

## Когнитивные функции у больных местно-распространенным раком молочной железы в процессе лечения и в отдаленном периоде

Т.Н. Попова, Е.А. Кузеванова

Кафедра хирургии и онкологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Контакты: Екатерина Андреевна Кузеванова licely@mail.ru

При ретроспективном анализе влияния химиотерапии на когнитивные функции больных местно-распространенным раком молочной железы в процессе лечения и в отдаленном периоде выявлена прямая связь степени нарушения когнитивных функций в зависимости от количества курсов химиотерапии и времени после окончания лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, когнитивные функции, методика заучивания 10 слов Лурии

### Cognitive functions in patients with locally advanced breast cancer during treatment and long-term posttreatment period

T.N. Popova, Ye.A. Kuzevanova

Department of Surgery and Oncology, Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia

A retrospective analysis of the impact of chemotherapy on the cognitive functions of patients with locally advanced breast cancer during treatment and long-term posttreatment period revealed a direct correlation of the degree of cognitive dysfunctions in relation to the number of courses of chemotherapy and the time after its termination.

**Key words:** breast cancer, cognitive functions, Luria's method for learning 10 words

#### Введение

В России рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин [1–3]. Это важнейшая медицинская и социальная проблема современного общества.

В результате улучшения отдаленных результатов лечения накапливается число больных РМЖ, которые нуждаются в физической, психической и социальной реабилитации. Известно, что большую долю (54,5 %) заболевших РМЖ составляют женщины трудоспособного возраста (до 55 лет), которые нуждаются в трудовой реабилитации [4–7].

В социально-трудовой реабилитации женщин после комплексного лечения немаловажное значение имеет состояние когнитивных функций.

Когнитивные нарушения в первую очередь касаются внимания, умственной гибкости, скорости информационных процессов, зрительной памяти, моторных функций. Данные нарушения влияют на профессиональную, бытовую и социальную деятельность пациенток [8].

**Цель исследования** — изучить изменение когнитивных функций у больных местно-распространенным РМЖ трудоспособного возраста в процессе комплексного противоопухолевого лечения и в отдаленном периоде.

#### Материалы и методы

Представлены материалы исследований когнитивных функций 128 пациенток, получивших комплексное противоопухолевое лечение в онкологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов-П ОАО «РЖД» и ГУЗ «Областной онкологический диспансер № 2» г. Саратова с 2004 по 2011 г. Все больные были трудоспособного возраста (27–55 лет).

При обследовании были использованы общепринятые методы: клиничко-анамнестический, ультразвуковое исследование молочных желез, регионарных лимфатических узлов, органов брюшной полости и малого таза, маммография, рентгенография органов грудной клетки. У всех больных диагноз был морфологически верифицирован. Выполнены стандартные лабораторные исследования.

II стадия РМЖ выявлена у 53 (41,4 %) женщин, III стадия — у 75 (58,6 %).

В исследуемых группах преобладающей гистологической формой был инфильтрирующий протоковый рак ( $n = 93$ ; 72,7 %), на 2-м месте — инфильтрирующий рак ( $n = 17$ ; 13,3 %). Редкие формы опухоли, такие как медуллярный, дольковый, слизистый рак, отмечены у 18 (14,0 %) пациенток. Рецепторный статус определен у 103 (80,5 %) пациенток. По гормональной зависимости больные распределились следующим обра-

зом: РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> – 35 (34,0 %); РЭ<sup>+</sup>РП<sup>-</sup> – 19 (18,4 %); РЭ<sup>-</sup>РП<sup>+</sup> – 21 (20,4 %); РЭ<sup>-</sup>РП<sup>-</sup> – 28 (27,2 %).

В зависимости от вида лечения пациентки были разделены на 3 группы:

1-я группа – 40 (31,3 %) больных с безрецидивной выживаемостью в течение 3–5 лет после комплексного лечения, включающего неоадьювантную химиотерапию по схеме: доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>, радикальное оперативное лечение, курс лучевой терапии, адьювантную химиотерапию по схеме: доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>;

2-я группа – 45 (35,1 %) больных, получивших противоопухолевое лечение с включением адьювантной и неоадьювантной химиотерапии по схеме: доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>;

3-я группа – 43 (33,6 %) больных, получивших противоопухолевое лечение с включением только адьювантной химиотерапии по схеме: доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>.

В исследование были включены больные местно-распространенным РМЖ с III–IV степенью лечебного патоморфоза после проведенной неоадьювантной химиотерапии для адекватной оценки когнитивных функций при использовании одной схемы химиотерапии.

Все больные получили комплексное лечение, включающее оперативное лечение, лучевую терапию, химиотерапию. Пациентки с положительным рецепторным статусом получали адьювантную гормонотерапию.

На момент исследования больные находились на динамическом наблюдении (пациентки с безрецидивной выживаемостью) или в процессе лечебной химиотерапии (пациентки 2-й и 3-й групп исследования).

Оценка когнитивных функций проводилась как субъективно (оценка пациентками своего состояния), так и объективно (с использованием методики заучивания 10 слов А.Р. Лурии). Эта методика используется для оценки состояния памяти, утомляемости, активности, внимания испытуемых. Методика позволяет исследовать процессы памяти, запоминания, сохранения и воспроизведения. По полученному протоколу составляется график – кривая запоминания, по форме которой можно сделать определенные выводы.

Исследование выполняется в полной тишине. Слова подбираются простые, разнообразные и не имеющие между собой никакой связи.

## Результаты

При субъективной оценке своего состояния самими пациентками получены следующие данные (табл. 1).

В 1-й группе пациенток, находившихся на динамическом наблюдении в течение 3–5 лет после окончания комплексного лечения, когнитивный дефицит встречался значительно реже, чем в 2 других группах. Следует отметить, что у 1/5 больных данной группы пробле-

мы с памятью остались за счет снижения скорости информационных процессов и моторных функций.

Пациентки, находившиеся в процессе противоопухолевого лечения (2-я и 3-я группы), значительно чаще по сравнению с 1-й группой предъявляли жалобы на нарушение памяти, внимания, моторных функций. Больные 2-й группы, получившие неоадьювантную и адьювантную химиотерапию, отмечали нарушение когнитивных функций в большей степени по сравнению с больными, получившими только адьювантную химиотерапию. Так, проблемы с памятью беспокоили 28 (62,2 %) женщин 2-й группы и 20 (46,5 %) – 3-й группы ( $p > 0,05$ ). Нарушение внимания отмечали 24 (53,3 %) и 14 (32,5 %) больных соответственно ( $p > 0,05$ ). Снижение скорости информационных процессов и зрительной памяти беспокоило женщин сравниваемых групп практически в равной степени. Изменение моторных функций значительно различалось в зависимости от длительности химиотерапии: 16 (36,5 %) больных во 2-й группе и 9 (20,9 %) – в 3-й ( $p > 0,05$ ).

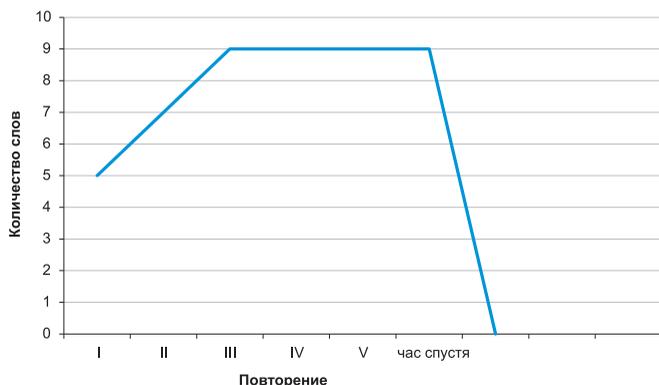
Хотя статистически значимой разницы не получено, тем не менее у больных 2-й группы, получавших неоадьювантную и адьювантную химиотерапию, отмечена тенденция к более выраженным нарушениям когнитивных функций по сравнению с больными, получавшими только адьювантную полихимиотерапию.

При использовании методики Лурии были получены схожие результаты. У пациенток 1-й группы, которые находились на динамическом наблюдении в течение 3–5 лет после проведенного комплексного лечения, форма кривой запоминания показывает, что к 3-му повторению исследуемая воспроизводила от 8 до 10 слов и при последующих повторениях удерживалась на этих цифрах (рис. 1). Когнитивные функции восстановились и соответствовали результатам здоровых лиц.

У пациенток 2-й группы, получавших противоопухолевое лечение в виде неоадьювантной и адьювантной химиотерапии, кривая запоминания принимала

**Таблица 1.** Состояние когнитивных функций у больных местно-распространенным РМЖ в процессе противоопухолевого лечения и в отдаленном периоде

Исследуемые параметры	Группа больных РМЖ		
	1-я (n = 40)	2-я (n = 45)	3-я (n = 43)
Проблемы с памятью	7 (17,5 %)	28 (62,2 %)	20 (46,5 %)
Нарушение внимания	4 (10,0 %)	24 (53,3 %)	14 (32,5 %)
Нарушение скорости информационных процессов	8 (20,0 %)	14 (31,1 %)	12 (27,9 %)
Изменение зрительной памяти	3 (7,5 %)	14 (31,1 %)	12 (27,9 %)
Снижение моторных функций	7 (17,5 %)	16 (35,6 %)	9 (20,9 %)



**Рис. 1.** Кривая запоминания больных местно-распространенным РМЖ, находящихся на динамическом наблюдении

зигзагообразный вид (рис. 2), что свидетельствует о неустойчивости внимания, эмоциональных колебаниях. Помимо этого в данной группе отмечалась тенденция к снижению количества воспроизводимых слов, что подтверждает наличие выраженной утомляемости.

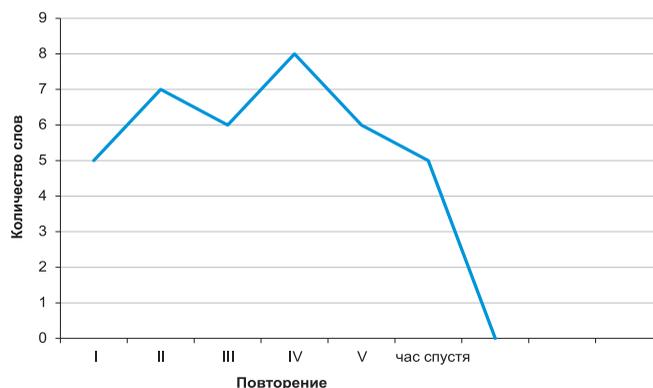
В 3-й группе больных, получавших противоопухолевое лечение с включением только адъювантной химиотерапии, были получены следующие данные (рис. 3). Отмечалось снижение внимания, некоторая его неустойчивость.

При изучении изменения когнитивных функций в зависимости от рецепторного статуса опухоли не выявлено статистически значимых различий в сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ). В одинаковой степени были снижены память, внимание, скорость информационных процессов, зрительная память и моторные функции. Внутри изучаемых групп нарушение когнитивных функций не зависело от рецепторного статуса опухоли.

Нарушение когнитивных функций, особенно у лиц старше 40 лет, может быть связано с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга или диабетической ангиопатией. Поэтому, чтобы подтвердить нарушение когнитивных способностей пациенток во время химиотерапии ее токсическим воздействием, следует исключить вышеупомянутые сопутствующие изменения. Для этого изучены исходные данные и динамика уровня холестерина и сахара крови в процессе комплексного лечения (табл. 2).

При проведении полихимиотерапии исходный уровень холестерина и сахара крови во всех группах был в пределах нормы. Это позволяет исключить наличие у больных выраженного атеросклероза и сахарного диабета в стадии декомпенсации. После лечения показатели холестерина крови оставались практически прежними. При исследовании динамики уровня сахара крови отмечалась тенденция к гипергликемии у больных обеих групп, более выраженная у пациенток с большим числом проведенных курсов химиотерапии.

В процессе противоопухолевой терапии на когнитивные функции оказывает влияние общее состояние



**Рис. 2.** Кривая запоминания больных местно-распространенным РМЖ, получивших неoadъювантную и адъювантную химиотерапию

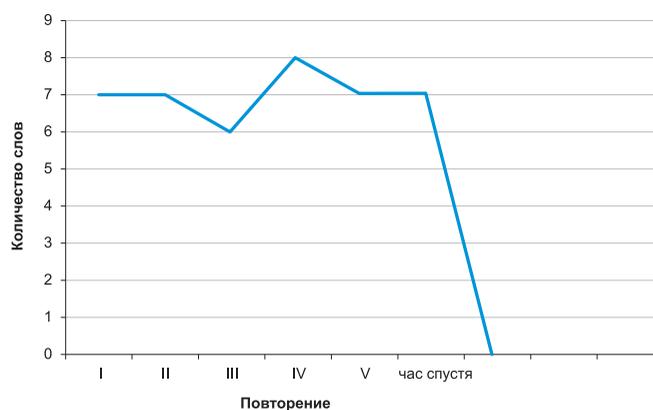
больных, которое зависит от наличия анемии, лейкопении, нарушения функции печени и обмена веществ. Изучены показатели гемоглобина, лейкоцитов, общего белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (табл. 3) до и после лечения.

Общий белок снижался незначительно ( $p > 0,05$ ). Отмечаются выраженные изменения показателей АЛТ и АСТ у больных 2-й группы.

При исследовании динамики показателей крови отмечена тенденция к снижению гемоглобина, в большей степени выраженная во 2-й группе (130 г/л до лечения и 101 г/л после окончания лечения) по

**Таблица 2.** Показатели сахара и холестерина крови у больных местно-распространенным РМЖ в процессе противоопухолевого лечения

Исследуемые параметры	2-я группа		3-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Холестерин, ммоль/л	4,8	4,7	4,6	4,7
Сахар, ммоль/л	3,8	5,9	4,0	5,4



**Рис. 3.** Кривая запоминания больных местно-распространенным РМЖ, получивших адъювантную химиотерапию

сравнению с 3-й (131 и 119 г/л соответственно), однако статистически значимой разницы не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Лейкопения чаще имела место у больных 2-й группы.

### Выводы

1. Химиотерапия в процессе комплексного лечения по поводу местно-распространенного РМЖ угнетает когнитивные функции пациенток, при этом чаще – в группе больных с большим числом проведенных курсов.

2. Когнитивные функции спустя 3–5 лет после комплексного лечения у большинства больных восстанавливаются.

3. Трудно исключить отрицательное влияние на когнитивные функции, обусловленное ухудшением

Таблица 3. Биохимические показатели крови больных местно-распространенным РМЖ в процессе противоопухолевого лечения

Биохимические показатели	2-я группа		3-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий белок, г/л	70	62	70	66,5
АЛТ, Ед/л	18	56	17	45
АСТ, Ед/л	14,5	62,4	14	47

общего состояния больных за счет анемии, лейкопении, биохимических нарушений, связанных с токсическим воздействием во время химиотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. Вестн РОНЦ 2010;21(2 прил 1):52–86.  
 2. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50(1):7–33.  
 3. Хахимов Г.А. Опыт лечения больных местно-распространенным раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2009;(1–2):27–9.

4. Avis N.E., Crawford S., Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(15):3322–30.  
 5. Avis N.E., Crawford S., Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. Psychooncology 2003;13(5):295–308.  
 6. Ganz P.A., Guadagnoli E., Landrum M.V. et al. Breast cancer in older women: quality of life and psychosocial adjustment in the 15

months after diagnosis. J Clin Oncol 2003;21(21):4027–33.  
 7. Ganz P., Greendale G., Petersen L. et al. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. J Clin Oncol 2003;21(22):4184–93.  
 8. Чиссов В.И., Сидоренко Ю.С., Старинский В.В. и др. Проблема организации онкологической помощи на современном этапе. Вопр онкол 2009;(2):11–8.