

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ПОЛИНЕВРОПАТИИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Баландин А.А., Овчинникова Е.А., Баландина И.А.

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Резюме

Введение. Химиотерапия — один из ключевых методов лечения в онкологии. Цитостатики не обладают избирательной активностью к клеткам опухолей и оказывают токсическое влияние на здоровые ткани. Негативным побочным действием цитостатиков являются поражения нервной ткани. Наиболее распространённые — постхимиотерапевтическая полиневропатия и когнитивные нарушения.

Цель работы: проанализировать взаимоотношение развития когнитивных расстройств и полиневропатии у онкологических пациентов на фоне химиотерапии.

Материал и методы. Работа проведена в отделении химиотерапии и основана на результатах обследования 60 пациенток со злокачественным новообразованием молочной железы. В исследование вошли женщины в возрасте от 32 до 58 лет, в анамнезе которых отсутствовали иные заболевания и состояния, способные провоцировать расстройства периферической и центральной нервной системы. Пациентки были разделены на 2 группы: прошедшие менее 10 курсов химиотерапии и более 10 курсов химиотерапии. Для оценки выраженности симптомов полиневропатии использовали шкалу Neuropathy Symptom Score (NSS). Оценку когнитивных функций проводили с помощью шкал Mini-Mental State Examination (MMSE).

Результаты. По шкале NSS между двумя группами имелись статистически достоверные различия ($p < 0,05$). По шкале MMSE статистически достоверных различий между первой и второй группами не выявлено. Получена положительная корреляция между дебютом полиневропатии и когнитивными расстройствами ($p = 0,8975$).

Заключение. Химиотерапевтические препараты оказывают системное воздействие на нервную ткань, и чем раньше они повреждают периферическую нервную систему, тем раньше возникает полиневропатия, тем скорее проявляется поражение центральной нервной системы (энцефалопатия).

Ключевые слова: химиотерапия, цитостатики, энцефалопатия, когнитивные нарушения, полиневропатия

Для цитирования: Баландин А.А., Овчинникова Е.А., Баландина И.А. Взаимосвязь развития когнитивных расстройств и полиневропатии на фоне химиотерапии. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(1):46–50. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-1-46-50

Для корреспонденции: Баландин А.А., e-mail: balandinnauka@mail.ru

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Баландин А.А., <https://orcid.org/0000-0002-3152-8380>; e-mail: balandinnauka@mail.ru

Овчинникова Е.А., <https://orcid.org/0009-0004-1292-6019>; e-mail: katerinerowe@gmail.com

Баландина И.А., <https://orcid.org/0000-0002-4856-9066>; e-mail: balandina_ia@mail

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE DISORDERS AND POLYNEUROPATHY ON THE BACKGROUND OF CHEMOTHERAPY

Balandin A.A., Ovchinnikova E.A., Balandina I.A.

E.A.Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Abstract

Introduction. Chemotherapy is one of the key methods of treatment in oncology. Cytostatics do not have selective activity to tumor cells and have a toxic effect on healthy tissues. A negative side effect of cytostatics is damage to the nervous tissue. The most common are post-chemotherapeutic polyneuropathy and cognitive impairment.

Aim. To analyze the relationship between the development of cognitive disorders in cancer patients and the occurrence of polyneuropathy.

Material and methods. The work was carried out in the chemotherapy department and is based on the results of examination of 60 patients with malignant neoplasm of the breast. The study included women aged 32 to 58 years, in whose anamnesis there were no other diseases and conditions capable of provoking disorders of the peripheral and central nervous system. The patients were divided into 2 groups: those who had undergone less than 10 courses of chemotherapy and more than 10 courses of chemotherapy. The Neuropathy Symptom Score (NSS) scale was used to assess the severity of polyneuropathy symptoms. The severity of cognitive disorders was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale.

Results. Statistically significant differences were found between the two groups on the NSS scale ($p < 0.05$). According to the MMSE scale, there were no statistically significant differences between the first and second groups. A positive correlation was found between the onset of polyneuropathy and cognitive disorders ($p = 0.8975$).

Conclusions. Chemotherapeutic drugs have a systemic effect on nervous tissue and the earlier they damage peripheral nervous tissue, that is, the earlier polyneuropathy occurs, the sooner damage to the central nervous system (encephalopathy) manifests itself.

Key words: chemotherapy, cytostatics, encephalopathy, cognitive impairment, polyneuropathy

For citation: Balandin A.A., Ovchinnikova E.A., Balandina I.A. The relationship between the development of cognitive disorders and polyneuropathy on the background of chemotherapy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(1):46–50. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-1-46-50

For correspondence: Balandin A.A., e-mail: balandinnauka@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors

Balandin A.A., <https://orcid.org/0000-0002-3152-8380>; e-mail: balandinnauka@mail.ru

Ovchinnikova E.A., <https://orcid.org/0009-0004-1292-6019>; e-mail: katerinerowe@gmail.com

Balandina I.A., <https://orcid.org/0000-0002-4856-9066>; e-mail: balandina_ia@mail

Received 07.01.2025

Accepted 17.01.2025

Сокращения: ПНП — постхимиотерапевтическая полиневропатия, ХТ — химиотерапия, NSS — Neuropathy Symptom Score (оценка симптомов невропатии), MMSE — Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического состояния).

Введение. Химиотерапия (ХТ) — один из ключевых методов лечения в онкологии [1]. Цитостатики не обладают избирательной активностью к клеткам опухолей, поэтому обратной стороной ХТ являются многочисленные побочные эффекты. За последние десятилетия лечение и профилактика ряда побочных эффектов достигли значительных успехов [2–5]. Одними из самых важных побочных действий являются поражения нервной ткани. К ним относятся постхимиотерапевтическая полиневропатия (ПНП) и когнитивные нарушения. ПНП отмечается у 40–68% больных после приема цитостатиков [6, 7]. Она возникает наряду с энцефалопатией, является наиболее частым проявлением нейротоксичности химиотерапии. Энцефалопатия встречается у 20–30% онкобольных и характеризуется возникновением когнитивных нарушений, в дальнейшем приводя к деменции [8, 9].

Возникновение нейротоксических проявлений значительно ухудшает качество жизни онкологических пациентов и часто препятствует подбору эффективной схемы лечения злокачественных новообразований, вынуждая врачей заменять химиотерапевтические препараты, снижать терапевтические дозы, а иногда и вовсе отменять ХТ.

На сегодняшний день отсутствуют стандарты диагностики, лечения и профилактики нейротоксических побочных эффектов ХТ [10].

Цель исследования — проанализировать взаимоотношение развития когнитивных расстройств и полиневропатии у онкологических пациентов на фоне химиотерапии.

Материал и методы. Для участия в исследовании было отобрано 60 пациенток химиотерапевтического отделения, проходивших химиотерапию по поводу злокачественных новообразований молочных желез в 2023–2024 гг. Выборку составили женщины от 32 до 58 лет, готовые к сотрудничеству.

Критерии не включения в исследование: наличие в анамнезе иных заболеваний и состояний, провоцирующих симптомы периферической полиневропатии или нарушений когнитивных функций, в том числе: сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, ревматоидного артрита, васкулитов), ВИЧ-инфекции, нейродегенеративных заболеваний, наркотической и алкогольной зависимости, черепно-мозговых травм.

Пациентки были разделены на две группы в зависимости от числа пройденных курсов ХТ: первую группу составили 32 женщины, прошедшие менее 10 курсов химиотерапии, их средний возраст составлял $43,81 \pm 1,45$ года; во вторую группу вошло 28 женщин, прошедших более 10 курсов химиотерапии, их возраст в среднем равнялся $46,00 \pm 1,48$ годам.

Для оценки выраженности симптомов ПНП использовалась шкала Neuropathy Symptom Score (NSS) — оценка симптомов невропатии [11]. При опросе пациенток анализировалось наличие боли, ощущений покалывания, снижения чувствительности в ногах или каких-либо других частях тела. Если пациентка отмечала жжение, онемение, покалывание, мы оценивали это в 2 балла. Утомляемость, спазмы мышц, боль оценивались в 1 балл. По локализации симптомов: если пациентка указывала на стопы, мы выставляли 2 балла, если на голени — 1 балл, другая локализация (пациентки отмечали кисти рук) оценивалась в 0 баллов. Если обострения симптомов случались в ночное время, мы ставили 2 балла, если днем и ночью — 1 балл, если симптомы усиливались только днем, мы присваивали 0 баллов. Уменьшение выраженности симптомов при ходьбе приравнивалось к 2 баллам, в положении стоя — к 1 баллу, в положении сидя или лежа — к 0 баллов. Таким образом, максимальное количество баллов — 9, минимальное — 0. Результат в 0–2 балла расценивался как отсутствие симптомов ПНП, 3–4 балла указывали на умеренную ПНП, 5–6 баллов — на выраженную, 7–9 баллов — на тяжелую ПНП. Оценку когнитивных функций проводили с помощью шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE) [12].

Выраженность симптомов полиневропатии по шкале NSS в сравниваемых группах (n = 60)

Количество курсов химиотерапии	M ± m	Max	Min	σ	C _{var}	Me
До 10 курсов ХТ включительно (n = 32)	4,78 ± 0,56	9,0	0,0	3,19	2,12	5,0
От 10 курсов ХТ и более (n = 28)	6,32 ± 0,33	9,0	4,0	1,76	0,49	6,0

Table 1

Severity of polyneuropathy symptoms on the NSS scale in the compared groups (n = 60)

Number of chemotherapy courses	M ± m	Max	Min	σ	C _{var}	Me
Up to 10 Chemotherapy courses inclusive (n = 32)	4,78 ± 0,56	9,0	0,0	3,19	2,12	5,0
From 10 courses of Chemotherapy or more (n = 28)	6,32 ± 0,33	9,0	4,0	1,76	0,49	6,0

Таблица 2

Выраженность когнитивных расстройств по шкале MMSE в сравниваемых группах (n = 60)

Количество курсов химиотерапии	M ± m	Max	Min	σ	C _{var}	Me
До 10 курсов включительно (n = 32)	25,09 ± 0,83	30,0	14,0	4,25	0,72	27,0
От 10 до 19 курсов ХТ и более (n = 28)	23,25 ± 0,76	30,0	16,0	4,12	0,73	23,5

Table 2

Severity of cognitive disorders on the MMSE scale in the compared groups (n = 60)

Number of chemotherapy courses	M ± m	Max	Min	σ	C _{var}	Me
Up to 10 Chemotherapy courses inclusive (n = 32)	25,09 ± 0,83	30,0	14,0	4,25	0,72	27,0
From 10 courses of Chemotherapy or more (n = 28)	23,25 ± 0,76	30,0	16,0	4,12	0,73	23,5

Статистический анализ был проведен в программе Microsoft Excel 2016. Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки (m), медианы и коэффициента вариации. Для проверки равенства двух выборочных средних значений использовался параметрический t-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Корреляционную взаимосвязь между энцефалопатией и дебютом полинейропатии оценивали по методу Пирсона.

Результаты. В таблице 1 отражены показатели выраженности симптомов ПНП в сравниваемых группах.

При сравнении показателей выраженности симптомов ПНП по шкале NSS между двумя группами выявлены статистически достоверные различия ($t = 2,37, p < 0,05$). Наблюдается тенденция к усилению выраженности симптомов ПНП с возрастанием числа пройденных курсов химиотерапии, что связано с увеличением кумулятивной дозы цитостатиков [13].

В первой группе у 10 пациенток (31,2%) не было выявлено симптомов ПНП, у 11 пациенток (34,4%) отмечалась выраженная ПНП, и еще у 11 пациенток (34,4%) была выявлена тяжелая ПНП. Во второй группе у всех пациенток отмечались признаки ПНП различной степени тяжести: у 4 пациенток (14,3%) была выявлена ПНП умеренной степени, 15 пациенток (53,6%) страдали от выраженной ПНП и 9 пациенток (32,1%) — от тяжелой.

Таким образом, 83,3% всех исследуемых пациенток жаловались на проявления ПНП, среди них у 6,7% была обнаружена ПНП умеренной степени выраженности, у 43,3% — выраженная, у 33,3% — тяжелая. По локализации дискомфорт и боли чаще всего отмечались в стопах (56%), кистях (40%)

и голенях (24%), сочетанная локализация наблюдалась у 20% пациенток.

В таблице 2 отражены показатели оценки когнитивных функций в сравниваемых группах.

Сравнение показателей выраженности когнитивных расстройств по шкале MMSE статистически достоверных различий между первой и второй группой не выявило, хотя во второй группе пациенток наблюдалось большее снижение показателей когнитивных функций.

Так, в первой группе выявлено 4 пациентки (12,5%) с деменцией умеренной степени выраженности (MMSE = 14–19 баллов), 8 женщин (25%) с деменцией легкой степени выраженности (MMSE = 20–23 баллов), 6 пациенток (18,75%) с додементными когнитивными нарушениями (MMSE = 24–27 баллов) и 14 пациенток (43,75%) без нарушений когнитивных функций (MMSE = 28–30 баллов). Во второй группе отмечается 9 пациенток (32,1%) с деменцией умеренной степени тяжести, 5 пациенток (17,8%) с деменцией легкой степени, 12 пациенток (42,8%) с додементными когнитивными нарушениями и 2 пациентки (7,14%) без когнитивных нарушений. В целом, среди всех исследованных пациенток, нарушения когнитивных функций наблюдались у 73,3%, в том числе у 30% из первой группы и 43,3% из второй группы. Число женщин с додементными когнитивными нарушениями — 18 (30%), с деменцией легкой степени выраженности — 13 (21,65%), с деменцией умеренной степени выраженности — 13 (21,65%).

Подавляющее число пациенток, даже имевших показатели теста MMSE в 28 и более баллов, жаловались на проблемы с памятью. Они отмечали, что после начала лечения химиотерапией не могли вспомнить названия бытовых предметов, таких как

Таблица 3

Среднее число курсов химиотерапии, после которых дебютировали полиневропатия и когнитивные нарушения

Пациентки с симптомами	Количество пациенток	M ± m	Max	Min	σ	C _{var}	Me
полиневропатии	50	3,91 ± 0,34	7,0	1,0	2,37	1,44	2,0
когнитивных нарушений	44	9,46 ± 1,08	15,0	1,0	7,14	5,39	5,0

Table 3

The average number of chemotherapy courses followed by the onset of polyneuropathy and cognitive impairment

Patients with symptoms	Number of patients	M ± m	Max	Min	σ	C _{var}	Me
polyneuropathies	50	3,91 ± 0,34	7,0	1,0	2,37	1,44	2,0
cognitive impairment	44	9,46 ± 1,08	15,0	1,0	7,14	5,39	5,0

«телефон», «блокнот», «батарейка», имена знакомых людей, могли «потеряться» среди диалога, забывали, о чем только что говорили. Стали возникать проблемы с выполнением повседневных дел, поскольку пациентки забывали о своих планах.

В таблице 3 представлены средние числа курсов химиотерапии, после которых появились признаки ПНП и энцефалопатии.

Симптомы ПНП в среднем возникали раньше, чем когнитивные расстройства, чаще всего сразу после 1–2 курса и с каждым курсом химиотерапии усиливались. Симптомы когнитивной дисфункции могли проявиться в течение первых 5 курсов, но могли развиваться от нескольких месяцев до лет.

ПНП в среднем дебютирует после 3–4 цикла химиотерапии. ПНП возникла в 12 случаях (24%) после одного курса химиотерапии, в 17 случаях (34%) после двух курсов химиотерапии, в 11 случаях (22%) после трех курсов химиотерапии, в 4 случаях (8%) после 4 четырех курсов и в 6 случаях (12%) после пяти курсов химиотерапии.

Нарушения когнитивных функций возникали в среднем после 9–10 курсов химиотерапии. У 9 женщин (20,5%) они появились после одного курса химиотерапии, у 10 женщин (22,7%) — после трех курсов химиотерапии, у 9 женщин (20,5%) — после пяти курсов химиотерапии, у 5 женщин (11,3%) — после восьми курсов химиотерапии, у 4 женщин (9%) — после десяти курсов химиотерапии, у 4 женщин (9%) — после 14 курсов химиотерапии, и у 3 женщин (6,8%) — после 15 курсов химиотерапии.

При расчете корреляционной взаимосвязи между возникновением когнитивных расстройств и дебютом ПНП получена сильная прямая связь ($\rho = 0,8975$). Другими словами, чем раньше у пациентки возникала ПНП, тем раньше отмечались первые проявления когнитивных нарушений.

Заключение. По данным нашего исследования, можно сделать вывод о том, что цитостатики более активно воздействуют на периферическую нервную систему, в связи с чем симптомы ПНП дебютируют раньше, и чем раньше они повреждают ткани периферической нервной системы, тем скорее проявляются признаки поражения центральной нервной системы в форме когнитивных расстройств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bordoni B., Urbinati S., Tosoni A., Labanti G., Brandes A. Cardiological evaluation of patients undergoing chemotherapy. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2014;82(2):68–74. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2014.46>.
- Tierney A.J., Leonard R.C., Taylor J., Closs S.J., Chetty U., Rodger A. Side effects expected and experienced by women receiving chemotherapy for breast cancer. *British Medical Journal.* 1991;302:272. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6771.272>.
- Razvi Y., Chan S., McFarlane T., McKenzie E., Zaki P., DeAngelis C., Pidduck W., Bushehri A., Chow E., Jerzak K.J. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer.* 2019;27(1):87–95. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4464-y>.
- Shankar A., Roy S., Abhidha M., Julka P.K., Rath G.K. Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(15):6207–13. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.15.6207>.
- Schwartzberg L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: state of the art in 2006. *J Support Oncol.* 2006;4:3–8. <https://popline.org/node/601652>.
- Rodwin R.L., Siddiq N.Z., Ehrlich B.E., Lustberg M.B. Biomarkers of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Current Status and Future Directions. *Front Pain Res.* 2022;3:864910. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.864910>.
- Gießen-Jung C., Von Baumgarten L. Peripheral neuropathy as a side effect of chemotherapy and targeted therapy. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;113(13):970–978. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120839>.
- Иозефи Д.Я., Винидченко М.А., Демченко Н.С. Проблема токсической энцефалопатии, ассоциированной с химиотерапией у онкологических больных, обзор возможностей магнитно-резонансной визуализации и нейроонкологического мониторинга. *Главврач Юга России.* 2017;3(56):43–47. [Iozefi D.Ya., Vinidchenko M.A., Demchenko N.S. The problem of toxic encephalopathy associated with chemotherapy in cancer patients, a review of the capabilities of magnetic resonance imaging and neuro-oncological monitoring. *Glavvrach Yuga Rossii.* 2017;3 (56):43–47 (In Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-toksicheskoy-entsefalopatii-assotsiirovannoy-s-himioterapiy-u-onkologicheskikh-bolnyh-obzor-vozmozhnostey-magnitno>.
- Verstappen C.C.P., Heimans J.J., Hoekman K. Neurotoxic Complications of Chemotherapy in Patients with Cancer. *Drugs.* 2003;63:1549–1563. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363150-00003>.
- Bhagra A., Rao R.D. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Oncol Rep.* 2007;9(4):290–9. <https://doi.org/10.1007/s11912-007-0036-x>.

11. Graham R.C., Hughes R.A. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):973–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.081547>.
12. Yoelin A.B., Saunders N.W. Score Disparity Between the MMSE and the SLUMS. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement*. 2017;32(5):282–288. <https://doi.org/10.1177/1533317517705222>.
13. Zajączkowska R., Kocot-Kępska M., Leppert W., Wrzosek A., Mika J., Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(6):1451. <https://doi.org/10.3390/ijms20061451>.

Поступила 07.01.2025
Принята к печати 17.01.2025

