

Подострая метотрексат-индуцированная энцефалопатия: особенности диагностики и лечения на примере клинического наблюдения

Ю.В. Диникина^{1, 2}, А.Ю. Ефимцев¹, С.И. Чернова¹, А.Ю. Смирнова¹, Ю.Е. Червонюк¹,
Н.Ю. Шмедик¹, А.В. Рыжков¹, М.Б. Белогурова^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»,
Санкт-Петербург

Высокодозный метотрексат широко используется при различных онкогематологических заболеваниях у детей. Случаи тяжелой острой и подострой нейротоксичности описаны в международной литературе, однако публикаций, касающихся патогенеза, диагностики и лечения данного вида осложнений, мало. В статье представлены особенности манифестации, диагностики, принципов лечения подострой метотрексат-индуцированной нейротоксичности на примере клинического наблюдения за пациенткой 15 лет с остеогенной саркомой правой большеберцовой кости, получавшей терапию согласно протоколу EURAMOS 2007 с использованием метотрексата в дозе 12 г/м² в виде 4-часовой инфузии. Родители дали согласие на использование информации о ребенке в статье. Один из курсов проводимой терапии осложнился развитием обратимой подострой нейротоксичности с альтернирующим вовлечением обеих гемисфер головного мозга. В статье обсуждаются трудности дифференциальной диагностики клинических проявлений, подчеркивается значение диффузно-взвешенных изображений магнитно-резонансной томографии, выбор тактики лечения, возможность продолжения противоопухолевой терапии с включением высокодозного метотрексата.

Ключевые слова: метотрексат, высокодозный метотрексат, нейротоксичность, энцефалопатия, остеосаркома, магнитно-резонансная томография, диффузно-взвешенные изображения

Диникина Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 73–80.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-73-80

Контактная информация:

Диникина Юлия Валерьевна, канд. мед. наук, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Subacute methotrexate-induced encephalopathy: features of diagnostics and treatment options. Clinical case report

Yu.V. Dinikina^{1, 2}, A.Yu. Efimtsev¹, S.I. Chernova¹, A.Yu. Smirnova¹, Yu.E. Chervonyuk¹, N.Yu. Shmedik¹,
A.V. Rigkov¹, M.B. Belogurova^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg
² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

Methotrexate is one of the most widely used chemotherapeutic agents against a number of malignancies in children. Clinical cases of acute and subacute neurotoxicity are described in literature, but it is necessary to underline a paucity of science information concerning pathogenesis, diagnostics and treatment options for this type of complication. The features of disease manifestation, diagnostic tools and principles of treatment have been presented in the article, using the clinical observation on 15 y.o. patient with osteosarcoma of right tibia, treated according EURAMOS 2007 protocol with high-dose methotrexate 12 g/m² as a 4-hour infusion. Parents gave their consent to use information about the child in the article. One cycle of therapy was complicated with reversible subacute neurotoxicity with alternating involvement of both cerebellar hemispheres. We discuss challenges of differential diagnosis of clinical presentation, underline value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging, treatment options, possibilities of chemotherapy continuation with high-dose methotrexate.

Key words: methotrexate, high-dose methotrexate, neurotoxicity, encephalopathy, osteosarcoma, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging

Dinikina Yu.V., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 73–80.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-73-80

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Yulia V. Dinikina MD, Head of the Department of pediatric oncology and SCT Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg. Address: Russia, 197341, St. Petersburg, Akkuratova st., 2
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Метотрексат (MTX) — широко используемый противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты, доказавших свою эффективность при большом спектре онкогематологических заболеваний у детей [1–4]. Применение MTX в высоких дозах имеет

ряд преимуществ при лечении опухолей центральной нервной системы (ЦНС), остеосарком, острых лимфобластных лейкозов, лимфом, однако MTX высокотоксичен и в ряде случаев может стать причиной развития тяжелой нейротоксичности (острой, подострой, хронической) [1, 3].

Патогенез нейротоксичности, обусловленной терапией МТХ, по данным литературы, вероятнее всего, многофакторный, но изучен не до конца [2]. Исследования, проведенные на животных, подтверждают, что МТХ может оказывать прямое токсическое влияние на аксоны вследствие ингибиторного действия на метаболизм фолиевой кислоты [2, 5]. Кроме того, отмечено, что МТХ способствует усилению образования аденозина, который, в свою очередь, приводит к расширению церебральных сосудов, изменяет высвобождение пре- и постсинаптических нейротрансмиттеров, замедляет передачу импульсов между нейронами [6]. Факторами риска развития нейротоксических реакций могут быть: высокодозные схемы терапии (1,5–8 г/м²) [7, 8], интравентрикулярное введение [9], возраст больного более 10 лет [8], использование лучевой терапии [10], комбинация МТХ с другими нейротоксичными препаратами [9], наличие генетически детерминированных синдромов [11] (например, полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы).

Острая и подострая МТХ-индуцированная токсичность – редкое осложнение, как правило, оно развивается в течение 5–14 дней после внутривенного введения МТХ в высоких дозах или интратекальной терапии [1, 5]. Клиническими проявлениями могут быть тошнота/рвота, летаргия, повреждение ментального статуса, неясное зрение, гемипарез, афазия, парестезии, судороги, атаксия [11]. Развитие транзиторной нейротоксичности регистрируется в 3–15% случаев при использовании высокодозного МТХ и разрешается в течение 1 недели на фоне проводимой сопроводительной терапии [12, 13]. В большинстве случаев проявления нейротоксичности носят обратимый характер, тем не менее от 10 до 56% пациентов могут иметь рецидив или хроническое течение [3, 13]. При регрессе неврологической симптоматики противопоказаний к продолжению химиотерапии с использованием высоких доз метотрексата нет [4, 14–18].

Наиболее информативным, безопасным, позволяющим обеспечить раннюю диагностику специфических изменений с момента появления клинических симптомов является метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме диффузии (ДВИ) [1–3, 12, 14].

Единого подхода к лечению острой/подострой МТХ-индуцированной энцефалопатии на сегодняшний день нет, поскольку отсутствует единое мнение о патогенезе развития данного состояния [7, 12, 15].

В статье представлен клинический случай развития транзиторной церебральной дисфункции у пациентки с остеосаркомой после курса химиотерапии с использованием высокодозного МТХ. Рассмотрены особенности клинической картины, возможности диагностики и тактика сопроводительного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Родители дали согласие на использование информации о ребенке в статье.

Пациентка Ф., 15 лет, с диагнозом «остеогенная саркома правой большеберцовой кости (остеобластический вариант), M0 стадия», получала противоопухолевую терапию согласно протоколу EURAMOS 2007: индукционная химиотерапии в режиме MAP. Анамнез спокойный; хронические заболевания почек, ЦНС не диагностированы. Химиотерапевтическое лечение включало чередование блоков химиотерапии: «AP» (доксорубин, 75 мг/м² + цисплатин, 120 мг/м²) и «М» (высокодозный МТХ, 12 г/м² за 4 ч). Объем сопроводительной терапии при проведении курса «М»: гипергидратация – 3000 мл/м² с защелачиванием мочи (рН мочи > 7) в режиме форсированного диуреза; мониторинг уровня МТХ в сыворотке крови с введением соответствующих доз лейковорина; полной элиминацией МТХ считалось его значение в сыворотке крови < 0,2 ммоль/л.

Регистрируемую токсичность оценивали согласно классификации СТСАЕ 4.03.

МР-диагностику выполняли по стандартному протоколу с внутривенным введением парамагнитного контрастирующего вещества на томографе с силой индукции магнитного поля 1,5 Тесла (параметры импульсных последовательностей представлены в таблице).

Таблица

Параметры используемых импульсных последовательностей

Показатель	ДВИ	T1-ВИ	T2-ВИ	TIRM
TR, мс	4 400	400	5 110	7 000
TE, мс	122	8,8	93	86
Flip angle	90	90	90	120
Количество повторений	1	3	2	2
Толщина среза, мм	5	4	4	4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После первых двух последовательных курсов «М» без нарушения элиминации МТХ была отмечена анемия 2-й степени, нейтропения 3-й степени, токсический гепатит 3-й степени, мукозит 1–2-й степени. Эти проявления имели транзиторный характер без нарушения тайминга проведения последующих курсов химиотерапии.

Начало 9-й недели индукционной химиотерапии соответствовало срокам, регламентированным протоколом лечения; отклонений от разрешающих кри-

териев для начала терапии не было. На 4-м часу введения МТХ были отмечены жалобы на выраженную боль за грудиной давящего характера, сильные головные боли с последующей кратковременной потерей сознания; введение препарата было остановлено. При проведении обследования в экстренном порядке (гемограмма, контроль электролитов, креатинина, биохимические маркеры острого повреждения миокарда, электрокардиография, эхокардиография, рентгенограмма органов грудной клетки, осмотр невролога) патологии не выявлено. Симптомы регрессировали через 2 ч от начала клинических проявлений. При проведении лекарственного мониторинга и биохимических показателей в декретированные часы диагностирована задержка элиминации МТХ, а также нарастание уровня креатинина в 1,8 раза по сравнению с инициальным – 85 против 47 мкмоль/л (график). Темп диуреза сохранялся адекватным, электролитных нарушений не отмечено, показаний к использованию экстракорпоральных методов не

График

Параметры элиминации МТХ и уровни креатинина сыворотки крови у пациентки Ф.

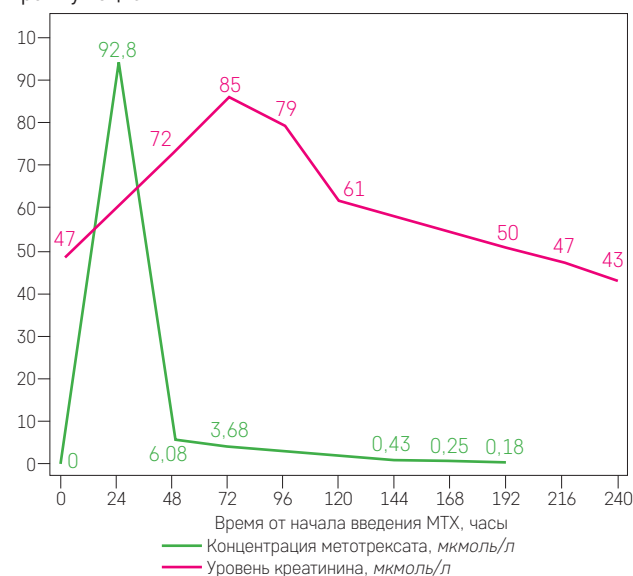
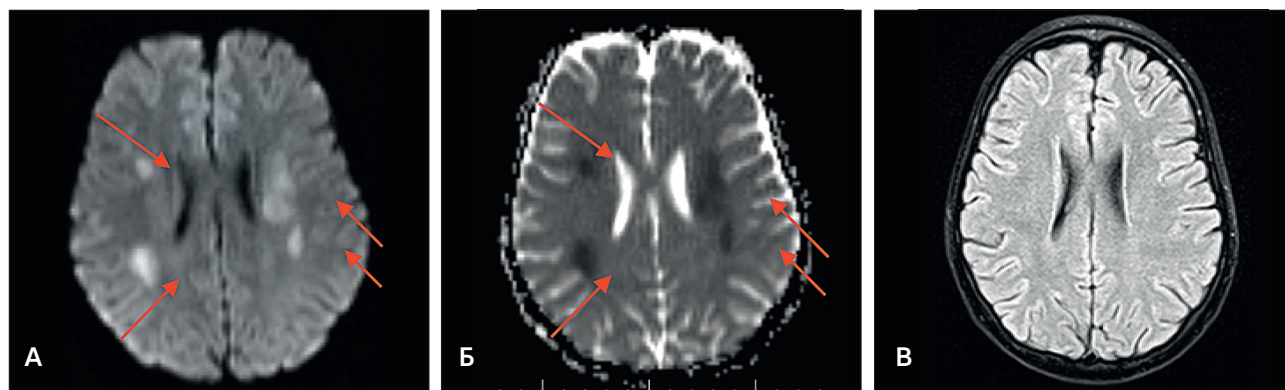


Рисунок 1

Результаты МР-исследования в 1-й временной точке (14-е сутки от начала терапии высокодозным МТХ): ДВИ ($b = 1000$) с участками повышения интенсивности МР-сигнала за счет ограничения диффузии (А); соответствующее снижение ИКД до 42×10^{-5} с/мм² (Б); отсутствие изменений на TIRM (В)



было. Полная элиминация МТХ (0,18 мкмоль/л) достигнута через 168 ч от начала введения препарата.

Осложнения после проведения курса химиотерапии по схеме «М»: острое повреждение почек, задержка элиминации МТХ до 192 ч, анемия 3-й степени, тромбоцитопения 4-й степени, фебрильная нейтропения, токсический гепатит 3-й степени, стоматит 3-й степени. Объем проводимой терапии: инфузионная терапия – 5000 мл/м² с алкализацией мочи, лейковорин в соответствии с уровнем МТХ в сыворотке крови, антибактериальная терапия, стимуляция лейкопоза, заместительные гемотрансфузии (эритроцитарная взвесь, тромбоконцентрат), гепатопротекторная терапия.

На 14-е сутки от начала курса химиотерапии по схеме «М» у девочки появились следующие симптомы: афазия, головокружение, кратковременное нарушение зрения, правосторонний гемипарез. Первый эпизод купировался самостоятельно в течение 30 мин; далее отмечено альтернирующее выпадение неврологических функций: чередование правостороннего гемипареза и билатеральной слабости, выраженного ослабления орофарингеальных и лингвальных движений с афазией, преходящее нарушение зрения (при этом нарушений слуха и способности чтения не отмечено); состояние сопровождалось тошнотой, рвотой, головными болями. Дифференциальный диагноз проводили с острым нарушением мозгового кровообращения (геморрагическим инсультом с учетом тромбоцитопении 3–4-й степени), нейроинфекцией, МТХ-индуцированной нейротоксичностью.

МРТ была выполнена через 2 ч от начала клинических проявлений (1-я временная точка). Паравентрикулярно в белом веществе головного мозга, перивентрикулярно и в лобных долях были выявлены участки ограничения диффузии, которые характеризовались умеренным повышением интенсивности МР-сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях ($b = 1000$) с относительно четкими контурами. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) в раз-

ных участках при этом был снижен от 37×10^{-5} с/мм² до 41×10^{-5} с/мм². На T2-ВИ, TIRM, T1-ВИ признаков патологических изменений вещества головного мозга, участков патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Нейровизуализационная картина соответствовала острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейнах правой и левой средних мозговых артерий (СМА) в острой стадии (рисунок 1).

В связи с сохранением неврологической симптоматики с целью контроля выявленных изменений в головном мозге через 27 ч от начала клинических проявлений выполнено повторное МР-исследование (2-я временная точка): очаговые изменения в веществе головного мозга на ДВИ ($b = 1000$) стали более выраженными, при этом отмечены: повышение ИКД до $34 \pm 4 \times 10^{-5}$ с/мм²; регрессия очага, располагающегося паравентрикулярно переднему рогу правого бокового желудочка; уменьшение очага в левой лобной доле на 40%. Паравентрикулярно левому боковому желудочку появился участок минимально выраженного слабогиперинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ от белого вещества головного мозга,

с нечеткими контурами. Таким образом, изменений на изображениях стандартных импульсных последовательностей, характерных для ОНМК по ишемическому типу, не выявлено (рисунок 2).

На фоне комплексного медикаментозного лечения (инфузия глюкозо-солевыми растворами, дексаметазон, аминофиллин, витамины группы В, цитиколин, дополнительное введение лейковорина) была отмечена положительная динамика в виде регресса острой неврологической симптоматики в течение 48 ч (появилась тихая речь, восстановление двигательных нарушений), полный ее регресс констатирован через 72 ч.

На 8-е сутки на фоне стабильного состояния пациентки с целью контроля ранее выявляемых изменений выполнено МР-исследование (через 8 дней после первого сканирования) (рисунок 3). Паравентрикулярно в белом веществе головного мозга в лобных и теменных долях сохранились участки повышенного сигнала на ДВИ ($b = 1000$), меньшей интенсивности по сравнению со 2-й временной точкой, без снижения ИКД. На T2-ВИ и TIRM указанные зоны патологических изменений также характеризовались

Рисунок 2

Результаты МР-исследования во 2-й временной точке (через 27 ч от начала клинических проявлений): А – ДВИ ($b = 1000$) с признаками ограничения диффузии, повышение интенсивности МР-сигнала; Б – соответствующее снижение ИКД до 34×10^{-5} с/мм²; В – минимальные изменения в виде зоны слабого повышения интенсивности МР-сигнала на T2-ВИ – аксиальная плоскость; Г – корональная плоскость

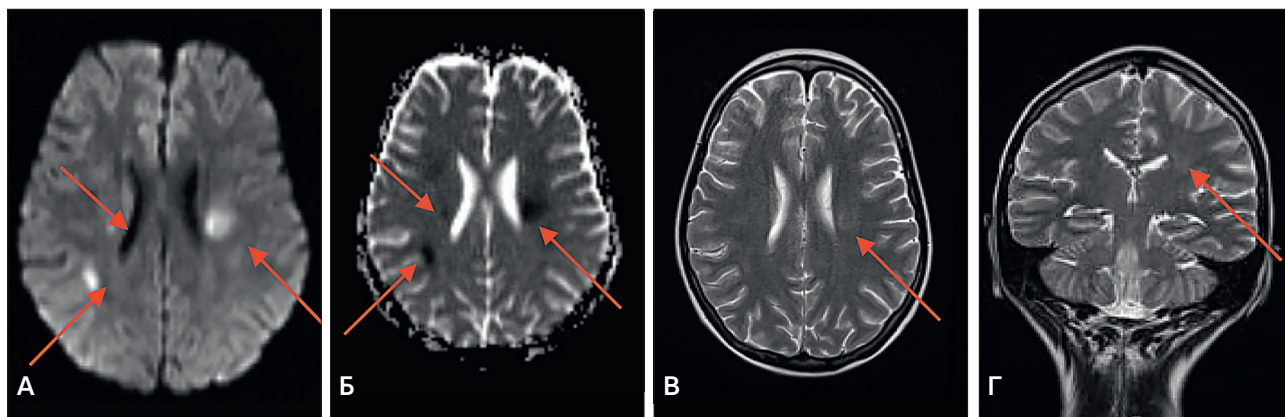
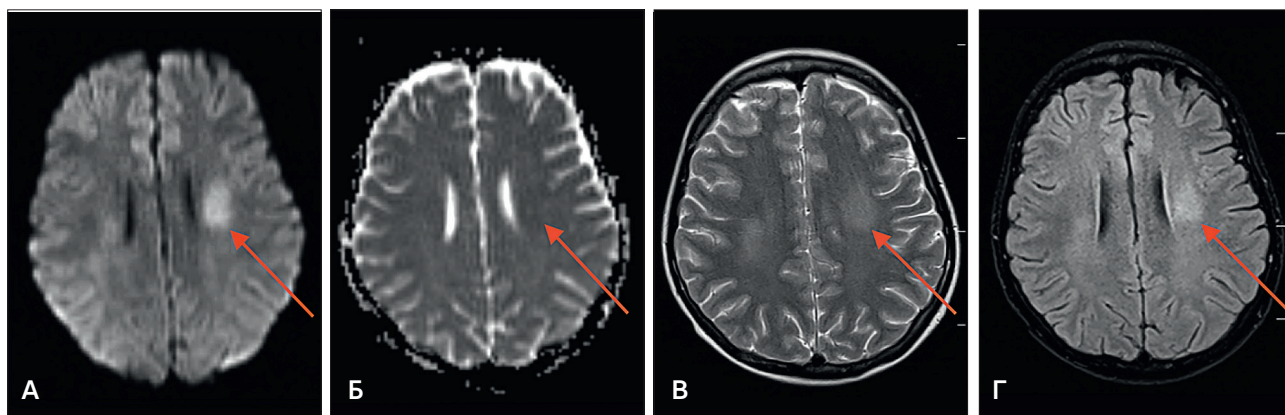


Рисунок 3

Результаты МР-исследования в 3-й временной точке (через 8 дней после проведения первого МР-исследования): А – диффузионно-взвешенные изображения ($b = 1000$), слабое повышение МР-сигнала; Б – отсутствие изменений на ИКД; В, Г – слабогиперинтенсивные участки на T2-ВИ и TIRM в проекции участков патологических изменений



повышенной интенсивностью МР-сигнала, без накопления парамагнитного контрастирующего вещества.

При проведении МР-исследований по схеме 0–1–8 дней в динамике отмечен регресс очагов в правой теменной доле и паравентрикулярно правому боковому желудочку (рисунок 4). При этом, с одной стороны, был отмечен диссонанс изменений на ДВИ, картах ИКД, с другой – на T1-ВИ и T2-ВИ: диффузионные изображения указывают на наличие цитотоксического отека, а стандартные импульсные последовательности не демонстрируют характерных проявлений (повышения интенсивности МР-сигнала на T2-ВИ от участков патологических изменений через сутки). Более того, очаги стали «видны» через неделю, когда МР-сигнал и количественные характеристики на ДВИ и ИКД практически «нормализовались». Тем не менее это может соответствовать известным механизмам прямого нейротоксического действия МТХ на клетки. Необходимо обратить внимание на поражение глубокого перивентрикулярного белого вещества.

С учетом клинических проявлений, динамики данных МР-исследований, регресса симптоматики

на фоне проводимой терапии, а также литературных данных описанное патологическое состояние было расценено как подострая МТХ-индуцированная нейротоксичность.

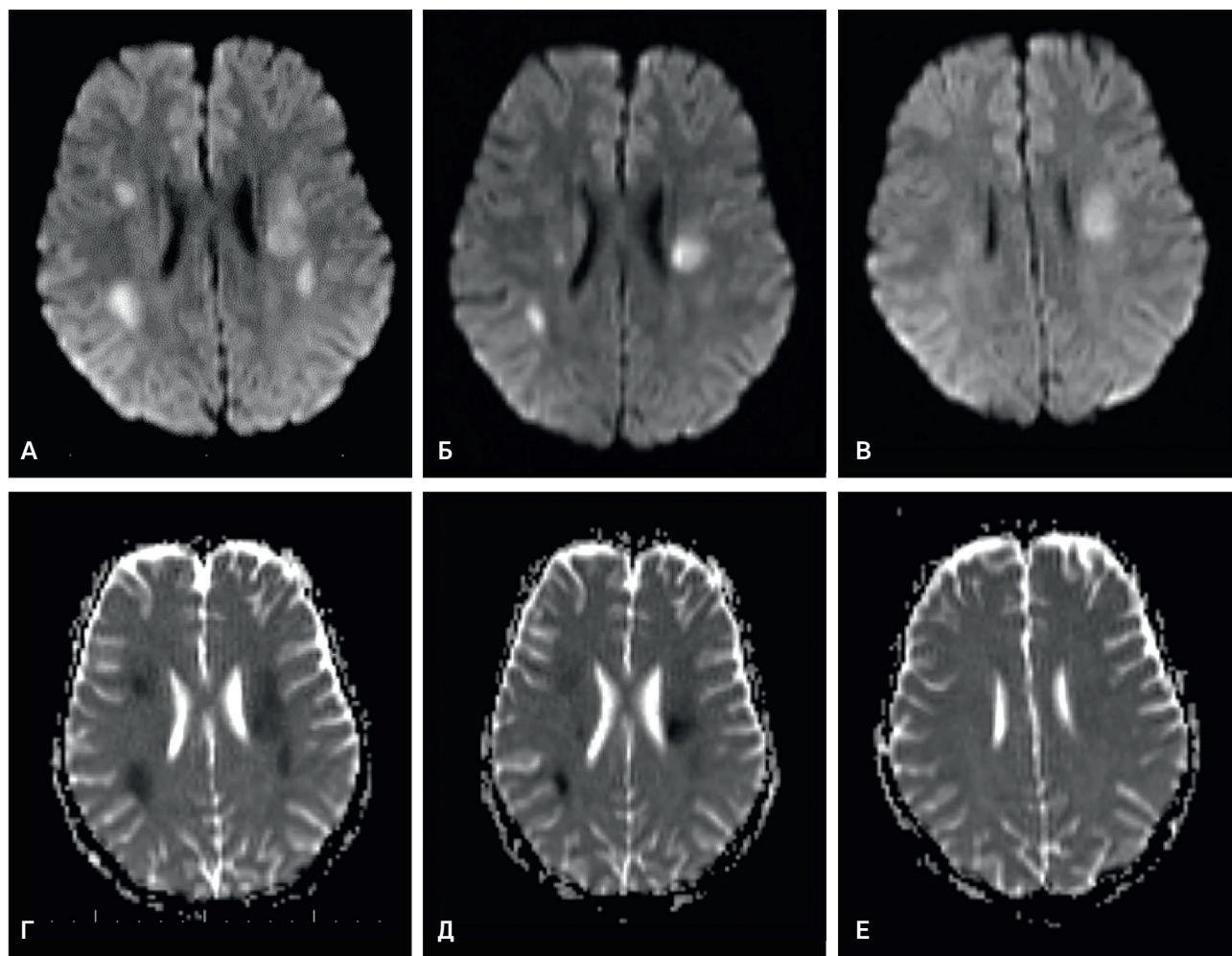
Восстановление гемопоэза зафиксировано на 21-е сутки от начала химиотерапии. С учетом ожидаемого высокого риска неврологических осложнений в качестве дополнения к стандартной сопроводительной терапии при последующих курсах «М» пациентка получала аминофиллин в дозе 2,5 мг/кг в виде суточной инфузии. После завершения консервативной терапии рецидивов неврологической симптоматики не зарегистрировано; переносимость последующих курсов химиотерапии была удовлетворительной, повторных случаев острой и подострой нейротоксичности не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

МТХ-индуцированная транзиторная нейротоксичность – редкое, но серьезное осложнение, требующее внимания со стороны врачей разных специальностей в связи с особенностями клинических

Рисунок 4

Иллюстрация изменений на ДВИ (А, Б, В) и ИКД (Г, Д, Е) в динамике: А, Г – через 2 ч; Б, Д – через 27 ч; В, Е – через 8 суток после первой клинической манифестации



проявлений, диагностики и методов консервативной терапии. Частота встречаемости этого осложнения в когорте пациентов с остеосаркомой составляет 4,5%, что значимо выше по сравнению с группой больных с диагнозом «лейкоз/лимфома» (0,8%) [12].

Несмотря на то что МТХ используют уже более 50 лет, точные причины и механизмы развития нейротоксичности на сегодняшний день не определены [2, 7, 9, 13, 14], что затрудняет разработку методов специфической профилактики. Фармакокинетика МТХ играет важную роль в определении риска развития постцитостатической токсичности, обуславливая необходимость строгого мониторинга уровня МТХ в плазме крови с целью проведения коррекции элиминации препарата в декретированные сроки [19]. Частота острого повреждения почек при использовании высоких доз МТХ у пациентов с остеосаркомой, по данным клинических исследований, составляет 1,8% и является предиктором развития жизнеугрожающих осложнений [20]. Индуцированная нефротоксичность коррелирует со снижением темпа элиминации МТХ, приводя к повышению его концентрации в плазме крови и последующей органной токсичности [20, 21]. Поскольку более 90% МТХ экскретируется почками [22], этиологическими факторами МТХ-индуцированной почечной дисфункции являются прямое токсическое воздействие на почечные канальцы и/или преципитация в них МТХ и его метаболитов [20].

Особенности растворимости МТХ и его производных определяют объем необходимой сопроводительной терапии: гипергидратация за 12 ч до начала инфузии МТХ с алкализацией мочи при помощи внутривенной инфузии натрия гидрокарбоната до достижения целевого pH мочи $> 7,0$; введение лейковорина [20, 23]. У большей части пациентов ренальная дисфункция протекает бессимптомно, без снижения темпа диуреза [20, 23, 24]. В представленном клиническом случае у пациентки была зарегистрирована задержка темпов элиминации МТХ, что коррелировало с развитием лабораторного острого повреждения почек с пиком на 3-и сутки от начала инфузии МТХ (график).

Специфическая терапия при нарушениях элиминации МТХ – использование антидотов (Лейковорин, глюкарпидаза) [25]. Не все случаи экстремально высоких значений МТХ в сыворотке крови удается купировать высокими дозами Лейковорина. В группе пациентов с высоким риском развития жизнеугрожающей токсичности при нарушении клиренса МТХ ввиду развития почечной дисфункции оправдано применение энзима глюкарпидазы (рекомбинантная форма карбоксипептидазы бактерий), способствующего быстрому гидролизу внеклеточного МТХ до не-

токсичных метаболитов ($\sim 95\%$ за 15 мин), при этом оказывая влияние только на внеклеточную часть МТХ [24, 25]. Высокая стоимость препарата и отсутствие регистрации в РФ ограничивает его использование в рутинной практике.

В качестве терапии спасения при развитии почечной дисфункции возможно применение экстракорпоральных методов (перитонеальный диализ, гемодиализ, плазмаферез) [25, 26].

В представленном клиническом случае, несмотря на использование высоких доз Лейковорина, увеличения объема инфузионной терапии с защелачиванием мочи, полной элиминации МТХ удалось достигнуть только к 192-му часу от начала инфузии. Указанные нарушения стали причиной развития ранних постцитостатических осложнений (индуцированная аплазия кроветворения, фебрильная нейтропения, стоматит, подострая нейротоксическая реакция).

По данным литературы, медиана возникновения нейротоксической реакции после внутривенного введения МТХ составляет в среднем 3 курса (1–5 курсов) [12] и развивается на 5–14-е сутки от начала терапии [1–3, 5], что соответствует нашим данным. В большинстве случаев неврологические симптомы (головные боли, тошнота, рвоты, нарушение зрения, афазия, гемипарез, судороги) являются транзиторными, поэтому в литературе такое состояние описано как «транзиторная энцефалопатия» [27], «транзиторная церебральная дисфункция» [28], «временная неврологическая дисфункция» [6]. У данной пациентки регресс неврологических симптомов был зарегистрирован через 2 суток с полным исчезновением к 72 ч без резидуальных изменений.

Для дифференциальной диагностики неврологических проявлений современным, информативным, неинвазивным, а также доступным методом явилось МРТ в режиме ДВИ в интервале 0–1–8 дней от начала клинических проявлений [29, 30]. Важно подчеркнуть, что выявленные изменения при визуализации в сочетании с клинической картиной не характерны для синдрома задней возвратной энцефалопатии или лейкоэнцефалопатии. Обратимость МР-изменений, а также разрешение симптомов – это подтверждение того, что МТХ-ассоциированный клеточный отек не является облигатно необратимым [2, 31], соответствуя известным механизмам прямого нейротоксического действия метотрексата на клетки [2].

На сегодняшний день отсутствуют стандартные методы патогенетической терапии при МТХ-индуцированной нейротоксичности, тем не менее в ряде публикаций отмечена эффективность использования аминофиллина [7], декстраметорфана [32], высоких доз фолиевой кислоты [33]. Использование метилксантинов, действующих как конкурентный аналог аденозина путем прерывания связи с его

рецепторами, может способствовать разрешению неврологических симптомов [7, 12]. Как известно, аденозин может снижать скорость клубочковой фильтрации, поэтому использование аминофиллина как его антагониста, а также диуретического средства может приводить к повышению клиренса метотрексата и уменьшению токсического повреждения почек [34]. Рекомендуемая доза аминофиллина в случае МТХ-индуцированной нейротоксичности – 2,5 мг/кг, внутривенно, за 60 мин (альтернативное введение: продолжительная инфузия – 0,5 мг/кг/ч или 300 мг перорально) [7, 34].

У нашей пациентки аминофиллин использовали в период развития реакции подострой нейротоксичности, а также в качестве профилактики при последующих курсах терапии МТХ с хорошим эффектом.

Выводы

Выполнение МРТ в динамике с использованием ДВИ у пациентов, получающих терапию МТХ, – основной инструмент диагностики и средство контроля для оценки нейротоксического воздействия, а также дифференциальной диагностики «острых» состояний с вовлечением ЦНС без использования инвазивных исследований. Острое повреждение почек является одним из пусковых механизмов развития

задержки МТХ тяжелой степени, ассоциированной с последующей, в ряде случаев жизнеугрожающей токсичностью. Стандартных рекомендаций по ведению пациентов с МТХ-индуцированной нейротоксичностью на сегодняшний день не существует: терапия, направленная на ускорение элиминации МТХ (Лейковорин, карбоксипептидаза, массивная инфузионная терапия) и предотвращение токсического его действия (ксантины, нейротропные, противоотечные средства), демонстрирует хороший эффект. Развитие тяжелой нейротоксичности не исключает возможности дальнейшего применения высокодозного МТХ в случае полного регресса неврологической симптоматики и не определяет 100%-ю вероятность развития повторных эпизодов нейротоксичности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Dinikina Y.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Efimtsev A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2249-1405>

Chernova S.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8654-8565>

Smirnova A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

Chervonyuk Yu.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2117-3467>

Belogurova M.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Литература

1. Eichler A.F., Batchelor T.T., Hen-son J.W. Diffusion and perfusion imaging in subacute neurotoxicity following high-dose intravenous methotrexate. *Neuro-oncology* 2006; 374–7. DOI: 10.1215/15228517-2007-015
2. Youssef A.A., Raafat T.A., Madney Y. Child with acute methotrexate related neurotoxicity: Can diffusion weighted MRI help? *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2015; 46: 1149–53. DOI: 10.1016/j.ejrnm.2015.07.015
3. Fisher M.J., Khademian Z.P., Simon E., Zimmerman R.A., Bilaniuk L.T. Diffusion-Weighted MR imaging of Early methotrexate-related neurotoxicity in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 26; 2005: 1686–9.
4. Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М., Червонок Ю.Е., Дохина Н.Н., Егоров А.С., Белогурова М.Б. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 2: 11–8. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18
5. Vagace J.M., Canceres-Marzal C., Jimenez M., Casado M.S., de Murillo S.G., Gervasini G. Methotrexate-induced subacute neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia carrying genetic polymorphisms related to folate homeostasis. *Am Journal of Hematology* 2011; 98–101. DOI: 10.1002/ajh.21897
6. Jaffe N., Takaue Y., Anzai T., Robertson R. Transient neurologic disturbances induced by high-dose methotrexate treatment. *Cancer* 1985; 56: 1356–60.
7. Bernini J.C., Fort D.W., Griener J.C., Kane B.J., Chappelle W.B., Kamen B.A. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet* 1995; 345: 544–7.
8. 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: 238–47.
9. Gowan G.M., Herrington J.D., Simonetta A.B. Methotrexate-induced toxic leukoencephalopathy. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1183–7.
10. Matsumoto K., Takahashi S., Sato A., Imaizumi M., Higano S., Sakamoto K., et al. Leukoencephalopathy in childhood hematopoietic neoplasm caused by moderate-dose methotrexate and prophylactic cranial radiotherapy: an MR analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 93–918.
11. Strunk T., Gottschalk S., Goepel W., Bucskey P., Schultz Ch. Subacute leukoencephalopathy after low-dose intrathecal methotrexate in an adolescent heterozygous for the MTHFR C677T polymorphism. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 48–50.
12. 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. *Annals of Oncology* 2008; 19: 178–84. DOI: doi:10.1093/annonc/mdm466
13. 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: 1176–81.
 14. Rollins N., Winick N., Bash R., Booth T. Acute methotrexate neurotoxicity: Findings on diffusion-weighted imaging and correlation with clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1688–95.
 15. Winick N.J., Bowman W.P., Kamen B.A., Roach E.S., Rollins N., Jacaruso D., Buchanan G.R. Unexpected acute neurologic toxicity in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 252–6.
 16. Mittal R., Mottl H., Nemec J. Acute transient cerebral toxicity associated with administration of high-dose methotrexate. *Med Princ Pract* 2005 May-Jun; 3: 202–4.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Howard S., McCormick J., Pui C., Buddington R.K., Harvey R.D. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *The Oncologist* 2016; 21: 1471–82.
 20. Widemann B., Adamson P. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *The Oncologist* 2006; 11: 694–703.
 21. Abelson H.T., Fosburg M.T., Beardsley G.P., Goorin A.M., Gorka C., Link M., Link D. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol* 1983; 1: 208–16.
 22. Bleyer W.A. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer* 1978; 41: 36–51.
 23. Lawrenz-Wolf B., Wolfrom C., Fricke C., Fengler R., Wehinger H., Henze G. Severe renal impairment of methotrexate elimination after high dose therapy. *Klin Padiatr* 1994; 206: 319–26. DOI: 10.1055/s-2008-1046623
 24. Widemann B.C., Balis F.M., Murphy R.F., Sorensen J.M., Montello M.J., O'Brien M., Adamson P.C. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2125–34.
 25. EURAMOS 1: A randomized trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy, 2007.
 26. Widemann B., Balis F., Kempf-Bielack B., Bielack S., Pratt C.B., Ferrari S., et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004; 10: 2222–32. DOI: 10.1002/cncr.20255
 27. Fritsch G., Urban C. Transient encephalopathy during the late course of treatment with high dose methotrexate. *Cancer* 1984; 53: 1849–51.
 28. Walker R.W., Allen J.C., Rosen G., Caparros B. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1845–50. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.2125
 29. Фокин В.А., Алдатов Р.Х. Возможности комплексной магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике острейшего ишемического инсульта, оценке объема ишемического повреждения. *Лучевая диагностика и терапия* 2017; 3 (8): 129–30.
 30. Фокин В.А., Янишевский С.Н., Труфанов А.Г. МРТ в диагностике ишемического инсульта. – СПб.: Элби-СПб, 2012: 96 с.
 31. 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. *AJNR Am J Neuroradiol* August 2005; 26: 1686–9.
 32. Drachtman R.A., Cole P.D., Golden C.B., James S.J., Melnyk S., Aisner J., Kamen B.A. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. *Pediatric Hematology and Oncology* 2002; 19: 319–27. DOI: 10.1080/08880010290057336
 33. Cohen I.J. Prevention of high-dose-methotrexate neurotoxicity by adequate folinic acid rescue is possible even after central nervous system irradiation. *Medical Hypotheses* 2007; 68: 1147–53.
 34. Peyriere H., Poiree M., Cociglio M., Marguerite G., Hansel S., Hillaire-Buys D. Reversal of neurologic disturbances related to high-dose methotrexate by aminophylline. *Med Pediatr Oncol* 2001 Jun; 36 (6): 662–4. DOI: 10.1002/mpo.1149