнитивных функций. В период до трансплантации наблюдается снижение показателей памяти, внимания, произвольной регуляции, вербальной беглости и динамического праксиса (по сравнению с нормативными показателями для данной возрастной группы). В ранний период после трансплантации выявляется резкое ухудшение показателей практически всех когнитивных функций (памяти, внимания, динамического праксиса, вербальной беглости, произвольной регуляции). По мере реабилитации к 6 месяцам после алло-ТГСК наблюдается улучшение по всем показателям, кроме памяти и динамического праксиса, до предтрансплантационного уровня. Память и моторные функции так же восстанавливаются, но их показателя остаются все же ниже нормативных показателей.

Можно предположить, что обследование больного психиатром, неврологом и психологом дает более дифференцированную и детализированную оценку показателей когнитивного функционирования, чем при использовании MoCA. Вероятно, эта шкала в большей степени ориентирована на выявление грубых нарушений (характерных для поздних форм деменции), а не мягких, транзиторных когнитивных снижений.

Таким образом, прослеживается характерная и устойчивая динамика КН в посттрансплантационном периоде. Несмотря на ее индивидуальную вариативность у разных пациентов, в общем виде она носит следующий характер: резкое снижение показателей когнитивных функций практически по всем показателям в раннем посттрансплантационном периоде с постепенным их восстановлением к 6 месяцам после алло-ТГСК.

Отношение больных к когнитивному дефициту также меняется на протяжении периоде лечения: от анозогнозического и гипонозогнозического на предтрансплантационном этапе до гипернозогнозического в отдаленных периодах после алло-ТГСК (до 6 мес.).

Заключение

КН у пациентов с ЗСК до и после алло-ТГСК развиваются на фоне совокупности факторов риска, провоцирующих данное состояние и изменение его динамики. Поскольку взаимодействие этих факторов в каждом случае уникально и индивидуально (возраст пациента, протоколы и количество курсов химиотерапии, тип основного заболевания, сопутствующие инфекции, заболевания и т.д.), то у одних пациентов дефицит может проявляться в стертой форме или минимально даже после алло-ТГСК, в то время как у других выявляются нарушения сразу нескольких функций уже на предтрансплантационном этапе. Тем не менее, в целом динамика КН у исследованных пациентов подчиняется описанным выше закономерностям — снижение показателей когнитивных функций в раннем посттрансплантационном периоде с постепенным восстановлением к 6 месяцам. Поскольку данное исследование ограничивалось описанием периода до 6 мес. после трансплантации, невозможно делать прогноз относительно дальнейшей динамики КН, а именно: сохраняются ли такие нарушения в отдаленном периоде (например, к 1 году после трансплантации)? Такая постановка вопроса представляется нам перспективной для дальнейших исследований.

Литература

1	*Будчанов Ю.И. Трансплантационная иммунология. Учебно-методическое пособие для студентов. — Тверь. — 2012. — С.36. https://tvgmu.ru/upload/iblock/f87/transplantimmunol.pdf*		*Budchanov Yu.I. Transplant immunology. Study guide for students. Tver'; 2012: 36. https://tvgmu.ru/upload/iblock/f87/transplantimmunol.pdf (In Rus.)*
2	*Волель Б.А. Навязчивые сомнения по контрасту // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. — 2002. — Т.102. — №9. — С.14–20.*		*Volel B.A. Obsessive doubts in contrast. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im.S.S.Korsakova. 2002;102(9): 14–20 (In Rus.).*
3	*Волель Б.А., Петелин Д.С., Ахапкин Р.В., Малютина А.А. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2018. — Т.10. — №1. — С.78–82.*		*Volel B.A., Petelin D.S., Akhapkin R.V., Malyutina A.A. Cognitive impairment in anxiety disorders. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 2018; 10(1): 78–82 (In Rus.).*
4	*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. — С.4–10.*		*Vybornykh DE, Ivanov S.V., Savchenko V.G. Adjustment disorders in the hematological malignancies patients. Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. 2011: (3–4): 4–10. (In Rus.).*

5	*Выборных Д.Э., Иванов С.В., Савченко В.Г. Соматогенные и соматогенно провоцированные психозы при онкогематологических заболеваниях. Типология и терапия соматогенных психозов при онкогематологических заболеваниях // Терапевтический архив. — 2007.- Т.79. — №10. — С.61–66.*		*Vybornykh DE, Ivanov S.V., Savchenko V.G. Somatogenic and somatogenically provoked psychosis in hematological malignancies. Typology and therapy of somatogenic psychoses in hematological malignancies. Terapevticheskij arhiv. 2007; 79(10): 61–66 (In Rus.).*
6	*Выборных Д.Э., Иванов С.В., Савченко В.Г., Гемджян Э.Г. Соматогенные и соматогенно провоцированные психозы при заболеваниях системы крови. Факторы риска соматогенных психозов при заболеваниях системы крови // Терапевтический архив. — 2008. — Т.80. — №7. — С.38–43.*		*Vybornykh D.E., Ivanov S.V., Savchenko V.G., Gemdzhian E.G. Somatogenic and somatogenically provoked psychosis in hematological malignancies. Risk factors for somatogenic psychosis in hematological malignancies. Terapevticheskij arhiv. 2008; 80(7): 38–43 (In Rus.).*
7	*Ершов Б.Б., Тагильцева А.В., Петров М.В. Современные исследования когнитивного дефицита при аффективных расстройствах: нейропсихологический подход (обзор литературы) // Вестник ЮУрГУ.Серия: Психология. 2015. — №3. — С.65-76.*		*Ershov B. B., Tagiltseva A. V., Petrov M. V. Modern studies of cognitive deficits in affective disorders: a neuropsychological approach (literature review). Vestnik JuUrGU Serija: Psihologija. 2015; (3): 65-76 (In Rus.).*
8	*Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л. Когнитивный вызванный потенциал p300: роль в оценке когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией и ожирением // Бюллетень СО РАМН. — 2012. — Т.32. — №5. — С.55–62.*		*Zueva IB, Vanayeva K.I., Sanets E.L. Cognitive evoked potential of p300: a role in assessing cognitive functions in patients with arterial hypertension and obesity. Bjulleten' SO RAMN. 2012; 32(5): 55–62 (In Rus.).*
9	*Клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых. П/ред. Савченко В.Г. — Москва. — 2014. — 42с.*		*Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. Savchenko V.G. (editor) Moscow; 2014: 42 (In Rus.).*
10	*Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Выборных Д.Э. Когнитивные нарушения при трансплантации костного мозга (обзор литературы) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. -2017. — №4. — С.18–26.*		*Fedorova S.Yu., Khrushchev S.O., Vybornykh D.E. Cognitive impairment in bone marrow transplantation (literature review). Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M.Behtereva. 2017; (4): 18–26 (In Rus.).*
11	*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. — Т.63. — №1. — С.34.*		*Fedorova S.Yu., Khrushchev S.O., Vybornykh D.E., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N. Cognitive impairments in patients with hematological malignancies after allogenic bone marrow transplantation. Gematologija i transfuziologija. 2018; 63(S1): 34 (In Rus.).*
12	*Austin M.P., Mitchell P., Goodwin G.M. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. Br J Psychiatry. 2001 Mar;178:200–206.*		*Austin M.P., Mitchell P., Goodwin G.M. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. Br J Psychiatry. 2001 Mar;178:200–206.*
13	*Barton D., Loprinzi C. Novel approaches to preventing chemotherapy-induced cognitive dysfunction in breast cancer: the art of the possible. Clin Breast Cancer. 2002 Dec;3 Suppl 3:S121-127.*		*Barton D., Loprinzi C. Novel approaches to preventing chemotherapy-induced cognitive dysfunction in breast cancer: the art of the possible. Clin Breast Cancer. 2002 Dec;3 Suppl 3:S121-127.*
14	*Beglinger L.J., Duff K., Van Der Heiden S., Moser D.J., Bayless J.D., Paulsen J.S., et al. Neuropsychological and psychiatric functioning pre- and posthematopoietic stem cell transplantation in adult cancer patients: a preliminary study. J Int Neuropsychol Soc. 2007;13(1):172–177. DOI: 10.1017/S1355617707070208.*		*Beglinger L.J., Duff K., Van Der Heiden S., Moser D.J., Bayless J.D., Paulsen J.S., et al. Neuropsychological and psychiatric functioning pre- and posthematopoietic stem cell transplantation in adult cancer patients: a preliminary study. J Int Neuropsychol Soc. 2007;13(1):172–177. DOI: 10.1017/S1355617707070208.*

15	*Beglinger L.J., Mills J.A., Vik S.M., Duff K., Denburg N.L., Weckmann M.T., et al. The neuropsychological course of acute delirium in adult hematopoietic stem cell transplantation patients. Arch Clin Neuropsychol. 2011 Mar;26(2):98–109. DOI: 10.1093/arclin/acq103.*		*Beglinger L.J., Mills J.A., Vik S.M., Duff K., Denburg N.L., Weckmann M.T., et al. The neuropsychological course of acute delirium in adult hematopoietic stem cell transplantation patients. Arch Clin Neuropsychol. 2011 Mar;26(2):98–109. DOI: 10.1093/arclin/acq103.*
16	*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.*		*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.*
17	*Brown M.S., Simon J.H., Stemmer S.M., Stears J.C., Scherzinger A., Cagnoni P.J., et al. MR and proton spectroscopy of white matter disease induced by high-dose chemotherapy with bone marrow transplant in advanced breast carcinoma. AJNR Am J Neuroradiol. 1995;16(10):2013–2020.*		*Brown M.S., Simon J.H., Stemmer S.M., Stears J.C., Scherzinger A., Cagnoni P.J., et al. MR and proton spectroscopy of white matter disease induced by high-dose chemotherapy with bone marrow transplant in advanced breast carcinoma. AJNR Am J Neuroradiol. 1995;16(10):2013–2020.*
18	*Capuron L., Ravaud A., Dantzer R. Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. Psychosom Med. 63(3):376–386. DOI: 10.1097/00006842-200105000-00007.*		*Capuron L., Ravaud A., Dantzer R. Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. Psychosom Med. 63(3):376–386. DOI: 10.1097/00006842-200105000-00007.*
19	*Castel H., Denouel A., Lange M., Tonon M.-C., Dubois M., Joly F. Biomarkers Associated with Cognitive Impairment in Treated Cancer Patients: Potential Predisposition and Risk Factors. Front Pharmacol. 2017;8:138. DOI: 10.3389/fphar.2017.00138.*		*Castel H., Denouel A., Lange M., Tonon M.-C., Dubois M., Joly F. Biomarkers Associated with Cognitive Impairment in Treated Cancer Patients: Potential Predisposition and Risk Factors. Front Pharmacol. 2017;8:138. DOI: 10.3389/fphar.2017.00138.*
20	*Ciesielski K.T., Yanofsky R., Ludwig R.N., Hill D.E., Hart B.L., Astur R.S., et al. Hypoplasia of the cerebellar vermis and cognitive deficits in survivors of childhood leukemia. Arch Neurol. 1994 Oct;51(10):985–93.*		*Ciesielski K.T., Yanofsky R., Ludwig R.N., Hill D.E., Hart B.L., Astur R.S., et al. Hypoplasia of the cerebellar vermis and cognitive deficits in survivors of childhood leukemia. Arch Neurol. 1994 Oct;51(10):985–93.*
21	*Cisler J.M., Koster E.H.W. Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. Clin Psychol Rev. 2010 Mar;30(2):203–216. DOI: 10.1016/j.cpr.2009.11.003.*		*Cisler J.M., Koster E.H.W. Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. Clin Psychol Rev. 2010 Mar;30(2):203–216. DOI: 10.1016/j.cpr.2009.11.003.*
22	*Clerc M.-T., von Gunten A. Relations entre dépression et troubles cognitifs. Praxis (Bern 1994) . 2017 Nov;106(22):1225–1228. DOI: 10.1024/1661-8157/a002804.*		*Clerc M.-T., von Gunten A. Relations entre dépression et troubles cognitifs. Praxis (Bern 1994) . 2017 Nov;106(22):1225–1228. DOI: 10.1024/1661-8157/a002804.*
23	*Dubois T., Reynaert C., Jacques D., Lepiece B., Patigny P., Zdanowicz N. Immunity and psychiatric disorders: variabilities of immunity biomarkers are they specific? Psychiatr Danub. 2018 Nov;30(Suppl 7):447–451.*		*Dubois T., Reynaert C., Jacques D., Lepiece B., Patigny P., Zdanowicz N. Immunity and psychiatric disorders: variabilities of immunity biomarkers are they specific? Psychiatr Danub. 2018 Nov;30(Suppl 7):447–451.*
24	*Fann J.R., Alfano C.M., Burington B.E., Roth-Roemer S., Katon W.J., Syrjala K.L. Clinical presentation of delirium in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Cancer. 2005 Feb 15;103(4):810–20. DOI: 10.1002/cncr.20845.*		*Fann J.R., Alfano C.M., Burington B.E., Roth-Roemer S., Katon W.J., Syrjala K.L. Clinical presentation of delirium in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Cancer . 2005 Feb 15;103(4):810–20. DOI: 10.1002/cncr.20845.*
25	*Felger J.C. Role of Inflammation in Depression and Treatment Implications. Handb Exp Pharmacol. 2018 Oct 28. DOI: 10.1007/164_2018_166.*		*Felger J.C. Role of Inflammation in Depression and Treatment Implications. Handb Exp Pharmacol. 2018 Oct 28. DOI: 10.1007/164_2018_166.*

26	*Ferreri F., Lapp L.K., Peretti C.-S. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. Curr Opin Psychiatry. 2011 Jan;24(1):49–54. DOI: 10.1097/YCO.0b013e32833f5585.*		*Ferreri F., Lapp L.K., Peretti C.-S. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. Curr Opin Psychiatry. 2011 Jan;24(1):49–54. DOI: 10.1097/YCO.0b013e32833f5585.*
27	*Harila-Saari A.H., Pääkkö E.L., Vainionpää L.K., Pyhtinen J., Lanning B.M. A longitudinal magnetic resonance imaging study of the brain in survivors in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 1998 Dec 15;83(12):2608–17.*		*Harila-Saari A.H., Pääkkö E.L., Vainionpää L.K., Pyhtinen J., Lanning B.M. A longitudinal magnetic resonance imaging study of the brain in survivors in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 1998 Dec 15;83(12):2608–17.*
28	*Hodgson KD, Hutchinson AD, Wilson CJ, Nettelbeck T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. Cancer Treat Rev. 2013;39(3):297–304. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.11.001*		*Hodgson KD, Hutchinson AD, Wilson CJ, Nettelbeck T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. Cancer Treat Rev. 2013;39(3):297–304. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.11.001*
29	*Hughes C.P., Berg L., Danziger W.L., Coben L.A., Martin R.L. A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry. 1982 Jun;140:566–572.*		*Hughes C.P., Berg L., Danziger W.L., Coben L.A., Martin R.L. A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry. 1982 Jun;140:566–572.*
30	*Jacobs SR, Small BJ, Booth-Jones M, Jacobsen PB, Fields KK. Changes in cognitive functioning in the year after hematopoietic stem cell transplantation. Cancer. 2007 Oct 1;110(7):1560–1567. DOI: 10.1002/cncr.22962.*		*Jacobs SR, Small BJ, Booth-Jones M, Jacobsen PB, Fields KK. Changes in cognitive functioning in the year after hematopoietic stem cell transplantation. Cancer. 2007 Oct 1;110(7):1560–1567. DOI: 10.1002/cncr.22962.*
31	*Jim H.S.L., Small B., Hartman S., Franzen J., Millay S., Phillips K., et al. Clinical predictors of cognitive function in adults treated with hematopoietic cell transplantation. Cancer. 2012 Jul 1;118(13):3407–3416. DOI: 10.1002/cncr.26645.*		*Jim H.S.L., Small B., Hartman S., Franzen J., Millay S., Phillips K., et al. Clinical predictors of cognitive function in adults treated with hematopoietic cell transplantation. Cancer. 2012 Jul 1;118(13):3407–3416. DOI: 10.1002/cncr.26645.*
32	*Lara E., Olaya B., Garin N., Ayuso-Mateos J.L., Miret M., Moneta V., et al. Is cognitive impairment associated with suicidality? A population-based study. Eur Neuropsychopharmacol . 2015 Feb;25(2):203–213. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.08.010.*		*Lara E., Olaya B., Garin N., Ayuso-Mateos J.L., Miret M., Moneta V., et al. Is cognitive impairment associated with suicidality? A population-based study. Eur Neuropsychopharmacol . 2015 Feb;25(2):203–213. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.08.010.*
33	*Levine M.T., Chandrasekar P.H. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. Clin Transplant. 2016;30(11):1377–1386. DOI: 10.1111/ctr.12834.*		*Levine M.T., Chandrasekar P.H. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. Clin Transplant. 2016;30(11):1377–1386. DOI: 10.1111/ctr.12834.*
34	*Madhyastha S., Somayaji S.N., Rao M.S., Nalini K., Bairy K.L. Hippocampal brain amines in methotrexate-induced learning and memory deficit. Can J Physiol Pharmacol. 2002 Nov; 80(11):1076–1084.*		*Madhyastha S., Somayaji S.N., Rao M.S., Nalini K., Bairy K.L. Hippocampal brain amines in methotrexate-induced learning and memory deficit. Can J Physiol Pharmacol. 2002 Nov;80(11):1076–1084.*
35	*McClintock S.M., Husain M.M., Greer T.L., Cullum C.M. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. Neuropsychology. 2010 Jan;24(1):9–34. DOI: 10.1037/a0017336.*		*McClintock S.M., Husain M.M., Greer T.L., Cullum C.M. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. Neuropsychology. 2010 Jan;24(1):9–34. DOI: 10.1037/a0017336.*
36	*Meagher D.J., Moran M., Raju B., Gibbons D., Donnelly S,. Saunders J., et al. Phenomenology of delirium. Assessment of 100 adult cases using standardised measures. Br J Psychiatry. 2007 Feb;190:135–141. DOI: 10.1192/bjp.bp.106.023911.*		*Meagher D.J., Moran M., Raju B., Gibbons D., Donnelly S,. Saunders J., et al. Phenomenology of delirium. Assessment of 100 adult cases using standardised measures. Br J Psychiatry. 2007 Feb;190:135–141. DOI: 10.1192/bjp.bp.106.023911.*
37	*Meyers C.A., Albitar M., Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. Cancer. 2005 Aug 15;104(4):788–793. DOI: 10.1002/cncr.21234.*		*Meyers C.A., Albitar M., Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. Cancer. 2005 Aug 15;104(4):788–793. DOI: 10.1002/cncr.21234.*

38	*Plaum E., Duhm E. [Cognitive disorders in endogenous psychoses]. Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz). 1985 Jan;37(1):22–29.*		*Plaum E., Duhm E. [Cognitive disorders in endogenous psychoses]. Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz). 1985 Jan;37(1):22–29.*
39	*Posner J.B. Neurologic Complications of Cancer. Philadelphia: Davis; 1995.*		*Posner J.B. Neurologic Complications of Cancer. Philadelphia: Davis; 1995.*
40	*Saykin A.J., Ahles T.A., McDonald B.C. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. Semin Clin Neuropsychiatry. 2003 Oct;8(4):201–16.*		*Saykin A.J., Ahles T.A., McDonald B.C. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. Semin Clin Neuropsychiatry. 2003 Oct;8(4):201–16.*
41	*Schagen S.B., Hamburger H.L., Muller M.J., Boogerd W., van Dam F.S. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. J Neurooncol. 2001 Jan;51(2):159–165.*		*Schagen S.B., Hamburger H.L., Muller M.J., Boogerd W., van Dam F.S. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. J Neurooncol. 2001 Jan;51(2):159–165.*
42	*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 Jul;22(7):1509–1516. DOI: 10.1002/pon.3159.*		*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 Jul;22(7):1509–1516. DOI: 10.1002/pon.3159.*
43	*Schulz-Kindermann F., Mehnert A., Scherwath A., Schirmer L., Schleimer B., Zander A.R., et al. Cognitive function in the acute course of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 2007;39(12):789–99. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705663.*		*Schulz-Kindermann F., Mehnert A., Scherwath A., Schirmer L., Schleimer B., Zander A.R., et al. Cognitive function in the acute course of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 2007;39(12):789–99. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705663.*
44	*Stewart J.G., Glenn C.R., Esposito E.C., Cha C.B., Nock M.K., Auerbach R.P. Cognitive Control Deficits Differentiate Adolescent Suicide Ideators From Attempters. J Clin Psychiatry. 2017 Jun;78(6): 14–21. DOI: 10.4088/JCP.16m10647.*		*Stewart J.G., Glenn C.R., Esposito E.C., Cha C.B., Nock M.K., Auerbach R.P. Cognitive Control Deficits Differentiate Adolescent Suicide Ideators From Attempters. J Clin Psychiatry. 2017 Jun;78(6): 14–21. DOI: 10.4088/JCP.16m10647.*
45	*Trivedi M.H., Greer T.L. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. J Affect Disord. 2014 Jan;152–154:19–27. DOI: 10.1016/j.jad.2013.09.012.*		*Trivedi M.H., Greer T.L. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. J Affect Disord. 2014 Jan;152–154:19–27. DOI: 10.1016/j.jad.2013.09.012.*
46	*Tuxen M.K., Hansen S.W. Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. Cancer Treat Rev. 1994 Apr;20(2):191–214.*		*Tuxen M.K., Hansen S.W. Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. Cancer Treat Rev. 1994 Apr;20(2):191–214.*
47	*van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. Lancet (London, England). 2010 Feb 27;375(9716):773–775. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61158-2.*		*van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. Lancet (London, England). 2010 Feb 27;375(9716):773–775. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61158-2.*
48	*Vybornykh D., Klyasova G., Mikhailova E., Kuzmina L., Troitskaya V., Pokrovskaya O., et al. Mental disorders observed during the application of voriconazole. Haematologica. 2015;100(S1):718–719.*		*Vybornykh D., Klyasova G., Mikhailova E., Kuzmina L., Troitskaya V., Pokrovskaya O., et al. Mental disorders observed during the application of voriconazole. Haematologica. 2015;100(S1):718–719.*
49	*Wefel J.S., Schagen S.B. Chemotherapy-related cognitive dysfunction. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012 Jun;12(3):267–275. DOI: 10.1007/s11910-012-0264-9.*		*Wefel J.S., Schagen S.B. Chemotherapy-related cognitive dysfunction. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012 Jun;12(3):267–275. DOI: 10.1007/s11910-012-0264-9.*
50	*Wefel J.S., Witgert M.E., Meyers C.A. Neuropsychological Sequelae of Non-Central Nervous System Cancer and Cancer Therapy. Neuropsychol Rev. 2008 Jun 16;18(2):121–31. Available from: DOI: 10.1007/s11065-008-9058-x.*		*Wefel J.S., Witgert M.E., Meyers C.A. Neuropsychological Sequelae of Non-Central Nervous System Cancer and Cancer Therapy. Neuropsychol Rev. 2008 Jun 16;18(2):121–31. Available from: DOI: 10.1007/s11065-008-9058-x.*

51	*Zajecka J., Kornstein S.G., Blier P. Residual Symptoms in Major Depressive Disorder: Prevalence, Effects, and Management. J Clin Psychiatry. 2013 Apr 15;74(04):407–14. DOI: 10.4088/JCP.12059ah1.*		*Zajecka J., Kornstein S.G., Blier P. Residual Symptoms in Major Depressive Disorder: Prevalence, Effects, and Management. J Clin Psychiatry. 2013 Apr 15;74(04):407–14. DOI: 10.4088/JCP.12059ah1.*
52	*Zonios D.I., Gea-Banacloche J., Childs R., Bennett J.E. Hallucinations during voriconazole therapy. Clin Infect Dis. 2008 Jul 1;47(1):7–10. DOI: 10.1086/588844.*		*Zonios D.I., Gea-Banacloche J., Childs R., Bennett J.E. Hallucinations during voriconazole therapy. Clin Infect Dis. 2008 Jul 1;47(1):7–10. DOI: 10.1086/588844.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

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

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. Email: dvyb@yandex.ru, м.т. +7(985)767-40-47

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.

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