

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ  
И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ*Наталья Николаевна Петрова<sup>1</sup>, Анна Сергеевна Белозёр<sup>2</sup>, Иван Владимирович Рыков<sup>3</sup>*<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра психиатрии и наркологии, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9, e-mail: petrova\_nn@mail.ru,<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра медицинской психологии и психофизиологии, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9, e-mail: anna.belozer@gmail.com, <sup>3</sup>Онкологический центр ЛДЦ МИБС, 197758, г. Санкт-Петербург, Курортный район, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43, email: rykov.ivan@gmail.com

Реферат. Приведены результаты нейропсихологического обследования 51 пациентки с гистологически верифицированным диагнозом рака яичников. Выполнено сопоставление полученных объективных результатов с субъективной самооценкой состояния когнитивных функций. Установлено, что по меньшей мере по двум показателям у больных раком яичников наблюдается когнитивное снижение; выявлены значимые взаимосвязи между нейрокогнитивными нарушениями, клиническими параметрами и психопатологической симптоматикой.

Ключевые слова: рак яичников, когнитивные функции, нейрокогнитивная диагностика, психопатологические симптомы.

COGNITIVE DISORDERS IN OVARIAN CANCER  
PATIENTS AND THEIR CONNECTION WITH CLINICAL  
AND PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICSNatalia N. Petrova<sup>1</sup>, Anna S. Belozher<sup>2</sup>, Ivan V. Rykov<sup>3</sup><sup>1</sup>Saint-Petersburg State University, Psychiatry and Addiction Medicine Department, 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya emb., 7/9, e-mail: petrova\_nn@mail.ru,<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University, Medical Psychology and Psychophysiology Department, 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya emb., 7/9, e-mail: anna.belozher@gmail.com,<sup>3</sup>Oncology center LDC MIBS, 197758, Saint-Petersburg, Kurortnyy region, Pesochnyy village, Karl Marks str., 43, e-mail: rykov.ivan@gmail.com

Neuropsychological assessment has been completed for 51 patients with histologically verified diagnosis of ovarian cancer. The results obtained have been compared with self-reported domains. It has been demonstrated that ovarian cancer patients experience cognitive impairment in at least two domains; the results reveal a statistically significant relation between neurocognitive dysfunctions, clinical parameters and psychopathological symptoms.

Key words: ovarian cancer, cognitive functions, neurocognitive assessment, psychopathological symptoms.

Традиционно рак яичников (РЯ) принято считать одним из самых тяжелых новообразований у женщин, что обуславливает устойчивый интерес к нему клиницистов. В 2015 году на долю РЯ пришлось 4,4% всех злокачественных

новообразований, выявленных среди женского населения. Несмотря на значительные достижения последних лет в области лечения данного заболевания, показатели смертности не претерпевают существенных изменений [5]. В процессе лечения помимо соматических нарушений, пациентки отмечают у себя когнитивные изменения, связывая их, в первую очередь, с получаемым химиотерапевтическим лечением [17]. За последние годы появился целый ряд работ, посвященных когнитивным нарушениям у пациенток, страдающих раком груди, в которых отмечается наличие у них нейрокогнитивных нарушений по меньшей мере по одному из показателей [21]. Однако по-прежнему мало известно об особенностях когнитивного функционирования пациенток с онкогинекологической патологией, хотя они подвержены более высокой степени риска формирования когнитивных нарушений по прошествии 3-х лет с момента постановки диагноза [18]. На сегодняшний день в нашей стране не существует самостоятельных исследований, посвященных когнитивным нарушениям у больных РЯ и тем многообразным факторам, которые потенциально могут быть их причиной [22]. Анализ зарубежной литературы свидетельствует о том, что данная проблема является актуальной, а количество исследований на эту тему немногочисленно [16, 17, 19]. Снижение уровня когнитивного функционирования может оказать влияние, как на качество жизни пациентов, так и на принятие решений относительно дальнейшего характера лечения [20]. Все вышеперечисленное обуславливает необходимость получения объективных нейропсихологических данных относительно состояния когнитивных функций у больных РЯ на различных

Таблица 2

## Показатели выполнения заданий пациентками с РЯ в зависимости от количества курсов химиотерапии

Количество курсов химиотерапии	0–1		2–5		6–9		>10		p
	n=9		n=12		n=10		n=12		
	М	СО	М	СО	М	СО	М	СО	
Заучивание списка слов	53,72	15,82	47,47	13,32	47,14	16,68	50,23	12,01	0,751
Числовой ряд	46,97	11,34	48,86	13,80	52,21	9,79	52,52	12,83	0,723
Двигательный тест с фишками	60,72	24,59	61,33	10,50	59,41	12,06	65,46	8,37	0,803
Речевая беглость	52,43	14,51	38,92	12,76	46,91	11,54	38,84	9,94	0,055
Шифровка	54,80	7,56	46,26	12,81	49,75	11,91	48,97	19,85	0,629
«Башня Лондона»	51,75	11,76	55,59	12,04	60,17	14,35	51,25	15,37	0,463

Примечание: n – число пациенток в группе; М – значение средней; СО – стандартное отклонение.

этапах лечения с учетом коморбидной соматической и психической патологии.

В исследовании приняла участие 51 пациентка (средний возраст  $52,31 \pm 12,07$  года) с гистологически верифицированным диагнозом РЯ (С56) [8]; все больные проходили стационарное либо амбулаторное лечение на базе «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» и онкологического отделения Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова г. Санкт-Петербурга. Для оценки когнитивного функционирования пациенток была использована батарея стандартизованных нейрокогнитивных тестов, подобранных таким образом, чтобы отразить основные когнитивные показатели. Результаты для больных РЯ были сопоставлены со стандартизованными нормативными данными, полученными для здоровой российской популяции [11]. Субъективная оценка когнитивного функционирования была проведена в рамках анализа показателей шкалы «Когнитивное функционирование» (CF) усовершенствованного «Опросника качества жизни» EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core-30) [14]. Для оценки выраженности психопатологической симптоматики использовался опросник Symptom Check List 90 Revised, SCL90-R [12]. На момент обследования больные обнаруживали следующие симптомы, отягощающие течение основного заболевания и физическое состояние: асцит – 30 (58,8%) человек, плеврит – 6 (11,8%), канцероматоз – 17 (33,3%), астения – 5 (9,8%), анемия – 17 (33,3). По морфологическому типу опухоли яичников были преимущественно представлены эпителиальными серозными карциномами – 40 (78%). Отличительными чертами данного типа опухоли являются неспецифичность клинической симптоматики и диагностирование, как правило, на поздних стадиях заболевания [9]. Математико-

статистическая обработка и описание данных проводилось при помощи программного обеспечения R v3.4.1 [2, 3, 13].

*Результаты исследования.* По результатам нейропсихологического исследования было выявлено, что у больных РЯ отмечается некоторое снижение показателей речевой беглости по сравнению со здоровой популяцией, однако оно остается в рамках нормативных значений. Результаты выполнения теста речевой беглости позволяют предположить, что у больных РЯ скорость обработки информации несколько снижена, но не достигает уровня патологии. Сравнение показателей группы больных РЯ с российской популяционной нормой, полученной для лиц с сопоставимыми демографическими характеристиками [11], было проведено с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Уилкоксона и подтвердило отсутствие значимых различий между больными РЯ и здоровой популяцией при выполнении нейрокогнитивных тестов. На втором этапе работы было проанализировано наличие взаимосвязей между когнитивными показателями у больных РЯ и стадией заболевания (табл. 1), а также количеством курсов химиотерапии (табл. 2).

Как видно из таблицы 1, вербальная беглость оказывается статистически значимо ( $p=0,012$ ) связана со стадией заболевания: больные РЯ на III-IV стадии заболевания демонстрируют снижение психической скорости и семантической памяти, при этом обнаруживается некоторое улучшение выполнения теста на моторные навыки (MS), что может интерпретироваться как попытка компенсации общей скорости обработки информации.

Речевая беглость снижается в том случае, если количество полученных пациенткой курсов химиотерапии находится в диапазоне от 2 до 5 циклов

Показатели выполнения заданий пациентками с РЯ в зависимости от количества курсов химиотерапии

Количество курсов химиотерапии	0–1		2–5		6–9		>10		p
	n=9		n=12		n=10		n=12		
	М	СО	М	СО	М	СО	М	СО	
Заучивание списка слов	53,72	15,82	47,47	13,32	47,14	16,68	50,23	12,01	0,751
Числовой ряд	46,97	11,34	48,86	13,80	52,21	9,79	52,52	12,83	0,723
Двигательный тест с фишками	60,72	24,59	61,33	10,50	59,41	12,06	65,46	8,37	0,803
Речевая беглость	52,43	14,51	38,92	12,76	46,91	11,54	38,84	9,94	0,055
Шифровка	54,80	7,56	46,26	12,81	49,75	11,91	48,97	19,85	0,629
«Башня Лондона»	51,75	11,76	55,59	12,04	60,17	14,35	51,25	15,37	0,463

Примечание: n – число пациенток в группе; М – значение средней; СО – стандартное отклонение.

либо превышает 10 курсов. Как видно из табл. 2, скорость обработки информации наиболее снижается на начальном этапе лечения и при рецидиве заболевания. Следующим этапом работы стало выявление частоты когнитивных нарушений внутри группы больных РЯ. Было обнаружено, что наибольший процент отклонений от нормы наблюдается по показателям слухоречевой памяти ( $p=0,030$ ) и скорости обработки информации (тест речевой беглости;  $p=0,470$ ), а именно 33,3% и 43,8%, соответственно.

Поскольку одной из задач данной работы было выявление взаимосвязи между субъективной оценкой когнитивного функционирования и объективными данными, полученными в ходе диагностики, было произведено сравнение результатов обследования по шкале EORTC\_CF опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 и объективными изменениями когнитивных показателей. Статистически значимых взаимосвязей обнаружено не было, что свидетельствует о том, что больные РЯ не способны объективно оценить наличие или отсутствие у себя когнитивных изменений, и для оценки их когнитивного функционирования необходимо проведение комплексного нейропсихологического исследования. Заключительным этапом работы стал анализ взаимосвязей между когнитивными показателями, клинико-демографическими характеристиками и характеристикой актуального психического состояния у больных РЯ. Целью данного анализа являлось выявление потенциальных предикторов качества когнитивного функционирования при РЯ. Как показало проведенное исследование, на результаты выполнения теста «Последовательность чисел», который отражает актуальное состояние рабочей памяти, влияет наличие плевроита и канцероматоза, которые свидетельствуют о более тяжелом соматичес-

ком состоянии пациенток ( $p=0,021$ ). Согласно полученным результатам, качество выполнения «Двигательного теста с фишками» статистически значимо связано со шкалами DEP – депрессии ( $p=0,042$ ), ANX – тревоги ( $p=0,017$ ), PSY – психотизм ( $p=0,013$ ), ADD – дополнительные вопросы ( $p=0,007$ ), обобщенным индексом GSI ( $p=0,035$ ). Наиболее чувствительным к влиянию соматических и психологических факторов оказался показатель скорости обработки информации, измерение которого производилось с помощью теста речевой беглости ( $p=0,024$ ), статистически значимо связанный как со стадией заболевания ( $p=0,002$ ), так и с наличием плевроита ( $p=0,005$ ). Речевая беглость взаимосвязана с изменениями по шкалам O\_C – обсессивности-компульсивности ( $p=0,013$ ), ANX – тревоги ( $p=0,028$ ), ADD – дополнительные вопросы ( $p=0,003$ ), обобщенным индексом выраженности психического дистресса GSI ( $p=0,042$ ), а моторные навыки (MS) – со шкалой DEP – депрессии ( $p=0,042$ ), ANX – тревоги ( $p=0,017$ ), ADD – дополнительные вопросы ( $p=0,007$ ), обобщенным индексом выраженности психического дистресса GSI ( $p=0,035$ ), что позволяет предположить, что у больных РЯ снижение динамических параметров психической деятельности развивается на фоне аффективных нарушений. Результаты выполнения теста «Шифровка» (PS) статистически значимо связаны с уровнем полученного образования ( $p=0,010$ ) и клинически выраженной анемией ( $p=0,007$ ), т.е. больные с более высоким уровнем образования лучше справлялись с тестом «Шифровка», в то время как анемия существенно ухудшала качество и скорость выполнения данного задания.

*Обсуждение результатов и выводы.* Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных РЯ по сравнению со здоровыми испы-

туемыми в первую очередь снижается показатель вербальной беглости, отражающий скорость обработки информации. Существенное количество пациенток (43,8%) испытывают трудности при выполнении данного задания, причем наибольшее ухудшение происходит на III-IV стадиях заболевания, а также при развитии такого осложнения, как плеврит. Тесты на вербальную беглость и «Башня Лондона» отражают состояние исполнительных функций и способность к проблемно-решающему поведению, поскольку при их выполнении, в первую очередь, задействована лобная кора. Проведенные ранее исследования показывают, что семантическая вербальная беглость является чувствительным индикатором патологических когнитивных нарушений. В частности, у больных шизофренией показатели вербальной беглости позволяют выявить дефект семантической переработки информации, который в дальнейшем приводит к более выраженным нарушениям мышления [1]. Это позволяет предположить, что именно вербальная беглость может служить ранним предиктором дальнейшего развития когнитивных нарушений у больных РЯ. Больные РЯ в целом хуже справляются с заданиями на слухоречевую память, а при ухудшении соматического состояния (развитии плеврита и канцероматоза) у них также начинают страдать показатели рабочей памяти. Согласно концепции А.Р. Лурия модально-неспецифические нарушения памяти могут быть связаны с поражением первого энергетического функционального блока, в который входят ретикулярная формация, неспецифические структуры среднего мозга, диэнцефальная область, лимбическая система, медио-базальные отделы лобных и височных долей [6, 7]. При снижении энергетического тонуса происходит разбалансировка целого ряда структур головного мозга, служащих основой для процесса запоминания нового материала. Таким образом, возможно, что при прогрессировании заболевания с нарастанием плеврита и канцероматоза страдают также данные отделы мозга. Внимание и скорость обработки информации, оценка которых проводилась с помощью теста «Шифровка», у больных РЯ снижаются при нарастании анемии. В случае развития злокачественного опухолевого процесса анемия выступает как синдром, основой которого является активация иммунной и воспалительной систем, приводящая к увеличению концентрации цитокинов. Одним из проявлений является повышение показателей интерлейкина-6

(IL-6) в асцитической жидкости у пациенток с РЯ, имеющих депрессивные эпизоды в анамнезе [15]. Анемия проявляется целым рядом симптомов, в число которых входят когнитивные нарушения и депрессия, существенно влияющие на качество жизни пациенток в процессе лечения [1]. Обнаруженная статистически значимая взаимосвязь между аффективным состоянием и результатами выполнения «Двигательного теста с фишками» подтверждает имеющиеся в литературе данные о чувствительности моторных навыков к психическому состоянию больных и их постепенной компенсации на фоне проводимого лечения. В частности, сходные данные были получены при нейропсихологическом исследовании больных с первым психотическим эпизодом [4]. Снижение динамических параметров психической деятельности сопровождается изменением эмоционального состояния: полученные данные говорят о том, что у больных РЯ может присутствовать целый ряд соматических симптомов и когнитивных нарушений, связанных с тревогой, что подтверждается наличием значимой взаимосвязи между показателями вербальной беглости и шкалами O\_C (обсессивности-компульсивности) и ANX (тревоги). Можно было бы предположить, что на степень выраженности когнитивных нарушений в первую очередь будет оказывать влияние количества курсов химиотерапии, ввиду нейротоксичности данного вида лечения. Однако полученные результаты не позволяют сделать подобный вывод. Как показывает проведенное исследование, нейрокогнитивные нарушения, в первую очередь, взаимосвязаны с клиническими показателями и особенностями актуального психического состояния. Данное наблюдение позволяет сделать вывод, что качество когнитивного функционирования пациенток может быть в большей степени связано с соматическими и аффективными нарушениями, нежели токсичностью получаемого химиотерапевтического лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М. В. Семантическая вербальная беглость: нормативные данные и особенности выполнения задания больными шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, №3. С. 20–25.
2. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс [под ред. пер. с англ. В.П. Леонова]. М.: Практическая медицина, 2014. 287 с.
3. Гайдышев И.П. Моделирование стохастических и детерминированных систем: Руководство пользователя программы AtteStat, 2015. 484 с.

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Саркисян Г.Р. и др. Комплексная оценка фармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом: применение сертиндола // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, №1. С. 25–32.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность): МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М., 2017. 250 с.
6. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М: МГУ, 1962. 431 с.
7. Лурия А.Р. Нейропсихология памяти. Нарушения памяти при глубоких поражениях мозга. М.: Педагогика, 1976. 192 с.
8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Женева, 1995.
9. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года // Практическая онкология. 2014. Т. 15, № 4. С.143–152.
10. Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Индивидуальный подход к лечению рака яичников // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97, № 3. С. 388–393.
11. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS) // Соц. и клин. психиатрия. 2010. Т. 20, № 3. С. 13–19.
12. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб: Питер, 2001. 272 с.
13. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб: ВМедА, 2011. 3-е изд., 318 с.
14. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology // J. Natl. Cancer Inst. 1993. Vol. 85, №5. P. 365–376.
15. Ahles T.A., Root J. C., Ryan E. L. Cancer and cancer treatment-associated cognitive change: An update on the state of the science // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30, № 30. P. 3675–3686.
16. Correa D.D., Zhou Q., Thaler H.T. et al. Cognitive functions in long-term survivors of ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2010. Vol. 119, № 2. P. 366–369.
17. Correa D.D., Hess L.M. Cognitive function and quality of life in ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2012. Vol. 124, № 3. P. 404–409.
18. Kurita K., Meyerowitz B.E., Hall P. et al. Long-term cognitive impairment in older adult twins discordant for gynecologic cancer treatment // A. Biol. Sci. Med. Sci. 2011. Vol. 66, № 12. P. 1343–1349.
19. Lutgendorf S.K., Slavich G. M., Degeest K. et al. Non-cancer life stressors contribute to impaired quality of life in ovarian cancer patients // Gynecol. Oncol. 2013. Vol. 131, № 3. P. 667–673.

20. Janelsins M. C., Kesler S. R., Ahles T. A. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment // Int. Rev. Psychiatry. 2014. Vol. 26, № 1. P. 102–113.
21. Ono M., Ogilvie J.M., Wilson J.S. et al. A Meta-Analysis of Cognitive Impairment and Decline Associated with Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer // Front. Oncol. 2015. Vol. 5. P. 1–19.
22. Shuster L.T., Gostout B. S., Grossardt B. R. et al. Prophylactic oophorectomy in pre-menopausal women and long term health – a review // Menopause Int. 2008. Vol. 14, № 3. P. 111–116.

### REFERENCES

1. Alfimova M.V. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2010. Vol. 20, №3. pp. 20–25. (in Russian)
2. Banerzhi A. *Meditinskaya statistika ponyatnym yazykom: vvodnyi kurs* [pod red. per. s angl. V.P. Leonova]. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2014. 287 p. (in Russian)
3. Gaidyshev I.P. *Modelirovanie stokhasticheskikh i determinirovannykh sistem: Rukovodstvo pol'zovatelya programmy AtteStat*, 2015. 484 p. (in Russian)
4. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Sarkisyan G.R. et al. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2010. Vol. 20, №1. pp. 25–32. (in Russian)
5. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')*: MNIОI im. P.A. Gertsena, filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii. Moscow, 2017. 250 p. (in Russian)
6. Luriya A.R. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narusheniya pri lokal'nykh porazheniyakh mozga*. Moscow: MGU, 1962. 431 p. (in Russian)
7. Luriya A.R. *Neiropsikhologiya pamyati. Narusheniya pamyati pri glubinnykh porazheniyakh mozga*. Moscow: Pedagogika, 1976. 192 p. (in Russian)
8. *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em; 10-i peresmotr*. Zheneva, 1995. (in Russian)
9. Ozhiganova I.N. *Prakticheskaya onkologiya*. 2014. Vol. 15, № 4. pp. 143–152. (in Russian)
10. Savinova A.R., Gataullin I.G. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2016. Vol. 97, № 3. pp. 388–393. (in Russian)
11. Sarkisyan G.R., Gurovich I.Ya., Kif R.S. *Sots. i klin. psikiatriya*. 2010. Vol. 20, № 3. pp. 13–19. (in Russian)
12. Tarabrina N.V. *Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa*. St.Petersburg: Piter, 2001. 272 p. (in Russian)
13. Yunkerov V.I., Grigor'ev S.G., Rezvantsev M.V. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy*. St.Petersburg: VMedA, 2011. 3-e izd., 318 p. (in Russian)

Поступила 04.04.18.