

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ РАКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Синянский Л.Е.<sup>1,2</sup>, Евдокимова Ю.В.<sup>1</sup>, Ситникова Е.Ю.<sup>1</sup>, Паталяк С.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, e-mail: dr.sinyanskii@gmail.com;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

---

Цель исследования заключалась в изучении современного состояния проблемы возникновения феномена когнитивных нарушений, связанных с лекарственной терапией рака. Проведен поиск научных публикаций в системах Pubmed и eLibrary с 1983 по 2024 гг. Авторами было найдено 136 статей, 33 из них использованы для написания данного обзора. Ключевыми словами поиска были: «химиотерапия», «нейропсихология», «когнитивные нарушения», «лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения», «хемомозг», «химический туман» на английском и русском языках. Лекарственная противоопухолевая терапия может вызывать когнитивные нарушения у 15–50% пациентов. Эти нарушения имеют различную этиологию и могут быть связаны с биологическими факторами, функциональными и/или структурными изменениями в центральной нервной системе. Социально-демографические, клинические и психологические факторы следует рассматривать как модулирующие переменные. В основном когнитивные нарушения проявляются проблемами с памятью, с рутинными навыками, вниманием и скоростью обработки информации. Эти нарушения могут быть измерены с помощью доступных инструментов нейропсихологической оценки. Предлагается включить лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения в информированное согласие. Рекомендуется дальнейшее развитие проспективных исследований, дополненных методами нейровизуализации, для углубления знаний об этой проблеме.

---

Ключевые слова: химиотерапия, нейропсихология, когнитивные нарушения, лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения.

## COGNITIVE IMPAIRMENTS CAUSED BY DRUG THERAPY FOR CANCER: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Sinyanskii L.E.<sup>1,2</sup>, Evdokimova Yu.V.<sup>1</sup>, Sitnikova E.Yu.<sup>1</sup>, Patalyak S.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, e-mail: dr.sinyanskii@gmail.com;

<sup>2</sup>Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk

---

The purpose of the study was to study the current state of the problem of the phenomenon of cognitive impairment associated with drug therapy of cancer. A search was conducted for scientific publications in the Pubmed and eLibrary systems from 1983 to 2024. The authors found 136 articles, 33 of them were used to write this review. The keywords of the search were: chemotherapy, neuropsychology, cognitive impairment, drug-induced cognitive impairment, "chemocerebrin", "chemical fog" in English and Russian. The results and their discussion. Drug antitumor therapy can cause cognitive impairment in 15-50% of patients. These disorders have different etiologies and may be associated with biological factors, functional and/or structural changes in the central nervous system. Socio-demographic, clinical and psychological factors should be considered as modulating variables. Cognitive impairments are mainly manifested by problems with memory, routine skills, attention, and information processing speed. These disorders can be measured using available neuropsychological assessment tools. It is proposed to include drug-induced cognitive impairment in informed consent. Further development of prospective studies, supplemented by neuroimaging methods, is recommended to deepen knowledge about this problem.

---

Keywords: chemotherapy, neuropsychology, cognitive impairment, drug-induced cognitive impairment.

### Введение

В последние десятилетия стремительно развивается лекарственная терапия злокачественных заболеваний – в клиническую практику вошло большое количество противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия. Это привело к

значимому повышению продолжительности жизни пациентов и позволило добиться улучшения показателей безрецидивной выживаемости. Согласно статистике The Cancer Atlas (American Cancer Society, ВОЗ), на сегодняшний день количество пациентов, находящихся в ремиссии после онкологического заболевания, составляет 43,8 миллиона, и предполагается, что эта цифра продолжит многократно расти в будущем [1]. В связи с этим более тщательное внимание стало уделяться вопросам сохранения качества жизни пациентов, повышению эффективности их возвращения и адаптации к социально-бытовой и трудовой деятельности. Однако появление новых противоопухолевых препаратов расширило спектр нежелательных явлений, связанных с лечением, в том числе возникающих или сохраняющихся в отдаленные после завершения медикаментозной терапии сроки. Феномен когнитивных нарушений, вызванных лекарственной терапией рака, является предметом особого интереса данной статьи, которая представляет собой обзор научных литературных данных.

Когнитивные нарушения, вызванные лекарственной терапией рака, «хемомозг», «химический туман» (англ. chemotherapy-related cognitive impairment, CRCI, «chemobrain», «chemo-fog») – нежелательные явления, возникающие в процессе или после завершения химиотерапии и проявляющиеся нарушением таких психических функций, как внимание и концентрация, память, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление. Первые упоминания о CRCI появились в 1980-х годах в описаниях клинических случаев [2]. За последнее десятилетие количество статей, посвященных данному феномену, кратно увеличилось, сделав CRCI предметом гораздо более тщательного изучения. На сегодняшний день проводятся многочисленные исследования, направленные на изучение механизмов развития, распространенности, объективных критериев, а также методов диагностики и прогнозирования возникновения CRCI у пациентов. Согласно последним данным, приблизительно у 75% онкологических пациентов в процессе лекарственного противоопухолевого лечения развивается CRCI, а у 15–35% когнитивные симптомы сохраняются месяцы и даже годы после окончания терапии [3]. Широкая распространенность CRCI среди онкологических пациентов является значимой проблемой, так как большинство исследований доказали, что когнитивные нарушения крайне негативно влияют на качество жизни, повседневную активность и социальные взаимодействия пациентов [4].

Прежде чем перейти к рассмотрению феномена когнитивных расстройств, вызванных лекарственным лечением, необходимо отметить, что в ряде исследований было показано, что онкологические пациенты имеют симптомы когнитивных нарушений еще до начала химиотерапии. Среди предполагаемых причин когнитивных нарушений, не связанных с лекарственным воздействием, можно выделить способность опухоли самостоятельно оказывать токсическое воздействие на ЦНС. Механизмы данных повреждений могут быть

связаны со снижением способности ДНК к репарации не только в злокачественных, но и в здоровых клетках, а также с продуцированием опухолью провоспалительных цитокинов и свободных радикалов, вызывающих окислительный стресс [5]. Кроме токсического влияния опухоли на ЦНС, следует учитывать тот факт, что онкологические заболевания чаще развиваются в пожилом возрасте, следовательно, причиной когнитивных нарушений может быть естественное старение мозга в зрелом возрасте. Каждый пятый гериатрический пациент со злокачественным новообразованием при скрининге на когнитивные нарушения перед началом химиотерапии уже имеет положительный результат. Также для онкологических пациентов ввиду трудности принятия собственного диагноза характерно наличие тревожных и депрессивных расстройств, которые влияют на мышление, поэтому их проявления не всегда возможно дифференцировать от истинных когнитивных нарушений [6].

**Цель исследования** – изучить современное состояние проблемы возникновения феномена когнитивных нарушений, связанных с лекарственной терапией рака.

#### **Материал и методы исследования**

Для поиска информации использовались базы данных PubMed и eLibrary (РИНЦ). Обзор проведен в соответствии с принципом подготовки систематических обзоров по протоколу PRISMA [7]. На первом этапе был проведен поиск литературы по следующим ключевым словам: «химиотерапия», «нейропсихология», «когнитивные нарушения», «лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения», CRCI на английском и русском языках. Всего было получено 136 статей за период с 1983 года по май 2024 года, что позволило проследить эволюцию исследований данного феномена. На втором этапе авторами статьи были отобраны те публикации, которые отвечали цели данной работы, и исключены те, которые касались опухолей, расположенных в ЦНС, и других видов онкологического лечения.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

##### **Этиология и патогенез CRCI**

Этиология и патогенез CRCI на данный момент до конца не изучены и носят многофакторный характер. Химиотерапевтические препараты, по отдельности или в комбинациях, могут воздействовать на различные структуры центральной нервной системы (ЦНС), в частности на зоны гиппокампа, отвечающие за память, обучение и исполнительные функции [8]. Несмотря на то что большинство противоопухолевых агентов не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), был предположен ряд механизмов, которые могли бы объяснить развитие токсического повреждения ЦНС. По данным исследований, наибольший вклад в развитие CRCI вносят прямое нейротоксическое действие химиопрепаратов, нарушение структурной целостности ГЭБ, снижение нейрогенеза в гиппокампе, повреждение тканей мозга провоспалительными цитокинами, уменьшение

плотности белого вещества головного мозга и окислительный стресс. Большой вклад в развитие CRCI, вероятно, вносит сочетание перечисленных механизмов, чем отдельное влияние каждого из них. Также отмечается, что на степень выраженности когнитивных нарушений влияют различные факторы – общая доза и путь введения химиопрепарата, наличие структурных поражений головного мозга в анамнезе, взаимодействие с другими лекарственными средствами [9]. Ниже предлагаем рассмотреть отдельные механизмы развития CRCI более подробно.

### **1. Прямое нейротоксическое действие препаратов**

Известно, что большинство противоопухолевых лекарственных препаратов не проникают через ГЭБ, однако в ряде исследований было показано, что такие широко используемые агенты, как 5-фторурацил (5-ФУ), могут накапливаться в тканях головного мозга и цереброспинальной жидкости, обуславливая прямое цитотоксическое воздействие на паренхиму, включая микроглию, аксоны нейронов и олигодендроциты, с последующей демиелинизацией и изменением концентраций нейромедиаторов. Также ряд химиопрепаратов выборочно оказывают токсическое действие на прогениторные клетки ЦНС и олигодендроциты, что приводит к гибели этих клеток и нарушению их пролиферации в зубчатой извилине гиппокампа, мозолистом теле и субвентрикулярной зоне. Это является причиной отсроченного и стойкого разрушения миелиновых оболочек [10].

### **2. Нарушение нейрогенеза в гиппокампе**

Такие лекарственные препараты, как цисплатин, метотрексат, циклофосфамид, 5-ФУ, вызывают нарушение пролиферации клеток и их гибель в зоне гиппокампа, что нарушает нейрогенез и проявляется нарушением функций мозга, обусловленных работой гиппокампа [11, 12, 13].

### **3. Структурные изменения в белом веществе головного мозга**

В качестве одного из потенциальных механизмов, приводящих к развитию CRCI, рассматриваются нарушение целостности белого вещества головного мозга и поражение расположенных в нем проводящих путей. Данные повреждения не являются дозозависимыми и могут сохраняться вплоть до 10 лет после окончания лечения [14]. Для ряда химиопрепаратов были изучены конкретные механизмы воздействия на белое вещество головного мозга. 5-ФУ способен нарушать строение миелиновых оболочек и снижать экспрессию гена *Olig2*, который является ключевым в развитии нормально функционирующих олигодендроцитов. Метотрексат может способствовать дегенерации белого вещества, некрозу нейронов и истончению мозолистого тела [12]. У пациентов, получавших антрациклин-содержащие схемы терапии, по данным визуализационных методов исследований выявлялось

снижение плотности белого вещества в лобной и височных долях головного мозга, а также в области колена мозолистого тела [15].

#### **4. Окислительный стресс**

В последнее время окислительный стресс рассматривается в качестве одного из ведущих механизмов развития CRCI. Индуцируемая химиотерапией выработка свободных кислородных радикалов приводит к повреждению ДНК митохондрий нейронов и истощению антиоксидантных систем ЦНС [6]. Данные эффекты усугубляются воздействием промежуточных продуктов окисления на кровеносные сосуды головного мозга, что вызывает повышенное тромбообразование и нарушение работы микроциркуляторного русла. Было показано, что окислительный стресс могут вызывать такие вещества, как циклофосфамид, карбоплатин, доксорубин [13, 15, 16]. Аналогичные данные были получены в отношении цитарабина и метотрексата [12, 17]. В ряде исследований, проведенных на животных моделях, изучалось добавление антиоксидантных препаратов к противоопухолевой лекарственной терапии. Было выявлено полное отсутствие когнитивных нарушений при совместном приеме доксорубина и циклофосфамида и антиоксидантов, что может свидетельствовать о ключевой роли окислительного стресса в развитии CRCI и о возможностях воздействия на данный патологический механизм [18].

#### **5. Повреждение тканей мозга провоспалительными цитокинами**

Индуцированное химиотерапией повышение концентрации медиаторов воспаления (в частности, TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6), способных, преодолевая ГЭБ, проникать из периферических тканей в ЦНС, приводит к центральному высвобождению цитокинов и активации микроглии с развитием нейровоспаления. Это оказывает негативное воздействие на нейрогенез и процессы миелинизации и проявляется нарушением процессов запоминания и обучения, консолидации памяти. Наиболее выраженные воспалительные реакции возникают у пациентов, получающих иммунотерапию интерлейкином-2 и интерфероном- $\alpha$ . Также по данным ряда исследований, прием таксанов был ассоциирован с повышением IL-6, IL-8, IL-10, а доксорубин – IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  [19]. Однако остается неизвестным, влияет ли прием противоопухолевых препаратов на повышение уровня провоспалительных цитокинов или это связано с воздействием опухоли на окружающие клетки и ткани.

#### **6. Сосудистые нарушения**

Воздействие противоопухолевых препаратов способно снижать скорость мозгового кровотока, плотность сосудистой сети и нарушать метаболизм глюкозы в ЦНС. Это может быть обусловлено антиангиогенными эффектами некоторых лекарственных средств и прямой васкулярной токсичностью. Таким образом, например, было показано, что метотрексат снижает сосудистую плотность в гиппокампе [12]. Кроме того, известно, что процессы

ангиогенеза и нейрогенеза тесно связаны, поэтому изменения в кровеносном русле приводят к истощению энергетических субстратов и пролиферативных сигналов, усугубляя нарушение развития нейронов гиппокампа [11].

### **7. Изменение процессов долговременной потенциации**

Имеется гипотеза, согласно которой противоопухолевые препараты могут негативно воздействовать на нормальные функции нейронов, включая процесс долговременной потенциации (ДП), который играет важную роль в обучении и запоминании. Предполагается, что химиотерапевтические агенты могут взаимодействовать с нецелевыми белками, вовлеченными в нейрональные пути ДП, такими как NMDA, AMPA-рецепторы, кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II, протеинкиназа A и др. [20]. Однако роль данного механизма в развитии CRCI остается неоднозначной, так как некоторые препараты, включая mTOR-ингибиторы, на самом деле обладают нейропротективной активностью, как показали исследования на животных моделях [21].

### **8. Гормональные нарушения**

Известно, что такие гормоны, как эстроген и тестостерон, обладают нейропротективным и антиоксидантным действием. Соответственно, снижение концентрации данных гормонов на фоне приема химиопрепаратов или антигормональной терапии оказывает негативное воздействие на когнитивные функции, приводя к CRCI. Когнитивные нарушения могут возникать на фоне монотерапии ингибиторами ароматазы, тамоксифеном и антиандрогенами. Подобные изменения отмечались также у пациентов, которые получали гормонозаместительную терапию после тиреоидэктомии, что обусловлено влиянием щитовидных гормонов на настроение и мышление [22].

### **9. Церебральная гипоксия на фоне анемии**

Миелотоксичные химиопрепараты вызывают анемию, что приводит к гипоксии тканей головного мозга и проявляется когнитивными дисфункциями на фоне быстрой утомляемости.

### **Факторы, повышающие риск развития CRCI**

Также выделяют факторы риска, наличие которых повышает вероятность развития CRCI у отдельных групп пациентов. К ним относятся: пожилой возраст; менопаузальный статус; исходно низкий когнитивный резерв (IQ, уровень образования, социальные факторы); предшествующие тревожно-депрессивные расстройства; социальная изоляция; отсутствие двигательной активности, длительная иммобилизация; наличие коморбидных патологий (гипотиреозидизм, анемия, заболевания печени); прием некоторых лекарственных средств (бензодиазепины, глюкокортикостероиды, противорвотные препараты, опиоиды); генетическая предрасположенность – мутации генов, ответственных за восстановление

нейронов и нейрональную пластичность; нутритивная недостаточность; нарушения сна; хронический болевой синдром [23].

### **Клиническая картина феномена когнитивных расстройств**

Симптомов или синдромов, патогномоничных для CRCI, не существует. В литературе встречаются многочисленные описания клинических проявлений, но большинство авторов сходятся на том, что это состояние включает в себя следующие симптомы: забывчивость, нарушения кратковременной памяти, концентрации внимания, абстрактного мышления, утрата способности к многозадачности, трудности в осмыслении чужих слов и выражении собственных мыслей, снижение зрительно-конструктивных навыков и скорости реакции, а также общей работоспособности. У большинства пациентов когнитивные нарушения носят легкую или среднюю степень выраженности и проходят самостоятельно в течение первого года после завершения лечения. Однако у некоторых отмечаются когнитивные симптомы, которые значительно ухудшают качество жизни и могут персистировать в течение более 20 лет [24].

### **Диагностика феномена когнитивных расстройств CRCI**

*Инструменты для оценки CRCI делятся на субъективные* (самоопросники, клиническое интервью) *и объективные* (скрининговые тесты, нейропсихологические опросники, инструментальные методы).

Наиболее распространенные тесты, используемые в настоящее время в качестве скрининговых: 1) The Attentional Function Index (AFI); 2) The Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Function (FACT-COG, version 3); 3) Монреальский когнитивный тест (MoCA); 4) Mini-mental state examination (MMSE); 5) The Health Status Classification System questionnaire (HSCS).

Нейропсихологические опросники: 1) Hopkins Verbal Learning Test-Revised; 2) The Trail Making Test; 3) The Controlled Oral Word Association Test of the Multilingual Aphasia Examination.

### **Инструментальные методы диагностики когнитивных расстройств**

**1. Метод магнитно-резонансной диагностики.** Когнитивные расстройства, связанные с раком, могут отмечаться на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга различными способами, хотя на данный момент не выявлено характерных специфических изменений, которые можно было бы прямо ассоциировать с этим состоянием. Вместо этого изменения на МРТ зависят от конкретных факторов, таких как вид применяемой терапии, индивидуальные особенности, тип рака, включая его локализацию и молекулярные характеристики [25]. Основными изменениями являются следующие.

- *Атрофия белого и/или серого вещества.* У пациентов с CRCI часто наблюдается уменьшение объема белого и/или серого вещества мозга на МРТ-изображениях. Особенно затронуты могут быть области мозга, ответственные за когнитивные функции, такие как гиппокамп, префронтальная кора и кора височной доли. Атрофия этих областей может быть связана с нарушением памяти, внимания и других когнитивных функций у пациентов с CRCI [26].

- *Гиперинтенсивность участков белого вещества головного мозга.* Это изменение может быть обнаружено на МРТ и обычно указывает на воспалительные и/или дегенеративные процессы в мозге. Гиперинтенсивные очаги способны возникать в результате воздействия химиотерапии, радиотерапии или других видов лечения рака, а также могут быть связаны с возрастными изменениями или другими патологиями мозга. Эти изменения могут оказывать негативное влияние на когнитивные функции и способствовать развитию CRCI [27].

Важно отметить, что интерпретация МРТ-изображений CRCI требует комплексного подхода и учета всех клинических и диагностических данных, так как эти изменения могут быть неспецифичными и могут наблюдаться также при других состояниях мозга. Функциональная МРТ-диагностика позволяет оценить параметры гемодинамики, тем самым выявлять структурные изменения головного мозга, которые отвечают за когнитивные функции [27].

- *Изменение активности мозга (метод функционального МРТ).* С помощью функциональной МРТ можно изучить изменения в активации мозга во время выполнения когнитивных задач у пациентов с CRCI. Эти изменения могут проявляться в форме гиперактивации или гипоактивации определенных областей мозга, ответственных за когнитивные функции. Например, у пациентов с CRCI возможны проявления гиперактивации компенсаторных областей мозга при выполнении задач, связанных с памятью или вниманием, в попытке компенсировать снижение функциональности других областей [28]. Функциональная МРТ также может использоваться для исследования изменений в сетях связности мозга у пациентов с CRCI. Особенный интерес представляет сеть пассивного режима работы мозга (default mode network), которая активируется в состоянии покоя и связана с размышлениями о себе, внутренним диалогом и обработкой внутренних и внешних стимулов. Изменения этого показателя могут свидетельствовать о нарушениях в интеграции и обработке информации в мозге у пациентов с CRCI, что может быть связано со снижением когнитивной функции [29]. Эти дополнительные аспекты исследования с использованием функциональной МРТ расширяют наше понимание изменений в мозге у пациентов с CRCI и



могут помочь в выявлении более точных биомаркеров этого состояния, а также в разработке более эффективных методов лечения и поддержки пациентов.

## ***2. Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией (PET-CT)***

Данный метод играет важную роль в диагностике когнитивных расстройств, связанных с раком, особенно в оценке метаболических изменений в мозге у пациентов с раком и после лечения. Некоторые аспекты использования PET-CT в диагностике CRCI включают в себя:

- *оценку метаболических изменений в мозге.* PET-CT позволяет оценить метаболическую активность мозга путем измерения уровня метаболизма глюкозы, который может быть изменен у пациентов с CRCI. Изменения метаболизма глюкозы могут отражать функциональные изменения в мозге, связанные с когнитивной дисфункцией [30];

- *идентификация воспалительных процессов.* PET-CT может помочь выявить участки воспаления в мозге, где наблюдается повышенная метаболическая активность маркера воспаления, такого как 18F-фтородезоксиглюкоза (18F-FDG). Увеличенное скопление 18F-FDG может указывать на активацию микроглии и других клеток иммунной системы в ответ на воспалительные процессы. Идентифицированные воспалительные очаги могут быть связаны с нарушениями функционирования нейронов и синапсов в близлежащих областях мозга. Это способно привести к дисфункции сетей связности мозга, ответственных за когнитивные функции, и, в конечном счете, к развитию когнитивных нарушений у пациентов с CRCI. Уменьшение активности воспаления может соответствовать улучшению когнитивных функций у пациентов [31].

## ***3. Метод электроэнцефалографии (ЭЭГ)***

Изменения в ЭЭГ у пациентов с CRCI свидетельствуют о нарушениях в нормальной организации электрической активности мозга и могут представлять собой важные биомаркеры этого состояния.

- *Увеличение амплитуды бета-волн.* Бета-волны, обычно связанные с активацией коры головного мозга в условиях психической активности, были выше как в состоянии покоя, так и во время выполнения когнитивных задач у пациентов с CRCI. Это может указывать на гиперактивацию мозга и повышенную напряженность когнитивных ресурсов у этих пациентов, что может быть отражением компенсаторных механизмов при нарушениях когнитивных функций.

- *Уменьшение амплитуды альфа-волн.* Альфа-волны обычно ассоциируются с пассивным состоянием мозга и отражают его релаксированное состояние. Уменьшение амплитуды альфа-волн у пациентов с CRCI может свидетельствовать о нарушениях в этом пассивном состоянии мозга, возможно, связанных с дефицитом внимания или другими когнитивными дисфункциями.

- *Дисрегуляция ритмов мозга.* У пациентов с CRCI была выявлена дисрегуляция частотных ритмов мозга, включая альфа-, бета- и тета-волны. Это проявляется в изменении частоты, амплитуды и фазовой синхронизации различных типов волн. Данные изменения могут указывать на нарушения в нормальной организации электрической активности мозга и дисфункцию нейронных сетей, что может быть связано с когнитивными расстройствами у пациентов с CRCI [32].

#### **4. Биохимическое исследование концентраций ряда метаболитов**

Данные исследования позволяют получить информацию о метаболическом состоянии мозга и выявить изменения, которые могут быть связаны с CRCI:

- **натрий-мочевина (NAA).** NAA является биомаркером нейрональной целостности и метаболической активности нейронов. Уровень NAA обычно снижается при утрате или дегенерации нейронов. Изменения в концентрации NAA способны указывать на потерю нейронов или нарушения в их метаболической активности, что может быть связано с когнитивными расстройствами;

- **холин.** Холин является важным компонентом клеточных мембран и участвует в синтезе ацетилхолина – нейромедиатора, который играет роль в когнитивных функциях, таких как память и внимание. Повышенные уровни холина могут указывать на изменения в мембране и/или клеточном обмене, что может быть связано с CRCI;

- **миоинозитол.** Миоинозитол является маркером глиальной активации и воспаления. Повышенные уровни миоинозитола способны указывать на наличие воспалительных процессов в мозге, которые могут играть роль в патогенезе CRCI [33].

#### **Заключение**

Несмотря на большой интерес, который вызвали феномен когнитивных расстройств и последующие за ним исследования, остается нерешенным большое количество задач – от понимания его механизма развития до диагностики и внедрения в реальную клиническую практику алгоритмов его коррекции и ведения данной группы пациентов.

Большая часть исследований механизмов развития CRCI проводилась на животных моделях, в частности на мышах, что ставит перед исследователями проблему применения полученных данных по отношению к людям. В связи с этим точный патогенез и факторы риска развития CRCI у онкологических пациентов до сих пор остаются неясными и, следовательно, трудно предсказуемыми и непрофилактируемыми. Важно отметить, что выявление наиболее токсичных в отношении развития CRCI химиопрепаратов представляет определенные трудности при исследованиях на реальных пациентах. Это обусловлено тем, что, как правило, препараты используются в составе различных терапевтических схем, а также в комбинациях

с такими методами лечения, как лучевая терапия и хирургия, в связи с чем изолировать определенное вещество и определить его вклад в развитие CRCI достаточно сложно.

Все имеющиеся на данный момент исследования по распространенности CRCI используют разную методологию и, следовательно, имеют порой разнонаправленные результаты и отличаются по качеству. Значимые отличия прослеживаются в выборе критериев включения пациентов, контрольных точек оценки когнитивных нарушений, характеристиках групп сравнения. Когорты пациентов в исследованиях различались по типу опухоли, стадии заболевания, получаемой сопутствующей терапии, наличию коморбидных заболеваний, что могло влиять на результаты оценки когнитивных функций.

Выбор временных контрольных точек оценки когнитивных нарушений значимо влияет на результаты полученных данных о распространенности CRCI. Практически отсутствуют исследования, в которых бы оценивался когнитивный статус пациентов перед началом противоопухолевой лекарственной терапии, а также в долгосрочном (5 лет и более) периоде после завершения лечения.

Имеется ряд противоречивых данных, затрудняющих получение истинного представления о соотношении временного фактора и развития когнитивной симптоматики. С одной стороны, проявления CRCI наиболее выражены в процессе химиотерапии с тенденцией к снижению в течение времени, что подтверждается нейровизуализационными и доклиническими исследованиями (разрешение структурных и функциональных нарушений). С другой стороны, исследования, основанные на объективных методах оценки когнитивных дисфункций (скрининговые и нейропсихологические тесты), наоборот, продемонстрировали, что распространенность и выраженность CRCI увеличиваются с течением времени после окончания курсов химиотерапии.

На сегодняшний день стандартизированные инструменты оценки и валидированные для CRCI нейропсихологические опросники отсутствуют, что затрудняет диагностику данного состояния. Выбор метода оценки когнитивных дисфункций влияет на сопоставимость и воспроизводимость результатов исследований. При использовании субъективных методов оценки (самоопросников, опроса пациента врачом) отмечается более высокая распространенность CRCI. Тем не менее, неоднозначные результаты были получены и при использовании объективных методов. Не все использованные в исследованиях нейропсихологические тесты способны достоверно оценить наличие и степень когнитивных нарушений, так как не учитывают реальных жизненных ситуаций, в которых пациенты испытывают трудности. Также в опросниках значимо различаются критерии CRCI: от конкретных до более расплывчатых, что влияет на включение пациентов в исследования и оценку распространенности субклинических форм данного состояния.

Более глубокое понимание этиологии и патогенеза феномена когнитивных расстройств у больных, получавших лекарственную терапию, позволит сформировать пути профилактики у пациентов, имеющих определенные факторы риска его появления. Рекомендуется дальнейшая работа по разработке алгоритмов выявления пациентов с CRCI, их наблюдения и коррекции данных осложнений в условиях реальной клинической практики совместно со специалистами смежных специальностей (неврологами, психиатрами).

### Список литературы

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study // *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4(11). P. 1553–1568. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2706.
2. Peter M. Silberfarb Chemotherapy and Cognitive Defects in Cancer Patients // *Annual Review of Medicine.* 1983. VOL. 34. DOI: 10.1146/annurev.me.34.020183.000343.
3. Scherling C.S., Smith A. Opening up the window into "chemobrain": a neuroimaging review // *Sensors (Basel).* 2014. Vol. 13(3). P. 3169-3203. DOI: 10.3390/s130303169.
4. Asher A., Myers J.S. The effect of cancer treatment on cognitive function // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2015. Vol. 13(7). P. 441-450.
5. Ahles, T., Saykin, A. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes // *Nat Rev Cancer.* 2007. Vol. 7. P. 192–201. DOI: 10.1038/nrc2073.
6. Rodin M.B., Mohile S.G. A Practical Approach to Geriatric Assessment in Oncology // *JCO.* 2007. Vol. 25. P. 1936-1944. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.2954.
7. Белобородов В.А., Воробьёв В.А., Семинский И.Ж. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // *Система менеджмента качества: опыт и перспективы.* 2023. № 12. С. 5-9.
8. Mounier N.M., Amany El-Shahawy Abdel-Maged, Wahdan S.A., Gad A.M., Azab S.S. Chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI): An overview of etiology and pathogenesis // *Life Sciences.* 2020. Vol. 258. P. 118071. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118071.
9. Soffietti R., Trevisan E., Rudà R. Chapter 80 - Neurologic complications of chemotherapy and other newer and experimental approaches // *Handbook of Clinical Neurology, Elsevier.* 2014. Vol. 121. P. 1199-1218. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00080-8.
10. Kojima K., Ishikawa H., Watanabe S., Nosaka N., Mutoh T. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Assessing If Medium-Chain Triglycerides in Combination with Moderate-Intensity

Exercise Increase Muscle Strength in Healthy Middle-Aged and Older Adults // *Nutrients*. 2023. Vol. 15(14). P.3275. Doi: 10.3390/nu15143275.

11. Dietrich J., Han R., Yang Y., Mayer-Pröschel M., Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo // *J. Biol.* 2006. Vol. 22. P1186. DOI: 10.1186/jbiol50.

12. Riejanne Seigers, Sanne B. Schagen, Wieteke Beerling, Willem Boogerd, Olaf van Tellingen, Frits S.A.M. van Dam, Jaap M. Koolhaas, BaukeBuwalda. Long-lasting suppression of hippocampal cell proliferation and impaired cognitive performance by methotrexate in the rat // *Behavioural Brain Research*. 2008. Vol. 186. Is. 2. P. 168-175. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.08.004.

13. Miyoung Yang, Joong-Sun Kim, Myoung-Sub Song, Sung-Ho Kim, Seong Soo Kang, Chun-Sik Bae, Jong-Choon Kim, Hongbing Wang, Taekyun Shin, Changjong Moon, Cyclophosphamide impairs hippocampus-dependent learning and memory in adult mice: Possible involvement of hippocampal neurogenesis in chemotherapy-induced memory deficits // *Neurobiology of Learning and Memory*. 2015. Vol. 93. Is. 4. P. 487-494. DOI: 10.1016/j.nlm.2010.01.006.

14. Michelle Monje, Jörg Dietrich, Cognitive side effects of cancer therapy demonstrate a functional role for adult neurogenesis // *Behavioural Brain Research*. 2014. Vol. 227. Is. 2. P. 376-379. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.05.012.

15. Jame Abraham, Marc W. Haut, Maria T. Moran, Shannon Filburn, Susan Lemieux, Hiroto Kuwabara. Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Effects on Cerebral White Matter Seen in Diffusion Tensor Imaging // *Clinical Breast Cancer*. 2008. Vol. 8. Is. 1. P. 88-91. DOI: 10.3816/CBC.2008.n.007.

16. Husain K., Whitworth C., Somani S.M., Rybak L.P. Carboplatin-induced oxidative stress in rat cochlea // *Hearing Research*. 2001. Vol. 159. Is. 1–2. P. 14-22. DOI: 10.1016/S0378-5955(01)00306-9.

17. Herbert M. Geller, Ke-Yi Cheng, Noriko K. Goldsmith, Alejandro A. Romero, Ai-Ling Zhang, Erick J. Morris, Lindsey Grandison Oxidative stress mediates neuronal DNA damage and apoptosis in response to cytosine arabinoside // *Journal of Neurochemistry*. 2001. Vol. 78. Is. 2. P. 265-275. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00395.x

18. El-Agamy S.E., Abdel-Aziz A.K., Wahdan, S., Esmat A., Azab S.S. Astaxanthin Ameliorates Doxorubicin-Induced Cognitive Impairment (Chemobrain) in Experimental Rat Model: Impact on Oxidative, Inflammatory, and Apoptotic Machineries // *Mol. Neurobiol.* 2018. Vol. 55. P. 5727–5740. DOI: 10.1007/s12035-017-0797-7.

19. Bray V.J., Dhillon H.M., Vardy J.L. Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment // *J. Cancer Surviv.* 2018. Vol. 12. P. 537–559. DOI: 10.1007/s11764-018-0692-x.

20. Emily P Huang, Synaptic plasticity: Going through phases with LTP // *Current Biology*. 1998. Vol. 8, Is. 10. P. 350-352. DOI: 10.1016/S0960-9822(98)70219-2.
21. Emilio Russo, Antonio Leo, Rosalia Crupi, Rossana Aiello, Pellegrino Lippiello, Rosangela Spiga, Serafina Chimirri, Rita Citraro, Salvatore Cuzzocrea, Andrew Constanti, Giovambattista De Sarro, Everolimus improves memory and learning while worsening depressive- and anxiety-like behavior in an animal model of depression // *Journal of Psychiatric Research*. 2016. Vol. 78. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.03.008.
22. Carole Rieben, Daniel Segna, Bruno R. da Costa, Tinh-Hai Collet, Layal Chaker, Carole E. Aubert, Christine Baumgartner, Osvaldo P. Almeida, EefHogervorst, Stella Trompet, Kamal Masaki, Simon P. Mooijaart, JacobijnGussekkoo, Robin P. Peeters, Douglas C. Bauer, DrahomirAujesky, Nicolas Rodondi, Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016. Vol. 101. Is. 12. P. 4945–4954. DOI: 10.1210/jc.2016-2129
23. Joyce A. O'Shaughnessy, Svetislava J. Vukelja, Frankie Ann Holmes, Michael Savin, Monte Jones, Donald Royall, Martine George, Daniel Von Hoff, Feasibility of Quantifying the Effects of Epoetin Alfa Therapy on Cognitive Function in Women with Breast Cancer Undergoing Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy // *Clinical Breast Cancer*. 2005. Vol. 5. Is. 6. P. 439-446. DOI: 10.3816/CBC.2005.n.002.
24. Whittaker A.L., George R.P., O'Malley L. Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12. P. 2135. DOI: 10.1038/s41598-022-05682-1.
25. Andryszak P., Wiłkość M., Izdebski P., Żurawski B. A systemic literature review of neuroimaging studies in women with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy // *Contemp. Oncol. (Pozn)*. 2017. Vol. 21(1). P. 6-15. DOI: 10.5114/wo.2017.66652.
26. Lepage C., Smith A.M., Moreau J., Barlow-Krelina E., Wallis N., Collins B., MacKenzie J., Scherling C. A prospective study of grey matter and cognitive function alterations in chemotherapy-treated breast cancer patients // *Springer Plus*. 2014. Vol. 3. P. 444. DOI: 10.1186/2193-1801-3-444.
27. Mark S. Shiroishi, Vikash Gupta, Bavrina Bigjahan, Steven Y. Cen, Faisal Rashid, Darryl H. Hwang, Alexander Lerner, Orest B. Boyko, Chia-Shang Jason Liu, Meng Law, Paul M. Thompson, Neda Jahanshad, Brain cortical structural differences between non-central nervous system cancer patients treated with and without chemotherapy compared to non-cancer controls: a cross-sectional pilot MRI study using clinically indicated scans // *Proc. 13th International Conference on Medical Information Processing and Analysis*. 2017. P. 105720G. DOI: 10.1117/12.2285971.

28. Lord L-D., Expert P., Huckins J.F., Turkheimer FE. Cerebral Energy Metabolism and the Brain's Functional Network Architecture: An Integrative Review // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2015. Vol. 33(9). P. 1347-1354. DOI:10.1038/jcbfm.2013.94.
29. Lv L., Mao S., Dong H., Hu P., Dong R. Pathogenesis, Assessments, and Management of Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (CRCI): An Updated Literature Review // *J Oncol*. 2020. Vol. 24. P. 3942439. DOI: 10.1155/2020/3942439.
30. Williams A.M., Shah R., Shayne M., Huston A.J., Krebs M., Murray N., Thompson B.D., Doyle K., Korotkin J., van Wijngaarden E., Hyland S., Moynihan J.A., Cory-Slechta D.A., Janelins M.C. Associations between inflammatory markers and cognitive function in breast cancer patients receiving chemotherapy // *J. Neuroimmunol*. 2018. Vol. 314. P. 17-23. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.10.005.
31. Cheung Y.T., Ng T., Shwe M., Ho H.K., Foo K.M., Cham M.T., Lee J.A., Fan G., Tan Y.P., Yong W.S., Madhukumar P., Loo S.K., Ang S.F., Wong M., Chay W.Y., Ooi W.S., Dent R.A., Yap Y.S., Ng R., Chan A. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study // *Ann. Oncol*. 2015. Vol. 26(7). P. 1446-51. DOI: 10.1093/annonc/mdv206.
32. Swainston J., Louis C., Moser J., Derakshan N. Neurocognitive efficiency in breast cancer survivorship: A performance monitoring ERP study // *Int. J. Psychophysiol*. 2021. Vol. 168. P. 9-20. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2021.06.013.
33. De Stefano N., Filippi M., Miller D., Pouwels P.J., Rovira A., Gass A., Enzinger C., Matthews P.M., Arnold D.L. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies // *Neurology*. 2015. Vol. 69(20). P. 1942-1952. DOI: 10.1212/01.wnl.0000291557.62706.d3.