УДК 159.95. 616-006

Дренёва А.А.^{1,2}, Девятерикова А.А.^{3,4}¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва, Россия³ Российская академия образования, Москва, Россия⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, РоссияDreneva A.^{1,2}, Devyaterikova A.^{3,4}¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia³ Russian Academy of Education, Moscow, Russia⁴ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Когнитивные нарушения и возможности их коррекции у детей, перенесших злокачественные новообразования задней черепной ямки: аналитический обзор

Cognitive Disorders and Correction Options in Children, Who Survived Posterior Fossa Tumors: Analytical Review

Резюме

Данная работа носит обзорно-аналитический характер и систематизирует исследования по проблемам детской нейроонкологии, когнитивных нарушений и возможностей реабилитации когнитивных функций детей, переживших злокачественные опухоли головного мозга. Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин детской смертности в мире. Наиболее распространенными онкологическими диагнозами среди детей являются злокачественные новообразования головного мозга, в частности опухоль задней черепной ямки – медуллобластома. Современные методы лечения онкологических заболеваний привели к существенному повышению выживаемости, однако у пациентов часто наблюдаются отсроченные негативные последствия в когнитивной, моторной, личностной и социальной сферах. Негативные последствия могут быть вызваны как самой опухолью, так и методами терапии. Наиболее важным и дезадаптирующим следствием болезни является снижение когнитивных функций: внимания, рабочей памяти, речи, управляющих функций. В частности, наблюдаются такие нарушения, как снижение объема рабочей памяти и скорости переработки информации; нарушения зрительно-пространственных функций, метакогнитивных функций, речи, планирования и контроля. Вследствие когнитивной дефицитарности у детей, переживших онкологическое заболевание, снижается уровень академической успеваемости, социальной адаптации и качества жизни в целом. Учитывая потенциальное влияние перечисленных нарушений на повседневную жизнь детей, актуальной задачей нейроонкологии и клинической психологии является разработка программ реабилитации дефицитарных функций. Данные

литературы демонстрируют эффективность тренировки когнитивных функций – рабочей памяти, кратковременной памяти, внимания, скорости обработки информации, когнитивной гибкости. Реабилитационные программы, направленные на когнитивные функции, могут использовать цифровые технологии, физические упражнения, биологическую обратную связь, междисциплинарный подход, формирование позитивной академической среды. Результаты исследований показывают эффективность отдельных реабилитационных программ для восстановления и развития когнитивных функций, нарушенных вследствие опухоли и ее лечения. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования по разработке комплексных реабилитационных программ и оценке их применимости для детей, перенесших опухоли задней черепной ямки.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, академическая успеваемость, последствия противоопухолевой терапии, качество жизни, реабилитация когнитивных функций, детская нейроонкология, опухоли задней черепной ямки, медуллобластома.

Abstract

This work presents the analytical review, which systematizes literature on the problems of pediatric neuro-oncology, cognitive deficits, and rehabilitation possibilities of cognitive functions in children, who survived brain tumors.

Oncology remains one of the leading causes of child mortality all over the world. The most common oncological diagnoses among children are malignant tumors of the brain, in particular the tumor appearing in the posterior fossa, which is called medulloblastoma. Treatment of medulloblastoma includes surgery, as well as radiation therapy (craniospinal irradiation) and polychemotherapy.

Current methods of treating oncological diseases led to significant increase of survival rates. However, patients often have negative consequences and late side-effects in cognitive, motor, personality and social spheres. Negative effects can be caused both by the tumor itself and the treatment. The most important and maladaptive consequence of the disease is the decrease of cognitive functions: attention, working memory, speech, executive control functions. In particular, there are observed such impairments as the decrease of the volume of working memory and information processing speed; deficiency in the visuospatial function, metacognitive functions, speech, planning and executive control. Due to the obvious cognitive deficiency in children, who survived posterior fossa tumors, the level of academic performance, social adaptation and quality of life in general are influenced negatively and remain impaired for a long period of time.

Taking into account the potential impact of these disorders on the children's everyday performance, the urgent issue in the fields of neuro-oncology and clinical psychology is to develop programs for rehabilitation of the impaired functions. The literature demonstrates the effectiveness and feasibility of training of such cognitive functions as working memory, short-term memory, attention, information processing speed, cognitive flexibility. Rehabilitation programs aimed at cognitive functions can use digital technologies, physical exercises, biological feedback, an interdisciplinary approach, providing positive academic environment. The results reported in the papers show the effectiveness of individual rehabilitation programs for the recovery and development of cognitive functions. However, further studies are necessary to develop comprehensive rehabilitation programs and evaluate their applicability in children, who survived posterior fossa tumors.

Keywords: cognitive disorders, academic achievements, side effects of antitumor therapy, quality of life, cognitive rehabilitation, pediatric neuro-oncology, posterior fossa tumors, medulloblastoma.

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из ключевых задач современной детской нейроонкологии является изучение и нивелирование негативных последствий опухолей центральной нервной системы для моторных и когнитивных функций, дефицитарность которых очевидным образом влияет на социальное и психологическое благополучие пациентов, перенесших злокачественные новообразования. Целью данной работы является аналитический обзор наиболее релевантных и актуальных исследований по распространенности опухолей головного мозга в целом и новообразований задней черепной ямки в частности; противоопухолевой терапии; особенностям когнитивной сферы; оценке качества жизни; возможностям реабилитации когнитивных функций пациентов нейроонкологического профиля.

Частота встречаемости онкологических заболеваний в целом выросла за последние 30–40 лет. Этот рост связан как с более качественной диагностикой заболеваний, так и с влиянием на организм человека внешних факторов среды. Злокачественные новообразования у детей представлены гемобластозами (лейкозами и злокачественными лимфомами), опухолями центральной нервной системы (головного и спинного мозга), опухолями периферических нервов, злокачественными опухолями опорно-двигательного аппарата, опухолями почек. Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) являются вторым по распространенности видом новообразований у детей, из них 50–70% опухолей располагаются интратенториально [1]. Опухоли ЦНС принято классифицировать по гистологии; и при таком разделении наиболее частотными типами интратенториальных опухолей у детей являются медуллобластома (40% случаев), астроцитомы (20–35%) и эпендимомы (10%) [1]. Ввиду распространенности медуллобластомы среди других типов опухолей задней черепной ямки в данной работе будут преимущественно рассмотрены последствия именно этого типа опухоли.

Медуллобластома – это примитивная нейроэктодермальная опухоль задней черепной ямки, которая образуется из зернистого слоя мозжечка и зернистого паруса и представляет собой малодифференцированные округлые клетки. Клинические проявления опухолей головного мозга разнообразны и обусловлены анатомо-физиологическими особенностями мозга и черепа ребенка. Ранними диагностическими маркерами медуллобластомы у детей являются утренняя головная боль, тошнота без рвоты, нарушения зрения, усталость. Поздние диагностические маркеры проявляются в мозжечковой симптоматике – различных нарушениях моторики. Самым распространенным вариантом диагностики медуллобластомы является магнитно-резонансная томография мозга [2].

До начала 80-х годов прошлого века преобладающим методом лечения опухолей головного мозга, в том числе медуллобластомы, была хирургическая операция в сочетании с лучевой терапией, которая использовалась для повышения эффективности лечения в случаях, когда полное удаление опухоли было невозможным. Благодаря современным методам визуализации стало возможным более точно определить местоположение опухоли, ее связь с другими тканями, а также использовать визуализационные технологии во время операции [2].

Лучевая терапия при медуллобластоме используется с 50-х годов прошлого века, а с 1969 г. с профилактической целью используется более щадящий метод – краниоспинальное облучение. Этот способ предполагает локальное облучение области головы и шеи. Для детей старше 3 лет используются малые дозы облучения (30–35 Гр краниоспинально и до 55 Гр на первый очаг; длительность терапии составляет 6–8 недель). Для пациентов младше 3 лет лучевая терапия практически не используется. В настоящее время лучевая терапия считается одним из основных факторов, приводящих к нейрокогнитивным нарушениям [3]. В одной из работ [3] была продемонстрирована четкая взаимосвязь между дозой краниоспинального облучения и показателями по шкале Векслера, особенно в сфере общего и вербального интеллекта, у 31 пациента, проходившего лечение по поводу эпендимомы или медуллобластомы. В другом исследовании было показано, что существенное снижение показателей интеллекта может сохраняться в течение длительного времени [4]. Негативное воздействие данного вида лечения отмечено также для других когнитивных функций, таких как внимание, управляющие функции, зрительно-моторная координация, функциональные навыки (чтение и счет). Исследование Ellenberg и коллег, в котором оценивались когнитивные функции 800 взрослых, переживших в детстве медуллобластому, выявило, что пациенты, которым было проведено облучение всего мозга, намного чаще предъявляли жалобы на трудности мышления (размер эффекта – 0,65) и памяти (размер эффекта – 0,63) по сравнению с теми, кто не получал облучения [5].

Для лечения медуллобластомы у детей из группы высокого риска, помимо лучевой, используется также химиотерапия, применение которой увеличивает выживаемость примерно на 46%. Однако химиотерапия аналогичным образом может приводить к когнитивным затруднениям у детей, перенесших медуллобластому или другую опухоль головного мозга [6, 7], хотя величина ее вклада в последующую когнитивную дефицитарность остается весьма спорной. В исследовании на выборке из 52 пациентов детского возраста, лечившихся от злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга, было показано, что у тех, кто получил химиотерапию, наблюдался более низкий IQ, чем у тех, кто не проходил данный вид терапии [6]. Однако авторы этого исследования, по-видимому, не приняли во внимание важные факторы, такие как доброкачественность/злокачественность опухоли и наличие/отсутствие лучевой терапии. Химиотерапия также связана с длительными нарушениями памяти у детей, перенесших опухоли головного мозга. По мнению авторов, химиотерапия может быть фактором риска последующих трудностей, связанных с академической успеваемостью. В то же время другие исследования не выявили значимого влияния химиотерапии на когнитивное развитие, по сравнению с лучевой терапией [8]. Одной из причин такого несоответствия, вероятно, является тот факт, что некоторые виды химиотерапии являются более токсичными, чем другие, например, при использовании метотрексата [7], или проводятся в течение более длительного периода. В настоящее время трудно оценить влияние химиотерапии на когнитивное состояние пациентов, получающих лечение по поводу опухоли головного мозга, из-за многих сопутствующих факторов. У детей, проходящих лечение по поводу

медуллобластомы, химиотерапия чаще всего связана с лучевой терапией, и эта комбинация может привести к более диффузному повреждению белого вещества головного мозга.

Данные исследований отчетливо демонстрируют, что опухоли и методы их лечения приводят к различного рода нарушениям когнитивных функций у детей, перенесших злокачественные новообразования ЦНС. Ввиду важности когнитивных функций для обучения, профессионального развития и повседневной жизни в целом необходимо всестороннее изучение когнитивной сферы пациентов нейроонкологического профиля для выявления ее дефицитов и опорных звеньев, а также разработки и организации реабилитационной программы.

Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших опухоли задней черепной ямки

Роль мозжечка традиционно связывалась с двигательной и координационной деятельностью, однако исследования последних десятилетий выявили, что он также играет существенную роль в когнитивных процессах. Кортикальные связи между мозжечком и фронтальными отделами указывают на их совместное участие как в моторном, так и в когнитивном функционировании, а повреждение кортико-мосто-мозжечкового и оливо-мозжечкового нервных путей приводит к когнитивно-аффективным расстройствам [9]. Такая взаимосвязь закономерно отражает дефицитарность познавательных функций, таких как рабочая память, внимание, планирование, скорость обработки информации и других, вследствие опухоли мозжечка как таковой, а также ее лечения [10].

Одно из первых исследований когнитивных функций у детей с медуллобластомой было проведено в 1979 г. [11]. В этой работе оценивался уровень IQ, и выяснилось, что более чем у 50% пациентов наблюдались когнитивные нарушения различного рода. Оценка когнитивных функций у детей с опухолями мозжечка показывает, что чем раньше произошло поражение, тем более тяжелая клиническая картина будет наблюдаться. Обзорное исследование [12] выявило, что гистопатология опухолей и тип послеоперационной терапии оказывают существенное влияние на отсроченные нейропсихологические нарушения у детей, выживших после опухоли задней черепной ямки, при этом важными переменными, определяющими тяжесть и конкретную специфику дефицита, являются возраст на момент постановки диагноза и фактор лечения. В работе на выборке из 456 пациентов было показано, что последствия опухолей задней черепной ямки проявляют себя в снижении показателей интеллекта, памяти, внимания, управляющих функций относительно возрастных норм [12].

Особенность пережитой в детстве медуллобластомы заключается в том, что даже во взрослом возрасте отмечается дефицит когнитивных функций. Считается, что это связано с разрушением белого вещества мозга, обеспечивающего проведение нервных импульсов. По результатам исследования с использованием метода магнитно-резонансной томографии было обнаружено, что уменьшение объема белого вещества связано главным образом с дозой облучения. Пациенты, получавшие облучение 23,4 Гр, продемонстрировали меньшую потерю белого

вещества, по сравнению с теми, кто получал объем облучения 36 Гр [13]. Особенность когнитивного дефицита у пожилых людей, переживших в раннем возрасте медуллобластому, выражается в более медленном приобретении знаний, по сравнению с нормативными показателями: они приобретают знания на уровне 50–60% от популяции. Следствием этого становится снижение интеллекта: у людей, перенесших медуллобластому, балл IQ в среднем ниже популяционных возрастных норм [14]. В исследовании Edelstein [10] и коллег было показано, что, по сравнению со сверстниками, взрослые, пережившие в детстве медуллобластому, демонстрируют выраженный когнитивный дефицит и выполняют когнитивные тесты на 1,2 стандартного отклонения ниже среднего значения по тестам на рабочую память, на 2,4 ниже – по скорости обработки информации и на 3,4 ниже – по управляющим функциям [10]. Снижение интеллекта у детей наблюдается сразу после завершения лечения [14], при этом дефицитарность сохраняется и во взрослом возрасте, то есть пластичности мозга недостаточно для компенсации когнитивного дефицита, полученного в результате заболевания [10]. Кроме того, согласно исследованиям, снижение показателей интеллекта у детей происходит из-за трудностей в получении новых знаний, а не потери ранее усвоенных [14].

Нарушение когнитивных функций тесно связано со временем начала заболевания и лечения: чем раньше ребенок заболел и получал лечение, тем более выражено снижение когнитивных функций [15]. Одним из часто встречающихся нарушений, которые наблюдаются у детей сразу после операции или через несколько дней, является мутизм, симптомы которого могут продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев. Механизмы мозжечкового мутизма на данный момент до конца не ясны, хотя, по-видимому, мутизм встречается чаще при крупных опухолях, новообразованиях, затрагивающих среднюю линию мозжечка, после разреза червя и/или в случае поражения зубчатых ядер мозжечка. Данное клиническое состояние после хирургической операции может привести к повреждению белого вещества правого полушария мозжечка в пределах мозжечково-таламо-коркового пути с нарушением связи между правым мозжечком и левой лобной корой. Это нарушение, связанное с повреждением зубчатых ядер, может привести к долгосрочным интеллектуальным нарушениям вследствие мозжечкового мутизма. Исследования по данной теме показали, что основным последствием опухолей мозжечка и последующего мутизма является снижение скорости обработки информации [16]. В другом исследовании было также подтверждено, что мозжечковый мутизм является основным фактором, влияющим на скорость обработки и интеллектуальную продуктивность в долгосрочной перспективе. Восстановление речевой функции чаще всего происходит самопроизвольно, но может сопровождаться и речевой дизартрией.

Рабочая память – это многокомпонентная система, которая необходима для непосредственной работы с информацией в режиме реального времени, благодаря которой люди могут эффективно работать в режиме многозадачности. Рабочая память является крайне необходимой для успешной учебы в школе и имеет непосредственную связь со школьными достижениями [17]. Для диагностики рабочей памяти

у детей, перенесших медуллобластому, используются задания “span tasks”, в которых ребенку необходимо удерживать в памяти и определенным образом преобразовывать заданные элементы. Изучение нейрокогнитивных последствий лечения медуллобластомы показало, что лучевая терапия оказывает выраженное негативное влияние на рабочую память детей. Важно, что мозжечок и подкорковые структуры, включая базальные ганглии, активируются при решении задач на рабочую память [18], а нарушения работы мозжечка и разрушение белого вещества мозга могут приводить к серьезному нарушению рабочей памяти. В одном из недавних исследований с использованием метода магнитно-резонансной томографии было подтверждено, что левая задняя доля мозжечка участвует в функционировании зрительно-пространственной рабочей памяти [19]. Результаты более ранних исследований показали, что пациенты с поражением левого полушария мозжечка выполняют задачи на зрительно-пространственные функции медленнее [20]. В свою очередь правое полушарие мозжечка связывается преимущественно с функционированием вербальной рабочей памяти, или фонологической петли. Эти данные свидетельствуют о вовлечении мозжечка в осуществление процессов рабочей памяти и их нарушение при опухолях задней черепной ямки.

Внимание – это процесс фокусировки на определенном объекте или деятельности, при игнорировании других стимулов [21]. Дефицитарность функции внимания, наряду с нарушениями других функций, у пациентов нейроонкологического профиля может выступать фактором как социального, так и академического дефицита, что в конечном счете ведет к снижению качества жизни [22]. Для оценки функции внимания у детей, переживших медуллобластому, используются тесты, оценивающие параметры фокусировки внимания и/или его устойчивости. Значительный дефицит данной функции наблюдается при опухолях третьего и четвертого желудочков; причем при использовании лучевой терапии функция снижается сильнее, чем без нее [21]. При изучении влияния лучевой терапии на функцию внимания было показано снижение скорости обработки информации на уровне тенденции. В недавнем метаанализе Robinson и коллег [23] были обнаружены средние и большие отрицательные эффекты для нескольких когнитивных доменов, при этом наибольшие эффекты наблюдались по показателям внимания (Hedges’ g –1,69) и скорости обработки (g –1,40).

Управляющие функции относятся к когнитивным процессам, необходимым для саморегуляции и самоконтроля поведения, эмоций и мышления, начиная от базового внимания и сдерживающего контроля и заканчивая более сложными функциями когнитивной гибкости, планирования и принятия решений. У пациентов, перенесших опухоли задней черепной ямки, по сравнению с нормотипичными сверстниками, наблюдаются нарушения управляющих функций как по параметрам клинического обследования, так и в соответствии со стандартизированным отчетом родителей [24]. Одной из наиболее важных управляющих функций является планирование, которое представляет собой организацию собственной деятельности в соответствии с поставленной задачей. Планирование является значимой функцией для повседневной жизни, поскольку оно отвечает, в частности, за адаптивное функционирование.

По данным ряда исследований, спустя год после постановки диагноза «медуллобластома» нарушений функции планирования не наблюдалось, однако при оценке данной функции у пациентов через 6 лет после постановки диагноза было обнаружено ее снижение, по сравнению со здоровыми сиблингами [25]. Такие результаты свидетельствуют о том, что функцию планирования необходимо изучать в долгосрочной перспективе и продолжать контролировать даже в случае продолжительной ремиссии.

Необходимо отметить, что пациенты нейроонкологического профиля могут иметь ограниченную осведомленность о своих недостатках, что обусловлено низким уровнем метапознания и нереалистичными ожиданиями, связанными со степенью своих способностей [16]. Дефицит управляющих функций оказался также связанным с негативными отсроченными последствиями, включающими более низкие показатели окончания школьного обучения и последующей занятости на рынке труда.

Снижение академической успеваемости – частое явление среди пациентов, переживших медуллобластому, и проблемы с успеваемостью оказываются тесно связанными с нейропсихологическим дефицитом, который зачастую предопределяет трудности в школьном обучении. Пациенты, которым диагноз был поставлен в более раннем возрасте, а также те, кто получил более высокие дозы радиотерапии, особенно нуждаются в специально организованной образовательной среде, позволяющей компенсировать указанные трудности [26]. Помимо школьной успеваемости как таковой, на выборке пациентов онкологического профиля был также изучен общий уровень образования. По результатам исследований было выявлено, что пациенты, пережившие другие виды онкологических заболеваний, таких как болезнь Ходжкина, саркома мягких тканей или опухоли костей, заканчивали среднюю школу за тот же период времени, что и их здоровые сиблинги, в то время как у выживших после опухолей ЦНС было значительно меньше шансов закончить среднюю школу вовремя [26]. Безусловно, успешное окончание школы имеет решающее значение для качества жизни и будущего профессионального выбора, в связи с чем необходимо уделять школьному образованию особое внимание.

Окончание школы в значительной степени зависит от достижения базовых академических навыков, включая чтение и письмо. Эти навыки послужили важными параметрами оценки в комплексных исследованиях когнитивных способностей после лечения медуллобластомы. Согласно результатам одного из таких исследований, академические навыки 111 участников были проспективно оценены в различные моменты времени. В целом наблюдалось значительное снижение навыков чтения ($\pm 2,95$ балла в год) и правописания ($\pm 2,94$ балла в год) в течение длительного времени после постановки диагноза. Пациенты, которые на момент постановки диагноза были младше 7 лет, также продемонстрировали значительную потерю способности к чтению (4,3 балла в год), по сравнению с теми, кто был старше 7 лет, хотя и у них наблюдалось снижение данной функции (1,87 балла в год). При непосредственном сравнении снижение у тех, кто был младше на момент постановки диагноза, было значительно сильнее, чем у более старших пациентов [27].

Первые протоколы лечения онкологических заболеваний были направлены на то, чтобы увеличить выживаемость пациентов. Когда эта цель была достигнута, появился другой критерий, с помощью которого можно оценивать эффективность терапии, – качество жизни. Современные протоколы лечения рассматривают качество жизни как одну из первостепенных задач. На сегодняшний день в рамках концепции «лечения больного, а не болезни» качество жизни является суммирующим показателем таких сфер жизни человека, как физиологическая, психологическая и социальная. В понятии «качество жизни» выделяется три аспекта: медицинский (влияние лечения на повседневную жизнь), психологический (отношение человека к своему здоровью) и социально-экономический (способность функционировать в обществе). Показатель качества жизни является надежным параметром оценки здоровья пациента, при этом эта оценка может осуществляться не только на индивидуальном, но и на групповом уровне.

Когда лечение онкологических заболеваний обеспечило более высокие показатели выживаемости, стала очевидной необходимость оценки качества жизни детей, однако готового метода на тот момент не было. В 1990 г. Национальный институт рака США (National Cancer Institute) провел семинар по оценке качества жизни у пациентов, больных онкологией, а позже было опубликовано первое исследование качества жизни таких пациентов [28]. В ходе начальных исследований были выявлены трудности в оценке данного параметра, поскольку не было общепринятого определения и шкалы для измерения качества жизни у детей. В 1999 г. Kennedy и Leyland определили, что качество жизни, связанное со здоровьем, включает в себя эмоциональные и социальные аспекты, а также субъективный компонент [29]. На качество жизни, связанное со здоровьем, оказывают влияние не только эмоциональные и социальные трудности, но и снижение когнитивных и моторных функций; кроме того, важным фактором является срок реабилитации. Качество жизни необходимо изучать в динамике: как оно меняется с течением времени после постановки диагноза и последующей реабилитации [10]. Для пациентов, переживших медуллобластому, характерны преждевременное старение, снижение интеллекта и ранняя потеря навыков самообслуживания, что также снижает качество их жизни.

В онкологической практике показатели качества жизни являются основой для разработки реабилитационных программ, поскольку это второй по значимости критерий оценки результатов противоопухолевой терапии, и он считается более важным показателем, чем первичный опухолевый ответ [30]. Самым распространенным методом для оценки качества жизни является метод опросников, которые могут быть направлены как на общую оценку качества жизни здоровых людей, так и на специфические параметры, отражающие качество жизни после определенных заболеваний, в частности онкологии. Изучение данного параметра у детей, переживших медуллобластому, показало, что они имеют более низкую социальную компетенцию, чем дети, имевшие другой диагноз [31]. Показатели качества жизни у таких детей имеют наименьшее значение в момент постановки диагноза и во время лечения, но со временем оно начинает повышаться, причем по всем составляющим качества жизни [32]. Это может быть связано с тем, что с течением

времени бывшие пациенты могут смириться с ограничениями, которые на них накладываются, и строить свое будущее уже с учетом сниженных возможностей функционирования. При сравнении оценок качества жизни при медуллобластоме у детей и родителей родители чаще оценивают качество жизни своих детей ниже, чем сами дети.

Таким образом, множество исследований, посвященных изучению когнитивной сферы у детей и взрослых, переживших медуллобластому в детском возрасте, обнаруживают выраженное снижение когнитивных функций. Важно, что это снижение не компенсируется с течением времени, а может оставаться с человеком на протяжении всей жизни. Поскольку механизмы пластичности мозга оказывается недостаточно для восстановления когнитивных функций, необходимо разрабатывать и проводить дополнительные реабилитационные мероприятия, направленные на компенсацию дефицитарности. Кроме исследования когнитивной сферы, важным психологическим параметром является качество жизни, которое необходимо учитывать в данном контексте.

Возможности реабилитации когнитивных функций у пациентов, перенесших опухоли задней черепной ямки

Восстановление когнитивных функций называют когнитивной реабилитацией, которая заключается в коррекции нарушенных функций и/или развитии компенсаторных механизмов. Когнитивная реабилитация используется для восстановления когнитивной деятельности не только после онкологических заболеваний, но и при других причинах когнитивных дефицитов, например, черепно-мозговых травмах (ЧМТ), синдроме дефицита внимания и гиперактивности, дислексии и т. д. [33].

На основе данных специальной педагогики и клинической психологии, а также опыта восстановления и развития когнитивных функций у детей с черепно-мозговыми травмами были сделаны первые шаги в виде создания трехкомпонентной модели реабилитации детей, переживших онкологические заболевания [34]. Результаты исследования Batler показали, что у детей, прошедших когнитивную тренировку, значительно повысились показатели когнитивных функций, успешность в школе, а также общий фон настроения [34].

Первым компонентом этой модели являются методы восстановления когнитивных функций, применяемые в клинической практике по другим диагнозам. Например, в реабилитации после ЧМТ используется метод Sohlberg и Mateer [35] "Attention Process Training" – «Тренировка функции внимания», направленный на тренировку концентрации внимания и функции ингибирования нерелевантных сигналов. Во время тренировки чередуются периоды упражнений (около 15 минут), после которых имеется период отдыха – компьютерная игра, которая также направлена на тренировку внимания. Это чередование приводит к тому, что ребенок может заниматься в течение двух часов подряд, не утомляясь. В программе используется правило «от 50 до 80%», согласно которому дети должны достичь как минимум 80% правильных ответов, прежде чем перейти к более сложному заданию. Если по заданию получено менее 50% правильных ответов, ребенок переходит к упрощенной версии задания. Второй компонент, заимствованный из специальной психологии, основывается на формировании метакогнитивных

стратегий: в этой части дети учатся организовывать свою учебную деятельность так, чтобы достигать более высоких результатов в школе. У каждого ребенка есть тьютор, который помогает справляться с трудностями, возникающими в школе. Третий компонент программы когнитивной реабилитации использует когнитивно-поведенческий подход для сохранения у детей позитивной мотивации с помощью психотерапевтической поддержки в виде 20 сессий с терапевтом.

В настоящее время наиболее популярными методами тренировки когнитивных функций являются компьютерные [33]. Исследования показывают, что использование компьютерных методов не уступает по эффективности традиционным реабилитационным методам [36]. Использование компьютерных технологий в детской реабилитации имеет ряд преимуществ. Главное из них заключается в отсутствии «эффекта экспериментатора», так как полученные пациентом результаты фиксируются программно и эти результаты удобны для последующего анализа. Кроме того, яркий интерфейс и реабилитационные задания, построенные в виде компьютерной игры, увеличивают мотивацию пациента.

Одним из наиболее интересных примеров компьютерной реабилитации когнитивных функций является Cogmed [37] – программа, созданная совместно нейробиологами и разработчиками игр и специально предназначенная для тренировки рабочей памяти. Данная программа состоит из 25 занятий, которые проводятся дома в течение 5–9 недель и длятся от 15 до 45 минут в зависимости от возраста и способностей ребенка. Дети выполняют специальные упражнения на зрительно-пространственную и вербальную рабочую память. По мере улучшения результатов упражнения становятся все сложнее, а эффективность выполнения отслеживается через Интернет с еженедельным телефонным инструктажем. Hardy с коллегами [38] провели рандомизированное пилотажное исследование эффективности Cogmed на выборке из 20 детей, перенесших опухоли головного мозга или острый лимфобластный лейкоз. По результатам было выявлено значимое улучшение зрительной рабочей памяти и уменьшение количества проблем со школьной успеваемостью согласно отчету родителей, по сравнению с контрольной группой. Улучшение показателей рабочей памяти сохранилось спустя 3 месяца после тренировки. В другом рандомизированном контролируемом исследовании с клинической интервенцией эффективность данной программы была проверена на 68 детях, перенесших опухоли головного мозга или острый лимфобластный лейкоз [39]. Участники с выявленными дефицитами рабочей памяти были случайным образом распределены на тренировку Cogmed или на стандартную реабилитацию. До и после вмешательства проводилась функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) для оценки нейронных коррелятов когнитивных изменений. По завершении программы участники из экспериментальной группы продемонстрировали более выраженные улучшения, по сравнению с контрольной группой, по показателям внимания, рабочей памяти и скорости обработки, а также существенное улучшение управляющих функций, о котором сообщили родители. фМРТ выявила значимое снижение активации левой боковой префронтальной и билатеральной медиальной фронтальной областей после тренировки, по сравнению с изначальными показателями.

Другим примером компьютерной реабилитационной программы является Lumosity [40], разработанная для улучшения управляющих функций, памяти, внимания и языковых навыков. Изучение ее эффективности проводилось в исследовании Kesler и коллег [41] на выборке из 23 детей, перенесших опухоли головного мозга или острый лимфобластный лейкоз. По итогам участники показали значительное улучшение параметров скорости обработки, когнитивной гибкости и памяти после обучения, однако не было обнаружено никаких улучшений показателей внимания и рабочей памяти. ФМРТ выявила повышенную активацию в нижней, средней и верхней лобных извилинах, а также снижение времени реакции после тренировки, по сравнению с изначальным замером. Несмотря на то, что эти результаты являются многообещающими, отсутствие контрольной группы ограничивает интерпретацию в отношении потенциальной практической применимости. Однако в целом результаты исследований эффективности компьютеризированных программ реабилитации когнитивных функций свидетельствуют об определенной степени обоснованности и приемлемости их применения.

Свою эффективность в области реабилитации когнитивных функций показал междисциплинарный подход, направленный на различные функциональные звенья. Так, было обнаружено, что когнитивные функции могут восстанавливаться не только при их непосредственной тренировке, но и при, например, увеличении физической активности. Физическая активность вызывает улучшение когнитивных показателей за счет повышения активности нейрогенеза как у здоровых людей, так и у пациентов, переживших онкологию. Кроме того, было выявлено, что физические упражнения повышают качество жизни пациентов [42]. Одной из распространенных практик являются занятия по аэробике, медицинские преимущества которой хорошо известны и включают снижение риска метаболических, сердечно-сосудистых и метастатических заболеваний. Когнитивные преимущества являются менее очевидными, однако имеются данные об улучшении обучения и памяти, замедлении возрастного снижения памяти и нейродегенеративных заболеваний, восстановлении после повреждения головного мозга [43]. Одно из МРТ-исследований пациентов, выживших после опухоли головного мозга, показало, что более высокая кардиореспираторная подготовка оказалась связанной с улучшением показателей рабочей памяти, а также с более эффективным функционированием в лобной и теменной областях головного мозга [44].

Mabbott и коллеги [45] изучили эффективность 12-недельных аэробных упражнений на выборке пациентов нейроонкологического профиля. Для этого они провели контролируемое перекрестное исследование, в котором 18 участников были квазирандомизированно отнесены либо к тренировке, либо к контрольной группе списка ожидания. Упражнения способствовали повышению скорости обработки, измеренной с помощью компьютеризированной батареи нейрокогнитивных тестов (CANTAB), снижению времени реакции и среднего времени выполнения в задачах на внимание, а также улучшению моторной скорости и зрительной памяти [45]. По количеству правильных ответов различий между группами обнаружено не было. Изучение изменений

белого вещества выявило повышенную функциональную анизотропию, свидетельствующую о повышении целостности белого вещества в мозолистом теле и центральных отделах левого полушария после тренировки.

Еще одна группа методов для реабилитации когнитивных функций использует механизмы биологической обратной связи, которые позволяют пациентам получать информацию об их биологической активности и тем самым самостоятельно контролировать различные виды биологической активности организма. Для этого используются такие методы, как электроэнцефалография, стабилметрия и другие [46].

Пациенты, перенесшие опухоли головного мозга, имеют специфические структурные повреждения головного мозга, обусловленные самой опухолью, хирургическим вмешательством, лучевой терапией и/или химиотерапией. По результатам исследований с использованием нейробиологической обратной связи была показана ее эффективность для пациентов с повреждениями головного мозга. Например, в обзоре Thornton и коллег [47] описано в общей сложности 44 исследования (из которых 12 рандомизированных контролируемых, 16 сравнительных и 16 корреляционных) на пациентах с черепно-мозговой травмой, по результатам которых сообщалось об улучшении внимания, когнитивной гибкости и когнитивных способностей после реабилитационной программы с использованием нейробиологической обратной связи, что указывает на возможность такого типа реабилитации у пациентов со структурными повреждениями головного мозга. Впоследствии Aukema и коллеги провели пилотажное исследование возможности нейробиоуправления на 9 пациентах, выживших после опухоли головного мозга [48]. Это исследование продемонстрировало положительное воздействие реабилитации на когнитивные функции участников: скорость обработки улучшилась у 6 из 9 пациентов. Кроме того, пациенты сообщили о снижении субъективной усталости после тренировки. Однако в другом исследовании, которое было двойным слепым рандомизированным контролируемым, на выборке из 82 пациентов от 8 до 18 лет эффекта от такого тренинга обнаружено не было [49].

Нейрокогнитивный дефицит у детей, перенесших опухоли головного мозга, не должен ошибочно смешиваться с отсутствием мотивации к обучению. Физические и интеллектуальные нарушения, трудности общения, нарушенная социальная интеграция и частые пропуски занятий могут привести к снижению успеваемости таких детей, по сравнению со сверстниками. Поддерживающая программа «возвращения в школу» в идеале должна быть структурирована междисциплинарной командой школьных учителей, консультантов, психологов и специалистов по детской онкологии [50]. Несмотря на то, что такая программа редко достижима на практике, родителям необходимо информировать преподавательский состав о диагнозе ребенка и ожидаемых трудностях. Простые изменения, такие как предпочтительное место за конкретной партой, письменные раздаточные материалы, меньшее количество домашних заданий и использование учебных пособий в классе, в действительности требуют только эмпатического подхода и терпения, а не интенсивных ресурсов. Более дружественные форматы контрольных работ и экзаменов, а также устные оценки могут расширить потенциал

инклюзивного образования. Учитывая очевидные сложности обучения у таких детей, нельзя переоценить значение поддерживающей академической программы для улучшения успеваемости ребенка.

Рассмотренные методы реабилитации когнитивной сферы у детей, перенесших опухоли головного мозга и противоопухолевую терапию, показывают определенную степень их применимости и эффективности в контексте восстановления отдельных когнитивных функций, таких как рабочая память, внимание, моторная скорость, скорость обработки информации, языковые навыки и ряд других. Использование различных реабилитационных технологий позволяет комплексно воздействовать на когнитивную сферу пациентов нейроонкологического профиля, обеспечивая постепенное улучшение ее показателей. Вместе с тем в области реабилитации таких пациентов необходима дальнейшая работа по подготовке и адаптации коррекционных программ для достижения максимальной эффективности и стабильности результата.

■ ВЫВОДЫ

В области детской нейроонкологии на данный момент достигнут заметный прогресс по показателям обнаружения и лечения опухолей головного мозга. Этот прогресс выражается не только в повышении выживаемости таких пациентов, но также в более тонком понимании механизмов нейротоксичности самой опухоли и ее лечения, что позволяет снизить степень ее отсроченного влияния на моторные и когнитивные функции. Данные научных исследований позволяют стратифицировать риск пациентов до начала лечения, чтобы снизить влияние неблагоприятных факторов. Схемы лечения, стратифицированные по риску, являются более индивидуализированными и включают не только тип опухоли и степень резекции, но также молекулярные подгруппы и гистологические варианты, которые могут оказывать выраженное негативное влияние при лечении и последующей реабилитации. Был также отмечен значительный прогресс в разработке новых лекарств, нацеленных на специфические пути передачи опухолевых сигналов. Улучшения в нейровизуализации и проведении лучевой терапии позволили последовательно уменьшить радиационные объемы, негативно воздействующие на когнитивные показатели, а протонная лучевая терапия, по прогнозам, сможет обеспечить дальнейший прогресс в области противоопухолевой терапии.

Многочисленные исследования когнитивного статуса детей и подростков, перенесших опухоли задней черепной ямки, показывают дефицитарность большого числа когнитивных функций, таких как интеллект, рабочая память, внимание, скорость обработки информации, зрительно-пространственные функции, скорость реакции, планирование и контроль, метакогнитивные функции и многие другие. В связи с широким охватом, выраженностью нарушений и высокой степенью их негативного воздействия на психологическое и социальное благополучие детей необходимо комплексное исследование когнитивной сферы пациентов нейроонкологического профиля; выявление наиболее выраженных дефицитов и наиболее сохранных звеньев когнитивных функций с тем, чтобы разработать и осуществить наиболее эффективную реабилитационную программу индивидуально для каждого ребенка.

В течение последних десятилетий возможности реабилитации когнитивных функций в области детской нейроонкологии в значительной мере расширились. На данный момент существует множество фармакологических и нефармакологических программ реабилитации с доказанной эффективностью. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования методов улучшения моторных и когнитивных функций пациентов нейроонкологического профиля, а также качества их жизни в целом. Для реабилитационных программ, продемонстрировавших эффективность в краткосрочной перспективе, дальнейшие исследования должны оценить стабильность позитивных изменений с течением времени, а также перенос приобретенных навыков на другие значимые сферы, такие как академическая успеваемость, карьерный успех, автономная жизнь. Маловероятно, что есть отдельные методы, которые могут существенно улучшить все функции, нарушенные в результате онкологического заболевания: большинству детей потребуются комбинированный подход. Необходимо использовать открытия в генетических и нейровизуализационных методах, чтобы на ранних этапах выявлять детей, подвергающихся наибольшему риску отсроченных когнитивных дефицитов. Эти междисциплинарные усилия позволят лучше понять механизмы, лежащие в основе отсроченных когнитивных нарушений, и в конечном счете помогут в выборе и адаптации реабилитационных программ для конкретного ребенка.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 19-113-50020, соискание финансовой поддержки для подготовки и опубликования научных обзорных статей («Экспансия», гуманитарные и общественные науки).

Вклад авторов: разработка концепции статьи и написание текста – А.А. Дренёва, А.А. Девятерикова.

Authors' contribution: development of the concept of the article and writing the text – A.A. Dreneva, A.A. Devyaterikova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nejat F., El Khashab M., Rutka J.T. (2008) Initial management of childhood brain tumors: neurosurgical considerations. *Journal of child neurology*, vol. 23, no 10, pp. 1136–1148. doi: 10.1177/0883073808321768
2. Kumirova E. (2017) New approaches in the diagnosis of tumors of the central nervous system in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, no 1, pp. 37–45.
3. Grill J., Renaux V.K., Bulteau C., Viguier D., Levy-Piebois C., Sainte-Rose C., Kalifa C. (1999) Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 45, no 1, pp. 137–145. doi: 10.1016/S0360-3016(99)00177-7
4. Ris M.D., Packer R., Goldwein J., Jones-Wallace D., Boyett J.M. (2001) Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *Journal of clinical oncology*, vol. 19, no 15, pp. 3470–3476. doi: 10.1200/jco.2001.19.15.3470
5. Ellenberg L., McComb G.J., Siegel S.E., Stowe S. (1987) Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumor patients. *Neurosurgery*, vol. 21, no 5, pp. 638–644. doi: 10.1227/00006123-198711000-00006

6. Pietilä S., Korpela R., Lenko H.L., Haapasalo H., Alalantela R., Nieminen P., Mäkiperna A. (2012) Neurological outcome of childhood brain tumor survivors. *Journal of neuro-oncology*, vol. 108, no 1, pp. 153–161. doi: 10.1007/s11060-012-0816-5
7. Riva D., Giorgi C., Nichelli F., Bulgheroni S., Massimino M., Cefalo G., Pantaleoni C. (2002) Intrathecal methotrexate affects cognitive function in children with medulloblastoma. *Neurology*, vol. 59, no 1, pp. 48–53. doi: 10.1212/WNL.59.1.48
8. Von der Weid N., Mosimann I., Hirt A., Wacker P., Beck M.N., Imbach P., Wagner H.P. (2003) Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences. *European Journal of Cancer*, vol. 39, no 3, pp. 359–365. doi: 10.1016/S0959-8049(02)00260-5
9. Buklina S., Iakovlev S., Bukharin E., Kheireddin A., Bocharov A., Sazonov I., Okishev D. Cognitive disorders in patients with arteriovenous malformations, cerebellar cavernomas and hematomas. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 109, no 6, pp. 15–23.
10. Edelstein K., Spiegel B.J., Fung S., Panzarella T., Mabbott D.J., Jewitt N., Laperriere N. (2011) Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma: long-term neurocognitive, functional, and physical outcomes. *Neuro-oncology*, vol. 13, no 5, pp. 536–545. doi: 10.1093/neuonc/nor015
11. Driessen M., Beblo T., Mertens M., Piefke M., Rullkoetter N., Silva-Saavedra A., Lange W. (2004) Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder. *Biological psychiatry*, vol. 55, no 6, pp. 603–611. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.08.018
12. Hanzlik E., Woodrome S.E., Abdel-Baki M., Geller T.J., Elbabaa S.K. (2015) A systematic review of neuropsychological outcomes following posterior fossa tumor surgery in children. *Child's Nervous System*, vol. 31, no 10, pp. 1869–1875. doi: 10.1007/s00381-015-2867-3
13. Reddick W.E., Glass J.O., Palmer S.L., Wu S., Gajjar A., Langston J.W., Mulhern R.K. (2005) Atypical white matter volume development in children following craniospinal irradiation. *Neuro-oncology*, vol. 7, no 1, pp. 12–19. doi: 10.1215/S1152851704000079
14. Palmer S.L., Gajjar A., Reddick W.E., Glass J.O., Kun L.E., Wu S., Mulhern R.K. (2003) Predicting intellectual outcome among children treated with 35-40 Gy craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Neuropsychology*, vol. 17, no 4, pp. 548. doi: 10.1037/0894-4105.17.4.548
15. Schreiber J.E., Gurney J.G., Palmer S.L., Bass J.K., Wang M., Chen S., Mabbott D.J. (2014) Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric medulloblastoma. *Neuro-oncology*, vol. 16, no 8, pp. 1129–1136. doi: 10.1093/neuonc/nou006
16. Chevignard M., Câmara-Costa H., Doz F., Dellatola G. (2017) Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: a review. *Neuro-Oncology Practice*, vol. 4, no 2, pp. 82–97. doi: 10.1093/nop/npw013
17. Palmer S.L., Reddick W.E., Gajjar A. (2007) Understanding the cognitive impact on children who are treated for medulloblastoma. *Journal of pediatric psychology*, vol. 32, no 9, pp. 1040–1049. doi: 10.1093/jpepsy/jsl056
18. Tamnes C.K., Walhovd K.B., Grydeland H., Holland D., Østby Y., Dale A.M., Fjell A.M. (2013) Longitudinal working memory development is related to structural maturation of frontal and parietal cortices. *Journal of cognitive neuroscience*, vol. 25, no 10, pp. 1611–1623. doi: 10.1162/jocn_a_00434
19. Hoang D.H., Pagnier A., Cousin E., Guichardet K., Schiff I., Icher C., Schneider F. (2019) Anatomic-functional study of the cerebellum in working memory in children treated for medulloblastoma. *Journal of Neuroradiology*, vol. 46, no 3, pp. 207–213. doi: 10.1016/j.neurad.2019.01.093
20. Hokkanen L.S.K., Kauranen V., Roine R.O., Salonen O., Kotila M. (2006) Subtle cognitive deficits after cerebellar infarcts. *European journal of neurology*, vol. 13, no 2, pp. 161–170. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01157.x
21. Dennis M., Hetherington C.R., Spiegel B.J. (1998) Memory and attention after childhood brain tumors. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP – International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*, vol. 30, no S1, pp. 25–33. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(1998)30:1+<25::aid-mpo4>3.0.co;2-a
22. Moyer K.H., Willard V.W., Gross A.M., Netson K.L., Ashford J.M., Kahalley L.S., Conklin H.M. (2012) The impact of attention on social functioning in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia and brain tumors. *Pediatric blood & cancer*, vol. 59, no 7, pp. 1290–1295. doi: 10.1002/pbc.24256
23. Robinson K.E., Fraley C.E., Pearson M.M., Kuttesch J.F., Compas B.E. (2013) Neurocognitive late effects of pediatric brain tumors of the posterior fossa: A quantitative review. *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 19, no 1, pp. 44–53. doi: 10.1017/S1355617712000987
24. Wochos G.C., Smerjian C.H., Walsh K.S. (2014) Differences in parent and teacher rating of everyday executive function in pediatric brain tumor survivors. *The Clinical Neuropsychologist*, vol. 28, no 8, pp. 1243–1257. doi: 10.1080/13854046.2014.971875
25. Howarth R.A., Ashford J.M., Merchant T.E., Ogg R.J., Santana V., Wu S., Conklin H.M. (2013) The utility of parent report in the assessment of working memory among childhood brain tumor survivors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 19, no 4, pp. 380–389. doi: 10.1017/S1355617712001567
26. Mitby P.A., Robison L.L., Whitton J.A., Zevon M.A., Gibbs I.C., Tersak J.M., Mertens A.C. (2003) Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, vol. 97, no 4, pp. 1115–1126. doi: 10.1002/cncr.11117
27. Mulhern R.K., Palmer S.L., Merchant T.E., Wallace D., Kocak M., Brouwers P., Tyc V.L. (2005) Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no 24, pp. 5511–5519. doi: 10.1200/JCO.2005.00.703
28. Nayfield S.G., Ganz P.A., Moinpour C.M., Cella D.F., Hailey B.J. (1992) Report from a National Cancer Institute (USA) workshop on quality of life assessment in cancer clinical trials. *Quality of Life Research*, vol. 1, no 3, pp. 203–210. doi: 10.1007/bf00635619
29. Kennedy C.R., Leyland K. (1999) Comparison of screening instruments for disability and emotional/behavioral disorders with a generic measure of health-related quality of life in survivors of childhood brain tumors. *International Journal of Cancer*, vol. 83, no S12, pp. 106–111. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(1999)83:12+<106::aid-ijc19>3.0.co;2-t
30. Balabukha O. (2010) Quality of life as the foundation of cancer patient rehabilitation programs. *International medical journal*, no 4, pp. 11–13.
31. Barrera M., Atenafu E.G., Schulte F., Bartels U., Sung L., Janzen L., Strother D. (2017) Determinants of social competence in pediatric brain tumor survivors who participated in an intervention study. *Supportive Care in Cancer*, vol. 25, no 9, pp. 2891–2898. doi: 10.1007/s00520-017-3708-6
32. Kamran S.C., Goldberg S.I., Kuhlthau K.A., Lawell M.P., Weyman E.A., Gallotto S.L., MacDonald S.M. (2018) Quality of life in patients with proton-treated pediatric medulloblastoma: Results of a prospective assessment with 5-year follow-up. *Cancer*, vol. 124, no 16, pp. 3390–3400. doi: 10.1002/cncr.31575
33. Klingberg T., Fernell E., Olesen P.J., Johnson M., Gustafsson P., Dahlström K., Westerberg H. (2005) Computerized training of working memory in children with ADHD—a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, vol. 44, no 2, pp. 177–186. doi: 10.1097/00004583-200502000-00010
34. Butler R.W. (1998) Attentional processes and their remediation in childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP – International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*, vol. 30, no S1, pp. 75–78. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(1998)30:1+<75::aid-mpo11>3.0.co;2-u

35. Sohlberg M.M., Mateer C.A. (2001) Improving attention and managing attentional problems: Adapting rehabilitation techniques to adults with ADD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 931, no 1, pp. 359–375. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb05790.x
36. Gontkovsky S.T., McDonald N.B., Clark P.G., Ruwe W.D. (2002) Current directions in computer-assisted cognitive rehabilitation. *NeuroRehabilitation*, vol. 17, no 3, pp. 195–199. doi: 10.3233/NRE-2002-17304
37. COGMED (electronic resource). Available at: www.cogmed.com (accessed 31.01.2020).
38. Hardy K.K., Willard V.W., Allen T.M., Bonner M.J. (2013) Working memory training in survivors of pediatric cancer: A randomized pilot study. *Psycho-Oncology*, vol. 22, no 8, pp. 1856–1865. doi: 10.1002/pon.3222
39. Cox L.E., Ashford J.M., Clark K.N., Martin-Elbahesh K., Hardy K.K., Merchant T.E., Zhang H. (2015) Feasibility and acceptability of a remotely administered computerized intervention to address cognitive late effects among childhood cancer survivors. *Neuro-oncology practice*, vol. 2, no 2, pp. 78–87. doi: 10.1093/nop/npu036
40. Lumosity (electronic resource). Available at: www.lumosity.com (accessed 31.01.2020).
41. Kesler S., Hosseini S. H., Heckler C., Janelins M., Palesh O., Mustian K., Morrow G. (2013) Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clinical breast cancer*, vol. 13, no 4, pp. 299–306. doi: 10.1016/j.clbc.2013.02.004
42. Morone G., Iosa M., Fusco A., Scappaticci A., Alcuri M.R., Saraceni V.M., Paolucci T. (2014) Effects of a multidisciplinary educational rehabilitative intervention in breast cancer survivors: the role of body image on quality of life outcomes. *The Scientific World Journal*, doi: 10.1155/2014/451935
43. Devine J.M., Zafonte R.D. (2009) Physical exercise and cognitive recovery in acquired brain injury: a review of the literature. *PM&R*, vol. 1, no 6, pp. 560–575. doi: 10.1016/j.pmrj.2009.03.015
44. Wolfe K.R., Madan-Swain A., Hunter G.R., Reddy A. T., Baños J., Kana R.K. (2013) An fMRI investigation of working memory and its relationship with cardiorespiratory fitness in pediatric posterior fossa tumor survivors who received cranial radiation therapy. *Pediatric blood & cancer*, vol. 60, no 4, pp. 669–675. doi: 10.1002/pbc.24331
45. Mabbott D., Riggs L., Piscione J., Scantlebury N. (2014) Training the brain to repair itself: an exercise trial in pediatric brain tumor survivors. *Neuro-oncology*, vol. 16, no 5, pp. 136–136. doi: 10.1093/neuonc/nou263.10
46. Dreneva A., Skvortsov D. (2020) Postural balance in pediatric posterior fossa tumor survivors: Through impairments to rehabilitation possibilities. *Clinical Biomechanics*, vol. 71, pp. 53–58. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2019.10.025
47. Thornton K.E., Carmody D.P. (2005) Electroencephalogram biofeedback for reading disability and traumatic brain injury. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, vol. 14, no 1, pp. 137–162. doi: 10.1016/j.chc.2004.07.001
48. De Ruiter M.A., Schouten-Van Meeteren A.Y., van Mourik R., Janssen T.W., Greidanus J.E., Oosterlaan J., Grootenhuys M.A. (2012) Neurofeedback to improve neurocognitive functioning of children treated for a brain tumor: design of a randomized controlled double-blind trial. *BMC cancer*, vol. 12, no 1, pp. 581. doi: 10.1186/1471-2407-12-581
49. De Ruiter M.A., Oosterlaan J., Schouten-van Meeteren A.Y.N., Maurice-Stam H., van Vuurden D.G., Gidding C., Grootenhuys M.A. (2016) Neurofeedback ineffective in paediatric brain tumour survivors: Results of a double-blind randomised placebo-controlled trial. *European Journal of Cancer*, vol. 64, pp. 62–73. doi: 10.1016/j.ejca.2016.04.020
50. Gupta P., Jalali R. (2017) Long-term survivors of childhood brain tumors: impact on general health and quality of life. *Current neurology and neuroscience reports*, vol. 17, no 12, pp. 99. doi: 10.1007/s11910-017-0808-0

Подана/Submitted: 21.12.2020

Принята/Accepted: 18.04.2021

Контакты/Contacts: anna.drenea@msuspy.ru, alena.devierikova@gmail.com