

# Клинические и электрофизиологические аспекты метотрексатовой энцефалопатии в педиатрической практике

Е.А. Коршунова, А.Ю. Захарова, Е.А. Тихомирова, С.П. Хомякова,  
О.Б. Меришавян, С.Н. Масихина, И.В. Серкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Коршунова Екатерина Алексеевна,  
канд. мед. наук, врач-невролог  
консультативного отделения НМИЦ  
детской гематологии, онкологии и  
иммунологии им. Дмитрия Рогачева  
Минздрава России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: ekaterina.korshynova@fccho-  
moscow.ru

Один из побочных эффектов метотрексата – подострая энцефалопатия, которая характеризуется рядом определенных неврологических симптомов, наличием лейкоэнцефалопатии, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), и медленноволновой активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Цель работы – определение клинико-электрофизиологических характеристик метотрексатовой энцефалопатии у детей с различными типами опухолей, а также сопоставление полученных данных с литературными. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 31 пациента в возрасте от 1,5 до 17 лет с подострой метотрексатовой энцефалопатией. У большинства пациентов ( $n = 26$ ) был диагностирован острый лимфобластный лейкоз. Согласно терапевтическим протоколам пациенты получали внутривенное, интратекальное и интравентрикулярное введение метотрексата. Степень тяжести метотрексатовой энцефалопатии определяли по шкале NCI-CTCAE, версия 4.0. ЭЭГ-исследования проводили всем; МРТ – 26 пациентам. Метотрексатовая энцефалопатия развилась через 2–12 сут (в среднем  $5,3 \pm 3,2$  сут) после введения метотрексата. Энцефалопатия 1-й степени тяжести имела место в 35,5% случаев; 2-й степени – в 19,4%; 3-й и 4-й степеней – в 25,8 и 19,4% случаев соответственно. Повторные симптомы при продолжении терапии развились у 5 пациентов. Наиболее частые неврологические симптомы: патологическая сонливость (50,1%), нарушение сознания (32,3%), когнитивные нарушения (25,8%), эпилептические приступы (19,6%) и атаксия (19,6%). Регресс неврологических симптомов наблюдался у 26 пациентов через 1–10 сут (в среднем  $3,3 \pm 2,2$  сут); у 5 пациентов сохранялся стойкий неврологический дефицит. ЭЭГ-паттерн был представлен диффузной тета-активностью (39%), тета-дельта активностью (42%), дельта-активностью (6,5%), бета-активностью (3,0%), снижением амплитуды альфа-ритма (6,5%) и не был изменен у 1 пациента. По данным МРТ, в 84,6% случаев выявлены признаки лейкоэнцефалопатии. Установлена зависимость между изменениями на ЭЭГ, сроками дебюта и разрешения энцефалопатии. При этом между тяжестью энцефалопатии, ЭЭГ-картиной, способом введения метотрексата, возрастом пациента, клиренсом метотрексата и сопутствующей неврологической патологией связи не отмечено. Полученные нами результаты в целом сходны с зарубежными данными о клинической картине и сроках дебюта метотрексатовой энцефалопатии. У пациентов с метотрексатовой энцефалопатией ЭЭГ не всегда была представлена диффузной медленноволновой активностью тета-диапазона. Для корректной оценки результатов электрофизиологического исследования при метотрексатовой энцефалопатии пациентам рекомендовано проведение инициального ЭЭГ-исследования. Требуется дальнейшее изучение факторов риска метотрексатовой энцефалопатии.

**Ключевые слова:** метотрексат, энцефалопатия, нейротоксичность, ЭЭГ, медленноволновая активность

Коршунова Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 22–33.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-22-33

© 2019 by NMRC PHOI

## Correspondence:

Ekaterina A. Korshunova, MD, PhD,  
neurologist of Outpatient Consultative  
Unit Dmitry Rogachev National  
Medical Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology, Immunology  
Ministry of Healthcare of Russian  
Federation.  
Address: Russia 117997, Moscow,  
Samory Mashela st., 1  
E-mail: ekaterina.korshynova@fccho-  
moscow.ru

## Clinical and electrophysiological characteristics of methotrexate encephalopathy in paediatric practice

E.A. Korshunova, A.Yu. Zakharova, E.A. Tikhomirova, S.P. Khomyakova, O.B. Merishavyan,  
S.N. Masikhina, I.V. Serkova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry  
of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Methotrexate-induced subacute encephalopathy is one of the side effects of the aforementioned drug. The effect is characterized by certain neurological symptoms, presence of leukoencephalopathy on a magnetic resonance imaging (MRI) and slow-wave activity shown on an electroencephalogram (EEG). The aim of this work is to determine the clinical and electrophysiological characteristics of methotrexate-induced encephalopathy in paediatric patients with various types of cancer, as well as to compare the obtained data with researches and precedents presented in medical literature. The study was approved by the Independent

Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. A retrospective analysis of treatment results was performed on 31 patients aged 1.5–17 who had subacute methotrexate-induced encephalopathy. Most patients ( $n = 26$ ) have been diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL). According to the therapeutic protocols, the patients received intravenous, intrathecal and intraventricular methotrexate treatment. The severity of methotrexate-induced encephalopathy was determined according to the NCI-CTCAE scale (version 4.0). All the patients underwent the EEG study. MRI was performed on 26 patients. Methotrexate-induced encephalopathy developed after 2–12 (on average  $5.3 \pm 3.1$ ) days after methotrexate administration. Encephalopathy of grade I occurred in 35.45% of cases, of grade II – in 19.6%, of grade III and IV – in 25.8 and 19.4% of cases. 5 patients had symptoms recurred after therapy continuation. The most frequent neurological symptoms were: pathological level of sleepiness (50.1%), impaired consciousness (32.3%), cognitive impairment (25.8%), epileptic seizures (19.6%) and ataxia (19.6%). Regression of neurological symptoms occurred in 26 patients after 1–10 (on average  $3.3 \pm 2.2$ ) days, 5 patients had persistent neurological deficit. The EEG pattern was represented by diffuse theta-wave activity (39%), theta-delta activity (42%), delta activity (6.5%), beta activity (3.0%), a decrease of alpha rhythm amplitude (6.5%), where no changes occurred for only 1 patient. Pathologic changes were seen on MRI in 84.6% of cases. The interdependence between the EEG changes, the time of debut and resolution of encephalopathy has been established. However, there has been no connection found between the severity of encephalopathy, the EEG pattern, the way of methotrexate administration, the age of the patients, the clearance of methotrexate and previous neurological disorders. The data obtained on the clinical picture and the time frame of methotrexate-induced encephalopathy initiation were similar to foreign ones. In different cases of patients with methotrexate-induced encephalopathy, EEG is not always represented as diffuse slow-wave theta-activity. The patients are recommended to undergo initial EEG in order for the electrophysiological studies on methotrexate encephalopathy to be assessed correctly. Further studies of the risk factors of methotrexate-induced encephalopathy are required.

**Key words:** *methotrexate, encephalopathy, neurotoxicity, EEG, slow-wave activity*

Korshunova E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 22–33.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-22-33

**М**етотрексат – антиметаболит, антагонист фолиевой кислоты, широко применяемый для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), неходжкинских лимфом, остеосарком и опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Помимо противоопухолевого действия, препарат может оказывать токсическое действие на ЦНС. У детей с ОЛЛ клинические симптомы метотрексатовой энцефалопатии встречаются в 3,8–18,4% случаев [1–3], при этом, по данным МРТ, лейкоэнцефалопатия является у 35,4–64% пациентов [4–6].

Метотрексат обладает дозозависимым кумулятивным действием, хотя описаны случаи развития энцефалопатии после первого введения препарата. Факторами риска метотрексатовой энцефалопатии считаются высокие дозы и интратекальное введение препарата, сочетание с цитарабином, краниальное облучение, низкий клиренс метотрексата, повышение соотношения «метотрексат/лейковорин» в ликворе в течение 42 ч, повышение гомоцистеина в ликворе, возраст пациента  $\geq 10$  лет, полиморфизм генов, участвующих в обмене фолатов, транспорте метотрексата, гомеостазе ЦНС и нейрогенезе [1, 7, 8].

Патофизиология метотрексатовой токсичности до конца не выяснена. Метотрексат ингибирует дигидрофолатредуктазу и ряд других ферментов, что приводит к дефициту фолатов, нарушению метилирования аминокислот, снижению синтеза пуринов и пиримидинов и накоплению промежуточных продуктов метаболизма, в частности, гомоцистеина и аденозина [9]. Дефицит фолатов влечет за собой нарушение метилирования белков, включая основной белок миелина, ингибирование фолатзависимого метаболизма нейротрансмиттеров и развитие нейродегенеративных процессов [10, 11]. Гомоцистеин и его метаболиты обладают нейро- и васкулопати-

ческим действием, вызывая оксидативный стресс и снижая церебральную перфузию [12], а также оказывая эксайтотоксическое действие на рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) [13]. Аденозин угнетает ЦНС, замедляет высвобождение нейротрансмиттеров в синапсах и вызывает цитотоксический отек [14]. В ходе экспериментов при введении метотрексата выявлено достоверное снижение активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [15], что приводит к развитию оксидативного стресса и апоптоза клеток.

Метотрексатовая энцефалопатия может носить острый, подострый и хронический характер. Чаще наблюдается подострая энцефалопатия, развивающаяся через 2–14 сут от введения препарата [1]. Основные симптомы подострой метотрексатовой энцефалопатии: нарушение сознания, гиперсомния, судороги, дизартрия, парезы конечностей и мимической мускулатуры, головная боль, атаксия, когнитивные нарушения; реже – гиперкинезы, нарушение тазовых функций, рвота, психические нарушения [1, 8, 16, 17]. Метотрексатовая энцефалопатия часто разрешается спонтанно в течение 1–7 сут, в ряде случаев требуется назначение кальция фолината [1]. В отдельных случаях симптомы могут сохраняться в течение нескольких месяцев и лет [1, 18], описаны летальные исходы [19]. При продолжении терапии метотрексатом неврологические симптомы могут развиваться повторно [1, 16].

По данным МРТ, при подострой метотрексатовой энцефалопатии наиболее часто выявляют гиперинтенсивный сигнал в режимах T2 и FLAIR от перивентрикулярных областей, чаще – U-образной формы, реже – в виде ограниченных участков в семиовальных центрах при инсультотипичной форме [1, 20]. Диффузионно-взвешенный режим считается более информативным [21, 22]. Изменения на МРТ могут

встречаться примерно у 20,6% асимптомных пациентов или отсутствовать, несмотря на наличие неврологических нарушений [1].

Определенный интерес представляет ЭЭГ-картина у пациентов с метотрексатовой энцефалопатией. После введения метотрексата через 1–2 сут на ЭЭГ отмечается замедление фоновой активности, увеличение индекса тета-активности и соотношения тета/альфа-волн [23]. По данным литературы, у пациентов с метотрексатовой энцефалопатией, помимо «классического» диффузного тета-замедления, описаны умеренно выраженная медленноволновая активность или наличие единичных медленных волн, замедление основного ритма, повышение индекса бета-активности. Тета- и дельта-волны могут также преобладать в центральных, передних или задних отделах полушарий или одной гемисфере либо локализоваться в виде отдельных очагов [17, 19, 24]. У пациентов с судорогами могут отсутствовать эпиплеформные изменения на ЭЭГ [17].

Таким образом, ЭЭГ-картина метотрексатовой энцефалопатии может характеризоваться наличием различных типов активности и не всегда представлена высокоамплитудной диффузной медленноволновой активностью тета-диапазона. Кроме того, у пациентов с ОЛЛ замедление основного ритма может быть отмечено на ЭЭГ еще до начала терапии или на ранних ее сроках (0–10-е сут). Данные изменения на ЭЭГ, по мнению ряда авторов, не отражают наличие или отсутствие нейролейкоза и не являются предиктором осложнений со стороны ЦНС в процессе лечения [25]. Имеются, однако, противоречивые исследования, свидетельствующие, что замедление на инициальной ЭЭГ может коррелировать с числом лейкоцитов в ликворе, а также с иммунологическим типом патологических клеток и вызванными ими метаболическими изменениями [26, 27]. В одной из работ предполагается также, что замедление фоновой активности на ЭЭГ отражает более низкий клиренс метотрексата, поскольку в ходе исследования у пациентов с нормальным клиренсом обычно не выявляли выраженных изменений на ЭЭГ по сравнению с пациентами с замедленным клиренсом [28].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

В ретроспективный анализ были включены данные 31 пациента с клиникой метотрексатовой энцефалопатии. Все пациенты получали терапию по поводу основного заболевания в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия

Рогачева в период с января 2015 по июнь 2018 года. Инициальные данные пациентов представлены в таблице 1.

Пациенты получали метотрексат согласно терапевтическим протоколам с введением кальция фолината в зависимости от протокола. Терапия пациентов с ОЛЛ ( $n = 26$ ) включала фазу индукции с 6 интратекальными введениями метотрексата. В фазе консолидации пациентам со стандартным и промежуточными рисками рецидива ( $n = 25$ ) внутривенно струйно вводили метотрексат в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$ , 1 раз в нед.; дозу корректировали в зависимости от числа лейкоцитов. В процессе консолидации проводили три консолидирующие фазы в течение 6 нед. На стадии консолидации интратекальное введение метотрексата было выполнено от 6 до 12 раз в зависимости от ветви протокола. Далее пациенты получали поддерживающую терапию с проведением 6-недельных кон-

Таблица 1  
**Общая характеристика пациентов с метотрексатовой энцефалопатией**

Показатель			n
Число пациентов			31
Возраст, лет			1,5–17 (5,95 ± 4,03)
Мальчики : девочки			13 : 18
Основной диагноз	ОЛЛ		26
	из них	нейролейкоз	4
		нейрорецидив	1
	НХЛ		3
	Медуллобластома		1
	Остеогенная саркома		1
Сопутствующая патология	Синдром Луи–Бар		1
	Расстройство аутистического спектра		2
Терапия	Протокол ALL-MB 2008		5
	Протокол ALL-MB 2015		18
	Протокол MLL-Baby 2006		1
	Протокол B-NHL-2010		1
	Протокол EURO-LB-2000.		1
	Протокол EUROMOS		1
	Протокол HIT MED 2014		1
	Противорецидивная терапия		3
Краниальное облучение СОД 12 Грей		2	

Примечание: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, НХЛ – неходжкинская лимфома, СОД – суммарная очаговая доза.

солидаций и 2-недельных реиндукций. На стадии консолидации при проведении поддерживающей терапии метотрексат вводили в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно при наличии центрального венозного доступа или внутримышечно. Интратекальное введение метотрексата на стадии поддерживающей терапии выполнялось на первых трех реиндукциях и каждую реиндукцию по протоколу MLL-Baby 2006. Пациентка с ОЛЛ и высоким риском рецидива получила фазу индукции, 6 HR-блоков с проведением 24-часовой инфузии высокодозного метотрексата в дозе 5 г/м<sup>2</sup>, № 4, 3 консолидации и реиндукции на поддерживающей терапии – всего 15 интратекальных введений препарата. В связи с рецидивом ей были проведены полихимиотерапия с 6 люмбальными пункциями и внутривенное введение метотрексата в дозе 1 г/м<sup>2</sup> за 36 ч. Другой пациентке с ЦНС-рецидивом после второй реиндукции на поддерживающей терапии было выполнено 6 интравентрикулярных введений метотрексата в дозе 4 мг.

Дозу интратекального метотрексата у пациентов с ОЛЛ и лимфомами корректировали в зависимости от возраста (6 мг – до 1 года; 8 мг – до 2 лет; 10 мг – до 3 лет; 12 мг – после 3 лет), в состав триплета входили цитарабин и преднизолон в возрастной дозировке. Пациенты получили от 6 до 21 интратекального введения препарата (в среднем  $13,4 \pm 5,1$ ) в суммарной дозе от 72 до 252 мг (в среднем  $150,0 \pm 59,8$  мг). Двум пациентам с ОЛЛ было проведено краниальное облучение в дозе 12 Гр.

Пациент с рецидивом Т-лимфобластной лимфомы получил 4 суточных инфузии высокодозного метотрексата в дозе 5 г/м<sup>2</sup>, 11 интратекальных введений препарата в дозе 12 мг и пероральный метотрексат в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в течение 15 нед., еженедельно. В качестве противорецидивной терапии пациенту провели две дополнительные люмбальные пункции с введением триплета и инфузию метотрексата в дозе 1 г/м<sup>2</sup> за 36 ч. Пациенту с диффузной В-крупноклеточной лимфомой ЦНС было выполнено два введения высокодозного метотрексата в дозе 5 г/кг в виде суточной инфузии и 8 интравентрикулярных введений метотрексата в разовой дозе 3 мг. Пациент с В-лим-

фобластной лимфомой получил 6 интратекальных введений метотрексата в дозе 12 мг и инфузию метотрексата в дозе 5 г/м<sup>2</sup> за 24 ч. Пациенту с медуллобластомой было проведено 3 цикла с 24-часовой инфузией метотрексата в дозе 5 г/м<sup>2</sup> в каждом цикле, а также 5 интратентрикулярных введений метотрексата в каждом цикле в дозе 2 мг; в третьем цикле пациент получил 4 введения. Пациент с остеогенной саркомой получил 9 блоков с 4-часовым внутривенным введением метотрексата в дозе 12 г/м<sup>2</sup> в каждом блоке.

Измерение концентрации метотрексата в плазме в дискретные сроки от начала инфузии проводили у 6 пациентов, получавших длительное введение препарата. При наличии повышенной концентрации метотрексата в зависимости от протокола пациентам вводили кальция фолинат.

Диагноз метотрексатовой энцефалопатии устанавливали на основании появления неврологических симптомов в течение 2 нед. от введения препарата, клинической картины, данных электрофизиологического обследования и нейровизуализации при отсутствии иных причин (сепсис, надпочечниковая недостаточность, гипонатриемия и др.).

Неврологический статус пациентов оценивали по общепринятой схеме с определением уровня сознания по шкале комы Глазго и уровня мышечной силы по стандартной 5-балльной шкале. Степень тяжести судорог и метотрексатовой энцефалопатии определяли по шкале *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), версия 4.0 (таблица 2).

Видеоэлектроэнцефалография с использованием 19 каналов по международной системе «10-20» с применением дополнительного полиграфического канала электрокардиограммы была проведена на компьютерных электроэнцефалографах-анализаторах «Энцефалан 9» (Медиком МТД, Таганрог) и «Nicolet» (США). Продолжительность непрерывной записи с включением ритмической фотостимуляции на частотах 1–30 Гц составляла не менее 20 мин. Если состояние пациента позволяло, ЭЭГ дополняли пробой с 3-минутной гипервентиляцией. Исследова-

Таблица 2

**Определение степени тяжести химиоиндуцированных судорог и энцефалопатии**  
***National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0***

Степень тяжести	I	II	III	IV	V
Судороги	Непродолжительные парциальные судороги без потери сознания	Непродолжительные генерализованные судороги	Повторные судороги, несмотря на медикаментозную терапию	Жизнеугрожающее состояние, некупируемые повторяющиеся судороги	Смерть
Энцефалопатия	Легко выраженные симптомы	Умеренно выраженные симптомы, ограничение повседневной активности	Выраженные симптомы, ограничение самообслуживания	Жизнеугрожающее состояние, требуется неотложное вмешательство	Смерть

ние проводили в течение первых 3 сут от развития неврологических симптомов. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением была выполнена 26 пациентам.

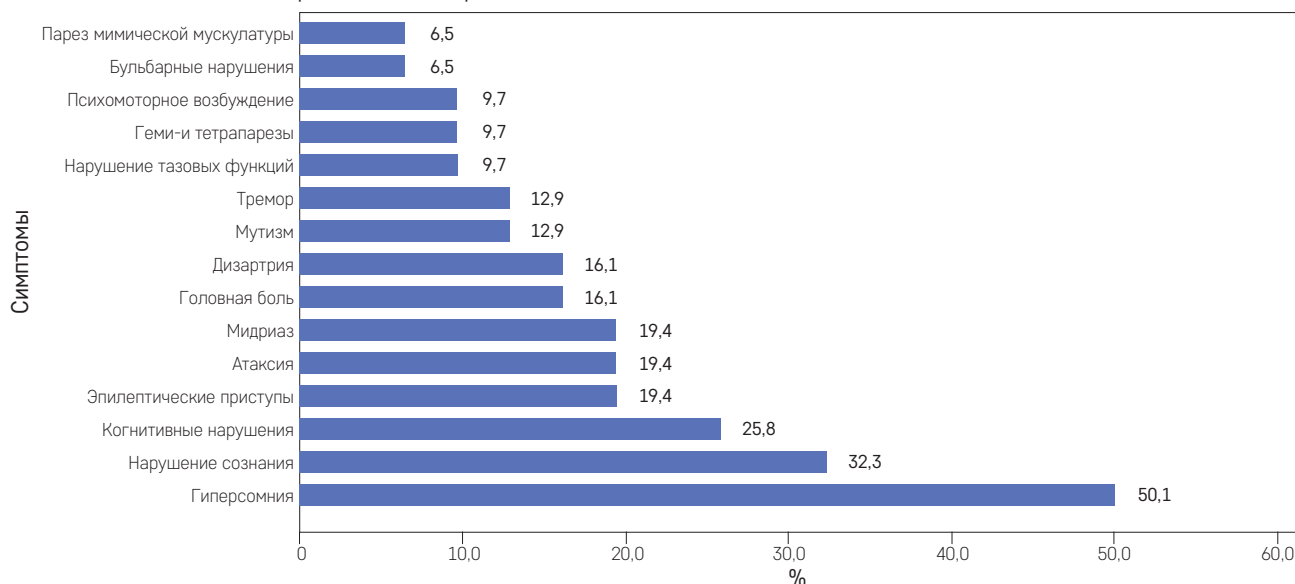
Результаты исследования обработаны с помощью стандартных статистических методов с использованием программы *Statistica 10.0* (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ); дискретные признаки – в виде частот (%). Гипотезу о равенстве средних в группах сравнения проверяли с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок при нормальном распределении данных и U-теста Манна–Уитни для данных, не подчиняющихся нормальному распределению. Связь показателей выявляли с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции по Пирсону и Спирмену. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сроки дебюта неврологических симптомов у пациентов составляли от 2 до 12 сут (в среднем  $5,3 \pm 3,2$  сут) после введения метотрексата. Метотрексатозная энцефалопатия у пациентов с ОЛЛ, получающих терапию по протоколам ALL-MB-2008/2015 и MLL-Baby ( $n = 24$ ), достоверно чаще развивалась на этапе консолидации ремиссии (62,5%) по сравнению с поддерживающей терапией (33,3%;  $p = 0,02$ ). У 1 (4,2%) пациента неврологические симптомы развились на этапе индукции ремиссии после 5-го интратекального введения метотрексата. При ОЛЛ ( $n = 26$ ) дебют метотрексатозной энцефалопатии был отмечен на сроках от 2 до 12 сут (в среднем  $5,6 \pm 3,3$  сут).

### Рисунок 2

Клинические симптомы метотрексатозной энцефалопатии



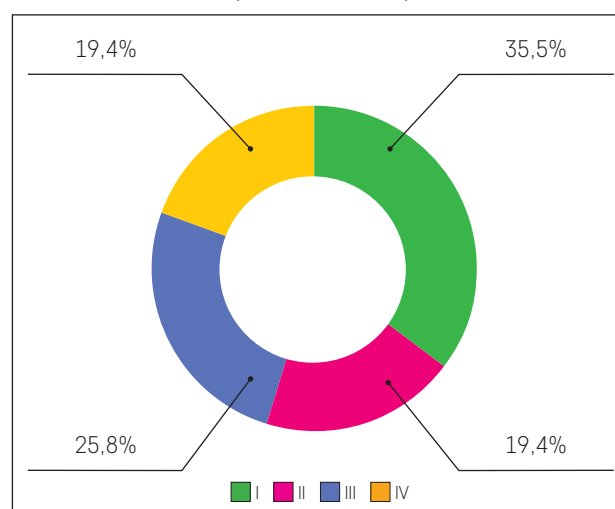
Согласно оценке по шкале NCIC-CTCAE, метотрексатозная энцефалопатия 1-й степени тяжести развивалась у 11 пациентов; 2-й степени – у 6; 3-й степени – у 8 и 4-й степени – у 6 пациентов (рисунки 1).

У 5 пациентов с ОЛЛ были отмечены повторные неврологические эпизоды при продолжении терапии на сроках от 1,5 до 4,5 мес. (в среднем  $2,5 \pm 0,5$  мес.) от первых симптомов; у 2 из них энцефалопатия прогрессировала со 2-й до 3-й степени тяжести.

Наиболее часто у пациентов с метотрексатозной энцефалопатией развивалась патологическая сонливость – гиперсомния ( $n = 8$ ). У 10 пациентов зафиксировали нарушение сознания – от оглушения ( $n = 7$ ) до сопора ( $n = 3$ ). Эпилептические приступы развились у 6 пациентов, в том числе повторные генерализованные приступы – у троих. Жалобы на головную боль предъявляли 5 пациентов. Когнитивные нарушения от умеренного снижения памяти до тяжелых нарушений с регрессом навыков имели место

### Рисунок 1

Степень тяжести метотрексатозной энцефалопатии



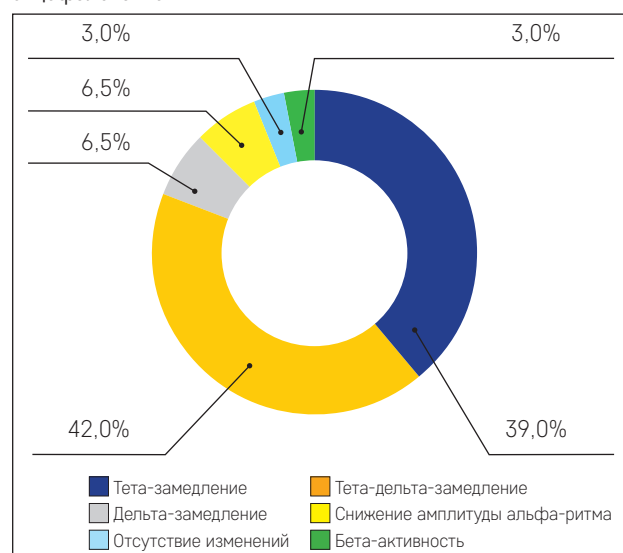


у 8 пациентов. Очаговые неврологические симптомы включали атаксию, мидриаз, снижение фотореакций, тремор, нарушение функции тазовых органов, парезы конечностей и мимической мускулатуры по центральному типу, бульбарный синдром. Нарушение речи в виде дизартрии и мутизма развилось у 9 пациентов (рисунок 2).

С учетом тяжести состояния 8 пациентов были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии; двое из них переведены на искусственную вентиляцию легких. Терапия кальция фолинатом была назначена 26 пациентам; временная отмена метотрексата потребовалась 6 пациентам. Пациенты с судорожным синдромом дополнительно получали

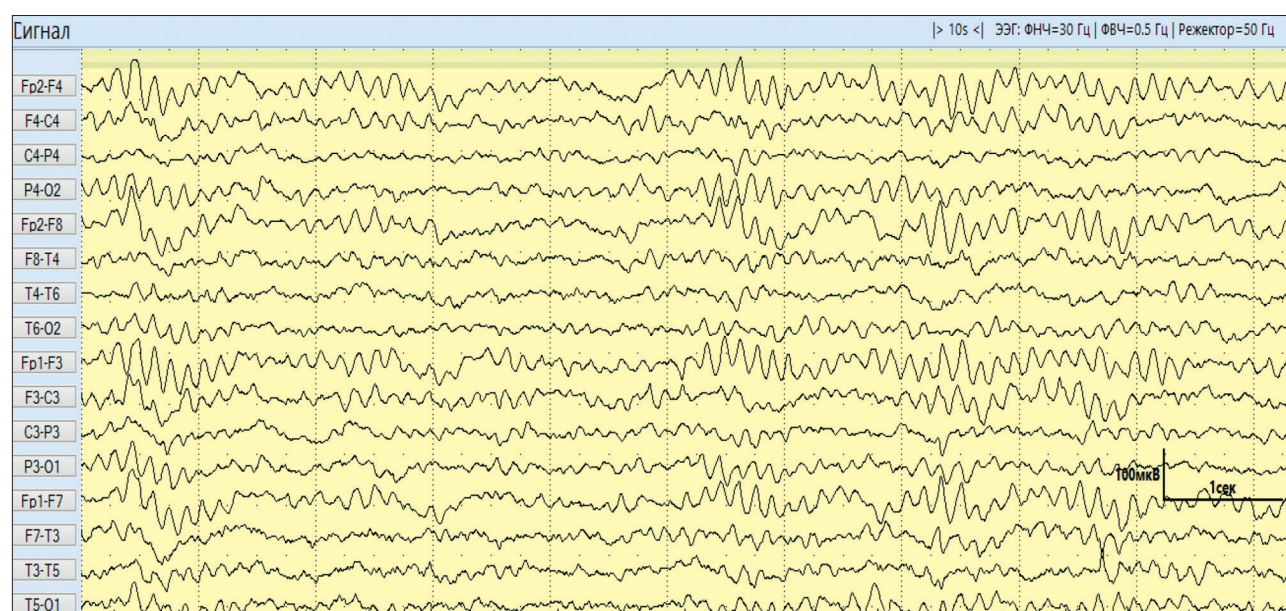
### Рисунок 3

Фоновые ЭЭГ-паттерны пациентов с метотрексатовой энцефалопатией



### Рисунок 4

ЭЭГ пациента Д., 12 лет: метотрексатовая энцефалопатия 4-й степени тяжести; «классический» паттерн диффузного продолженного тета-замедления; ЭЭГ представлена диффузной ритмической тета-активностью с частотой 6,5–7 Гц и амплитудным преобладанием по передним областям



диазепам, двум пациентам была назначена плановая терапия окскарбазепином и вальпроевой кислотой на 2 и 4 мес. соответственно.

В последующем у всех наблюдаемых пациентов была зафиксирована положительная динамика в неврологическом статусе. Клиническое разрешение симптомов на сроках от 1 до 10 сут (в среднем  $3,3 \pm 2,2$  сут) отмечено у 26 пациентов; у 5 из них оно наступило спонтанно. Выявлена прямая корреляционная зависимость между сроком разрешения симптомов и степенью тяжести энцефалопатии ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ). На момент окончания наблюдения у 5 пациентов с энцефалопатией 2-й степени ( $n = 1$ ; срок наблюдения – 4 мес.), 3-й степени ( $n = 14$ ; срок наблюдения – 2 года) и 4-й степени тяжести ( $n = 3$ ; сроки наблюдения – 4 мес., 6 мес. и 2,5 года соответственно) сохранялись когнитивные и координаторные нарушения, а также дизартрия. Среди пациентов с энцефалопатией 4-й степени тяжести одна пациентка скончалась через 4 мес. от инфекционных осложнений.

По данным нейровизуализации ( $n = 26$ ), у 22 (84,6%) пациентов были выявлены контраст-негативные участки измененного МР-сигнала, гиперинтенсивного в режимах T2 и FLAIR, локализованные перивентрикулярно или в области задних рогов боковых желудочков. Следует отметить, что у 4 пациентов с энцефалопатией 1-й ( $n = 2$ ) и 3-й ( $n = 2$ ) степеней тяжести патологические изменения на МРТ отсутствовали.

При появлении неврологической симптоматики изменения на ЭЭГ были выявлены у 30 (96,8%) пациентов. У пациента 4 лет с расстройством аутистического спектра был зарегистрирован аналоговый ритм

с пониженной для его возраста частотой – 4–5 Гц; у него был также диффузно повышен индекс бета-активности средней и высокой частот. При появлении клиники метотрексатовой энцефалопатии частотные характеристики корковой ритмики не изменились, что в данном случае расценено как отсутствие отрицательной ЭЭГ-динамики. Основные ЭЭГ-паттерны пациентов с метотрексатовой энцефалопатией представлены на *рисунке 3*.

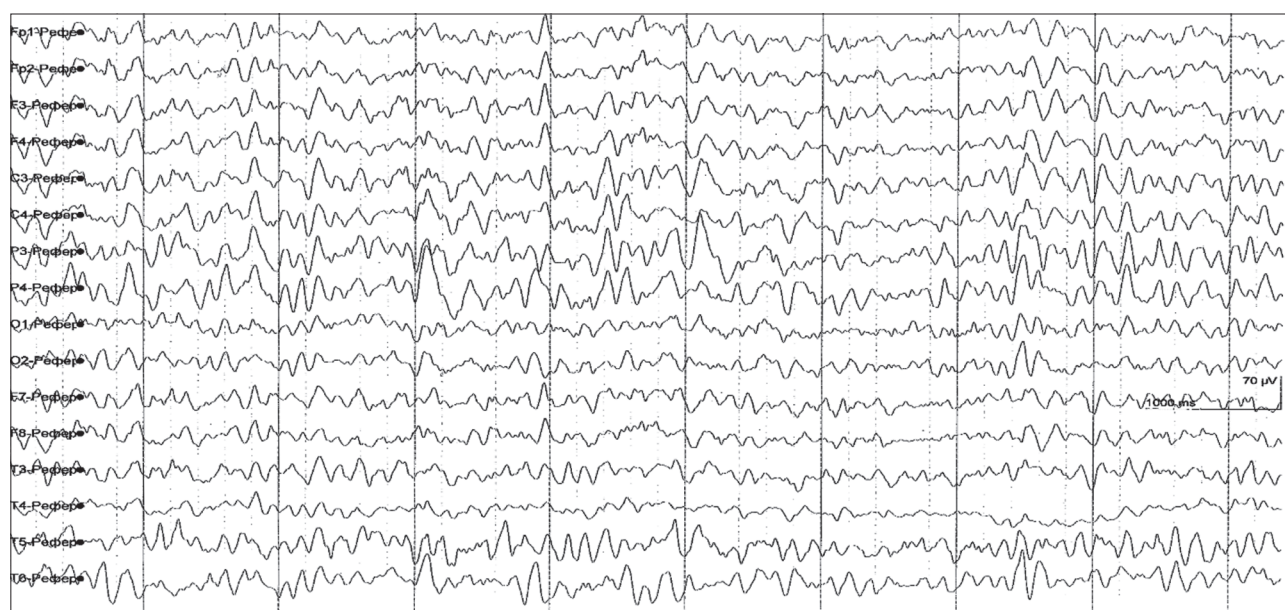
Только у 12 пациентов была отмечена высокоамплитудная тета-активность (*рисунки 4–6*); у 13 пациентов преобладало смешанное замедление в тета-дельта-диапазоне (*рисунк 7*); у двоих – замедление в дельта-диапазоне (*рисунк 8*). По данным ЭЭГ,

у пациентов с эпилептическими приступами ( $n = 6$ ) эпилептиформная активность была выявлена только в двух случаях. У одного пациента с гиперсомнией и отсутствием приступов отмечены фокальные эпилептиформные изменения.

Асимметричное распределение активности тета-дельта-диапазона было выявлено у 17 пациентов: по правому полушарию – у 2; по левому полушарию – у 5; в затылочных отведениях – у 3; в теменно-височно-центральных отделах – у 5; в лобных отведениях – у 2. Повышенный индекс быстроволновой бета-активности отмечен у одного пациента, снижение амплитуды основного альфа-ритма (альфа-замедление) – у двоих (*рисунк 9*).

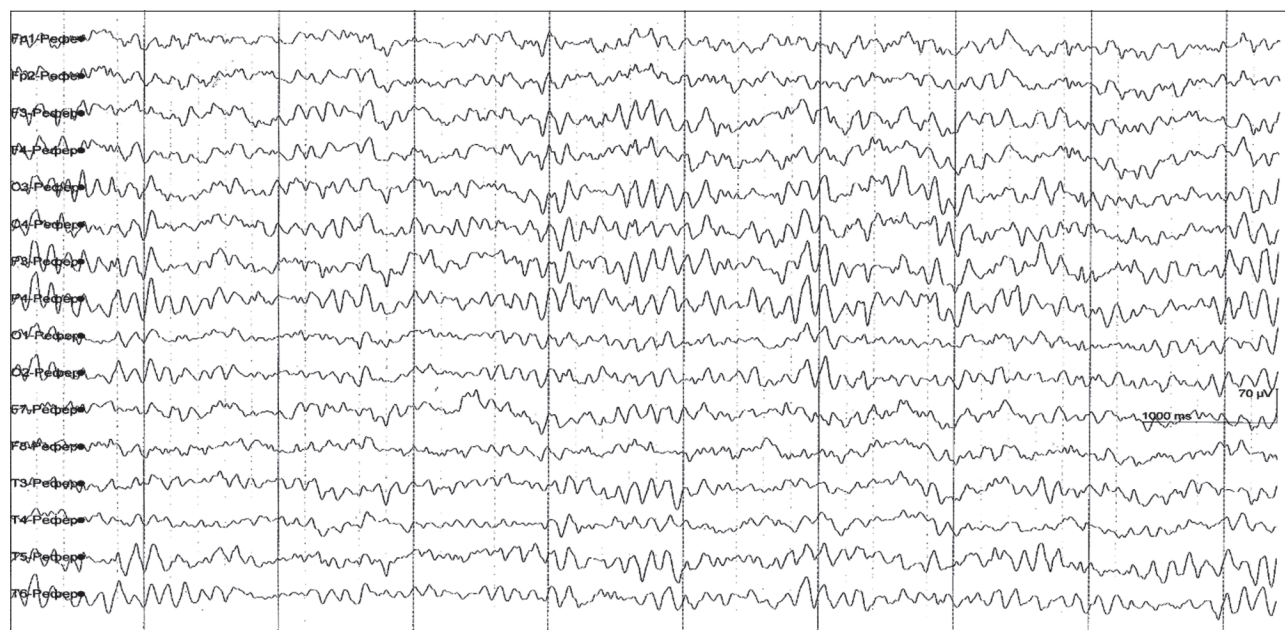
### Рисунок 5

ЭЭГ пациентки В., 11 лет: энцефалопатия 2-й степени тяжести; диффузное тета-замедление



### Рисунок 6

ЭЭГ пациентки В., 11 лет, снятая через 5 сут после введения лейковорина: значительное снижение индекса тета-активности, восстановление коркового альфа-ритма с доминирующей частотой 8 Гц





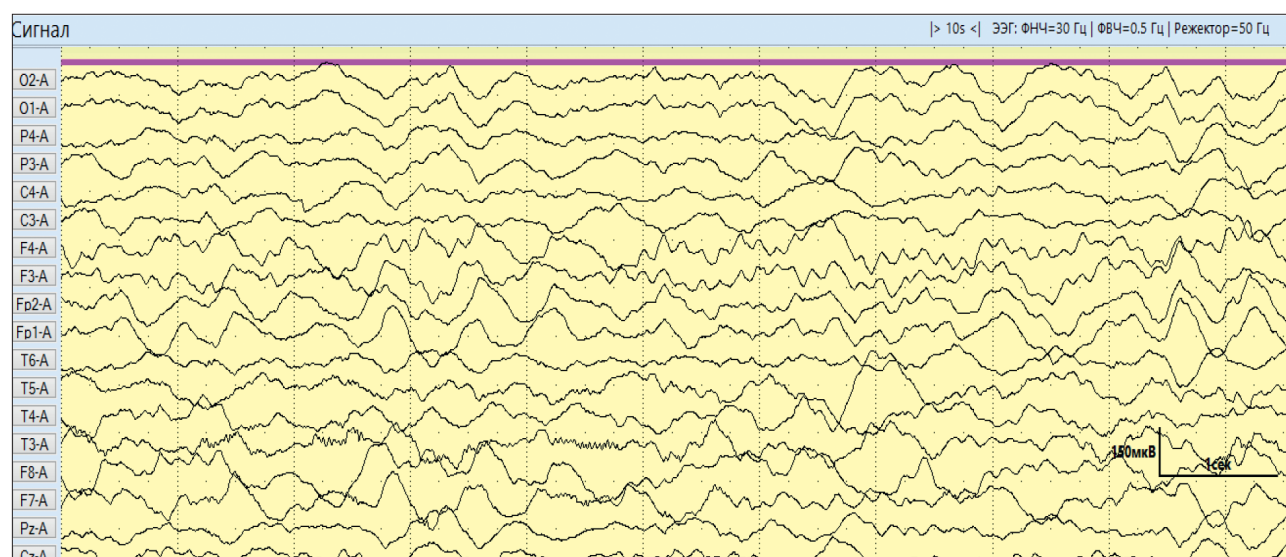
Чем раньше от начала лечения метотрексатом дебютировали признаки энцефалопатии, тем более грубые изменения биоэлектрической активности регистрировали на ЭЭГ. Статистический анализ, проведенный с помощью группирующей переменной, достоверно показал, что развитие клинической симптоматики в сроки  $4,8 \pm 2,8$  дня было чаще сопряжено с появлением медленноволновой активности как смешанного тета-дельта, так и дельта-диапазонов. Более поздний дебют – на сроке  $8,2 \pm 4,1$  дня сопровождался менее грубыми вариантами дезорганизации корковой ритмики (в том числе замедлением основного ритма). Возраст пациентов с разными сроками дебюта достоверно не отличался ( $5,8 \pm 3,7$  и  $7,0 \pm 6,0$  лет;  $p > 0,05$ ).

Выявлена обратная корреляционная зависимость между характером ЭЭГ-изменений и сроком развития неврологических симптомов: ЭЭГ пациентов с ранним клиническим дебютом энцефалопатии характеризовалась более выраженной медленноволновой активностью ( $r = -0,45$ ). Кроме того, выявлена зависимость между выраженностью изменений на ЭЭГ и сроком разрешения неврологических симптомов ( $r = 0,7$ ). Корреляция между характером ЭЭГ-изменений и степенью тяжести энцефалопатии отсутствовала.

У пациентов с признаками метотрексатовой энцефалопатии, развившейся на фоне продленной инфузии препарата ( $n = 6$ ), достоверно чаще отмечались такие выраженные ЭЭГ-изменения, как тета-дель-

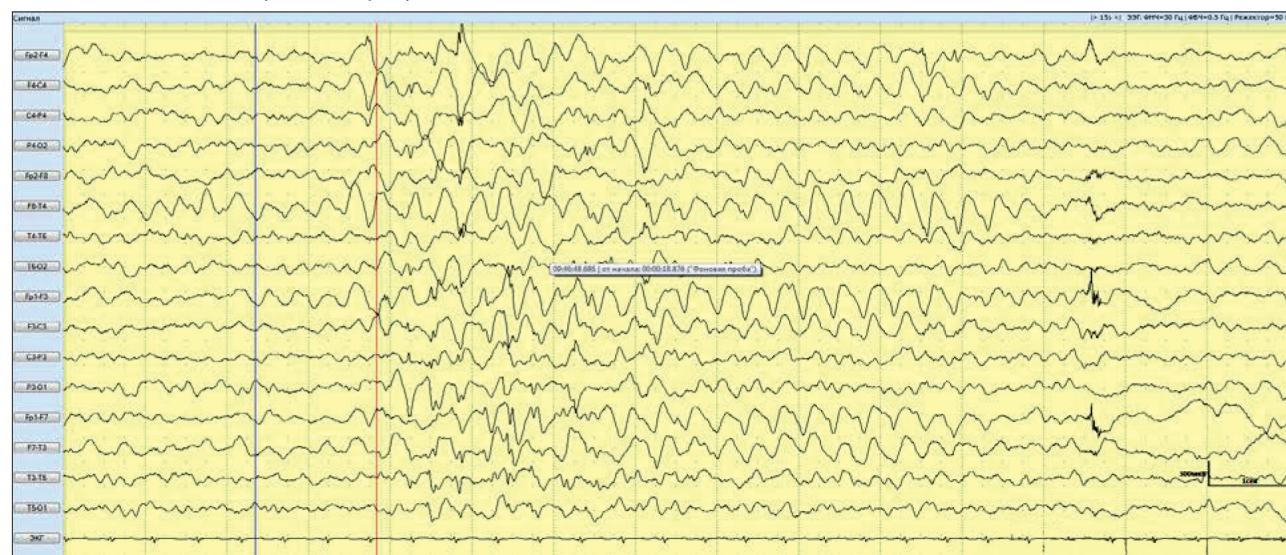
### Рисунок 7

ЭЭГ пациентки Т., 14 лет: метотрексатозная энцефалопатия 4-й степени тяжести, повторные судороги; диффузное продолженное замедление тета-дельта диапазона с амплитудным преобладанием медленных волн по передним областям



### Рисунок 8

ЭЭГ пациентки А., 4 года: энцефалопатия 4-й степени тяжести, генерализованные судороги, кома; в структуре диффузного периодического дельта-замедления с амплитудным преобладанием по передним областям регистрируются одиночные эпилептиформные комплексы типа «спайк-волна», преимущественно в левой лобно-височной зоне, с распространением на гомологичные отделы правого полушария





та-замедление (коэффициент корреляции Спирмена – 0,5). Данным пациентам метотрексат вводили в дозах: 12 г/м<sup>2</sup> за 4 ч (n = 1); 5 г/м<sup>2</sup> за 24 ч (n = 3); 5 г/м<sup>2</sup> за 24 ч и 1 г/м<sup>2</sup> за 36 ч (n = 2). У пациентов, получавших метотрексат внутривенно струйно, ЭЭГ характеризовалась менее грубыми вариантами дезорганизации коркового ритма ( $p < 0,05$ ). Средний возраст пациентов в первом случае составлял 8,8 года, а во втором – 5,1 года ( $p < 0,05$ ). Способ введения метотрексата (продленная инфузия или струйное введение) не коррелировал со степенью тяжести энцефалопатии. Мы не выявили также достоверных отличий степени тяжести энцефалопатии у детей старше 10 лет (n = 5) по сравнению с детьми младшего возраста ( $p > 0,05$ ). Среди всех пациентов, получавших продленную инфузию метотрексата (n = 6), замедленное его выведение имело место в двух случаях и достоверно не сопровождалось более тяжелым течением энцефалопатии ( $p > 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование показало, что подострая метотрексатозная энцефалопатия развивается через 2–12 сут (в среднем  $5,3 \pm 3,2$  сут) после введения препарата. У пациентов с ОЛП метотрексатозная энцефалопатия развивалась в среднем через  $5,6 \pm 3,3$  сут. Полученные нами результаты в целом совпадают с данным зарубежных исследований (2–14 сут) [1]. В то же время ряд иностранных авторов отмечает более позднее развитие энцефалопатии у детей с ОЛП: через 3–11 сут ( $8,1 \pm 2,4$  сут) и 1–15 сут ( $8,6 \pm 3,2$  сут) соответственно [1, 7]. Следует уточнить, что в данных исследованиях, помимо интра-текальной терапии и внутривенного струйного

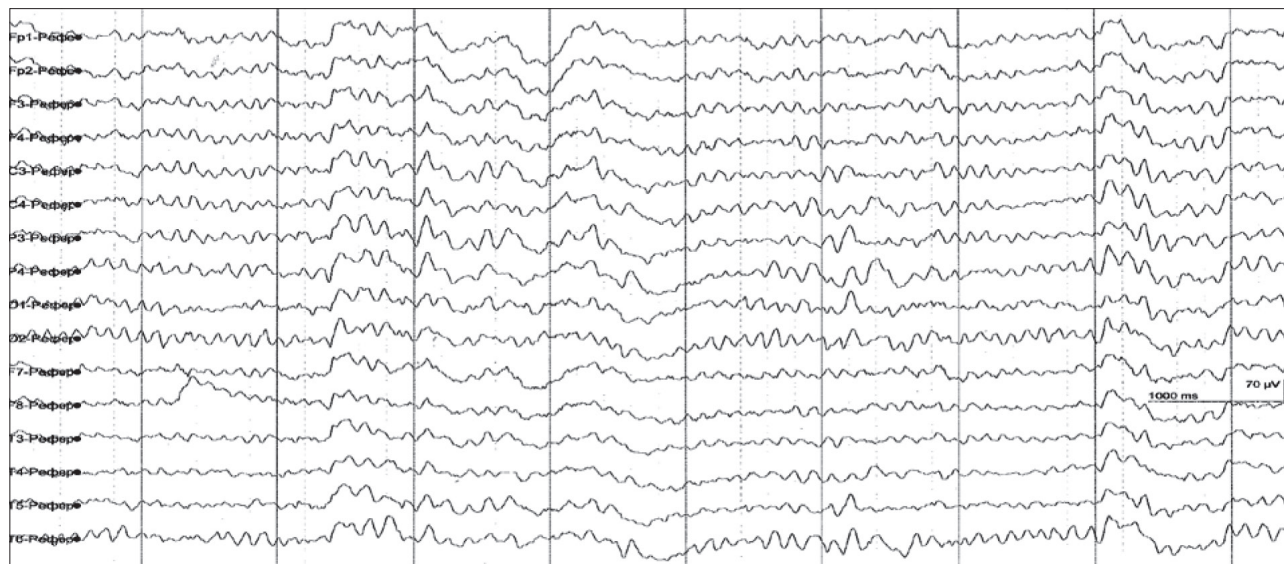
введения метотрексата в дозе 40 и 25 мг/м<sup>2</sup>, пациенты получали продленные инфузии метотрексата: в одном исследовании – в дозе 1 и 5 г/м<sup>2</sup>, в другом – 1,5 и 8 г/м<sup>2</sup> [1, 7]. Различие в средних сроках дебюта метотрексатозной энцефалопатии у пациентов с ОЛП между нашими и зарубежными данными можно объяснить разными терапевтическими протоколами, дозами и режимами введения метотрексата. Доза внутривенного метотрексата у наших пациентов с ОЛП составляла 30 мг/м<sup>2</sup>; только одна пациентка получала продленную инфузию в дозе 1 и 5 г/м<sup>2</sup>; вторая пациентка – дополнительные интравентрикулярные введения препарата.

В ретроспективном исследовании *H. Inhaba и соавт.* (2008) метотрексатозная энцефалопатия у пациентов с различной патологией развивалась через 2–9 сут ( $6,5 \pm 2,5$  сут), что несколько ближе к нашим данным [16].

Статистический анализ не выявил достоверной связи между тяжестью метотрексатозной энцефалопатии, возрастом пациентов и способом введения препарата ( $p > 0,05$ ), хотя возраст старше 10 лет и продленная внутривенная инфузия высокодозного метотрексата считаются факторами риска развития энцефалопатии [1]. Не установлена нами связи и между скоростью выведения метотрексата у 6 пациентов и клинико-электрофизиологическими характеристиками энцефалопатии. Полученные результаты можно объяснить неоднородностью исследуемой группы и отсутствием общей выборки пациентов, получающих метотрексат, включая асимптомных пациентов. Кроме того, не все зарубежные авторы отметили достоверную связь между фармакокинетикой метотрексата и энцефалопатией [8]. Факторы риска развития метотрексатозной энцефалопатии требуют

## Рисунок 9

ЭЭГ пациента А., 16 лет, достаточно организована; регистрируется основной корковый альфа-ритм с доминирующей частотой 8–8,5 Гц (в предыдущем исследовании – 9,5–10 Гц)



дальнейшего изучения на основе анализа результатов лечения большого количества пациентов.

Клиническая картина подострой метотрексатовой энцефалопатии характеризовалась преимущественно патологической сонливостью, нарушением сознания, эпилептическими приступами и атаксией, что также не противоречит данным литературы [1, 8, 16, 17]. С учетом того, что большинство пациентов получало антидотную терапию кальция фолином, не представляется возможным достоверно оценить количество спонтанно разрешившихся эпизодов. У 5 пациентов неврологическая симптоматика сохранялась спустя месяцы и годы после дебюта. Аналогичные случаи описаны рядом авторов [1, 19]. Нами зафиксировано также повторное развитие клинических симптомов у 5 пациентов с ОЛЛ, что было описано ранее [1, 16]. По данным нейровизуализации, выполненной в ходе исследования, в 84,6% случаев отмечены признаки лейкопатии, а в 15,4% случаев патологические изменения отсутствовали, что также описано зарубежными авторами [1].

Метотрексатозная энцефалопатия у пациентов с ОЛЛ, получающих терапию по протоколам ALL-MB-2008/2015 и MLL-Baby ( $n = 24$ ), достоверно чаще развивалась на этапе консолидации ремиссии (62,5%) по сравнению с поддерживающей терапией (33,3%;  $p = 0,02$ ). У 1 (4,2%) пациента неврологические симптомы развились на этапе индукции ремиссии после 5-го интратекального введения метотрексата.

Помимо «классической» медленноволновой активности тета-диапазона, ЭЭГ пациентов с метотрексатозной энцефалопатией достаточно часто характеризовалась смешанным тета-дельта-замедлением, а в единичных случаях – бета-активностью и замедлением альфа-активности. Кроме того, у 17 пациентов была отмечена асимметрия патологического ритма с преобладанием по передним, задним, центральным отделам или в отдельной гемисфере. Зарубежные авторы обращают внимание на разнообразие ЭЭГ-паттернов у данных пациентов и зачастую их асимметричное распределение [17, 19, 24]. Связь между более выраженным замедлением на ЭЭГ, сроком дебюта неврологической симптоматики и регрессом неврологических симптомов представляет интерес и требует дальнейшего исследования.

Мы не выявили зависимости между степенью тяжести энцефалопатии и характером изменений на ЭЭГ, что можно объяснить малой выборкой пациентов ( $n = 31$ ), различными видами онкологических заболеваний, разными терапевтическими режимами, возрастными особенностями пациентов и наличием у них сопутствующей патологии. В нашем исследовании 80% пациентов не достигли возраста 10 лет;

45% из них были младше 5 лет. Возраст пациентов необходимо учитывать при проведении электроэнцефалографии, поскольку у детей до 8 лет в норме возможна регистрация аналогового коркового ритма с частотой менее 8 Гц. Кроме того, у пациентов с резидуально-органическим поражением ЦНС или расстройствами аутистического спектра может изначально иметь место изменение амплитудно-частотных характеристик основной ритмики, по данным ЭЭГ, что можно считать их «индивидуальной нормой».

Так, у наших пациентов с аутистическими нарушениями ( $n = 2$ ) наблюдалась энцефалопатия 2-й степени тяжести, при этом у одного из них ЭЭГ-картина не претерпела существенных изменений по сравнению с исходными данными, а у второго выявили диффузное тета-замедление, что представляло собой отрицательную ЭЭГ-динамику по сравнению с его инициальной ЭЭГ в виде неустойчивого альфа-ритма пониженной частоты до 5–6 Гц, дезорганизованного умеренно выраженной медленноволновой активностью. У пациентки с синдромом Луи-Бар и энцефалопатией 2-й степени тяжести ЭЭГ характеризовалась «классическим» высокоамплитудным диффузным тета-замедлением. На исходной ЭЭГ этой пациентки был выявлен достаточной частоты альфа-ритм (9 Гц), умеренно дезорганизованный редкими вспышками тета-волн умеренной амплитуды. Данные случаи подтверждают необходимость и важность проведения инициальной ЭЭГ с целью выявления отрицательной ЭЭГ-динамики при наличии сопутствующей неврологической патологии. В нашем исследовании в связи с малым количеством соответствующих пациентов не представлялось возможным установить связь между сопутствующей неврологической патологией и степенью тяжести энцефалопатии.

Следует отметить, что основное заболевание также может влиять на ЭЭГ-картину. К примеру, у детей с медуллобластомой изменения на ЭЭГ могут характеризоваться наличием фоновой медленноволновой активности в задних отделах еще до начала терапии [29].

Нами не установлено зависимости между степенью тяжести энцефалопатии и проведенным краиниальным облучением, поскольку лучевую терапию до развития неврологических симптомов получали только 2 пациента.

Согласно литературным данным, замедление на ЭЭГ у пациентов с ОЛЛ может быть отмечено еще до начала терапии метотрексатом [26, 27]. Большей части пациентов не проводили инициальную ЭЭГ, что, безусловно, затрудняло интерпретацию электрофизиологических изменений на последующих этапах терапии, особенно при отсутствии диффузной высокоамплитудной медленноволновой активности.

## ВЫВОДЫ

В нашем исследовании определены клинико-электрофизиологические характеристики метотрексатовой энцефалопатии у детей с различными типами опухолей. Клиническая картина энцефалопатии характеризовалась общемозговой и очаговой симптоматикой; симптомы развивались через 2–12 сут после введения препарата, что близко к данным зарубежной литературы. Факторы риска развития метотрексатовой энцефалопатии требуют дальнейшего изучения.

Полученные нами данные свидетельствуют, что при метотрексатовой энцефалопатии ЭЭГ-картина может не ограничиваться продолженным тета-замедлением. При интерпретации ЭЭГ-изменений необходимо учитывать возраст пациента и наличие у него сопутствующей патологии, способной изме-

нить паттерн ЭЭГ. Большое значение имеют также анализ исходных ЭЭГ-данных и динамическая оценка электрофизиологической картины. В связи с этим мы рекомендуем выполнение инициальной ЭЭГ пациентам, получающим метотрексат согласно терапевтическим протоколам, с целью дальнейшей корректной интерпретации результатов ЭЭГ-изменений в случае развития неврологических симптомов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

Korshunova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8274-473X>

Zakharova E.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Tikhomirova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-4113>

## Литература

- Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D., Yang J.J., Khan R.B., Panetta J.C., et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32: 949–59.
- Lo Nigro L., Di Cataldo A., Schiliro G. Acute neurotoxicity in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) treated with intermediate risk protocols. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35 (5): 449–55.
- Mahoney D.H.Jr., Shuster J.J., Nitschke R., Lauer S.J., Steuber C.P., Winick N., et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukaemia: an association with intermediate dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy – a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1712–22.
- Asato R., Akiyama Y., Ito M., Kubota M., Okumura R., Miki Y., et al. Nuclear magnetic resonance abnormalities of the cerebral white matter in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma during and after central nervous system prophylactic treatment with intrathecal methotrexate. *Cancer* 1992; 70 (7): 1997–2004.
- Kim J.Y., Kim S.T., Nam D.H., Lee J.I., Park K., Kong D.S. Leukoencephalopathy and disseminated necrotizing leukoencephalopathy following intrathecal methotrexate chemotherapy and radiation therapy for central nerve system lymphoma or leukemia. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 50 (4): 304–10.
- Millan N.C., Pastrana A., Gutter M.R., Zubizarreta P.A., Monges M.S., Felice M.S. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2018; 65: 86–93.
- Dufourg M.N., Landman-Parker J., Auclerc M.F., Schmitt C., Perel Y., Michel G., et al. Age and high-dose methotrexate are associated to clinical acute encephalopathy in FRALLE 93 trial for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia* 2007; 21 (2): 238–47.
- Rubnitz J.E., Relling M.V., Harrison P.L., Sandlund J.T., Ribeiro R.C., Rivera G.K., et al. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998; 12 (8): 1176–81.
- Howard S.C., McCormick J., Pui C.H., Buddington R.K., Harvey R.D. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist* 2016; 21 (12): 1471–82.
- Troen A.M., Chao W.H., Crivello N.A., D'Anci K.E., Shukitt-Hale B., Smith D.E., et al. Cognitive impairment in folate-deficient rats corresponds to depleted brain phosphatidylcholine and is prevented by dietary methionine without lowering plasma homocysteine. *Journal of Nutrition* 2008; 138: 2502–9.
- Weng Q., Wang J., Wang J., Tan B., Wang J., Wang H., et al. Folate Metabolism Regulates Oligodendrocyte Survival and Differentiation by Modulating AMPK $\alpha$  Activity. *Sci Rep* 2017 May 11; 7 (1): 1705.
- Mizusawa S., Kondoh Y., Murakami M., Nakamichi H., Sasaki H., Komatsu K., et al. Effect of methotrexate on local cerebral blood flow in conscious rats. *Jpn J Pharmacol* 1988; 48 (4): 499–501.
- Haugvicova R., Mares P. Seizures induced by homocysteic acid in immature rats are prevented by group III metabotropic glutamate receptor agonist (R,S)-4-phosphonophenylglycine. *Experimental Neurology* 2003; 180: 46–54.
- Bernini J.C., Fort D.W., Griener J.C., Kane B.J., Chappell W.B., Kammen B.A. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet* 1995; 345 (8949): 544–7.
- Ayromlou H., Hajipour B., Hossenian M.M., Khodadadi A., Vatankhah A.M. Oxidative effect of methotrexate administration in spinal cord of rabbits. *J Pak*



- Med Assoc 2011; 61 (11): 1096–9.
16. 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 (1): 178–84.
  17. Jaffe N., Takaude Y., Anzai T., Robertson R. Transient neurologic disturbances induced by high-dose Methotrexate treatment. *Cancer* 1985; 56: 1356–60.
  18. Harila M.J., Winqvist S., Lanning M., Bloigu R., Harila-Saari A.H. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 156–61.
  19. Kay H.E., Knapton P.J., O'Sullivan J.P., Wells D.G., Harris R.F., Innes E.M., et al. Encephalopathy in Acute Leukaemia Associated with Methotrexate Therapy. *Archives of Disease in Childhood* 1972; 47: 344.
  20. Valle D.A., Kakehasi F.M., Melo R.M., Siqueira C.M., Soares T.F., Rodrigues K.E. Stroke-like encephalopathy following high-dose intravenous methotrexate in an adolescent with osteosarcoma: a case report. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016; 38 (4): 364–7.
  21. Fisher M.J., Khademian Z.P., Simon E.M., Zimmerman R.A., Bilaniuk L.T. Diffusion-Weighted MR Imaging of Early Methotrexate-Related Neurotoxicity in Children. *American Journal of Neuroradiology* August 2005, 26 (7): 1686–9.
  22. Haykin M.E., Gorman M., van Hoff J., Fuibrigh R.K., Baehring J.M. Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. *Journal of Neuro-Oncology* Jan 2006; 76, Issue 2: 153–7.
  23. Korinthenberg R., Lütkenhöner B., Palm D., Ritter J. EEG-slowing after high-dose Methotrexate with citrovorumfactor-rescue. A spectralanalytic study. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1982; 13 (1): 22–7.
  24. Kiu M.C., Liaw C.C., Yang T.S., Lai G.M., Hsi S.N., Lu C.S. Transient neurological disturbances induced by the chemotherapy of high-dose methotrexate for osteogenic sarcoma. *Anticancer Drugs* 1994; 5 (4): 480–2.
  25. Goldenberg-Stern H., Cohen R., Pollak L., Kivity S., Eidlitz-Markus T., Stark B., et al. The mystery of electroencephalography in acute lymphoblastic leukemia. *Seizure* 2011; 20 (3): 194–6.
  26. Korinthenberg R., Scheuring B., Boos J., Niemeyer C. On the origin of EEG-slowing and encephalopathy during induction treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39 (6): 566–72.
  27. Sainio K., Rautonen J., Siimes M.A. Value of EEG in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Neuropediatrics* 1989; 20 (2): 82–3.
  28. Korinthenberg R., Schneider A., Niemeyer C. Central nervous system prophylaxis with high-dose methotrexate does not give rise to significant electroencephalographic changes in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Child Neurol* 2002; 17 (6): 409–12.
  29. Battaglia A., Franzoni E. Medulloblastoma in young children: some EEG aspects. *Ital J Neurol Sci* 1981; 2 (1): 11–5.