



ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

[под редакцией А.Б. Смулевича]

№1

[2019]



СОДЕРЖАНИЕ

- Терапия когнитивных нарушений у пациентов, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
С.Ю. Федорова, Д.Э. Выборных, С.О. Хрущев, М.Ю. Дроков, Э.Г. Гемджян, Л.А. Кузьмина, Е.Н. Паровичникова 4
-
- Диссоциативная реакция при хронической сердечной недостаточности вследствие дилатационной кардиомиопатии (клиническое наблюдение)
А.К. Мухорина, Б.А. Волель, Ф.Ю. Копылов, Е.Н. Данковцева 15
-
- Психогенная пурпура: клиническое наблюдение
А.Б. Смулевич, Д.В. Романов, А.Н. Львов, П.Г. Юзбашиян, Л.Р. Плиева, С.И. Бобко 22
-
- Основные принципы проведения первой беседы с больным при психосоматических расстройствах
Н.Г. Незнанов, А.В. Васильева 29
-
- Хроническая боль и психические расстройства (обзор литературы)
Д.С. Петелин 32

Терапия когнитивных нарушений у пациентов, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

С.Ю. Федорова✉, Д.Э. Выборных, С.О. Хрущев, М.Ю. Дроков, Э.Г. Гемджян,
Л.А. Кузьмина, Е.Н. Паровичникова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Минздрава России, Москва, Россия
✉neuro_blood@mail.ru

Аннотация

Введение. Развитие когнитивных нарушений (КН) у пациентов с заболеваниями системы крови практически всегда сопровождается проведением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Предлагается терапевтическая стратегия купирования таких нарушений, разработанная в соответствии с их полифакторной этиологией.

Цель. Анализ терапии КН у пациентов с заболеваниями системы крови на различных этапах после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Клинико-психопатологическим, клинико-психологическим, нейропсихологическим, нейрофизиологическим и нейровизуальными методами обследованы 46 пациентов с заболеваниями системы крови в предтрансплантационный период и через 1–3, 6, 12–15 мес после алло-ТГСК. Статистический анализ данных проводили с использованием дисперсионного анализа (с повторными измерениями) и анализа таблиц сопряженности.

Результаты и обсуждение. На 4 этапах проведено исследование КН, развившихся у пациентов с заболеваниями системы крови после алло-ТГСК и их терапии. При этом была выявлена определенная динамика таких нарушений. Так, до трансплантации выявляется так называемый фоновый уровень КН, представляющий собой континуум от нормальных показателей до минимальных КН. Максимальной выраженности КН достигают в раннем посттрансплантационном периоде (1–3 мес после трансплантации) с постепенным снижением через полгода после алло-ТГСК к отдаленному периоду, не достигая тем не менее «нормального» уровня, наблюдавшегося в предтрансплантационном периоде. Мы предложили терапевтическую стратегию в отношении выявленных КН, которая включает в себя применение психотропных, нейропротективных препаратов и психотерапии.

Заключение. Динамика КН в целом отражает воздействие на центральную нервную систему различных факторов, сопровождающих алло-ТГСК, и формируется во многом благодаря проводимой терапии. При этом можно отметить эффективность и безопасность психотропных и нейротропных препаратов, которые были выбраны для осуществления избранной терапевтической тактики.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, заболевания системы крови, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, терапия.

Для цитирования: Федорова С.Ю., Выборных Д.Э., Хрущев С.О. и др. Терапия когнитивных нарушений у пациентов, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Психические расстройства в общей медицине. 2019; 1: 4–14.

Therapy of cognitive impairment in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

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

Abstract

Introduction. The development of cognitive impairments in patients with hematological malignancies almost always accompanies the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT). A therapeutic strategy for the management of such disorders, developed in accordance with their polyfactorial etiology, is proposed.

Purpose. Analysis of the treatment of cognitive impairments in patients with hematological malignancies at various stages after allo-HSCT.

Materials and methods. Clinical-psychopathological, clinical-psychological, neuropsychological, neurophysiological and neurovisual methods were used to examine 46 patients with various hematological malignancies during the pretransplantation period, 1–3, 6 and 12–15 months after allo-HSCT. Statistical data analysis was performed using analysis of variance (with repeated measurements) and analysis of contingency tables.

Results and discussion. In 4 stages, a study was conducted of cognitive impairments that developed in patients with hematological malignancies after allo-HSCT, and their treatment. At the same time, a certain dynamics of such violations was revealed. So, before transplantation so-called “background” level of CN is detected, which is a continuum from normal values to minimum CNs. Maximum development of CNs is achieved in the early post-transplantation period (1–3 months after transplan-

tation) with a gradual decrease in their severity six months after the allo-HSCT by the distant period, not reaching, however, the “normal” level observed in the pre-transplant period. We proposed a therapeutic strategy for identified cognitive impairments, which includes the use of psychotropic, neuroprotective drugs and psychotherapy.

Conclusion. The dynamics of cognitive impairments in general reflects the impact of various factors accompanying allo-HSCT on the CNS, and is formed largely due to the therapy carried out. At the same time, it is possible to note the efficacy and safety of psychotropic and neurotropic drugs, which were chosen to implement the chosen therapeutic tactics.

Key words: cognitive impairments, hematological malignances, hematopoietic stem cell transplantation, therapy.

For citation: Fedorova S.Yu., Vybornykh D.E., Khrushchev S.O. et al. Therapy of cognitive impairment in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Mental Disorders in General Medicine*. 2019; 1: 4–14.

Когнитивные нарушения (КН) у пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) развиваются на фоне совокупности факторов риска, провоцирующих данное состояние и влияющих на его динамику [5]. Курсовая химиотерапия с применением высоких доз, предтрансплантационные режимы кондиционирования, иммуносупрессивная терапия, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), психические нарушения (психозы, депрессия, тревожные расстройства, астения и др.), а также сочетание этих факторов создают высокий уровень риска развития КН при проведении трансплантации [12, 54].

Поскольку взаимодействие этих факторов в каждом случае уникально и индивидуально (возраст пациента, протоколы и количество курсов химиотерапии, тип основного заболевания, сопутствующие инфекции и другие заболевания), то у одних пациентов когнитивный 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. Терапевтическая стратегия разрабатывалась в соответствии с полифакторной этиологией КН, выявленных у пациентов, перенесших алло-ТГСК [5, 12].

Материалы и методы

Исследование проводилось с января 2016 по февраль 2019 г. на базе отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами (заведующий – кандидат медицинских наук Л.А. Кузьмина) отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга (руководитель – доктор медицинских наук Е.Н. Паровичникова) ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (директор – академик РАН, доктор медицинских наук В.Г. Савченко).

В исследование включались 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 г. были обследованы 46 пациентов до алло-ТГСК, в срок от 3 до 7 дней до алло-ТГСК (I этап исследования); табл. 1.

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

Источником трансплантата служили: костный мозг – 34 (73,9%) пациента, гемопоэтические стволовые клетки крови – 12 (26,1%) пациентов. В 19 (41,3%) случаях развилась острая РТПХ, а в 13 (28,3%) случаях – хроническая РТПХ. У 5 (10,9%) – рецидив заболевания. Умерли 5 (10,9%) пациентов.

Больные из этой группы (44 пациента) были обследованы через 1–3 мес после алло-ТГСК (II этап исследования), 40 пациентов – через 6 мес после алло-ТГСК (III этап исследования) и 36 пациентов – через 12–15 мес

после трансплантации (IV этап исследования). Медиана возраста (18–66 лет) пациентов (26 женщин и 20 мужчин) составила 33,5.

Критериями исключения являлись тяжелое соматическое состояние больного, не позволяющее проводить обследование, манифестная шизофрения (F20), умственная отсталость (F70–F79), психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя и других психоактивных веществ (F10–F19), отсутствие добровольного информированного согласия пациента на обследование.

Для оценки динамики результатов терапии когнитивных расстройств у изученных пациентов были использованы следующие методы:

- клинико-психопатологический (с применением шкалы общего клинического впечатления – ОКВ) [21], клинико-психологический (с использованием психометрических инструментов: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций – MoCA, госпитальной шкалы тревоги и депрессии – HADS), нейропсихологический: запоминание 10 слов, 2 пары по 3 слова, кулак-ребро-ладонь, реципрокная координация, праксис позы пальцев, пробы Хеда, графомоторная проба, вербальная беглость (принадлежность к группе, слова на определенную букву), таблицы Шульге, решение математических задач, счет по Крепелину, «100-7», 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)¹ – повышение значения говорит о нарастании КН. Этот

Таблица 1. Гематологические диагнозы пациентов, вошедших в выборку

Диагноз	Число	
	абс.	%
ОМЛ	29	63,1
ОЛЛ	4	8,6
АА	3	6,5
ЛНХЛ	3	6,5
МДС	3	6,5
ХМЛ	1	2,2
МПЗ	1	2,2
ММ	1	2,2
ГМ	1	2,2
Всего	46	100

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

¹В качестве нормативных показателей мы использовали значения КВП, равные 300–380 мс.

Таблица 2. Число пациентов, которым были проведены алло-ТГСК

	ОМЛ	ОЛЛ	АА	ЛНХЛ	МДС	ХМЛ	МПЗ	ММ	ГМ
Аллогенная родственная совместимая	17	1	2	0	1	0	1	1	1
Аллогенная родственная несовместимая	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Аллогенная неродственная совместимая	5	3	0	2	2	0	0	0	0
Аллогенная неродственная несовместимая	4	0	0	1	0	1	0	0	0
Сингенная	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Аллогенная родственная несовместимая (гаплоидентичная)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

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 центральную нервную систему (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.

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

В период до 3 мес после алло-ТГСК с целью профилактики РТПХ 10 пациентов получали комбинацию препаратов антилимфоцитарного иммуноглобулина (АТГ), циклоспорина А, микофенолата мофетила, а также циклофосфида на 3 и 4-й 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 профилактики не получали в виду 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.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием дисперсионного анализа (с повторными измерениями) и анализа таблиц сопряженности. Измерения во всех временных точках проводились на одной и той же группе пациентов.

Результаты и обсуждение

Установлено, что полифакторная этиология КН у пациентов, перенесших алло-ТГСК, является следствием интоксикационного воздействия на ЦНС полихимиотерапии и иммуносупрессивной терапии, их инфекционных осложнений и терапии последних, а также наличия неврологических и психопатологических расстройств в исследованной выборке [12].

У пациентов изученной выборки выявлены следующие психопатологические расстройства:

- на I этапе исследования (до алло-ТГСК) психопатологические нарушения были представлены генерализованным тревожным расстройством – ГТР (F41.1) – 3 наблюдения, депрессивным эпизодом легкой степени (F32.0) – 3 наблюдения, средней степени (F32.1) – 1, а также 2 наблюдениями, где диагностировано смешанное тревожное и депрессивное расстройство незонной природы (F43.2) [2]. У одной пациентки депрессивное расстройство средней тяжести сочеталось с монофобией (канцерофобией);

- на II этапе (1–3 мес после трансплантации) выявлялись ГТР (F41.1) – 4 наблюдения, депрессивный эпизод легкой степени (F32.0) – 2 наблюдения, средней степени (F32.1) – 3, а также 1 наблюдение, где диагностировано смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F43.2). При этом впервые диагностированы ГТР – 2 наблюдения, депрессивный эпизод легкой степени – 1, средней степени – 2. У двух больных психопатологические нарушения соответствовали критериям посттравматического стрессового расстройства. Кроме того, был выявлен симптоматический психоз с галлюцинаторно-параноидным содержанием [2];

- на III этапе исследования (6 мес после трансплантации) выявлены ГТР – 2 наблюдения, депрессивный эпизод средней степени – 3 наблюдения, тяжелой степени – 1, а также 2 наблюдения, где диагностировано смешанное тревожное и депрессивное расстройство. Отметим, что в одном наблюдении ГТР сформировалось у пациента в предтрансплантационном периоде, а в другом, как и случай депрессии средней степени, – впервые выявлено на обсуждаемом этапе исследования;

- в отдаленном периоде после алло-ТГСК лишь у одного пациента, перенесшего симптоматический психоз длительностью в несколько недель, были выявлены признаки мании без психотических симптомов (F30.1). У остальных пациентов аффективных либо иных психопатологических расстройств не выявлено. На первый план в отдаленном посттрансплантационном периоде выходили астенические расстройства, диагностированные у 35 (97,2%) пациентов.

Кроме того, у 32 (69,6%) пациентов на всех этапах исследования выявлялись те или иные нарушения сна.

Результаты проведения нейропсихологического обследования выявили выраженные нарушения когнитивных функций (табл. 3).

Нарушения когнитивных функций на разных этапах исследования по данным нейропсихологического исследования

Память. На I этапе исследования для пациентов характерно снижение объема кратковременной памяти, усиливающееся при интерферирующем воздействии последующих методик на следы памяти. Наиболее частыми ошибками являлись персеверации, контаминации и в отдельных случаях конфабуляции. Показатели отсроченного воспроизведения были снижены по сравнению с нормативными показателями. В дальнейшем (II этап) снижение объема кратковременной памяти становится более выраженным, в отдельных случаях отсроченное воспроизведение снижается до уровня 1–2 слов или вовсе отсутствует. 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. Увеличивался латентный период, необходимый пациентам для вспоминания слов при отсроченном воспроизведении. На III этапе выявлялось значительное увеличение объема кратковременной памяти. Такая тенденция сохранилась и на IV этапе.

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

Название методики	Число участников исследования, допустивших ошибки*							
	I этап (n=46)		II этап (n=44)		III этап (n=40)		IV этап (n=36)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Запоминание 10 слов	19	41,3	27	61,4	12	30,0	10	27,8
Две пары по 3 слова	22	47,8	24	52,2	11	27,5	9	25,0
Кулак-ребро-ладонь	16	34,8	22	50,0	13	32,5	8	22,2
Реципрокная координация	15	32,6	19	41,3	12	30,0	6	16,7
Праксис позы пальцев	8	17,4	12	27,8	11	27,5	6	16,7
Пробы Хеда	12	26,1	12	27,8	6	15,0	6	16,7
Графомоторная проба	11	23,9	18	40,9	11	27,5	7	19,5
Вербальная беглость	15	32,6	19	43,2	9	22,5	7	19,5
Таблицы Шульце	17	37,0	27	61,4	10	25,0	9	25,0
Решение математических задач	17	37,0	25	56,8	8	20,0	7	19,5
Счет по Крепелину	13	28,3	16	36,4	8	20,0	7	19,5
«100-7»	12	26,1	15	34,1	8	20,0	9	25,0
Пересказ рассказа	16	34,8	20	45,5	7	17,5	13	36,1

*Популяционная норма – 13%.

Внимание и произвольная регуляция. Выполнение пациентами методик до трансплантации характеризуется повышенной переключаемостью, снижением продуктивности. При решении арифметических задач, счете больные допускают импульсивные ошибки с самокоррекцией. При выполнении методики «Таблицы Шульце» в некоторых случаях наблюдаются нарастающая истощаемость и потеря программы (вербализация счета). Через 1–3 мес после алло-ТГСК отмечается нарастание астенизации пациентов: в данном периоде проявляется выраженное снижение продуктивности при выполнении методик, нарастает истощаемость. При решении арифметических задач больные допускают импульсивные ошибки (в отдельных случаях без самокоррекции), в счете больные ошибаются внутри десятка и при переходе через него. При выполнении методики «Таблицы Шульце» у больных наблюдается нарастающая истощаемость (показатели результативности ниже нормы в 2–4 раза до 120 с) и в отдельных случаях потеря программы (вербализация счета). На III этапе исследования отмечаются значительное снижение числа импульсивных ошибок, улучшение выработываемости и продуктивности. В отдаленном посттрансплантационном периоде выявляются единичные импульсивные ошибки, улучшается продуктивность, но в то же время сохраняется несколько повышенный латентный период в методике «Таблицы Шульце».

Динамический праксис. Нарушения динамического праксиса в предтрансплантационном периоде 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. Через 1–3 мес после трансплантации нарушения динамического праксиса становятся ярко выраженными: отставание правой руки (реципрокная координация), «кулак-ребро-ладонь» выполняется с многочисленными сбоями, не всегда достигается плавность и автоматизированность и проба 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», «Проба Хеда» также наблюдаются импульсивные, зеркальные ошибки, сложности в удержании позы и снижение тонуса. На III этапе исследования нарушения динамического праксиса хотя и выявляются, но в целом приближаются к показателям предтрансплантационного этапа. В отдельных случаях сохраняются нарушения автоматизации, плавности движений, тонуса. В графомоторной пробе в отдельных случаях сохраняются микро- и макрография, персеверации. Через 12–15 мес после алло-ТГСК нарушения динамического праксиса носят единичный характер, в частности трудности автоматизации серии «кулак-ребро-ладонь». Наблюдаются единичные зеркальные импульсивные ошибки с самокоррекцией в праксисе позы пальцев и пробах Хеда.

Вербальная беглость и мышление. До трансплантации (при общей сохранности мышления) результаты выполнения заданий на вербальную беглость ниже нормативных показателей. Через 1–3 мес после алло-ТГСК выявлено снижение результатов по методикам на вербальную беглость (количество названных слов) по сравнению с предтрансплантационным периодом. К 6 мес после трансплантации показатели вербальной беглости возвращаются к нормативным уровням, а к 12–15 мес после алло-ТГСК при общей сохранности мышления результаты выполнения заданий на вербальную беглость сохраняются ниже нормативных показателей.

В предтрансплантационном периоде обращает на себя внимание отношение больных к своему когнитивному дефициту по типу анозогнозии. Больные или вовсе отрицают наличие выявляемых объективно КН, или оправдывают их возрастом или свойственной им и прежде забывчивостью. Нередки эпизоды нарушения комплаенса. Основные субъективные жалобы в данном периоде: нарушения внимания («трудно сосредоточиться на работе, чтении книг и пр.», «приходится перечитывать материал по нескольку раз»), нарушения памяти («забычивость»), моторная неловкость («чаще, чем обычно роняю вещи»).

Через 1–3 мес после алло-ТГСК отношение больных к своему когнитивному дефициту характеризуется как нормонозогнозичное. Больные не отрицают наличия КН и не пытаются оправдать их возрастом или индивидуальными особенностями (за исключением нескольких наблюдений). Основные субъективные жалобы в данном периоде: быстро нарастающая усталость, нару-

Таблица 4. Дозы (максимальные, минимальные, средние) психотропных средств, использовавшихся в фармакотерапии психопатологических расстройств у пациентов, перенесших алло-ТГСК

Название препарата	Дозировка, мг		
	min	max	медиана
Кветиапин	25	600	300
Феназепам	0,5	2	1,5
Диазепам	2,5	5	10
Гидроксизин	12,5	50	25
Сертралин	25	150	50
Пароксетин	20	40	30
Эсциталопрам	10	20	15
Зопиклон	3,75	15	7,5

Таблица 5. Дозы (максимальные, минимальные, средние) ноотропных и нейропротективных средств, использовавшихся в фармакотерапии когнитивных расстройств у пациентов, перенесших алло-ТГСК

Название препарата	Дозировка, мг		
	min	max	медиана
Цитиколин	125	500	250
Холина альфосцерат	125	500	250
Ипидакрин*	10	30	20

*Ипидакрин – противопоказан при эпилепсии.

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

Через 6 мес после трансплантации обращает на себя внимание отношение некоторых больных к своему когнитивному дефициту по типу гипернозогнозии. Больные сообщают о наличии выраженных КН (последние объективно не всегда столь сильно выражены). Основные субъективные жалобы в данном периоде: нарушения внимания («трудно настроиться на работу», «приходится перечитывать предложения»), нарушения памяти («забывчивость»), моторная неловкость.

В период 12–15 мес после трансплантации сохраняется гипернозогнозическое отношение больных к своему когнитивному дефициту. Объективно по результатам обследования КН могут отсутствовать или носить единичный характер, но больные замечают у себя нарушения внимания («трудно сосредоточиться на работе, чтении книг и пр.», «приходится перечитывать материал по нескольку раз»), «забывчивость».

Терапия КН у изученных больных проводилась на всем протяжении исследования. Побочные эффекты препаратов, длительность лечения, социальной и профессиональной изоляции создают объективные условия для развития астенического синдрома и повышенного внимания больного к своему организму.

При ЭЭГ-исследовании до алло-ТГСК у 3 (6,5%) пациентов выявлены легкие изменения (вариант нормы). У 18 (39,1%) – умеренные изменения (дисфункция диэнцефальных структур, неустойчивый α -ритм), а у 25 (54,4%) – выраженные изменения (выраженные диффузные нарушения за счет увеличения индекса патологической медленноволновой активности и снижения индекса α -ритма с двух сторон).

При ЭЭГ-исследовании на II этапе (через 1–3 мес после трансплантации) у 5 (11,3%) пациентов выявлены легкие изменения (вариант нормы). У 12 (27,3%) – умеренные изменения (негрубое снижение индекса α -ритма, нарастание дисфункции структур диэнцефального уровня), а у 27 (61,4%) пациентов изменения носили выраженный характер (повышение индекса медленноволновой активности, появление пароксизмальной активности, дальнейшее нарастание дисфункции структур диэнцефального уровня).

На III этапе исследования (через 6 мес после алло-ТГСК) при ЭЭГ-исследовании у 7 (17,5%) пациентов выявлены легкие изменения (вариант нормы). У 15 (37,5%) – выявлены умеренные изменения (признаки дисфункции структур диэнцефального уровня), а у 18 (45,0%) – выраженные изменения (выраженные диффузные нарушения за счет увеличения индекса патологической медленноволновой активности и снижения индекса α -ритма с двух сторон, пароксизмальная активность в виде единичных билатерально синхронных вспышек волн α -диапазона).

При ЭЭГ-исследовании на IV этапе у 18 (50,0%) пациентов выявлены умеренные изменения (умеренные нарушения функционального состояния структур диэнцефального уровня). В другой половине наблюдений регистрируются выраженные изменения (выраженные диффузные нарушения функционального состояния структур диэнцефально-стволового уровня и снижение амплитуды индекса α -ритма с двух сторон и появление пароксизмальной активности).

Найденные при проведении МРТ/КТ изменения структуры головного мозга на всем протяжении исследования не носили определяющего характера. Так, у 27 (58,7%) пациентов патологии не выявлено, у 17 (36,9%) – клинически незначимые изменения (врожденные кисты, умеренная гидроцефалия), лишь у 2 (4,4%) пациентов изменения носили клинически значимый характер (субдуральные гематомы, кистозно-глиозные изменения вещества мозга после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения).

С целью купирования выявленных КН у изученных пациентов нами разработана лечебная программа, включающая 2 ряда препаратов и оказывающая, с нашей точки зрения, положительное влияние.

Первый ряд включает препараты психофармакотерапии (транквилизаторы, антидепрессанты и нейролептики), второй – ноотропные и нейропротективные средства.

Дозы психотропных средств первого ряда при лечении психопатологических расстройств соответствуют стандартным рекомендованным средним суточным. Общая продолжительность лечения составила в среднем 4 нед. Выбор психотропных средств, назначавшихся как в виде моно-, так и комбинированной терапии, во

Таблица 6. Участие изоферментов системы цитохрома P450 в метаболизме цитостатических и психотропных препаратов												
Препараты	Источник	Изоферменты системы цитохромов P450 CYP										
		3A	3A4	1A2	2B1	2B6	2C19	2C9	2D6	2C8	2E1	
Цитостатики												
Винкристин	T. Wang и соавт., 2003 [53]	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цитарабин	D. Colburn и соавт., 2004 [24]	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рубомицин, доксорубин, идарубин, митоксантрон	X. Zhou и соавт., 1993 [57]	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Мелфалан	E. Sánchez Gómez и соавт., 2014 [48]	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Этопозид	K. Peebles и соавт., 2001 [44]	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Бусульфан	I. El-Serafi и соавт., 2017 [26]	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Меркаптопурин	M. Bourel и соавт., 2006 [19]	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Флюдарабин	G. Johnson и соавт., 2013 [33]	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Бортезомиб	S. Miyakoshi и соавт., 2006 [39]	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-
L-аспарагиназа	T. Ohnuma и соавт., 1970 [42]	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цисплатин	Y. Lu, A. Cederbaum, 2005 [37]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
5-фторурацил	A. Gunes и соавт., 2006 [28]	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Циклофосфан	U. Emmenegger и соавт., 2004 [27]	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Фарморубин	M. Baumhäkel и соавт., 2001 [17]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сандостатин	D. Bartlett и соавт., 1995 [16]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Интерферон-α	S.-F. Wong и соавт., 2005 [56]	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Антипсихотики												
Кветиапин	M. Thomas и соавт., 2018 [50]	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Транквилизаторы												
Диазепам	R. Liu и соавт., 2019 [36]	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Феназепам	D. Ivashchenko и соавт., 2018 [30]	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Гидроксизин	B. Hamelin и соавт., 1998 [29]	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Антидепрессанты												
Эсциталопрам	N. Rao, 2007 [47]	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-
Сертралин	R. Obach и соавт., 2005 [41]	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
Пароксетин	J. Berwaerts и соавт., 2009 [18]	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Снотворные												
Зопиклон	G. Dresser и соавт., 2000 [25]	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: «+» – изофермент принимает участие в метаболизме препарата, «-» – изофермент не принимает участия в метаболизме препарата, ↓ – препарат снижает активность изофермента, ↑ – препарат не снижает активность изофермента.

многим определялся структурой психопатологических проявлений. Транквилизаторы (анксиолитики) назначались при состояниях, протекающих с преобладанием невротических расстройств и нарушениями сна. Антидепрессанты (тимоаналептики) использовались при тревожно-депрессивных расстройствах. Нейролептики были показаны при лечении соматогенного психоза. В ряде наблюдений при выраженных в структуре нозогенной реакции нарушениях сна применялась комбинированная терапия антидепрессант–транквилизатор (снотворное) в указанных дозах (табл. 4).

Второй ряд препаратов ограничивался тремя медикаментами, непосредственно влияющими на когнитивные расстройства, – цитиколином, холина альфосцератом и ипидакрином. В табл. 5 указаны дозы этих препаратов, использовавшиеся в фармакотерапии когнитивных расстройств у изученных пациентов.

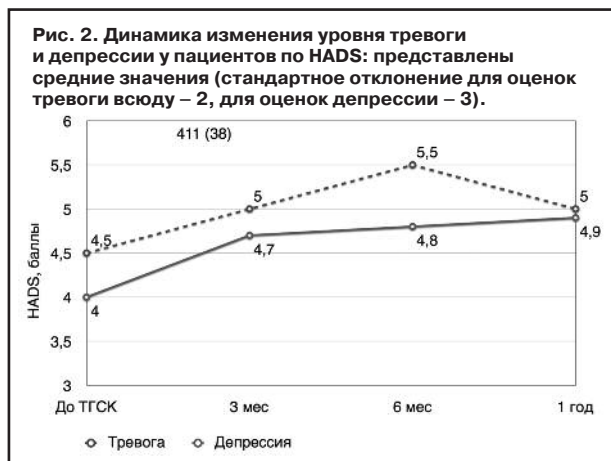
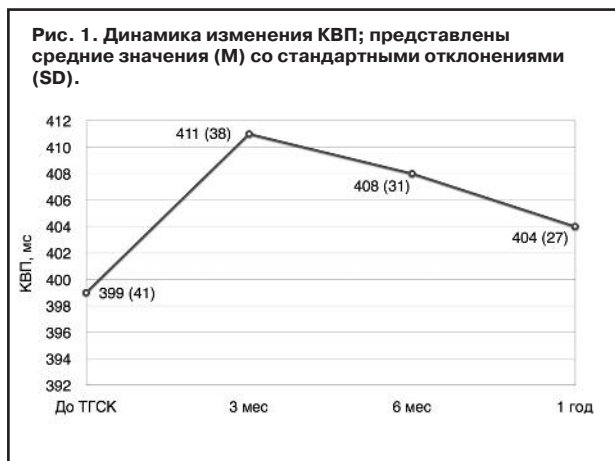
Препараты, применявшиеся при психофармакотерапии психопатологических расстройств у изученных пациентов, обладали хорошей переносимостью и безопасностью. Не наблюдалось клинически значимых

взаимодействий между препаратами, применяемыми для лечения основного заболевания (цитостатики, антибиотики), и психотропными препаратами, что во многом объясняется наличием разных путей метаболизма этих препаратов.

В ходе исследования не зафиксировано ни одного случая неблагоприятных лекарственных взаимодействий между психотропными средствами и препаратами, применяющимися во время трансплантации. Учитывая данные по метаболизму цитостатиков, использовавшихся в терапии больных изученной выборки, риск взаимодействия психотропных препаратов² с этими лекарственными средствами можно считать минимальным (табл. 6).

При выявлении собственно когнитивных расстройств круга легкой деменции (минимальные оценки по Монреальской шкале и выраженное нарушение когнитивных функций при нейропсихологической диагностике) применялись препараты цитиколин, холина альфосцерат, ипидакрин. Число пациентов, получавших указанные прокогнитивные препараты, ограничи-

²К сожалению, нам не удалось найти в доступной литературе данных по участию изоферментов цитохрома P450 в метаболизме использованных нами ноотропных и нейропротективных препаратов. Можно предположить, что они метаболизируются без участия системы цитохрома P450, однако, в свою очередь, нами не зафиксировано ни одного случая отрицательного взаимодействия таких препаратов с препаратами химиотерапии.



валось 11 пациентами. У этих больных либо не обнаруживалось психопатологических расстройств, либо последние были представлены соматогенными астеническими нарушениями.

Выбор препаратов был продиктован их благоприятным влиянием непосредственно на когнитивные функции пациентов, о чем в научной литературе имеются многочисленные свидетельства.

Так, F. Piccoli и соавт. (1994 г.) сообщили о способности цитиколина в дозе 1000 мг/сут, вводимого парентерально двумя курсами по 4 нед, улучшать когнитивное и аффективное функционирование [45]. У больных с КН при мультиинфарктной деменции цитиколин улучшает не только оценку по MMSE, но и выраженность депрессии по шкале Гамильтона [22]. Благоприятное влияние цитиколина на КН может быть связано с усилением активности холинергической системы, синтеза и высвобождения дофамина и норадреналина в определенных участках мозга, повышением синтеза фосфолипидов и стабилизацией клеточных мембран, увеличением захвата глюкозы нейронами. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии показано, что улучшение когнитивных способностей пациентов на фоне применения цитиколина коррелирует с накоплением фосфатидилхолина в мозге [9].

Эффективность холина альфосцерата при когнитивных расстройствах также подтверждена рядом исследований. Так, В.И. Шмырев и С.М. Крыжановский (2008 г.) при применении препарата в остром периоде ишемического инсульта отметили положительную динамику в восстановлении сознания, более быстрый регресс очаговой симптоматики по шкале оценки неврологического статуса NIHSS и меньшую выраженность неврологического дефекта в конце наблюдения [15].

В исследовании М.Ф. Исмаилова и соавт. (2009 г.) показано достоверное улучшение когнитивных функций у пациентов, принимавших холина альфосцерат, по сравнению с контрольной группой. У данных пациентов отмечены ускоренный регресс неврологической симптоматики, положительная динамика когнитивных функций и функционального статуса [8].

С.И. Гаврилова и соавт. (2018 г.) изучали эффективность и безопасность курсовой терапии холина альфосцерата для лечения пожилых пациентов с амнестическим типом синдрома мягкого когнитивного снижения, который часто является додементной (симптоматической) стадией болезни Альцгеймера. Статистически значимое улучшение в результате однократного курса лечения установлено по большинству психометрических параметров. Проведение повторного курса терапии препятствовало нарастанию когнитивного дефицита в последующие 10–12 мес [7].

Существуют также исследования по терапии КН препаратом ипидакрин. Так, М.Ю. Максимовой и соавт. (2013 г.) при применении ипидакрина при дисциркуляторной энцефалопатии I стадии получена позитивная динамика в отношении следующих функций: внимания, памяти, кинетики, вербальных ассоциаций, счета. Наиболее отчетливое улучшение наблюдалось в показателях памяти и интеллектуальных операций, что свидетельствовало о повышении работоспособности больных, снижении утомляемости и регрессии интеллектуальных процессов. На ЭЭГ возрастал амплитудный уровень, улучшалась реакция на ритмическую фотостимуляцию, отмечалось суммарное нарастание мощности в диапазоне α - и θ -частот, что свидетельствовало об активизирующем влиянии ипидакрина на функциональное состояние структур головного мозга [10].

Е.Р. Баранцевич и соавт. (2011 г.) у пациентов с алкогольной энцефалопатией после терапии ипидакрином выявлены достоверно значимое улучшение показателей по шкале MMSE, а также положительная динамика по показателям латентного периода и амплитуды волны P300 вызванных потенциалов, повышение показателей по субшкалам опросника качества жизни SF-36 – общего здоровья, физического и психического функционирования [1].

Н.В. Пашковская и В.М. Пашковский (2012 г.) изучали динамику показателей когнитивных функций и эмоционально-личностных реакций у больных диабетической энцефалопатией под влиянием лечения ипидакрином. У больных после лечения достоверно увеличился общий балл теста MMSE. Наиболее статистически значимые изменения установлены по субтестам исследования внимания и памяти. Назначение ипидакрина способствовало снижению показателей реактивной тревожности по шкале Спилберга–Ханина и депрессии по шкале Бека [11]. Таким образом, была доказана эффективность применения данных препаратов при КН различного генеза.

Помимо психофармакотерапии часть пациентов прошла курс психотерапии. Всего за время исследования за консультацией медицинского психолога обратились 28 (60,9%) пациентов, из них большинство – 19 (67,9%) из 28 – разовых консультаций и 9 (32,1%) – обратились повторно. В период до трансплантации аллотГСК больные получали консультацию по следующим вопросам: негативные эмоциональные переживания в отношении болезни и ее динамики, страх рецидива заболевания, изменение социоэкономического статуса и отношений в семье, влияние проводимого лечения на психические функции. Для работы с дисфункциональными когнитивными представлениями и эмоциональными переживаниями на данном этапе использовались

техники когнитивно-поведенческой терапии [23], включая децентрализацию, «когнитивную переоценку» автоматических мыслей, работу с катастрофизацией и «образом-Я», ведение дневников и реатрибуцию. Оценка эффективности проводимых интервенций осуществлялась пациентами в форме самооценки и экспертной оценки психологом в рамках критериев когнитивно-поведенческой терапии. В отдаленном периоде после трансплантации в 9 случаях пациенты выразили желание и приняли участие в краткосрочных сессиях когнитивно-поведенческой терапии для снижения выраженности проявлений астенического синдрома, нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств в посттрансплантационном периоде. В основе подхода к коррекции астении использовались рекомендации Центра хронической астении [46, 49]. В частности, при работе с данным запросом основное внимание уделялось компонентам астенического синдрома (нарушения сна, недостаток физической активности и социальной поддержки, тревожно-депрессивные расстройства). Комплексный многокомпонентный подход позволяет снизить негативное влияние длительного периода нахождения в стерильном блоке при стационарном лечении после алло-ТГСК, а также позволяет закрепить адаптивный стиль поведения для амбулаторного периода. В отдельных случаях проводилась направленная коррекция эмоциональных нарушений с применением когнитивно-поведенческой терапии и техник экзистенциальной терапии [6, 13, 20, 52].

Таким образом, если на этапе до трансплантации психологическая коррекция включает в себя преимущественно работу с дисфункциональными представлениями о болезни и ее лечении в рамках когнитивной терапии, то на этапе после алло-ТГСК больше внимания уделяется уже поведенческой коррекции психологического компонента психических расстройств. Отличительной чертой психологической коррекции на отдаленных этапах после алло-ТГСК является включение возможности в процесс реабилитации близких родственников и окружения больного в целях создания активной среды и профилактики астенического синдрома, личной и профессиональной изоляции.

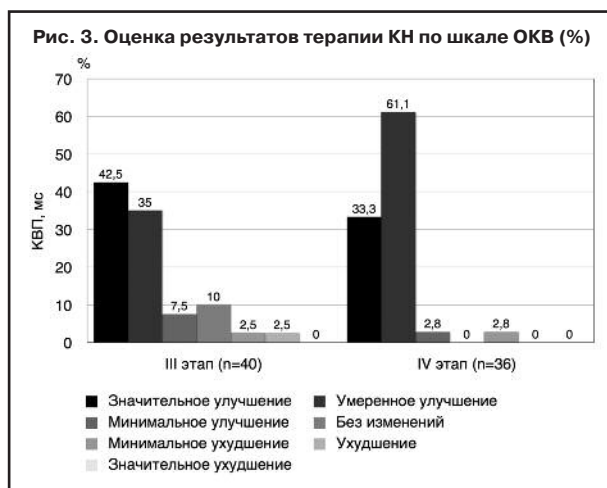
Оценку эффективности коррекции КН проводили по динамике показателей, характеризующих такие нарушения, на каждом этапе исследования, а также по шкале ОКВ на III и IV этапах исследования.

При психометрическом исследовании оказалось, что шкала МосА для оценки когнитивных функций у пациентов с алло-ТГСК недостаточно валидна. Так, средние оценки когнитивных функций после небольшого снижения с 26 до 25 (в пределах ошибки измерения) в течение полугода после алло-ТГСК к концу года восстановились до исходных значений. Полученные данные и результаты нейропсихологической диагностики указывают на существующие ограничения скрининговых методов в выявлении КН. Тем не менее, несмотря на методологические проблемы стандартизации, нейропсихологическая диагностика является ценным ресурсом для выявления специфических изменений в когнитивном функционировании и составлении персонализированной программы реабилитации.

Динамика изменения КВП у пациентов на протяжении всего исследования отражена на рис. 1.

Можно видеть, что некоторое увеличение латентности КВП за период 1–3 мес (после алло-ТГСК) сменяется затем постепенным уменьшением латентности (исходного среднего значения КВП не достигнуто).

На рис. 2 представлена динамика изменения уровня тревоги и депрессии у изученных пациентов.



Как демонстрирует рис. 2, изменения по уровню тревоги и депрессии в целом незначительны: пик роста средних значений тревоги (от исходных 4,5 до 5,5 балла) приходится на период 6 мес после алло-ТГСК (затем спад), средние значения по депрессии монотонно возрастают (со снижением темпа роста) до конца года (от исходных 4,0 до 4,9).

Оценивать результаты терапии по шкале ОКВ мы сочли возможным только на III и IV этапах исследования, поскольку именно на эти периоды приходилась активная терапия пациентов. На рис. 3 отображены данные оценки результатов терапии КН по шкале ОКВ.

Можно убедиться, что к III этапу исследования (сравнительно со II этапом) различной степени улучшения когнитивных функций отмечалось у 34 (85,0%) пациентов, а к IV (сравнительно с III) – у 35 (97,2%) пациентов, перенесших алло-ТГСК.

Коррекция КН у пациентов, перенесших алло-ТГСК, представляет собой самостоятельную проблему, для решения которой требуются усилия всей междисциплинарной команды специалистов, которая сопровождает пациента при проведении алло-ТГСК. Среди задач такой команды – минимизация рисков развития КН, сопряженных с влиянием препаратов химиотерапии и иммуносупрессии, инфекционных осложнений, связанных с резким снижением иммунного статуса пациентов и их терапии, а также купирование неврологических нарушений (судорожный синдром и др.) и психопатологических расстройств, формирующихся у пациентов в пред- и посттрансплантационном периоде.

Имеются описания подходов к минимизации КН у пациентов, прошедших курсы полихимиотерапии (ПХТ). Так, обнаружена эффективность налтрексона (антагониста μ -опиоидных рецепторов) для снижения нейротоксичности терапии интерфероном- α у пациентов с СЗК [51].

В работе D. Musselman и соавт. (2001 г.) продемонстрирован эффект профилактического назначения пароксетина для минимизации проявлений депрессии у пациентов, получающих лечение интерфероном- α по поводу меланомы [40].

Пароксетин с успехом использовался P. Jean-Pierre и соавт. (2009 г.) при терапии пациентов (781 наблюдение; 574 женщины, 207 мужчин) с различными онкологическими заболеваниями, перенесших ПХТ, у которых были выявлены нарушения внимания и памяти. Анализ результатов исследования показал статистически значимый положительный эффект пароксетина ($p < 0,05$) [32].

Также показано, что психостимулирующие препараты, такие как метилфенидат [38], модафинил [35], эффективны в купировании астенических расстройств и КН, особенно нарушений внимания и памяти, у онколо-

гических пациентов после ПХТ. Помимо указанных медикаментов такие прокогнитивные препараты, как до-непезил, мемантин, гинкго билоба и стимулятор гемопоэза эритропоэтин, также используются для коррекции КН у пациентов после ПХТ [34].

Активно используются психотерапевтические компенсационные стратегии, традиционно применяемые в контексте реабилитации после острого нарушения мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмы. Такие вмешательства включают обучение использованию внешних компенсаторных механизмов, управление стрессом, энергосбережение (регуляция физической активности) и психообразование [55]. Последнее относится к информированию пациентов и их семей или лиц, осуществляющих уход, о влиянии побочных эффектов на когнитивную сферу при онкологическом заболевании и его лечении (например, проблемах с памятью, вниманием, скоростью обработки информации, исполнительской функцией и другими аспектами). Обсуждение и мониторинг КН, а также отслеживание эффективности предпринимаемых действий (пациентами и лицами, осуществляющими уход) рекомендуется проводить с привлечением всей многопрофильной команды специалистов лечебного учреждения [31].

В нашем исследовании терапия КН у пациентов, перенесших алло-ТГСК, носила персонализированный характер. Выбор терапевтического воздействия диктовал ведущий синдром. Хотя КН со временем в значительной мере компенсируются, все же терапия сопутствующих состояний (психических расстройств, инфекционных осложнений и т.п.) играет в этом существенную роль.

Несмотря на многостороннее терапевтическое воздействие на КН, полностью они не регрессируют, и когнитивное функционирование в значительной части случаев не достигает нормальных (или близких к ним) значений, свойственных предтрансплантационному этапу, а тем более периоду, предшествующему возникновению заболевания. Среди причин этого феномена можно упомянуть и сформировавшиеся органические поражения ЦНС, фиксирующиеся при ЭЭГ, КВП, МРТ/КТ-исследованиях, а также токсическую энцефалопатию вследствие воздействия химиотерапевтических и иммуносупрессивных препаратов, развития острой либо хронической РТПХ [43].

Заключение

На основании проведенного исследования можно заключить, что КН у пациентов с ЗСК, перенесших алло-ТГСК, проредывают определенную динамику. Так, до трансплантации выявляется так называемый фоновый уровень КН, представляющий собой континуум от нормальных показателей до минимальных КН. Максимального развития КН достигают в раннем посттрансплантационном периоде (1–3 мес после трансплантации) с постепенным снижением их 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 воздействие на ЦНС различных негативных факторов, сопровождающих алло-ТГСК, и формируется во многом благодаря проводимой терапии. При этом можно отметить эффективность и безопасность психотропных и нейротропных препаратов, которые были выбраны для осуществления избранной терапевтической тактики.

Данное исследование не выявило развития критических КН, связанных с проведением алло-ТГСК, однако даже установленные КН заметно влияют на психическое и физическое функционирование пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Баранцевич Е.Р., Посохина О.В., Смирнова А.Ю. и др. Эффективность нейромидина при алкогольной энцефалопатии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111 (3): 49–53. / Barantsevich E.R., Posokhina O.V., Smirnova A.Yu. i dr. Effektivnost' neiroimidina pri alkohol'noi entsefalopatii. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2011; 111 (3): 49–53. [in Russian]
2. 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 D.E., Ivanov S.V., Savchenko V.G. Nozogennye reaktsii u bol'nykh s zabolevaniiami sistemy krovi. Mental Disorders in General Medicine. 2011; 3–4: 4–10. [in Russian]
3. 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; 79 (10): 61–6. / Vybornykh D.E., Ivanov S.V., Savchenko V.G. Somatogennye i somatogenno-provoitsirovannyye psikhbozy pri onkogematologicheskikh zabolevaniiax. Tipologiya i terapiia somatogennykh psikhbozov pri onkogematologicheskikh zabolevaniiax. Therapeutic Archive. 2007; 79 (10): 61–6. [in Russian]
4. Выборных Д.Э., Моисеева Т.Н., Табеева Н.В., Савченко В.Г. Нарушения терапевтического сотрудничества (non-compliance) у пациентов с лимфогранулематозом. Психические расстройства в общей медицине. 2009; 1: 32–4. / Vybornykh D.E., Moiseeva T.N., Gabeeva N.V., Savchenko V.G. Narusheniia terapevticheskogo sotrudnichestva (non-compliance) u patsientov s limfogramulematozom. Pсихические расстройства в общей медицине. 2009; 1: 32–4. [in Russian]
5. Выборных Д.Э., Федорова С.Ю., Хрущев С.О. и др. Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2019; 2: 20–36. DOI: 10.1363/2313-7053-2019-2-20-36 / Vybornykh D.E., Fedorova S.Yu., Khrushchev S.O. i dr. Kognitivnye narusheniia u patsientov s zabolevaniiami sistemy krovi, perenesshibk transplantatsiiu allogennykh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok. Obzrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva. 2019; 2: 20–36. DOI: 10.1363/2313-7053-2019-2-20-36 [in Russian]
6. Выборных Д.Э., Хрущев С.О. Аффективные расстройства с суицидальными тенденциями у пациентов с заболеваниями системы крови. В кн.: Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее. Сборник материалов VI Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии. Уфа, 2016; с. 88–9. / Vybornykh D.E., Khrushchev S.O. Affective rasstroistva s suitsidal'nymi tendentsiiami u patsientov s zabolevaniiami sistemy krovi. V kn.: Obschestvennoe psikhicheskoe zdorov'e: nastoiashchee i budushchee. Sbornik materialov VI Natsional'nogo kongressa po sotsial'noi psikiatrii i narkologii. Ufa, 2016; s. 88–9. [in Russian]
7. Гаврилова С.И., Кольхалов И.В., Пономарева Е.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения холина альфосцерата в лечении додементных когнитивных нарушений в позднем возрасте. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (5): 45–53. DOI: 10.17116/jnevro20181185145 / Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Ponomareva E.V. i dr. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' primeneniia kholina alfostserata v lechenii dodementnykh kognitivnykh narushenii v pozdnem vozraste. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2018; 118 (5): 45–53. DOI: 10.17116/jnevro20181185145 [in Russian]

8. Исмагилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др. Оценка эффективности цетретама в остром периоде ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 109 (3): 35–6. / Ismagilov MF, Vasilevskaia OV, Gaifutdinov RT. i dr. Otsenka effektivnosti tseretona v ostrom periode isbemicheskogo insul'ta. *Zbourn. neurologii i psikhbiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009; 109 (3): 35–6. [in Russian]
9. Левин О.С. Применение цитиколина в лечении постинсультных когнитивных нарушений. *Справочник поликлинического врача*. 2012; 12; 24–6. / Levin OS. Primenenie tsitikoлина v lechenii postinsul'tnykh kognitivnykh narushenii. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2012; 12; 24–6. [in Russian]
10. Максимова М.Ю., Охтова Ф., Синева Н.А. и др. НеЙромидин в лечении гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии I стадии. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (8): 87–90. / Maksimova M.Yu., Okhtova F., Sineva N.A. i dr. Neiromidin v lechenii gipertoniceskoi disirkulatornoi entsefalopatii I stadii. *Therapeutic Archive*. 2013; 85 (8): 87–90. [in Russian]
11. Пашиковская Н.В., Пашиковский В.М. Динамика показателей когнитивных функций и эмоционально-личностных реакций у больных диабетической энцефалопатией под влиянием лечения нейромидином. *Укр. неврологический журн*. 2012; 24 (3): 67–72. / Pashkovskaia NV, Pashkovskii VM. Dinamika pokazatelei kognitivnykh funktsii i emotsional'no-lichnostnykh reaktcii u bol'nykh diabeticheskoi entsefalopatii pod vlianiem lechenia neiromidinom. *Ukr. neurologicheskii zburn*. 2012; 24 (3): 67–72. [in Russian]
12. 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: 18–26. / Fedorova S.Yu., Khrushchev S.O., Vybornykh D.E. Kognitivnye narusheniia pri transplantatsii kostnogo mozga (obzor literatury). *Obzrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2017; 4: 18–26. [in Russian]
13. Хрущев С.О., Выборных Д.Э. Психотерапия депрессий, формирующихся у пациентов при трансплантации костного мозга. *Вестн. Совета молодых ученых и специалистов Челябинской обл*. 2016; 3 (2): 131–3. / Khrushchev S.O., Vybornykh D.E. Psikhoterapiia depressii, formiruiuscbikhsia u patsientov pri transplantatsii kostnogo mozga. *Vestn. Soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Cheliabinskoi obl*. 2016; 3 (2): 131–3. [in Russian]
14. Хрущев С.О., Выборных Д.Э. Скрининговые исследования в психоонкологии. *Клин. и медицинская психология: исследования, обучение, практика*. 2017; 3 (17): 3. / Khrushchev S.O., Vybornykh D.E. Skriningovye issledovaniia v psikhonkologii. *Klin. i meditsinskaia psikhologii: issledovaniia, obuchenie, praktika*. 2017; 3 (17): 3. [in Russian]
15. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Опыт применения отечественного препарата Цетретон у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008; 108 (12): 53–7. / Shmyrev VI, Kryzhanovskii SM. Opyt primeneniia otechestvennogo preparata Tsereton u bol'nykh v ostrom periode isbemicheskogo insul'ta. *Zbourn. neurologii i psikhbiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008; 108 (12): 53–7. [in Russian]
16. Bartlett DL, Charland SL, Torosian MH. Reversal of tumor-associated hyperglucagonemia as treatment for cancer cachexia. *Surgery* 1995; 118 (1): 87–97.
17. Baumbäkel M, Kassel D, Rao-Schymanski RA et al. Screening for inhibitory effects of antineoplastic agents on CYP3A4 in human liver microsomes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39 (12): 517–28. DOI: 10.5414/cpp39517
18. Berwaerts J, Cleton A, Herben V et al. The effects of paroxetine on the pharmacokinetics of paliperidone extended-release tablets. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42 (4): 158–63. DOI: 10.1055/s-0029-1202265
19. Bourel M, Ardaillou R. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Bull l'Académie Natl Médecine* 2006; 190 (1): 9–23.
20. Breitbart W, Pessin H, Rosenfeld B et al. Individual meaning-centered psychotherapy for the treatment of psychological and existential distress: A randomized controlled trial in patients with advanced cancer. *Cancer* 2018; 124 (15): 3231–9. DOI: 10.1002/cncr.31539
21. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4 (7): 28–37.
22. Cacabelos R, Alvarez XA, Franco-Maside A et al. Effect of CDP-choline on cognition and immune function in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Ann NY Acad Sci* 1993; 695: 321–3. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb23076.x
23. Clark DA, Beck AT. *Cognitive therapy of anxiety disorders: Science and practice*. NY: Guilford Press, 2010.
24. Colburn DE, Giles FJ, Oladovich D et al. In vitro evaluation of cytochrome P450-mediated drug interactions between cytarabine, idarubicin, itraconazole and caspofungin. *Hematology* 2004; 9 (3): 217–21. DOI: 10.1080/10245330410001701585
25. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38 (1): 41–57. DOI: 10.2165/00003088-200038010-00003
26. El-Serafi I, Terelius Y, Abedi-Valugerdi M et al. Flavin-containing monoxygenase 3 (FMO3) role in busulfan metabolic pathway. *PLoS One* 2017; 12 (11): e0187294. DOI: 10.1371/journal.pone.0187294
27. Emmenegger U, Man S, Shaked Y et al. A comparative analysis of low-dose metronomic cyclophosphamide reveals absent or low-grade toxicity on tissues highly sensitive to the toxic effects of maximum tolerated dose regimens. *Cancer Res* 2004; 64 (11): 3994–4000. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0580
28. Gunes A, Coskun U, Boruban C et al. Inhibitory effect of 5-fluorouracil on cytochrome P450 2C9 activity in cancer patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98 (2): 197–200. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_304.x
29. Hamelin BA, Bouayad A, Drolet B et al. In vitro characterization of cytochrome P450 2D6 inhibition by classic histamine H1 receptor antagonists. *Drug Metab Dispos* 1998; 26 (6): 536–9.
30. Ivaschbenko DV, Rudik AV, Poloznikov AA et al. Which cytochrome P450 metabolizes pbenazepam? Step by step in silico, in vitro, and in vivo studies. *Drug Metab Pers Ther* 2018; 33 (2): 65–73. DOI: 10.1515/dmpt-2017-0036
31. Jean-Pierre P. Management of Cancer-related Cognitive Dysfunction—Conceptualization Challenges and Implications for Clinical Research and Practice. *US Oncol* 2010; 6: 9–12.
32. Jean-Pierre P, Mobile S, Morrow GR et al. Neuroprotective effect of SSR1 among 781 cancer patients receiving chemotherapy: A URCC CCOOP Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15. DOI: 10.1200/jco.2009.27.15_suppl.9512
33. Johnson GG, Lin K, Cox TF et al. CYP2B6*6 is an independent determinant of inferior response to fludarabine plus cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013; 122 (26): 4253–8. DOI: 10.1182/blood-2013-07-516666
34. Karschnia P, Parsons MW, Dietrich J. Pharmacologic management of cognitive impairment induced by cancer therapy. *Lancet Oncol* 2019; 20 (2): e92–e102. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30938-0
35. Kobl S, Fisher SG, Tra Y et al. The cognitive effects of modafinil in breast cancer survivors: A randomized clinical trial. *ASCO Annual Meeting 2007*. DOI: 10.1200/jco.2007.25.18_suppl.9004
36. Liu R, Dobson CC, Foster BC et al. Effect of an anxiolytic botanical containing *Souroubea sympetala* and *Platanus occidentalis* on in-vitro diazepam human cytochrome P450-mediated metabolism. *J Pharm Pharmacol* 2019; 71 (3): 429–37. DOI: 10.1111/jphp.13045
37. Lu Y, Cederbaum AI. Cisplatin-induced hepatotoxicity is enhanced by elevated expression of cytochrome P450 2E1. *Toxicol Sci* 2006; 89 (2): 515–23. DOI: 10.1093/toxsci/kfj031
38. Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD et al. Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients.

- ents. *J Clin Oncol* 1998; 16 (7): 2522–7. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.7.2522
39. Miyakosbi S, Kami M, Yuji K. Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 107 (9): 3492–4. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4541
40. Musselman DL, Lawson DH, Gummick JF et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alpha. *New Eng J Med* 2001; 44: 961–6. DOI: 10.1056/NEJM200103293441303
41. Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K et al. In vitro cytochrome P450 inhibition data and the prediction of drug-drug interactions: qualitative relationships, quantitative predictions, and the rank-order approach. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78 (6): 582–92. DOI: 10.1016/j.cjpt.2005.09.004
42. Ohnuma T, Holland JF, Freeman A et al. Biochemical and pharmacological studies with asparaginase in man. *Cancer Res* 1970; 30 (9): 2297–305.
43. Padovan CS, Yousry TA, Schleuning M et al. Neurological and neuroradiological findings in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Neurol* 1998; 43 (5): 627–33. DOI: 10.1002/ana.410430511
44. Peebles KA, Baker RK, Kurz EU et al. Catalytic inhibition of human DNA topoisomerase IIalpha by hypericin, a naphthodianthrone from *St. John's wort* (*Hypericum perforatum*). *Biochem Pharmacol* 2001; 62 (8): 1059–70. DOI: 10.1016/S0006-2952(01)00759-6
45. Piccoli F, Battistini N, Carbonin P et al. CDP-choline in the treatment of chronic cerebrovasculopathies. *Arch Gerontol Geriatr* 1994; 18 (3): 161–8.
46. Poort H, Meade CD, Knoop H et al. Adapting an Evidence-Based Intervention to Address Targeted Therapy-Related Fatigue in Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Cancer Nurs* 2018; 41 (1): E28–E37. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000446
47. Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46 (4): 281–90. DOI: 10.2165/00003088-200746040-00002
48. Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. Review of pharmacological interactions of oral anticancer drugs provided at pharmacy department. *Farm Hosp* 2014; 38 (4): 338–63. DOI: 10.7399/fb.2014.38.4.1157
49. Servaes P, Verbagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002; 13 (4): 589–98. DOI: 10.1093/annonc/mdf082
50. Thomas M, DiPaula BA, Grimm B. Important drug interaction involving phenytoin and quetiapine. *Ment Heal Clin* 2018; 8 (4): 195–7. DOI: 10.9740/mbc.2018.07.195
51. Valentine AD, Meyers CA, Talpaz M. Treatment of neurotoxic side effects of interferon-alpha with naltrexone. *Cancer Invest* 1995; 13 (6): 561–6.
52. Vybornykh D, Khrushchev S, Olexenko L et al. Coping strategies in patients with hematological malignancies. *Psycho-Oncology* 2016; 25 (S3): 176. DOI: 10.1002/pon.4272
53. Wang T, Chen F, Han J et al. Study of CYP3A5 in drug resistance mechanisms in acute leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2003; 24 (6): 286–9.
54. Wefel JS, Schagen SB. Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12 (3): 267–75. DOI: 10.1007/s11910-012-0264-9
55. Wefel JS, Witgert ME, Meyers CA. Neuropsychological Sequelae of Non-Central Nervous System Cancer and Cancer Therapy. *Neuropsychol Rev* 2008; 18 (2): 121–31. DOI: 10.1007/s11065-008-9058-x
56. Wong S-F, Jakowatz JG, Taberi R. Potential drug-drug interaction between interferon alfa-2b and gemfibrozil in a patient with malignant melanoma. *Clin Ther* 2005; 27 (12): 1942–8. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.12.002
57. Zhou XJ, Zhou-Pan XR, Gauthier T et al. Human liver microsomal cytochrome P450 3A isozymes mediated vindesine biotransformation. *Metabolic drug interactions. Biochem Pharmacol* 1993; 45 (4): 853–61. DOI: 10.1016/0006-2952(93)90169-w

Сведения об авторах

Федорова Светлана Юрьевна – врач-невролог лаб. по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: neuro_blood@mail.ru

Выборных Дмитрий Эдуардович – д-р мед. наук, зав. лаб. по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: dvyb@yandex.ru

Хрущев Сергей Олегович – мед. психолог лаб. по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: khrushchevsergei@gmail.com

Дроков Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: mdrokov@gmail.com

Гемдзян Эдуард Георгиевич – ст. науч. сотр. лаб. биостатистики ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: edstat@mail.ru

Кузьмина Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, рук. отд. химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: elenap@blood.ru