

Метотрексат-индуцированная транзиторная энцефалопатия. Опыт НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Х.А. Алескерова^{1,2}, О.М. Романцова¹, В.В. Хайруллова¹, М.М. Ефимова¹, В.Ю. Панарина¹, К.И. Киргизов¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Хаяле Асиф кызы Алескерова khayale97@mail.ru

Актуальность. Метотрексат является одним из основных противоопухолевых препаратов из группы антиметаболитов, входящих в 1-ю линию терапии остеосаркомы. Препарат используется в дозе 12 г/м² согласно протоколу EURAMOS-1. Спектр метотрексат-индуцированных осложнений включает в себя нефротоксичность, гепатотоксичность, миелосупрессию, поражение слизистых оболочек и кожи, диспепсические расстройства. Одним из грозных, но обратимых осложнений является метотрексат-индуцированная транзиторная энцефалопатия (МИЭ), клинические проявления которой встречаются более чем у 15 % больных, в лечении которых используются высокие дозы метотрексата.

Материалы и методы. В НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2013 по 2023 г. зафиксировано 10 случаев МИЭ. Все пациенты получали терапию согласно протоколу EURAMOS-1. У 4 из 10 больных после проведенного курса химиотерапии отмечалось замедление скорости выведения высокодозного метотрексата (НД МТХ). Электролитных нарушений на фоне проведения лечения не зарегистрировано. Медиана возникновения осложнения составила 7 сут (от 5 до 12 сут) от введения метотрексата. Наиболее часто оно развивалось после 3 проведенных курсов с использованием НД МТХ в дозировке 12 г/м², что соответствует 6 введениям препарата. Неврологические симптомы: головная боль, нарушение зрения, афазия, судороги носили транзиторный характер и купировались в среднем через 24 ч от начала терапии.

Результаты. Всем 10 пациентам в качестве лечения МИЭ проводились обязательная алкализация, массивная инфузионная терапия, применялись нейропротективные препараты, а также противоотечная терапия. В дальнейшем 9 из 10 пациентов продолжили курс лечения с применением метотрексата.

Выводы. Стандартных рекомендаций по терапии МИЭ в настоящее время не существует. Однако развитие тяжелой нейротоксичности не исключает возможности дальнейшего применения НД МТХ в программе лечения.

Ключевые слова: остеосаркома, метотрексат, педиатрия, энцефалопатия, PRES-синдром

Для цитирования: Алескерова Х.А., Романцова О.М., Хайруллова В.В., Ефимова М.М., Панарина В.Ю., Киргизов К.И. Метотрексат-индуцированная транзиторная энцефалопатия. Опыт НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):41–7.

Информация об авторах

Х.А. Алескерова: врач-ординатор 2-го года обучения по специальности «детская онкология» НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и РМАНПО, e-mail: khayale97@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-3373-8996>

О.М. Романцова: врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

В.В. Хайруллова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

М.М. Ефимова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

В.Ю. Панарина: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: veronicsapanarina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3822-8786>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Вклад авторов

Х.А. Алескерова: разработка дизайна статьи и ее написание, сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи

О.М. Романцова: участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование статьи

В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, В.Ю. Панарина: участие в концепции лечения

К.И. Киргизов: научное и литературное редактирование статьи

Methotrexate-induced transient encephalopathy. The experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

Kh.A. Aleskerova^{1,2}, O.M. Romantsova¹, V.V. Khairullova¹, M.M. Efimova¹, V.Yu. Panarina¹, K.I. Kirgizov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Introduction. Methotrexate is one of the main chemotherapeutic agents of group antimetabolites, includes in the first line of therapy against osteosarcoma. The drug uses in dose 12 g/m² according to the protocol EURAMOS-1. The range of methotrexate-induced complications includes renal toxicity, hepatotoxicity, myelosuppression, skin and mucosal ulcerations, dyspeptic disorders. One of the formidable, but reversible complications, is methotrexate-induced transient encephalopathy (MIE), the clinical manifestations of which occur in more than 15 % of patients in the treatment of which high doses of methotrexate (HD MTX) are used.

Materials and methods. At the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia the period from 2013 to 2023 10 cases of MIE were recorded. All patients received therapy according to the protocol EURAMOS-1. The 4 out of 10 patients had a delay in the rate of elimination of HD MTX after the course of chemotherapy. No one patient had electrolyte disturbances with using HD MTX. The median occurrence of the complication's emerging was 7 days (from 5 to 10 from the start of therapy) and most often developed after 3 courses of methotrexate 12 g/m², which corresponds in total 6 doses of methotrexate. Neurological symptoms: headache, visual impairment, aphasia, convulsions were transient and resolved after an average of 24 hours from the start of the treatment.

Results. All 10 patients received obligatory alkalization, massive infusion therapy, neuroprotective drugs, as well as decongestant therapy as a treatment of MIE. Subsequently, therapy with methotrexate was continued for the 9 of 10 patients.

Conclusions. The standard recommendations for the treatment of MIE do not currently exist. However, the development of severe neurotoxicity does not exclude the possibility of further using of HD MTX in the treatment program.

Key words: osteosarcoma, methotrexate, pediatrics, encephalopathy, PRES-syndrome

For citation: Aleskerova Kh.A., Romantsova O.M., Khairullova V.V., Efimova M.M., Panarina V.Yu., Kirgizov K.I. Methotrexate-induced transient encephalopathy. The experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):41–7.

Information about the authors

Kh.A. Aleskerova: Second-year Resident Doctor in the specialty "Pediatric Oncology" of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia and Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: khayale97@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-3373-8996>

O.M. Romantsova: Pediatric Oncologist, Head of the Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-code: 4629-6784

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

M.M. Efimova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

V.Yu. Panarina: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronicapanarina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3822-8786>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

Authors' contributions

Kh.A. Aleskerova: article design development and writing, data collection, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article

O.M. Romantsova: participation in the concept of treatment, scientific and literary editing of the article

M.M. Efimova, V.V. Khairullova, V.Yu. Panarina: participation in the concept of treatment

K.I. Kirgizov: scientific and literary editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Согласие пациентов на публикацию. От всех пациентов получено письменное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование, лечение и публикацию информации в научных целях. / **Patient's consent for publication.** Written consent was received from all patients for the processing of personal data, diagnostic examination, treatment and publication of information for scientific purposes.

Введение

Метотрексат — это противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, который доказал свою эффективность в терапии таких заболеваний, как остеосаркома (ОС), опухоли центральной нервной системы, острый лимфобластный лейкоз и неходжкинские лимфомы. В зависимости от нозологии и, соответственно, протокола лечения метотрексат может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами и вводиться внутривенно, перорально и интратекально [1, 2]. Использование данного препарата в такой высокой дозировке (12 г/м²) сопряжено с развитием большого числа побочных эффектов. Многие метотрексат-ассоциированные осложнения (нефротоксичность, гепатотоксичность, миелосупрессия, поражение слизистых оболочек и кожи, диспепсические расстройства) успешно разрешаются на фоне доказавшей свою эффективность сопроводительной терапии. Но нам нередко приходится встречаться и с более грозными жизнеугрожающими состояниями. Одним из серьезных, однако обратимых осложнений является метотрексат-индуцированная транзиторная энцефалопатия (МИЭ), которая диагностируется более чем у 15 % больных, в лечении которых используется метотрексат в высоких дозах. Клиническая картина МИЭ может быть представлена головной болью, тошнотой, светобоязнью, судорожным синдромом, гемипарезом, афазией, нарушением зрения и т. д. Учитывая обратимость процесса, доказано, что в этой

группе больных продолжение специального лечения с применением высокодозного метотрексата (HD MTX) возможно. Подходы к терапии МИЭ не разработаны в связи с неясным патогенезом осложнения, но, по данным литературных источников, отмечается эффективность использования аминофиллина [3] и высоких доз фолиевой кислоты [4].

Факторами риска развития МИЭ являются:

- высокодозные схемы терапии (более 1 г/м²);
- возраст больного старше 10 лет;
- краниоспинальное облучение (КСО);
- интратекальное/интравентрикулярное введение препарата;
- применение метотрексата в комбинации с другими нейротоксичными препаратами (например, препаратами растительного происхождения) [5].

В статье представлена серия случаев МИЭ у больных с ОС после проведенного блока химиотерапии (ХТ) с использованием HD MTX в дозе 12 г/м² согласно протоколу EURAMOS-1.

Материалы и методы

В табл. 1 представлены сравнительные характеристики пациентов с ОС, включенных в наше исследование.

Сопроводительная терапия во время проведения блока HD MTX включала в себя:

- гипергидратацию — инфузионная терапия 3000 мл/м² с 4 % гидрокарбонатом натрия из расчета 160 мл/м² для поддержания диуреза и алкализации мочи (рН мочи > 7,0);

Таблица 1. Сравнительные характеристики пациентов с ОС, включенных в исследование

Table 1. Comparative characteristics of patients with osteosarcoma included in the study

№	Пол Gender	Возраст Age	Введение метотрексата (суммарное) Administration of methotrexate (summary)	Начало симптоматики от введения метотрексата The onset of symptoms from the introduction of methotrexate	Элиминация метотрексата Elimination of methotrexate	Время до разрешения МИЭ Time to resolution MIE	Магнитно-резонансная томография (МРТ)/ компьютерная томография (КТ) MRI/CT	Продолжение терапии метотрексатом Continuation of therapy with methotrexate
1	М M	17 лет 17 years	6-е введение 6 th introduction	7-й день 7 th day	120 ч 120 hour	24 ч 24 hour	КТ CT	8 г/м ² 8 g/m ²
2	М M	13 лет 13 years	7-е введение 7 th introduction	5-й день 5 th day	94 ч 94 hour	< 24 ч < 24 hour	КТ CT	12 г/м ² 12 g/m ²
3	М M	14 лет 14 years	7-е введение/ 10-е введение 7 th introduction/ 10 th introduction	8-й день/ 10-й день 8 th day/ 10 th day	72 ч/96 ч 72 hour/ 96 hour	< 24 ч/< 24 ч < 24 hour/< 24 hour	КТ/КТ CT/CT	12 г/м ² /12 г/м ² 12 g/m ² /12 g/m ²
4	М M	15 лет 15 years	6-е введение 6 th introduction	5-й день 5 th day	72 ч 72 hour	< 24 ч < 24 hour	—	12 г/м ² 12 g/m ²
5	М M	14 лет 14 years	4-е введение 4 th introduction	8-й день 8 th day	72 ч 72 hour	48 ч 48 hour	КТ CT	12 г/м ² 12 g/m ²
6	М M	11 лет 11 years	4-е введение 4 th introduction	5-й день 5 th day	72 ч 72 hour	< 24 ч < 24 hour	КТ/МРТ CT/MRI	12 г/м ² 12 g/m ²
7	М M	15 лет 15 years	7-е введение 7 th introduction	5-й день 5 th day	72 ч 72 hour	< 24 ч < 24 hour	КТ CT	12 г/м ² 12 g/m ²
8	М M	17 лет 17 years	6-е введение 6 th introduction	8-й день 8 th day	72 ч 72 hour	< 24 ч < 24 hour	КТ CT	12 г/м ² 12 g/m ²
9	М M	14 лет 14 years	7-е введение 7 th introduction	6-й день 6 th day	72 ч 72 hour	24 ч 24 hour	КТ/МРТ CT/MRI	12 г/м ² 12 g/m ²
10	М M	14 лет 14 years	8-е введение/ 10-е введение 8 th introduction/ 10 th introduction	12-й день/ 10-й день 12 th day/ 10 th day	72 ч/96 ч 72 hour/ 96 hour	< 24 ч/< 24 ч < 24 hour/< 24 hour	КТ/КТ CT/CT	12 г/м ² /> не было 12 g/m ² /> not continued

– внутривенное введение антидота через 24 ч – лейковорин (первое введение – 30 мг/м², в дальнейшем – 15 мг/м² каждые 6 ч с возможной коррекцией дозы и кратности введения в зависимости от элиминации препарата).

Наша серия состоит из 10 клинических случаев возникновения МИЭ, зафиксированных в период с 2013 по 2023 г. в НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А.Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты получали специальное лечение по протоколу EURAMOS-1. Доказано, что для развития подобного осложнения в среднем необходимо проведение 3 курсов ХТ с использованием HD MTX [6]. МИЭ возникает примерно на 5–14 дни от начала ХТ [5], что также совпадает с нашими данными. В 40 % случаев отмечалась задержка темпов элиминации метотрексата (максимально среди представленных случаев – 120 ч). Электролитных нарушений на фоне проведения блока с HD MTX, во время которого развилась неврологическая симптоматика, ни у одного пациента не отмечалось. Осложнение в 80 % случаев развивалось после 6 введений метотрексата, однако также отмечалось 2 случая манифестации МИЭ после 4-го введения препарата.

У всех 10 пациентов клиническая картина была представлена судорожным синдромом и психоэмоциональным возбуждением, а также головной болью, светочувствительностью, которые являлись предикторами развития МИЭ. В 50 % случаев отмечались нарушение сознания, афазия; у 1 пациентки наблюдалось сочетанное развитие судорожного синдрома с нарушением зрения вплоть до кратковременной его потери и лихорадки, длившейся 3 дня. У 1 больного судорожный синдром развился дважды за сутки. Среди представленных случаев – 2 пациента, мальчики в возрасте 14 лет, у которых отмечался повторный эпизод развития МИЭ на фоне продолжения ХТ с использованием HD MTX. Первый пациент – мальчик Р., у которого после 4 блоков с HD MTX (суммарно 7 введений в рамках 20-й недели протокола по ветке “good response”), на 10-й день от введения препарата, развился судорожный синдром с угнетением сознания до оглушения, непроизвольным мочеиспусканием, а также проявлениями моторной афазии. Элиминация метотрексата была достигнута к 72 ч – 0,075 ммоль/л. Специальное лечение было продолжено по протоколу EURAMOS-1 без редукции дозы препарата. Два последующих введения ребенок перенес удовлетворительно. На 8-й день от введения метотрексата в рамках 25-й недели терапии у мальчика отмечался судорожный синдром без потери сознания, а также психомоторное возбуждение в виде выраженного беспокойства, плача, выкрикивания отдельных слов и фраз. Судороги купировались на фоне внутривенного введения 2 мл диазепама. Неврологическая симптоматика регрессировала менее чем за 24 ч, как и в первом случае. Задержки темпов элиминации метотрексата не было – выведение зафиксировано на 48-й час – 0,2 ммоль/л. В рамках 28–29-й недель пациент получил 2 введения HD MTX в дозе

12 г/м² без осложнений. Лечение окончено в мае 2022 г., ребенок находится под динамическим наблюдением без признаков рецидива основного заболевания.

У второго мальчика М., на 12-й день 3-го курса адъювантной ХТ по схеме ММА в рамках 21-й недели протокола по ветке “good response” судорожный синдром дебютировал с возникновения резкой затороженности, взгляд сфокусировался на одной точке, на вопросы не отвечал. На момент осмотра мальчик в сознании, отмечалась выраженная двигательная и речевая активность, ребенок кричал, речь не разборчивая, не доступен контакту. Симптоматика купировалась менее чем за 24 ч. Повторный эпизод МИЭ развился в рамках 24-й недели протокола в виде судорожного синдрома с нарушением сознания до оглушения, на голос ребенок не реагировал, также появилось пенное отделяемое изо рта. Клиника сохранялась в течение 24 ч и потребовала назначения противосудорожной терапии – левитирацетам 250 мг 2 раза/сут, в связи с чем было принято решение о коррекции режима ХТ – замена метотрексата на ифосфамид 1,8 г/м² (1–5 дней). Специальное лечение было окончено в августе 2021 г.

В целях дообследования 9 из 10 пациентов выполнена КТ головного мозга, по данным которой патологических объемных образований, участков ишемии и кровоизлияний в веществе головного мозга выявлено не было. Для исключения эпилептического приступа, в рамках дифференциальной диагностики между приступами эпилептического и неэпилептического характера, 5 пациентам была проведена электроэнцефалография: отмечались диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга в виде замедления корковой активности с признаками вовлечения срединных структур с акцентом замедленных пароксизмальных знаков в лобных областях; очаговых нарушений и типичной эпилептиформной активности по областям коры не зарегистрировано. Двум больным выполнена МРТ головного мозга: ишемических нарушений, значимого отека вещества головного мозга, вклинения стволовых структур не выявлено.

Все пациенты – дети старше 10 лет, в гендерном соотношении преобладают мальчики 9:1. Кроме описанных выше случаев, повторного эпизода развития МИЭ на фоне продолжения лечения с проведенным блоком метотрексата не отмечалось. В последующем 9 больным было продолжено специальное лечение согласно протоколу EURAMOS-1 с использованием HD MTX, одному из этих пациентов с редукцией дозы до 8 г/м².

Восемь пациентов живы, неврологический статус у всех без особенностей. Двое погибли от прогрессирования основного заболевания. Пять больных находятся на динамическом наблюдении без признаков рецидива. Девочка с дебютом судорожного синдрома и кратковременной потерей зрения продолжает на момент написания статьи специальное лечение с использованием HD MTX в дозе 12 г/м²

(после развившегося ранее МИЭ получила 2 введения препарата в рамках 15-й и 19-й недель протокола EURAMOS-1 по ветке “poor response”). На этом фоне повторного эпизода МИЭ и неврологического дефицита у пациентки не отмечается. Два больных в связи с морфологически подтвержденным рецидивом ОС получают противорецидивную терапию с применением высокодозного ифосфамида 2 г/м² (1–7 дней). Один из этих пациентов — ранее описанный мальчик, которому была проведена смена схемы ХТ. Ребенок все еще находится на противосудорожной терапии по рекомендациям врачей-неврологов.

Обсуждение

МИЭ — редкое осложнение, которое может возникнуть у больных с ОС после внутривенного введения HD MTX. Такое состояние также называют «транзиторная энцефалопатия» или «временная неврологическая дисфункция». Клиническая картина включает в себя разнообразные неврологические симптомы (нарушение зрения вплоть до полной потери, судорожный синдром, гемипарез, афазия и т. д.). Данное осложнение клинически наблюдается примерно у 4,5 % больных с ОС, однако в целом среди всех онкологических больных частота его встречаемости составляет около 15 % [5, 6]. Для сравнения — у больных с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз/лимфома» подобное осложнение наблюдается в среднем в 0,8 % случаев [5].

Выделяют острую, подострую и хроническую формы. Острая форма развивается в течение нескольких часов после введения метотрексата и может проявляться сонливостью, спутанностью сознания, головной болью, тошнотой, рвотой и головокружением. Подострая возникает через несколько дней—недель после введения препарата и может проявляться судорожным синдромом и неврологической симптоматикой, встречающейся при инсульте. Хроническая токсичность возникает через месяцы или годы после терапии и может проявляться когнитивной дисфункцией и поведенческими отклонениями [7].

В 1978 г. Allen и Rosen [8] впервые сообщили о возникновении преходящей мозговой дисфункции после введения HD MTX пациентам с ОС. У 4 из 158 больных за 5-летний промежуток времени развилась МИЭ. Один из 4 пациентов — 13-летний ребенок с ОС левой плечевой кости, у которого на 8-й день от введения HD MTX развился левосторонний гемипарез. За несколько дней до развития гемипареза у девочки отмечались головная боль, головокружение, светочувствительность. Симптоматика в виде левостороннего гемипареза сохранялась в течение 24 ч. Вскоре после этого (авторы не указывают время начала симптоматики) у нее внезапно развились правосторонний гемипарез с дизартрией и выраженное эмоциональное возбуждение. Эти неврологические симптомы регрессировали через 72 ч. Стоит отметить, что блок ХТ включал в себя 2 нейротоксичных препарата: винкристин 1,5 мг/м²

и метотрексат 8 г/м². Девочка продолжила лечение с использованием HD MTX без повторного развития МИЭ. Авторы предполагали, что причиной развития подобного осложнения при диссеминированной ОС (20 % пациентов первично поступают с метастатическим поражением легких) может стать быстрый лизис опухоли на фоне проведенных блоков с метотрексатом, в результате чего небольшие некротизированные фрагменты опухоли, высвобождаясь в большой круг кровообращения, приводят к обструкции мелких сосудов головного мозга. Эта гипотеза подтверждалась тем, что в описанных случаях подобное осложнение развивалось в начале проведения ХТ, что вызывало массивный распад опухолевых клеток, и МИЭ ни у одного пациента повторно зарегистрирована не была.

В 1996 г. J. Hinchey et al. ввели в клиническую практику синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) [9]. PRES-синдром характеризуется острым потенциально обратимым вазогенным отеком субкортикального белого вещества головного мозга, преимущественно захватывающим затылочные и теменные доли. Общая распространенность PRES-синдрома неизвестна. В литературе описаны случаи развития PRES у пациентов в возрасте от 4 до 90 лет с различными нозологическими единицами [10, 11]. Основные клинические проявления PRES представлены головной болью, судорогами, нарушениями зрения и психического статуса, артериальной гипертензией. Для подтверждения PRES необходима нейровизуализация. «Золотым стандартом» является МРТ головного мозга в режимах FLAIR, DWI, T2-взвешенных изображений. Типичные МР-признаки PRES: симметричные очаги гиперинтенсивного сигнала преимущественно в белом веществе кортикальных и субкортикальных зон в париетоокципитальных и заднефронтальных областях головного мозга. Специфического лечения на сегодняшний день нет, однако состояние обратимо при устранении действия predisposing фактора (табл. 2).

Учитывая отсутствие специфических МР-признаков для PRES-синдрома у наших пациентов, которым выполнялась МРТ головного мозга, говорить о его наличии у них невозможно. Всем больным, у которых развилась клиническая картина МИЭ, необходимо в кратчайшие сроки выполнить МРТ в режимах FLAIR, T2-взвешенных изображений, DWI для инструментального подтверждения PRES.

Механизм развития острой МИЭ остается все еще неясным и, скорее всего, является мультифакторным. Патогенез развития PRES-синдрома после применения метотрексата заключается в повреждении эндотелия сосудов и развитии вазогенного отека, а также в создании препятствий для образования белков, липидов и миелина, что может приводить к процессам демиелинизации [3]. Таким образом, высокие дозы антидота метотрексата (кальция фолината) уменьшают проявления нейроэнцефалопатии [12].

Таблица 2. Возможные причины развития PRES

Table 2. Impossible causes of PRES development

Патологические процессы <i>Pathological processes</i>	Побочные эффекты лечебных мероприятий и лекарственных средств <i>Adverse effects of therapeutic measures and medicines</i>
Заболевания почек (гломерулонефрит, люпус-нефрит, острая почечная недостаточность), острая травма почек <i>Kidney diseases (glomerulonephritis, lupus nephritis, acute renal failure), kidney injury</i>	Массивная гемотрансфузия <i>Massive hemotransfusion</i>
Выраженные нарушения водно-электролитного баланса <i>Expressed concern of the water-electrolyte balance</i>	Гемодиализ и перитонеальный диализ <i>Hemodialysis and peritoneal dialysis</i>
Гиповолемический шок, септический шок, полиорганная недостаточность <i>Hypovolemic shock, septic shock, multiple organ failure</i>	Последствия ХТ, трансплантации органов, костного мозга, стволовых клеток <i>Effects of chemotherapy, organ transplantation, bone marrow transplantation, stem cell transplantation</i>
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, перекрестный синдром — системная красная волчанка/системный склероз, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, полиангиит, артериит Такаеясу, болезнь Крона, синдром Бехчета и др.) <i>Autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, cross syndrome — systemic lupus erythematosus/systemic sclerosis, nodular polyarteritis, Wegener's granulomatosis, polyangiitis, Takayasu arteritis, Crohn's disease, Behcet's syndrome etc.)</i>	Лекарственные средства, применяемые для лечения пациентов с различными онкологическими процессами: циклоспорин, винкристин, такролимус, сиролимус, интерфероны, индинавир, цисплатин, оксалиплатин, цитарабин, метотрексат, гемцитабин, сунитиниб, азатиоприн, бевацизумаб, сорафениб, бортезомиб, карфилзомиб <i>Medicines used against cancers: cyclosporine, vincristine, tacrolimus, syrolimus, IFN, indinavir, cisplatin, oxaliplatin, cytarabine, methotrexate, gemcitabine, sunitinib, azathioprine, bevacizumab, sorafenib, bortezomib, carfilzomib</i>
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>	Другие препараты: - антидепрессанты (трициклические и ингибиторы моноаминоксидазы) - эритропоэтин, мидодрин, флудрокортизон - антиретровирусные препараты - бронходилататоры <i>Other drugs:</i> - antidepressants (tricyclic and monoamineoxidase inhibitors) - erythropoietin, midodrin, fludrocortisone - antiretroviral drugs - bronchodilators
Феохромоцитома, несахарный диабет <i>Pheochromocytoma, diabetes insipidus</i>	Внутривенное введение больших доз стероидов, иммуноглобулинов <i>Intravenous administration of large doses of steroids, of immunoglobulins</i>
	Применение стимулирующих веществ (кокаины, амфетамины, кофеины, спайсы, LSD) <i>Use of stimulants (cocaine, amphetamine, caffeine, spices, LSD)</i>

У некоторых авторов также есть предположения, что метотрексат способствует высвобождению аденозина из фибробластов и эндотелиальных клеток [8]. Высокий уровень в крови аденозина расширяет кровеносные сосуды головного мозга, изменяет высвобождение пре- и постсинаптических нейротрансмиттеров и замедляет скорость проведения импульса по нейронам. Такой большой выброс аденозина может способствовать развитию острой нейротоксичности. Препаратом выбора патогенетической терапии на данный момент является аминофиллин, который считается конкурентным ингибитором аденозина и к тому же усиливает элиминацию метотрексата и предотвращает токсическое действие аденозина на почечные каналы, снижая скорость клубочковой фильтрации, тем самым оказывая нефротоксическое действие [3]. Из этого можно сделать вывод, что в некоторых случаях развитие МИЭ может быть связано с задержкой элиминации препарата. Рекомендуются доза аминофиллина в случае метотрексат-индуцированной нейротоксичности — 2,5 мг/кг [13]. В исследовании D. Bhojwani et al. [14] из Детского исследовательского госпиталя Св. Иуды (Мемфис, США) аминофиллин предложен как один из возможных препаратов для назначения с профилактической целью.

Обычно сопроводительная терапия позволяет избежать такого редкого осложнения. Ее необходимого объема, казалось бы, достаточно: регидратация за 16 ч до начала инфузии метотрексата с алкализацией мочи с использованием внутривенной инфузии натрия гидрокарбоната до достижения pH мочи $> 7,0$; инфузионная терапия из расчета 3000 мл/м² с гипергидратацией до 5000 мл/м²; введение антидота лейковорина из расчета 15 мг/м² (первое введение — 30 мг/м²) через 24 ч от начала введения метотрексата с возможной коррекцией до 30 мг/м², однако даже такой массивный объем инфузионной и сопроводительной терапии может не предупредить развитие МИЭ.

Заключение

Описанное осложнение считается достаточно грозным по сравнению с другими метотрексат-индуцированными осложнениями, однако учитывая доказанную высокую эффективность метотрексата в терапии ОС, а также обратимость процесса, развитие МИЭ не должно являться абсолютным противопоказанием для последующего использования химиопрепарата. Единого подхода к терапии МИЭ не существует, но пациентам, у которых ранее отмечалось ее развитие, в качестве профилактики можно предложить препарат аминофиллин при дальнейших блоках ХТ с HD MTX.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлупкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2022;15(2):119–29. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaya T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Batmanova N.A., Varfolomeeva S.R. Protocol ALL-IC BFM 2002: Outcomes of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment under Multi-Center Clinical Trial. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. 2022;15(2):119–29. (In Russ.)].
2. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И., Гемджян Э.Г., Мангасарова Я.К., Клясова Г.А., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е., Вернюк М.А., Червонцева А.М., Поляков Ю.Ю., Мисюрин А.Е., Валиев Т.Т., Жеребцова В.А., Магомедова А.У., Галстян Г.М., Яцков К.В., Нестерова Е.С., Воробьев А.И. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. Терапевтический архив. 2015;87(7):4–14. doi: 10.17116/terarkh20158774-14. [Baryakh E.A., Tyurina N.G., Vorobyov V.I., Gemdzhyan E.G., Mangasarova Y.K., Klyasova G.A., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Zvonkov E.E., Vernyuk M.A., Chervontseva A.M., Polyakov Yu.Yu., Misyurina A.E., Valiev T.T., Zherebtsova V.A., Magomedova A.U., Galstyan G.M., Yatskov K.V., Nesterova E.S., Vorobyov A.I. Twelve years of experience in the treatment of Burkitt's lymphoma using the LB-M-04 protocol. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2015;87(7):4–14. (In Russ.)].
3. Bernini J.C., Fort D.W., Griener J.C. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. Lancet. 1995;345:544–7. doi: 10.1016/S0140-6736(95)90464-6.
4. Cohen I.J. Prevention of high-dose-methotrexate neurotoxicity by adequate folinic acid rescue is possible even after central nervous system irradiation. Med Hypotheses. 2007;68:1147–53. doi: 10.1016/j.mehy.2006.04.074.
5. Fisher M.J., Khademian Z.P., Simon E.M. Diffusion-weighted MR imaging of early methotrexate-related neurotoxicity in children. AJNR AM J Neuroradiol 2005;26:1686–9. PMID: PMC7975137.
6. Inaba H., Khan R.B., Laningham F.H., Crews K.R., Pui C.H., Daw N.C. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. Ann Oncol. 2008;19:178–84. doi: 10.1093/annonc/mdm466.
7. Vezmar S., Becker A., Bode U. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. Chemotherapy 2003;49:92–104. doi: 10.1159/000069773.
8. Allen J.C., Rosen G.R. Transient cerebral dysfunction following chemotherapy for osteogenic sarcoma. Ann Neurol. 1978;3(5):441–4. doi: 10.1002/ana.410030515.
9. Finocchi V., Bozzao A., Bonamini M. Magnetic resonance imaging in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: report of three cases and review of literature. Arch Gynecol Obstet. 2005;271:79–85. doi: 10.1007/s00404-004-0622-1.
10. Lee V.H., Wijdicks E.F.M., Manno E.M. Clinical Spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Arch. Neurol. 2008;65(2):205–10. doi: 10.1001/archneurol.2007.46.
11. Legriel S., Pico F., Azoulay E. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. Annual update in intensive care and emergency medicine 2011. Springer Berlin Heidelberg, 2011. Pp. 631–653. doi: 10.1007/978-3-642-18081-1_56.
12. Rubnitz J.E., Relling M.V., Harrison P.L. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 1998;12:1176–81. doi: 10.1038/sj.leu.2401098.
13. Levy A.S., Meyers P., Kellick M.G., Gorlick R.G., Tong W., Bertino J.R. Acute stroke-like encephalopathy associated with high-dose methotrexate impurities. J Pediatr Hematol Oncol. 2000;22:360–2. doi: 10.1097/00043426-200007000-00017.
14. Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014;32(9):949–59. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0808.

Статья поступила в редакцию: 29.06.2023. Принята в печать: 15.09.2023.

Article was received by the editorial staff: 29.06.2023. Accepted for publication: 15.09.2023.