

УДК 616-006.44:616-08-06
DOI 10.17816/pmj35673-81

ВЛИЯНИЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Д.Р. Терегулова, Б.А. Бакиров, Л.Р. Ахмадеева**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

INFLUENCE OF POLYCHEMOTHERAPY ON COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES: LITERATURE REVIEW AND PERSONAL CLINICAL OBSERVATIONS

*D.R. Teregulova, B.A. Bakirov, L.R. Akhmadeeva**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

На развитие у пациентов когнитивных нарушений после проведения химиотерапии влияют такие факторы, как индивидуальные интеллектуальные и генетические характеристики человека, иммунная дисфункция и нейротоксичность. Когнитивные домены, которые нарушаются в большей степени, – это память, внимание, скорость мышления и исполнительные функции. Обследован 61 пациент с диагнозом лимфопролиферативного заболевания (хронический лимфолейкоз – 28 человек, множественная миелома – 33), средний возраст пациентов составил $63,87 \pm 9,76$ г. Снижение когнитивных функций обнаружено у 73,77 % пациентов, средний балл по шкале MoCA – $22,87 \pm 4,08$. Когнитивные нарушения отрицательно влияют на качество жизни пациентов, значительно снижают их физическую и умственную работоспособность, повседневную активность, затрудняют выполнение профессиональных обязанностей, а также могут усложнить задачу ухода за пациентом.

Ключевые слова. Когнитивные нарушения, полихимиотерапия, множественная миелома, хронический лимфолейкоз.

The factors, influencing the development of cognitive defects in patients after chemotherapy are the following: personal individual intellectual and genetic characteristics, immune dysfunction and neurotoxicity. Cognitive domains, disturbed to a greater extent, are memory, attention, thinking rate and executive functions. Sixty one patients, diagnosed lymphoproliferative disease, (chronic lympholeukosis – 28 persons, multiple myeloma – 33) were examined; patients' mean age was 63.87 ± 9.76 years. Reduced cognitive function was revealed in 73.77 % of patients, a mean score by MoCA scale was 22.87 ± 4.08 . Cognitive defects negatively influence patients' quality of life, significantly reduce their physical and mental working ability, everyday activity, make execution of professional duties difficult, besides they can complicate nursing.

Key words. Cognitive defects, polychemotherapy, multiple myeloma, chronic lympholeukosis.

© Терегулова Д.Р., Бакиров Б.А., Ахмадеева Л.Р., 2018

тел. +7 965 646 88 22

e-mail: la@ufaneuro.org

[Терегулова Д.Р. – аспирант кафедры неврологии; Бакиров Б.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2; Ахмадеева Л.Р. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии].

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость лимфопролиферативными заболеваниями в России продолжает неуклонно расти: каждый год в стране впервые диагностируется около 50 тыс. случаев онкогематологических заболеваний, почти 15 тыс. россиянам ставится диагноз «лимфо-пролиферативное заболевание», среди них у 4 тыс. человек выявляют хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), на долю которого приходится 30 % всех лейкозов в Европе и Северной Америке [1, 5]. Улучшенная диагностика и лечение значительно повысили выживаемость у многих пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. Средний период выживаемости у пациентов с хроническим лимфолейкозом увеличился с 5 месяцев до 41 за последние десятилетия [1]. Основываясь на литературе последних лет, текущие пятилетние показатели выживаемости следующие: все лейкозы – 60,3 %, лимфома Ходжкина – 87,7 % и неходжкинская лимфома – 71,4 % [37].

Проведение комбинированной химиотерапии является основным и довольно успешным методом лечения в современной онкогематологии. Существуют протоколы химиотерапии, определяющие, каким препаратом будет проводиться лечение и как долго оно будет длиться. Отдельные химиотерапевтические препараты могут применяться изолированно, но чаще всего пациенту назначают комбинированную химиотерапию, предполагающую одновременное назначение нескольких препаратов [7, 35]. В связи с увеличением медианы выживаемости пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями при выборе тактики лечения необходимо учитывать не только его эффективность, но и неблагоприятные отдаленные

побочные эффекты. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что лечение рака может вызвать когнитивные нарушения, которые субъективно сообщаются или объективно измеряются с помощью нейропсихологических тестов. В этих случаях пациенты предъявляют жалобы на усталость, эмоциональную лабильность и снижение настроения, тревожность, ухудшение памяти (вплоть до небольших провалов), трудности в концентрации внимания, периоды дезориентации во времени и пространстве [4].

Под когнитивными (познавательными) функциями понимаются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Когнитивные нарушения – это ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких из следующих когнитивных функций: памяти, праксиса, гнозиса, речи или исполнительных функций (произвольное внимание, обобщение, выявление сходств и различий, формально-логические операции, установление ассоциативных связей, вынесение умозаключений) [2].

Связанные с раком когнитивные нарушения довольно широко распространены – эти проблемы могут быть обнаружены у 30 % пациентов до химиотерапии, до 75 % пациентов сообщают о какой-либо форме этих нарушений во время лечения, а у 35 % они все еще присутствуют через много лет после завершения лечения [19].

Когнитивные нарушения отрицательно влияют на качество жизни пациентов, значительно снижают их физическую и умственную работоспособность, повседневную активность, затрудняют исполнение профес-

сиональных обязанностей, а также могут усложнить задачу ухода за пациентом. Поэтому профилактика данных нарушений у лиц с лимфопролиферативными заболеваниями, проходящими курс химиотерапии, особенно важна у пожилых пациентов, учитывая возрастающую долгосрочную выживаемость благодаря новым методами лечения. Пациенты, получающие химиотерапию, имеют более серьезные когнитивные нарушения по сравнению с теми, кому проводится лучевая терапия [21, 28].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В большинстве работ, направленных на изучение когнитивных нарушений после химиотерапии, исследуются пациенты с солидным типом рака (молочной железы, яичек, толстой кишки) [3, 30, 35]. В онкогематологии подобные исследования проводились у пациентов с ходжкинской и неходжкинской лимфомой. Крупных исследований данной темы среди больных с множественной миеломой (ММ) и хроническим лимфолейкозом практически нет, несмотря на большую распространенность данных нозологий среди взрослого населения. Описаны лишь единичные клинические случаи, чаще всего острой манифестации когнитивных дисфункций [23]. Например, развитие острогоспального энцефаломиелита с внезапно возникшими выраженными когнитивными нарушениями, невритом зрительного нерва, дезориентацией являлось дебютом множественной миеломы у ранее здорового пациента [33].

Наряду с такими известными побочными эффектами химиотерапии, как тошнота, рвота, общая слабость, существуют и отдаленные последствия ее проведения – разви-

тие сердечно-сосудистой патологии и/или нейротоксичности. Большинство препаратов для лечения лимфопролиферативных заболеваний являются в большей или меньшей степени нейротоксичными, что значительно влияет на качество жизни и ограничивает возможности терапии. Развитие нейротоксичности связано с такими возможными механизмами, как апоптоз и подавленный нейрогенез [32]. Нейротоксичность может проявляться на всех уровнях нервной системы. Центральная нейротоксичность может сопровождаться двигательными нарушениями (пирамидными, мозжечковыми, экстрапирамидными), нарушениями уровня сознания (сонливость, обмороки), вегетативными и психовегетативными нарушениями (вегетативные кризы и лабильность, тревога, депрессия, астения), головными болями и нарушениями памяти [25].

По данным зарубежных исследований, на развитие у пациентов когнитивных нарушений после проведения химиотерапии влияют такие факторы, как индивидуальные интеллектуальные и генетические характеристики человека, иммунная дисфункция и нейротоксичность [18]. Появление этих нарушений может ухудшить качество жизни и повлиять на последствия лечения [29].

Когнитивные домены, которые нарушаются в большей степени, – это память, внимание, скорость мышления и исполнительные функции, что подтверждается уменьшением толщины серого вещества, изменением объема и структуры белого вещества, сниженной функциональной активностью ключевых для когнитивных функций областей головного мозга. Была установлена сильная корреляционная связь между степенью потери белого и серого вещества и уровнем выполнения тестов на память

и внимание [10, 11, 15]. У пациентов, получающих химиотерапию, было установлено снижение функциональной активности передних отделов поясной извилины [27].

В связи с этим одним из возможных решений является использование инструментов скрининга, ориентированных на эти области, например, Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Если тесты положительные, пациенту рекомендовано пройти всестороннее нейропсихологическое тестирование [24]. В большинстве случаев пациенты не сообщают врачу о своих когнитивных проблемах, что подтверждает важность использования нейропсихологических тестов при неврологическом осмотре [38].

Для лечения хронического лимфолейкоза и множественной миеломы чаще всего используют различные схемы с применением преднизолона, дексаметазона, мелфолана, флударабина, циклофосфида, бортезомиба, винкристина, ритуксимаба, бендамустина, доксорубина.

В редких случаях острое развитие когнитивных нарушений может наблюдаться в дебюте хронического лимфолейкоза, что может быть связано с развитием аутоиммунных нарушений, а также являться проявлением паранеопластического синдрома [8]. Острое возникновение когнитивных нарушений при хроническом лимфолейкозе иногда является проявлением дебюта прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии (ПМЛ). В последние годы отмечается увеличение случаев развития прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии при ХЛЛ [14]. С 1990 г. 90 % случаев возникновения ПМЛ у пациентов с хроническим лимфолейкозом отмечены среди тех, кого

получал аналоги пурина, в том числе часто использующийся для лечения ХЛЛ флударабин [12]. Факторами риска развития нейротоксичности при приеме аналогов пурина являются возраст старше 60 лет и превышение рекомендованных доз (в среднем 25 мг/м²/сут в течение 5 дней) [9].

В исследовании когнитивных функций у женщин с раком груди было установлено, что через год после начала химиотерапии отмечалось снижение когнитивных функций у 8 % пациенток, при этом выявлен значительно повышенный риск возникновения когнитивных нарушений у женщин без признаков тревоги на момент начала лечения схемами, включающими доксорубин и циклофосфамид [30].

Неврологические осложнения, связанные с приемом ритуксимаба (моноклональные антитела), достаточно редкие и проявляются в виде прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, обратимой задней энцефалопатии, гипераммониевой энцефалопатии. Развитие умеренных и более тяжелых проявлений нейротоксичности является показанием для отмены препарата [25].

По данным исследований, проведение курсов по протоколам СНОР (циклофосфан, винкристин, доксорубин, преднизолон) и R-СНОР (циклофосфан, винкристин, доксорубин, преднизолон, ритуксимаб) приводило к значительному уменьшению показателя MMSE у пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой. По другим данным, при оценке влияния различных цитостатических препаратов на когнитивные функции у больных с неходжкинской лимфомой когнитивный статус был нарушен у всех пациентов, получающих лечение, по сравнению с группами контроля [20]. Когнитивные нарушения были более выражены у тех, кто получал ритуксимаб и бендамустин (BR), чем

у пациентов, получавших терапию по схеме R-СНОР. По результатам проведенного исследования следует также полагать, что пациенты с более низким уровнем образования и преморбидного интеллекта подвержены развитию более выраженных когнитивных нарушений [39].

В исследовании влияния на когнитивные функции проведения индукционной терапии после аутологичной трансплантации стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой у 48 % выявлен когнитивный дефицит, который в большей мере касался памяти, обучения и исполнительных функций. Было показано, что на развитие когнитивных нарушений влияют пожилой возраст, прогрессирование заболевания и большее число курсов химиотерапии [36]. У пациентов с множественной миеломой и злокачественной лимфомой на появление когнитивного дефицита влияли более низкий уровень образования и спокойный, малоактивный ритм жизни. Жалобы на трудности при запоминании в начале химиотерапии значительно увеличивали риск развития когнитивных нарушений через месяц после ее начала [6].

В настоящее время для улучшения когнитивных функций у пациентов, перенесших химиотерапию, используются когнитивно-поведенческая терапия, когнитивное обучение, физические упражнения. Были показаны благоприятные эффекты занятий тай-чи в виде улучшения объективных и субъективных показателей памяти и исполнительных функций [31]. В другом исследовании среди пожилых пациентов, перенесших химиотерапию, показатели памяти были лучше в группе регулярно занимавшихся физическими упражнениями по сравнению с теми, у кого они отсутствовали [34].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами обследован 61 пациент с диагнозом лимфопролиферативного заболевания (хронический лимфолейкоз – 28 человек, множественная миелома – 33), из них 24 (39,34 %) женщины и 37 (60,66 %) мужчин в возрасте от 42 до 86 лет. Средний возраст пациентов составил $63,87 \pm 9,76$ г. Пациентам проведено неврологическое и нейропсихологическое обследование. Для исследования когнитивных нарушений использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Снижение когнитивных функций обнаружено у значительной части пациентов – 73,77 %, при этом субъективные жалобы на снижение памяти отмечали лишь 22 человека (36,06 %). Средний балл по шкале MoCA составил $22,87 \pm 4,08$ при норме 26 баллов и выше. Все обследованные пациенты проходили курсы полихимиотерапии на разных стадиях заболевания. Наиболее распространенными схемами лечения были: VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон) – 34,42 %, RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан) – 26,23 %, VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) – 16,39 %. Практически у половины пациентов – 25 (40,98 %) – применялись различные протоколы в течение длительного периода лечения.

В целом полученные нами данные сопоставимы с результатами вышеперечисленных исследований когнитивных функций у пациентов, получающих химиотерапию.

Исключением являются когнитивные показатели у обследованного нами пациента с хроническим лимфолейкозом со стажем заболевания 22 г. Больной после постановки диагноза в течение 10 лет принимал хлорамбуцил, затем у него была длительная ремиссия, а в последние 2 г. получал различные курсы

полихимиотерапии (VCD; FC – флударабин, циклофосфан; COP – циклофосфан, преднизолон, винкристин). Пациент отмечал снижение памяти, но, несмотря на возраст (81 год) и длительное лечение противоопухолевыми препаратами, по результатам Монреальской шкалы оценки когнитивных функций набрал 27 баллов, что является нормой. Образование пациента было средним специальным. В неврологическом статусе у него отмечалась лишь легкая вестибулопатия. Данный случай является уникальным и в плане длительности самого заболевания, и в сохранности когнитивного статуса пациента.

Выводы

Когнитивные нарушения после проведенной химиотерапии являются распространенным побочным эффектом лечения онкологических, в том числе лимфопролиферативных заболеваний, которые могут сохраняться в течение многих лет после лечения и отрицательно влияют на качество жизни. Наибольшие изменения происходят в доменах памяти, внимания, концентрации и исполнительных функций. Этиология этих нарушений до конца не изучена, но не исключается влияние таких факторов, как индивидуальные интеллектуальные и генетические характеристики человека, иммунная дисфункция и нейротоксичность препаратов. Снижение когнитивных функций может быть связано с побочными эффектами лечения, а также отмечаться на фоне повышенного уровня стресса и депрессии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [13]. В настоящее время проводятся исследования, поведенческие и фармакологические, для предотвращения развития и уменьшения этих нарушений.

С нейроэпидемиологической точки зрения важно рассмотреть, влияет ли в зрелом возрасте проведение химиотерапии на скорость когнитивных процессов и увеличивает ли риск деменции. Предыдущие исследования больных раком молочной железы показали, что химиотерапия была связана с сокращением общей массы серого вещества спустя 20 лет после лечения [22].

Понимание когнитивных нарушений, вызванных нейротоксическими эффектами химиотерапии, необходимо для оптимизации дозирования препаратов и минимизации их вреда. Знание воздействия нейротоксических эффектов на функционирование пациентов в повседневной жизни, включая их профессиональную карьеру, позволит вовремя провести необходимые реабилитационные мероприятия [38].

Библиографический список

1. Бакиров Б., Каримов Д., Бакиров А. Эпидемиологические исследования хронического лимфолейкоза. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 86.
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: метод. пособие для врачей. М. 2005; 71.
3. Попова Т.Н., Кузеванова Е.А. Когнитивные функции у больных местно-распространенным раком молочной железы в процессе лечения и в отдаленном периоде. Опухоль женской репродуктивной системы 2013; 1–2: 13–16.
4. Холодова Н.Б., Сотников В.М., Добровольская Н.Ю., Понкратова Ю.А. Особенности проявления энцефалопатии, возникшей после химиотерапии онкологических заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии 2014; 12: 84–88.

5. Широкова И. Повышая доступность лечения. Ремедиум 2015; 11: 24–27.
6. Aiki S., Okuyama T., Sugano K., Kubota Y., Imai F., Nishioka M., Ito Y., Iida S., Komatsu H., Ishida T., Kusumoto S., Akechi T. Cognitive dysfunction among newly diagnosed older patients with hematological malignancy: frequency, clinical indicators and predictors. Japanese Journal of Clinical Oncology 2018; 48 (1): 61–67.
7. Asher A., Myers J.S. The effect of cancer treatment on cognitive function. Clin Adv Hematol Oncol 2015; 13 (7): 441–450.
8. Bernardi S., De Nardis L., Macci E., Fiorelli M., Francia A. Multi-domain cognitive impairment disclosed before the diagnosis of chronic lymphocytic leukaemia: an autoimmune/paraneoplastic disorder? Neurological Sciences 2013; 34 (5): 801–803.
9. Cheson B.D., Vena D.A., Foss F.M. Neurotoxicity of purine analogs: a review. J Clin Oncol 1994; 12: 2216–2228.
10. Deprez S., Amant F., Smeets A., Peeters R., Leemans A., Van Hecke W. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. Journal of Clinical Oncology 2012; 30: 274–281.
11. De Ruiter M.B., Schagen S.B. Functional MRI studies in non-CNS cancers. Brain Imaging and Behavior 2013; 7: 388–408.
12. Gonzalez H., Bolgert F., Camporo P. Progressive multifocal leukoencephalitis (PML) in three patients treated with standard dose fludarabine (FAMP). Hemato. Cell Ther 1999; 41: 183–186.
13. Goyal N.G., Maddocks K.J., Johnson A.J., Byrd J.C., Westbrook T.D., Andersen B.L. Cancer-specific stress and trajectories of psychological and physical functioning in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Annals of Behavioral Medicine 2018 15; 52(4): 287–298.
14. Hafner J., Kumar K., Mulligan S. Multifocal central nervous system demyelination and Lhermitte's phenomenon secondary to combination chemotherapy for chronic lymphocytic leukaemia. J Neurol Sci 2014; 338 (1–2): 218–219.
15. Inagaki M., Yoshikawa E., Matsuoka Y., Sugawara Y., Nakano T., Akechi T. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. Cancer 2007; 109: 146–156.
16. Ismail M.F., Lavelle C., Cassidy E.M. Steroid-induced mental disorders in cancer patients: a systematic review. Future Oncology 2017; 13 (29): 2719–2731.
17. Jones D., Molassiotis A., Wilson B., Blair S., Howe T., Cavet J. Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. Psychooncology 2011; 20 (1): 88–97.
18. Janelsins M.C., Kesler S.R., Ables T.A., Morrow G.R. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. International review of psychiatry 2014; 26 (1): 102–113.
19. Janelsins M.C., Kobli S., Mobile S.G., Usuki K., Ables T.A., Morrow G.R. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. Semin Oncol 2011; 38: 431–438.
20. Khan M.A., Garg K., Bhurani D., Agarwal N.B. Early manifestation of mild cognitive impairment in B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients receiving CHOP and rituximab-CHOP chemotherapy. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharm 2016; 389(12): 1253–1265.

21. *Kobli S., Griggs J.J., Roscoe J.A.* Self-Reported Cognitive Impairments in Patients With Cancer. *Journal of Oncology Practice* 2007; 3: 54–59.
22. *Koppelmans V., De Ruiter M.B., Van der Lijn F., Boogerd W., Seynaeve C., Van der Lugt A.* Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 1099–1106.
23. *Küllmer A., Herrmann G., Riecken B.* Rapid-progressive decrease of cognitive and physical functions in a B-cell non-Hodgkin's lymphoma patient treated with rituximab/bendamustine. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138 (25–26): 1355–1359.
24. *Lob K.P., Janelsins M.C., Mobile S.G., Holmes H.M., Hsu T., Inouye S.K., Karuturi M.S., Kimmick G.G., Lichtman S.M., Magnuson A., Whitehead M.L., Wong M.L., Ables T.A.* Chemotherapy-related cognitive impairment in older patients with cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2016; 7 (4): 270–280.
25. *Lopes Da Silva R.* Spectrum of neurologic complications in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2012; 12 (3): 164–179.
26. *Magnuson A., Mobile S., Janelsins M.* Cognition and Cognitive Impairment in Older Adults with Cancer. *Current Geriatrics Reports* 2016; 5 (3): 213–219.
27. *Miao H., Li J., Hu S., He X., Partridge S.C., Ren J., Bian Y., Yu Y., Qiu B.* Long-term cognitive impairment of breast cancer patients after chemotherapy: A functional MRI study. *European Journal of Radiology* 2016; 85 (6): 1053–1057.
28. *Mustian K.M., Sprod L.K., Janelsins M., Peppone L.J., Mobile S.* Exercise recommendations for cancer-related fatigue, cognitive impairment, sleep problems, depression, pain, anxiety, and physical dysfunction – A Review. *Oncology & Hematology Review* 2012; 8 (2): 81–88.
29. *Potrata B., Cavet J., Blair S., Howe T., Molassiotis A.* 'Like a sieve': an exploratory study on cognitive impairments in patients with multiple myeloma. *European Journal of Cancer Care* 2010; 19 (6): 721–728.
30. *Ramalho M., Fontes F., Ruano L., Pereira S., Lunet N.* Cognitive impairment in the first year after breast cancer diagnosis: A prospective cohort study. *Breast* 2017; 32: 173–178.
31. *Reid-Arndt S.A., Matsuda S., Cox C.R.* Tai chi effects on neuropsychological, emotional, and physical functioning following cancer treatment: A pilot study. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2012; 18: 26–30.
32. *Seigers R., Schagen S.B., Van Tellingen O., Dietrich J.* Chemotherapy related cognitive dysfunction: current animal studies and future directions. *Brain Imaging Behav* 2013; 7: 453–459.
33. *Sheng B., Mak V.W.M., Lee H.K.K., Li H.L., Lee I.P.O., Wong S.* Multiple myeloma presenting with acute disseminated encephalomyelitis: Causal or chance link? *Neurology* 2006; 67 (10): 1893–1894.
34. *Sprod L.K., Mobile S.G., Demark-Wahnefried W., Janelsins M.C., Peppone L.J., Morrow G.R., Mustian K.M.* Exercise and cancer treatment symptoms in 408 newly diagnosed older cancer patients. *Journal of Geriatric Oncology* 2012; 3: 90–97.
35. *Vardy J.L., Dhillon H.M., Pond G.R.* Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: a prospective, longitudinal, controlled study. *J Clin Oncol* 2015; 33 (34): 4085–4092.
36. *Vichaya E.G., Wang X.S., Sailors M.H., Cleeland C.S., Wefel J.S.* Acute cognitive

impairment in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Cancer* 2013; 119 (23): 4188–4195.

37. *Williams A.M., Zent C.S., Janelsins M.C.* What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research. *British Journal of Hematology* 2016; 174(6): 835–846.

38. *Wouters H., Baars J.W., Schagen S.B.* Neurocognitive function of lymphoma patients after treatment with chemotherapy. *Acta Oncologica* 2016; 55 (9-10): 1121–1125.

39. *Zimmer P., Mierau A., Bloch W., Strüder H.K., Hülsdünker T., Schenk A., Fiebig L., Baumann F.T., Habn M., Reinart N., Hallek M., Elter T.* Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. *Leukemia & Lymphoma* 2015; 56 (2): 347–352.

Материал поступил в редакцию 12.10.2018