

Нейротоксичность высокодозного метотрексата при лечении неходжкинских лимфом у детей: клинические и генетические аспекты

З.К. Симавонян^{1,2}, Т.Т. Валиев¹, А.Л. Кашанина¹, В.В. Семенова³, А.Р. Железняк³, Л. Сердан Рамос³,
А.Ю. Иконникова³, Т.В. Наседкина³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

³ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32

Контакты: Заруи Кайцаковна Симавонян zarui@inbox.ru

Введение. Программы терапии неходжкинских лимфом у пациентов детского возраста представляют собой комбинацию цитотоксических препаратов, центральное место среди которых занимает метотрексат (МТХ), применяемый в высоких дозах (1000–5000 мг/м²). МТХ обладает широким спектром побочных эффектов, проявляющихся органной токсичностью (гемато-, гепато-, нейро-, нефротоксичность, мукозит, инфекционные осложнения). Существенную проблему в реальной клинической практике представляет нейротоксичность. Генез неврологических осложнений изучен недостаточно, поэтому остаются актуальными исследования возможных факторов прогноза развития нейротоксичности, методов ее профилактики и лечения.

Цель исследования — анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных при развитии нейротоксичности МТХ, а также поиск возможных факторов прогноза.

Материалы и методы. Представлены анализ данных литературы о нейротоксичности МТХ и собственные клинические наблюдения пациентов с неходжкинскими лимфомами, у которых развились неврологические осложнения тяжелой степени после курса лечения, включающего МТХ. Диагноз неходжкинской лимфомы верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Противоопухолевое лечение и сопроводительную терапию проводили согласно протоколам В-NHL-BFM 95, АККЛ НИИ ДОГ-2003. Степень токсических явлений оценивали с помощью шкал токсичности Национального института онкологии (США). Определяли полиморфные маркеры в генах *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *SCL19A1* и *SLC01B1* методом аллель-специфичной гибридизации на биологическом микрочипе. Материалом для исследования служила ДНК из лимфоцитов периферической крови. Время забора крови для исследования не регламентировано.

Результаты. Неврологические осложнения при терапии МТХ в высоких дозах включают судороги, инсультоподобные симптомы, афазию и другие нарушения. При магнитно-резонансной томографии в режимах T2 и инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости отмечаются гиперинтенсивные сигналы со стороны белого и серого вещества головного мозга. В представленных 4 клинических наблюдениях неврологические осложнения включали энцефалопатию Вернике и энцефалит. При генетическом тестировании у 3 пациенток выявлен аллель А *MTHFR* rs1801133 в гетерозиготном состоянии, у 1 пациентки также выявлен аллель G *MTHFR* rs1801131 в гетерозиготном состоянии. В гене *SLC19A1* у всех пациенток отмечен гетерозиготный генотип G/A rs2838958; у 3 пациенток — гетерозиготный генотип C/T *SLC19A1* rs1051266. Также выявлены гетерозиготный генотип T/C и гомозиготный генотип C/C по rs4149056 в гене *SLC01B1*.

Заключение. Риск развития нейротоксичности обусловлен фармакологическими особенностями МТХ и, возможно, генетическими аспектами. Продemonстрировано, что неврологические осложнения при терапии с включением МТХ гетерогенны, часто жизнеугрожающие и требуют мультидисциплинарного подхода. Полученные данные о генетических полиморфизмах могут стать одним из эффективных инструментов в прогнозировании развития нейротоксичности.

Ключевые слова: метотрексат, фармакогенетическое тестирование, нейротоксичность, *MTHFR*, *SLC19A1*, лимфома

Для цитирования: Симавонян З.К., Валиев Т.Т., Кашанина А.Л. и др. Нейротоксичность высокодозного метотрексата при лечении неходжкинских лимфом у детей: клинические и генетические аспекты. Онкогематология 2025;20(2):138–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-138-151>

Neurotoxicity of high-dose methotrexate in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children: clinical and genetic aspects

Z.K. Simavonyan^{1,2}, T.T. Valiev¹, A.L. Kashanina¹, V.V. Semenova³, A.R. Zheleznyak³, L. Serdan Ramos³, A. Yu. Ikonnikova³, T.V. Nasedkina³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²State Research Center — A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

³V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Zarui Kaytsakovna Simavonyan zarui@inbox.ru

Background. Treatment protocols for non-Hodgkin's lymphomas in pediatric patients include a combination of cytotoxic drugs, with methotrexate (MTX) playing a central role, often administered in high doses (1000–5000 mg/m²). MTX is associated with a wide range of side effects, manifesting as organ toxicity (hemato-, hepato-, neuro-, nephrotoxicity, mucositis, infectious complications). Neurotoxicity poses a significant challenge in real clinical practice. The pathogenesis of neurological complications is not fully understood, making investigations into potential predictive factors for neurotoxicity development, as well as methods for its prevention and treatment, highly relevant.

Aim. To analyze clinical, laboratory and instrumental data in the development of MTX-induced neurotoxicity and to identify potential predictive factors.

Materials and methods. This study presents an analysis of literature data on MTX neurotoxicity and our own clinical cases of non-Hodgkin's lymphomas patients who developed severe neurological complications following MTX-containing treatment regimens. Non-Hodgkin's lymphoma diagnosis was verified according to the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Antitumor treatment and supportive care were administered according to B-NHL-BFM 95 or ACCL NII DOG-2003 protocols. The severity of toxicities was assessed using the National Cancer Institute (USA) Common Terminology Criteria for Adverse Events. All patients underwent genetic testing by allele-specific hybridization on a biological microarray. The study material was DNA extracted from peripheral blood lymphocytes. The timing of blood samples collection was not standardized.

Results. Neurological complications associated with high-dose MTX therapy can manifest as seizures, stroke-like symptoms, aphasia, and other neurological deficits. T2-weighted and FLAIR magnetic resonance imaging sequences reveal hyperintense signals in the white and gray matter of the brain. In the four presented clinical cases, neurological complications included Wernicke's encephalopathy and encephalitis. Genetic testing in 3 patients revealed the heterozygous A allele of *MTHFR* rs1801133. In addition, one patient was found to have the heterozygous G allele of *MTHFR* rs1801131. All patients had the heterozygous G/A genotype in the *SLC19A1* rs2838958 gene, and three patients had the heterozygous C/T genotype of *SLC19A1* rs1051266. Heterozygous T/C genotype and homozygous C/C genotype were also identified for *SLC01B1* rs4149056.

Conclusion. The risk of neurotoxicity is determined by the pharmacological characteristics of MTX and, possibly, genetic factors. This study demonstrates that neurological complications during MTX-containing therapy are heterogeneous, often life-threatening, and require a multidisciplinary approach. The obtained data on genetic polymorphisms may become an effective tool in predicting the development of neurotoxicity.

Keywords: methotrexate, pharmacogenetic testing, neurotoxicity, *MTHFR*, *SLC19A1*, lymphoma

For citation: Simavonyan Z.K., Valiev T.T., Kashanina A.L. et al. Neurotoxicity of high-dose methotrexate in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children: clinical and genetic aspects. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2025; 20(2):138–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-138-151>

Введение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных заболеваний лимфоидной ткани, включающую свыше 60 самостоятельных нозологических форм. В детском возрасте преимущественно встречаются высокоагрессивные НХЛ, которые имеют отличия иммуноморфологических и цитогенетических характеристик от лимфом у взрослых [1].

Заболеваемость НХЛ среди детей в России в 2023 г. составила 297 случаев, что соответствует 0,99 случая на 100 тыс. населения [2].

Несмотря на активное развитие иммунотерапии и других новых противоопухолевых методов, классическая химиотерапия остается основой лекарственного лечения НХЛ. Одним из основных препаратов, определяющих успех терапии НХЛ у детей, является метотрексат (MTX). Между тем применение высокодозного (1000–5000 мг/м²) MTX приводит к серьезным побочным эффектам, включающим гематологическую токсичность, нефротоксичность, токсичность со стороны печени (токсический гепатит, гипербилирубинемия), кожи и слизистых оболочек, поражение легких (менее 0,5 %), инфекционные осложнения, а также нейротоксичность [3–5].

Установлено, что высокодозный МТХ и другие цитостатические препараты (L-аспарагиназа, винкристин и citarabin), которые являются неотъемлемым компонентом современной терапии НХЛ и острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ), могут вызывать неврологические (иногда рецидивирующие) осложнения во время лечения у 3–7 % больных. Клинические проявления при терапии с включением высокодозного МТХ могут проявляться судорогами, инсультоподобными симптомами, нарушениями речи и энцефалопатией [6].

Единые клинические рекомендации по прогнозированию и профилактике нейротоксичности высокодозного МТХ не разработаны. Актуально дальнейшее изучение механизмов нейротоксичности МТХ, лабораторных и генетических факторов, которые позволят прогнозировать развитие нежелательных явлений.

Механизм основного и нейротоксичного действия метотрексата

Метотрексат является антифолатным метаболитом, который ингибирует дигидрофолатредуктазу – фермент, отвечающий за восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. Тетрагидрофолиевая кислота, в свою очередь, необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов [7]. МТХ проникает в клетку через восстановленный переносчик фолата, где подвергается полиглутаминированию и ингибирует дигидрофолатредуктазу, истощая внутриклеточные запасы восстановленных тетрагидрофолатных кофакторов. Накопление полиглутаматов МТХ и повышенная концентрация дигидрофолатов приводят к остановке синтеза нуклеотидов *de novo*. Другие ферменты, такие как тимидилатсинтаза, глицинамид-рибонуклеотид-синтетаза и аминоксидазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид-трансформилаза, участвуют в завершающих этапах пути биосинтеза пуринов. Сообщается, что примерно 80–90 % препарата выводится в неизмененном виде с мочой, около 10 % – с желчью [3, 8].

Метотрексат относится к высоколипофобным препаратам, достигает центральной нервной системы (ЦНС) только при введении в высоких дозах внутривенно (>1000 мг/м²) или непосредственно в субарахноидальное пространство (интратекально) в возрастных дозировках. Сообщается, что МТХ может вызывать острые, подострые и долгосрочные нейротоксические эффекты. Несмотря на большое число исследований, точный механизм нейротоксичности МТХ до сих пор неизвестен, однако предполагается многофакторное действие препарата на различные звенья метаболизма в ЦНС. Вероятный механизм нейротоксичности заключается в нарушении гомеостаза фолиевой кислоты в ЦНС и/или прямом повреждении нейронов. Кроме того, МТХ блокирует превращение гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин, которые участвуют в процессе миелинизации. Также известно, что МТХ

и его метаболиты ингибируют 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид-формилтрансферазу и способствуют высвобождению аденозина. Аденозин, в свою очередь, связывается с аденозиновым рецептором и изменяет нейронный ответ в ЦНС [9].

Подострая нейротоксичность МТХ обычно возникает через 2–14 дней после длительного приема низких доз внутрь, интратекального введения препарата в возрастных дозировках или при внутривенном введении высоких доз МТХ, проявляясь транзиторными инсультоподобными симптомами, энцефалопатией, судорогами и/или афазией. В ряде случаев при повторном введении МТХ развиваются рецидивы нейротоксичности. Известно, что клинические проявления нейротоксичности МТХ часто ассоциируются с лейкоэнцефалопатией, которая проявляется усилением сигнала от белого вещества головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режимах T2-взвешенной импульсной последовательности и инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR). Хотя у большинства пациентов лейкоэнцефалопатия имеет легкую степень, описаны случаи фатальной диффузной некротизирующей лейкоэнцефалопатии. Данная нежелательная реакция также может развиваться у детей без симптомов неврологических осложнений, а ее наличие коррелирует с увеличением длительности циркуляции препарата в сыворотке крови больного. Клиническое значение этих изменений белого вещества остается неизвестным [10]. Основным отсроченным осложнением, возникающим после повторных курсов перорального или внутривенного введения МТХ, особенно при сочетании с лучевой терапией, является хроническая миелопатия. Это состояние может развиваться через несколько месяцев или даже лет после лечения. Повреждение белого вещества приводит к изменениям психического состояния, при этом речь, как правило, остается сохранной. Возможны прогрессирующие когнитивные нарушения, потеря памяти и концентрации внимания, изменения личности, деменция, судороги, парезы и недержание мочи [11, 12].

Ряд исследователей детально описали наиболее частые нейротоксические эффекты высокодозного МТХ у детей с опухолями системы крови. A.J. Vora и соавт. проанализировали проявления нейротоксичности у 3113 пациентов в возрасте 1–24 лет с диагнозами ОЛЛ и НХЛ. В ходе исследования зарегистрировано 300 случаев серьезных нейротоксических побочных эффектов у 254 (8,2 %) пациентов, включая 159 случаев энцефалопатии, 86 случаев судорог и 9 иных проявлений нейротоксичности. Большинство случаев нейротоксичности было связано с энцефалопатией, вызванной интратекальным введением МТХ. Симптомы обычно проявлялись как очаговый неврологический дефицит, торпидные изменения личности или потеря сознания через 1–21 день (в среднем 3 дня) после введения МТХ интратекально с полным регрессом

в течение 48 ч у большинства пациентов. Трое пациентов, у которых развилась энцефалопатия, умерли [13]. D. Bhojwani и соавт. провели проспективное исследование с включением 369 детей с ОЛЛ, которым проводились 5 курсов высокодозного MTX и 13–25 введений MTX интратекально. Всем пациентам вне зависимости от наличия или отсутствия признаков клинически выраженной нейротоксичности выполняли МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (ВБК) на 33–46-й дни после начала программной химиотерапии, затем на 1-й неделе реиндукции ремиссии, на 48-й и 120-й неделях лечения. У 14 (3,8 %) пациентов наблюдались подострые нейротоксические эпизоды, включая судороги у 7 пациентов, инсультоподобные симптомы у 6 и атаксию у 1. Из 13 пациентов, получавших высокодозный MTX, у 12 не было рецидива нейротоксичности. По данным МРТ определялись признаки лейкоэнцефалопатии у 86 (23,3 %) пациентов, включая 73 (20,6 %) бессимптомных случая, и у 13 (92,9 %) из 14 пациентов — клинические проявления нейротоксичности [10].

Прогностические факторы риска нейротоксичности метотрексата

По мнению ряда авторов, ключевыми факторами в развитии токсичности MTX являются доза препарата, лекарственные взаимодействия, демографические характеристики пациентов (например, старший возраст), уровни сывороточного альбумина и кальция, pH крови и мочи, генетические полиморфизмы и эпигенетические факторы [9, 10, 14, 15]. По данным A.J. Vora и соавт., смертность от токсических явлений составляет половину случаев смертности пациентов с ОЛЛ, включенных в исследование UKALL 2003 [13].

Следует учитывать, что взаимодействия между MTX и ингибиторами протонной помпы, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецептора ангиотензина 2-го типа, диуретиками и другими химиотерапевтическими препаратами могут влиять на почечный клиренс, что в свою очередь приводит к усилению воздействия MTX на органы-мишени и связанной с ним токсичности. Риск нейротоксичности MTX возрастает при его совместном применении с цитарабином и циклофосфамидом [6, 16, 17].

B. Škorić и соавт. подчеркивают значимость мониторинга скорости клубочковой фильтрации для оценки токсичности и прогнозирования ее влияния на уровень MTX [18]. M.K. Mateos и соавт. в ретроспективном обзоре, включившем 1251 пациента детского возраста с ОЛЛ, выявили, что повышенный уровень сывороточной аспаратаминотрансферазы и возраст ≥ 10 лет на момент постановки диагноза были независимыми факторами риска нейротоксичности MTX [6].

Генетические полиморфизмы, связанные с повышенным риском токсичности метотрексата

В ряде исследований продемонстрирована ассоциация нейротоксичности MTX с однонуклеотидны-

ми полиморфизмами (SNP) генов, которые влияют на транспорт MTX (например, *SLCO1B1*), внутриклеточный метаболизм фолата (*MTHFR*), ремоделирование хроматина пре-В-клеток (*ARID5B*) и метаболические пути (*UGT1A1*, *PNPLA3*). По другим данным, метилирование ДНК в промоторе гена *GGH* также может способствовать нейротоксичности MTX [14, 19].

S.I. Tsujimoto и соавт. при исследовании влияния полиморфизмов гена *ADORA* (кодирующего аденозиновый рецептор A2A) на риск развития лейкоэнцефалопатии у детей с ОЛЛ или НХЛ, которым проведена терапия высокодозным MTX ($n = 56$), сообщили, что лейкоэнцефалопатия развилась у 21 (37 %) пациента во время лечения. Из них у 17 пациентов лейкоэнцефалопатия протекала бессимптомно, тогда как у 4 наблюдались клинические симптомы нейротоксичности: у 2 — инсультоподобные симптомы, у 1 — бред, у 1 — судороги. У 3 из 4 пациентов неврологические симптомы возникли после интратекального введения MTX, у 1 — после внутривенного введения высокодозного MTX. У 2 из 4 пациентов из-за опасных для жизни побочных реакций MTX был исключен из дальнейшей программной терапии. Всем пациентам выполнено генотипирование крови или костного мозга. Генотип C/C в rs2298383 (*ADORA2A*) был ассоциирован с повышенным риском лейкоэнцефалопатии по сравнению с пациентами — носителями генотипов C/T и T/T [20].

В другой работе приведены результаты лечения 115 пациентов с ОЛЛ в возрасте 1–18 лет, которым выполнены секвенирование по Сэнгеру и полимеразная цепная реакция (ПЦР) для оценки связи полиморфизмов в генах, кодирующих белки, участвующие в метаболизме MTX, с побочными эффектами, возникающими во время терапии высокодозным MTX. Авторы выявили полиморфные варианты в генах *SLC19A1* (с.80G>A), *MTHFR* (с.677C>T; с.1298A>C) и *TYMS* (с.450_455del). Среди этих полиморфизмов *SLC19A1*80G>A был статистически значимо ассоциирован с более высокой частотой нейротоксических эффектов, тогда как другие полиморфные варианты не показали значимой корреляции [21].

В проспективном исследовании D. Bhojwani и соавт. 369 детям с ОЛЛ, протокол лечения которых включал высокодозный MTX, были проведены МРТ и полногеномное исследование ассоциаций для выявления SNP, связанных с нейротоксичностью. У 14 (3,8 %) пациентов развилась клинически выраженная нейротоксичность, ассоциированная с MTX. Из 13 пациентов, которым повторно вводили MTX, у 12 не наблюдалось рецидива нейротоксичности. Лейкоэнцефалопатия обнаружена у 20,6 % пациентов, у которых не было симптомов нейротоксичности, и у всех пациентов с любыми проявлениями нейротоксичности. Лейкоэнцефалопатия сохранялась по окончании терапии у 74 % пациентов без симптомов нейротоксичности и у 58 % пациентов с любыми проявлениями нейротоксичности. При полногеномном исследовании

ассоциаций выявлена связь полиморфизмов в генах, ответственных за нейрогенез, с нейротоксичностью МТХ (*TRIO*, *PRKG1*, *ANK1*, *COL4A2*, *NTN1*, *ASTN2*) [10].

М.К. Mateos и соавт. провели полногеномное исследование ассоциаций детям с ОЛЛ ($n = 1251$) и не выявили ни одного SNP, связанного с нейротоксичностью МТХ, но сообщили о 7 SNP, которые требуют изучения в более крупных независимых исследованиях нейротоксичности МТХ. Это 7 SNP 5 генов, которые потенциально играют роль в росте, дифференцировке, задержке развития нейронов (*MBOAT-1*, *GIPC1*, *ZDNHC19*, *NXN*, *PKN1*) [6].

Профилактика нейротоксичности метотрексата

В литературе продолжают дискуссии о методах профилактики нейротоксичности МТХ у онкогематологических пациентов, при этом единые клинические рекомендации до сих пор не разработаны. По данным I.J. Cohen, центральное значение имеют своевременное назначение антидота МТХ (фолинат кальция) и лекарственный мониторинг. Это позволяет избежать значительных побочных эффектов без ущерба для терапевтических результатов [22]. В другой работе аминофиллин, конкурентный ингибитор аденозина, рассматривается как средство вторичной профилактики нейротоксичности МТХ. Пациенту с рецидивирующими симптомами был назначен аминофиллин, что привело к купированию нейротоксичности. Наиболее распространенной практикой при развитии нейротоксичности после введения МТХ интратекально являются исключение МТХ из трехкомпонентной схемы и введение только дексаметазона и цитарабина [10].

В плазме и спинномозговой жидкости пациентов, которым вводили МТХ интратекально, наблюдались повышенные уровни гомоцистеина, который является агонистом рецепторов N-метил-D-аспартата. По данным М. Afshar и соавт., применение декстрометорфана, неконкурентного антагониста рецепторов N-метил-D-аспартата, у большинства пациентов привело к симптоматическому улучшению. В этой группе пациентов раннее введение декстрометорфана способствовало более быстрому улучшению состояния и снижению риска развития рецидива судорожной активности, вызванной МТХ [23].

Цель исследования — анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных при развитии нейротоксичности МТХ, а также поиск возможных факторов прогноза.

Материалы и методы

Проведен анализ данных литературы о нейротоксичности МТХ, представлены собственные клинические наблюдения 4 пациентов с НХЛ, у которых развились тяжелые неврологические осложнения после курса лечения с включением высокодозного МТХ.

Диагноз НХЛ верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Противоопухолевое лечение и сопроводительную терапию проводили согласно протоколам В-NHL-BFM 95, АККЛ НИИ ДОГ-2003. Степень токсических явлений оценивали с помощью шкал токсичности Национального института онкологии (США). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови и определяли наличие полиморфизмов в генах *MTHFR* (rs1801133 G>A, rs1801131 T>G), *MTR* (rs1805087 A>G), *MTRR* (rs1801394 A>G) и *SLC19A1* (rs2838958 G>A, rs1051266 C>T). Генетическое исследование проводили методом аллель-специфичной гибридизации на биологическом микрочипе [24].

Клинический случай 1

Пациентке Т., 16 лет, с диагнозом «диффузная В-крупноклеточная лимфома, IV стадия, 3-я группа риска» в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России инициирована терапия по протоколу В-NHL-BFM 95 с ритуксимабом. С учетом стадии и прогностической группы риска доза МТХ в терапевтических блоках составляла 5000 мг/м², каждому внутривенному введению МТХ предшествовала интратекальная терапия с МТХ. Проведено 3 блока химиотерапии без выраженных проявлений нейротоксичности. При проведении 4-го блока в ходе лекарственного мониторинга МТХ отмечена полная элиминация препарата (концентрация в сыворотке крови <0,25 мкмоль/л) на 66-м часу (оптимальная элиминация МТХ — в срок до 54 ч). Через несколько дней после полной элиминации МТХ в клинической картине отмечены вертикальный нистагм, ригидность затылочных мышц, синдром Керера отрицательный, верхний синдром Брудзинского и синдром Кернига сомнительные. Через несколько часов — эпизод клонико-тонических судорог без потери сознания, купирован введением сибазона в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Объективные результаты осмотра: состояние тяжелое, оглушение, пациентка эмоционально лабильна, плаксива, контакт несколько затруднен, команды выполняет с задержкой, на болевые раздражители реагирует отдергиванием конечностей, грубых патологических рефлексов нет. Зрачки OD = OS, фотореакция и корнеальные рефлексы сохранены, горизонтальный нистагм, девиация языка влево, спустя 7 ч повторные эпизоды судорог по 15–20 с. Состояние быстро ухудшается, развиваются брадикардия, тахикардия, сопор — кома I (8–7 баллов по шкале комы Глазго), пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких.

По данным МРТ головного мозга с ВВК патологические объемные образования и достоверные участки кровоизлияния в веществе головного мозга не выявлены. В режимах DWI и FLAIR определялось симметричное изменение магнитно-резонансного (МР) сигнала за счет отека медиальных отделов таламусов, четверохолмия среднего мозга. В задних отделах обеих лобных долей определялись изменения в коре, отображающиеся

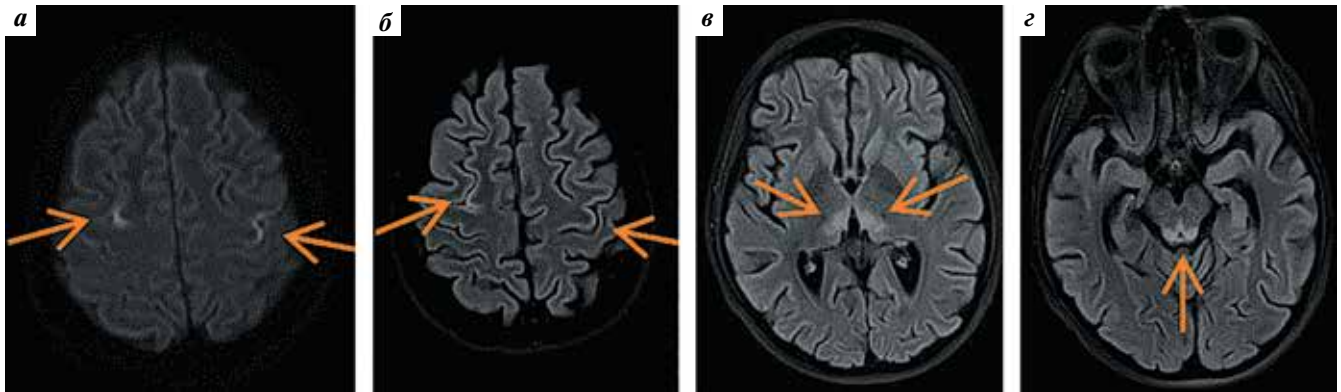


Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — режим DWI, участки ограничения диффузии в коре лобных долей (стрелки); б — режим FLAIR, участки изменения магнитно-резонансного сигнала от коры лобных долей за счет отека (стрелки); в — режим FLAIR, отек медиальных отделов таламусов (стрелки); г — режим FLAIR, отек нижних холмиков четверохолмной пластинки (стрелка)
Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain: а — DWI, diffusion-restricted areas in the frontal cortex (arrows); б — FLAIR, areas of altered magnetic resonance signal due to edema from the frontal cortex (arrows); в — FLAIR, edema of the medial thalamus (arrows); г — FLAIR, edema of the inferior colliculi of the quadrigeminal plate (arrow)

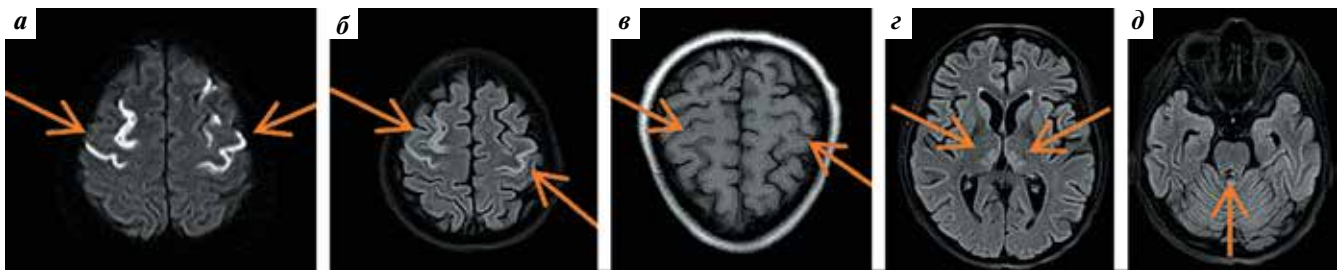


Рис. 2. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — режим DWI, участки ограничения диффузии в коре лобных долей (стрелки); б — режим FLAIR, участки изменения магнитно-резонансного сигнала от коры лобных долей за счет отека и пропитывания кровью (стрелки); в — T1-взвешенное изображение до внутривенного контрастирования, участки пропитывания кровью в коре головного мозга (стрелки); г — режим FLAIR, отек медиальных отделов таламусов (стрелки); д — режим FLAIR, изменения в четверохолмной пластинке не определяются (стрелка)
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain: а — DWI, diffusion-restricted areas in the frontal cortex (arrows); б — FLAIR, areas of altered magnetic resonance signal from the frontal cortex due to edema and blood imbibition (arrows); в — T1-WI pre-contrast, areas of blood imbibition in the cerebral cortex (arrows); г — FLAIR, edema of the medial thalamus (arrows); д — FLAIR, no abnormalities detected in the quadrigeminal plate (arrow)

преимущественно в режиме DWI в виде участков ограничения диффузии. При ВВК обнаружены симметричные участки накопления в нижних холмиках четверохолмной пластины (рис. 1).

Проводилась дифференциальная диагностика с энцефалопатией Вернике, нейрогликопенией, токсическим воздействием противоопухолевой терапии, не исключалось ишемическое повреждение.

Пациентка получала антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию (в соответствии с рекомендациями по ведению больных в постхимиотерапевтическом периоде), назначены тиамин, противосудорожная терапия вальпроевой кислотой. Клиническая картина с медленной положительной динамикой. При МРТ-контроле через 7 дней — увеличение числа патологических участков и их интенсивности в режимах DWI и FLAIR в коре обеих лобных долей, на T1-взвешенных изображениях до ВВК отмечалось повышение интенсивности сигнала в пораженных отделах коры за счет продуктов биodeградации гемоглобина. Сохранялось симметричное изменение МР-сигнала в режиме FLAIR за счет

отека медиальных отделов таламусов, но ранее отмеченное изменение МР-сигнала от четверохолмия среднего мозга не определялось (рис. 2).

В клинической картине отмечалась медленная положительная динамика на фоне проводимой терапии. При МРТ-контроле через 3 нед в режимах DWI и FLAIR отмечено уменьшение выраженности интенсивности сигнала в патологических участках коры обеих лобных долей и медиальных отделов таламусов. На T1-взвешенном изображении до ВВК определялось усиление сигнала в динамике за счет продуктов распада гемоглобина (рис. 3).

В результате лечения в неврологическом статусе отмечалась положительная динамика в виде постепенного восстановления когнитивных функций. Полная реабилитация достигнута в течение 35 дней.

У пациентки с несвоевременной элиминацией МТХ и развившимися клиническими проявлениями нейротоксичности для изучения возможных дополнительных predisposing генетических факторов нейротоксичности исследованы полиморфизмы в генах метаболизма МТХ (табл. 1).

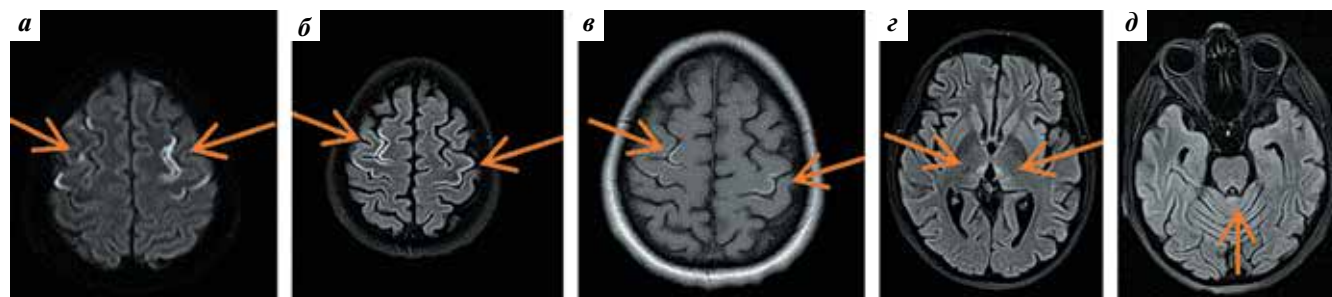


Рис. 3. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — режим DWI, участки ограничения диффузии в коре лобных долей (стрелки); б — режим FLAIR, участки изменения магнитно-резонансного сигнала от коры лобных долей за счет отека и пропитывания кровью (стрелки); в — T1-взвешенное изображение до внутривенного контрастирования, участки пропитывания кровью в коре лобных долей (стрелки); г — режим FLAIR, снижение интенсивности отека медиальных отделов таламусов (стрелки); д — режим FLAIR, изменения в четверохолмной пластинке не определяются (стрелка)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain: а — DWI, diffusion-restricted areas in the frontal cortex (arrows); б — FLAIR, areas of altered magnetic resonance signal from the frontal cortex due to edema and blood imbibition in the frontal cortex (arrows); в — T1-WI pre-contrast, areas of blood imbibition in the frontal cortex (arrows); г — FLAIR, decreased intensity of edema in the medial parts of the thalami (arrows); д — FLAIR, no abnormalities detected in the quadrigeminal plate (arrow)

Таблица 1. Результаты исследования полиморфизмов в генах метаболизма метотрексата у пациентки Т.

Table 1. Polymorphism screening results for genes involved in methotrexate metabolism, patient T.

Полиморфизм Polymorphism	Генотип пациентки Patient's genotype
MTHFR rs1801133 G>A	G/A
MTHFR rs1801131 T>G	T/G
MTR rs1805087 A>G	A/A
MTRR rs1801394 A>G	A/G
SLC19A1 rs2838958 G>A	G/A
SLC19A1 rs1051266 C>T	C/T
SLCO1B1 rs4149056 T>C	T/T

Выявлены следующие гетерозиготные генотипы: G/A rs1801133 и T/G rs1801131 в гене MTHFR, A/G rs1801394 в гене MTRR, G/A rs2838958 и C/T rs1051266 в гене SLC19A1. Для rs1805087 в гене MTR и rs4149056 в гене SLCO1B1 получены генотипы дикого типа.

Клинический случай 2

Пациентке Ш., 16 лет, с диагнозом «анapластическая крупноклеточная лимфома, ALK⁺, III стадия, 2-я группа риска» инициирована терапия по программе АККЛ НИИ ДОГ-2003. Проведено 4 блока химиотерапии с включением MTX в дозе 1000 мг/м², обязательной была профилактика поражения ЦНС за счет интратекального введения MTX. Пациентка переносила терапию без проявлений нейротоксичности, но на 5-м блоке, несмотря на полную элиминацию MTX в оптимальный срок (на 48-м часу), на 7-й день после введения MTX возникли неврологические изменения в виде парализа нижних конечностей, слабости, невнятной речи. В течение суток присоединилась афазия, отмечены подергивания мышц лица, верхних конечностей, сопорозное состояние. При

проведении МРТ головного и спинного мозга с ВВК данных о кровоизлиянии, отеке, очаговых образованиях не получено. На следующие сутки отмечено нарастание отрицательной динамики: оглушение сознания. Проводилась дифференциальная диагностика токсического повреждения головного мозга, инфекционного поражения, синдрома Гийена—Барре. Результаты исследования ликвора: уровень глюкозы — 3,8 ммоль/л; белка — 0,55 г/л; цитоз — 8 клеток (уровень нейтрофилов 26,1 %, лимфоцитов 31,9 %, моноцитов 42 %). В течение нескольких часов отмечены ухудшение состояния, нарастание дыхательной недостаточности, снижение уровня SpO₂ до 70 %, тахипноэ, в связи с чем больная переведена на искусственную вентиляцию легких.

При контрольной МРТ головного мозга в мосте определялся участок измененного МР-сигнала без четких контуров размерами 1,2 × 0,9 × 1,4 см без признаков ограничения диффузии и накопления контрастного препарата. Минимальные изменения в мосте головного мозга могут соответствовать понтийному миелинолизу на фоне токсического поражения/аутоиммунного процесса (рис. 4).

Пациентке инициирована пульс-терапия метилпреднизолоном, внутривенным иммуноглобулином. По данным ПЦР-исследования ликвора выявлено 800 копий аденовируса/мкл. Антибактериальная, противогрибковая терапия дополнены противовирусным препаратом (цидофовир). Через 2 дня проводимой терапии пациентка при осмотре открывала глаза в ответ на обращенную речь, демонстрировала впечатление о выполнении команд (сжимала руку). Менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц с некоторым уменьшением, симптом Кернига сомнительный с 2 сторон. Глазные щели S = D, анизокории нет, миоз. Косоглазие — тенденция к расходящемуся OU.

Результаты контрольной МРТ: появление участков измененного МР-сигнала в таламусе, хвостатых и белых ядрах, скорлупе, белом веществе всех отделов головного мозга, коре затылочных и височных долей. Ранее

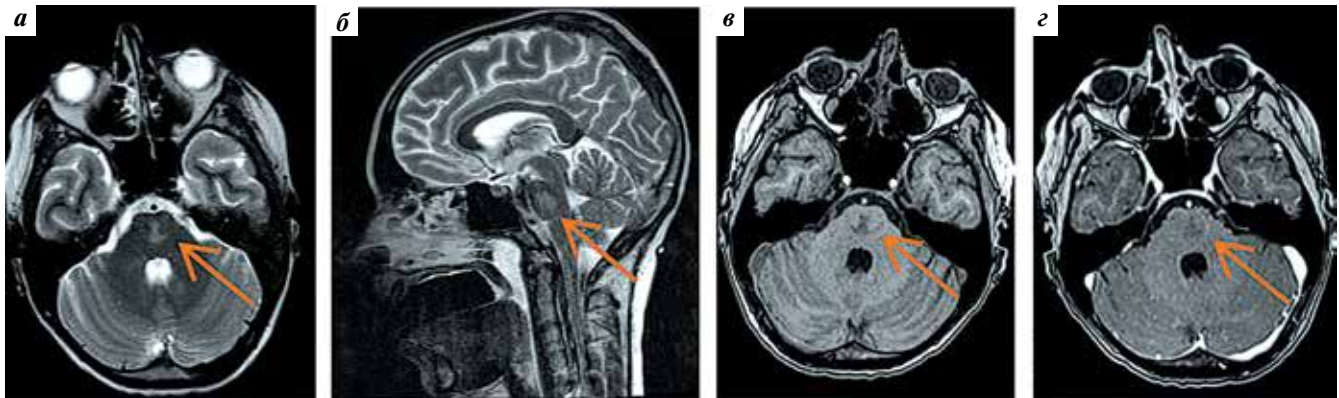


Рис. 4. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — T2-взвешенное изображение в аксиальной проекции, участок изменения магнитно-резонансного сигнала по типу отека неправильной формы в мосте (стрелка); б — T2-взвешенное изображение в сагиттальной проекции, тот же участок (стрелка); в, г — T1-взвешенные изображения в аксиальной проекции до и после внутривенного контрастирования, без признаков накопления контрастного препарата в выявленном участке в мосте (стрелка)

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the brain: а — axial T2-weighted image showing an area of irregular edema-like signal alteration in the pons (arrow); б — sagittal T2-weighted image showing the same area of irregular edema-like signal alteration in the pons (arrow); в, г — axial T1-weighted image pre- and post-contrast with no evidence of contrast enhancement within the identified pontine lesion (arrow)

выявлявшийся в мосте участок измененного МР-сигнала без четких контуров несколько увеличился: с $1,2 \times 0,9 \times 1,4$ до $1,6 \times 1,4 \times 1,5$ см. При ВВК накопление контрастного препарата в очагах измененного МР-сигнала не определялось (рис. 5).

Состояние пациентки на фоне проводимой терапии — с медленной положительной динамикой. По данным ПЦР-исследования ликвора аденовирус не определялся. Через 3 нед выполнена МРТ головного мозга, по результатам которой отмечена положительная динамика в виде уменьшения числа и интенсивности участков повышенного МР-сигнала в режиме FLAIR, преимущественно в субкортикальных отделах больших полушарий головного мозга. Сохранились участки измененного МР-сигнала в таламусах, хвостатых ядрах, ножках мозга и скорлупе с обеих сторон, менее интенсивные по сигналу. Участок измененного МР-сигнала в мосте имел более четкие очертания, прежние размеры (до $1,4 \times 1,4 \times 1,2$ см) (рис. 6).

Пациентке завершена противоопухолевая терапия, но на 60-е сутки реабилитационных мероприятий полного восстановления утраченных функций не достигнуто, сохранялся нижний вялый парализ. Продолжена реабилитация в специализированном центре.

Элиминация МТХ у пациентки была своевременной. Для изучения возможных predisposing генетических факторов развития значимых явлений нейротоксичности исследованы полиморфизмы в генах метаболизма МТХ (табл. 2).

Выявлены следующие гетерозиготные генотипы: G/A rs1801133 в гене MTHFR, G/A rs2838958 и C/T rs1051266 в гене SLC19A1, T/C rs4149056 в гене SLCO1B1. Остальные исследуемые полиморфизмы представлены генотипами дикого типа.

Клинический случай 3

Пациентка И., 13 лет, с диагнозом «диффузная В-крупноклеточная лимфома, III стадия, 3-я группа рис-

Таблица 2. Результаты исследования полиморфизмов в генах метаболизма метотрексата у пациентки Ш.

Table 2. Polymorphism screening results for genes involved in methotrexate metabolism, patient Sh.

Полиморфизм Polymorphism	Генотип пациентки Patient's genotype
MTHFR rs1801133 G>A	G/A
MTHFR rs1801131 T>G	T/T
MTR rs1805087 A>G	A/A
MTRR rs1801394 A>G	A/A
SLC19A1 rs2838958 G>A	G/A
SLC19A1 rs1051266 C>T	C/T
SLCO1B1 rs4149056 T>C	T/C

ка» получала терапию по протоколу В-NHL-BFM 95 с ритуксимабом. Доза МТХ в блоках терапии составляла 5000 мг/м^2 . Профилактика поражения ЦНС включала интратекальные введения МТХ. После 2-го блока терапии отмечена замедленная элиминация МТХ (нетоксичный уровень препарата достигнут на 84-м часу). Через 11 дней после введения МТХ произошло снижение остроты зрения. При осмотре офтальмологом отмечены отек диска зрительного нерва OU, кератопатия OS (?). На следующий день отмечен эпизод генерализованных судорог с выраженным психоэмоциональным возбуждением, судороги купированы введением сибазона. Через 6 ч зарегистрированы повторные судороги, анизокория OD<OS, введен сибазон, иницирована плановая антиконвульсантная терапия. По данным компьютерной томографии головного мозга данных о кровоизлиянии не получено. Заподозрен PRES-синдром на фоне неисключенной токсичности МТХ. При проведении противоотечной,

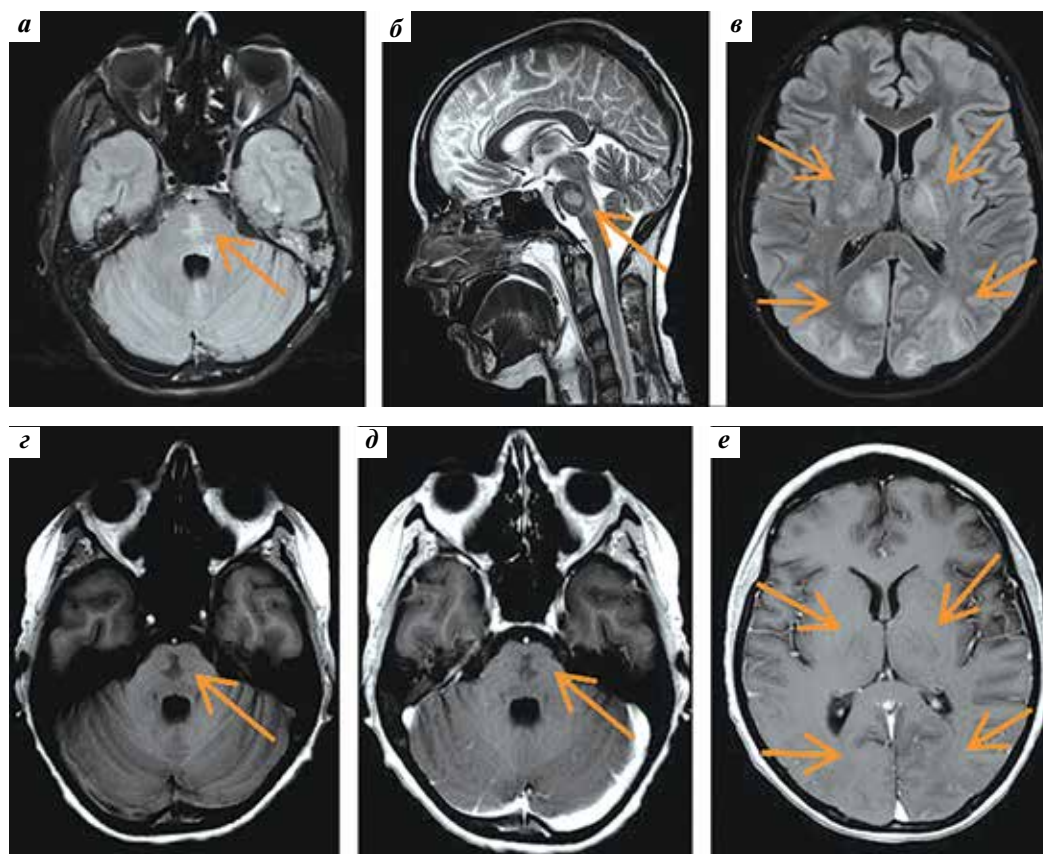


Рис. 5. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — режим FLAIR, аксиальная проекция, участок изменения магнитно-резонансного сигнала неправильной формы в мосте (стрелка); б — T2-взвешенное изображение в сагиттальной проекции, тот же участок (стрелка); в — режим FLAIR, аксиальная проекция, изменения в базальных ядрах, белом веществе и коре полушарий по типу отека (стрелки); г, д — T1-взвешенные изображения в аксиальной проекции до и после внутривенного контрастирования, без признаков накопления контрастного препарата измененным участком в мосте (стрелки); е — T1-взвешенное изображение в аксиальной проекции после внутривенного контрастирования, без признаков накопления контрастного препарата измененными участками в базальных ядрах, белом веществе и коре полушарий головного мозга (стрелки)

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the brain: а — axial FLAIR image, an irregularly shaped area of altered magnetic resonance signal intensity in the pons (arrow); б — sagittal T2-weighted image, the same irregularly shaped area of altered magnetic resonance signal intensity in the pons (arrow); в — axial FLAIR image, changes are present in the basal ganglia, white matter, and cerebral cortex, consistent with edema (arrows); г, д — axial T1-weighted image pre- and post-contrast with no evidence of contrast enhancement within the pontine lesion (arrows); е — axial T1-weighted image post-contrast with no evidence of contrast enhancement within the identified changes in the basal ganglia, white matter, and cerebral cortex (arrows)

антиконвульсантной, антибактериальной терапии (в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов в постхимиотерапевтическом периоде) происходило постепенное купирование неврологической симптоматики. По данным электроэнцефалографии отмечались диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга в виде умеренной дезорганизации основного ритма, полиритмической активности с признаками вовлечения срединных структур. Очаговой медленноволновой активности по областям коры не зарегистрировано.

Эпизоды судорог больше не регистрировались. При выполнении МРТ головного мозга определялось асимметричное накопление контрастного препарата в сосцевидных телах ($D < S$). Выявленные изменения неспецифичны, могли соответствовать проявлениям токсико-метаболической энцефалопатии (рис. 7).

У пациентки с задержкой элиминации MTX для изучения возможных дополнительных предрасполагающих

генетических факторов развития клинически значимой нейротоксичности исследованы полиморфизмы в генах метаболизма MTX (табл. 3).

Выявлены гетерозиготный генотип A/G rs1801394 в гене MTRR и гомозиготный генотип A/A rs2838958 в гене SLC19A1. Остальные исследуемые полиморфизмы представлены генотипами дикого типа.

Клинический случай 4

Пациентка Б., 14 лет, с диагнозом «первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, IV стадия, 3-я группа риска» получала терапию по протоколу B-NHL-BFM 95 с ритуксимабом. Проведен 1-й блок лечения с включением MTX в дозе 5000 мг/м² и интратекальной профилактикой поражения ЦНС путем введения MTX. На 3-й день после введения MTX (полная элиминация препарата достигнута в оптимальный срок — на 48-м часу) отмечены эпизод артериальной гипертензии, развитие тонических судорог в течение

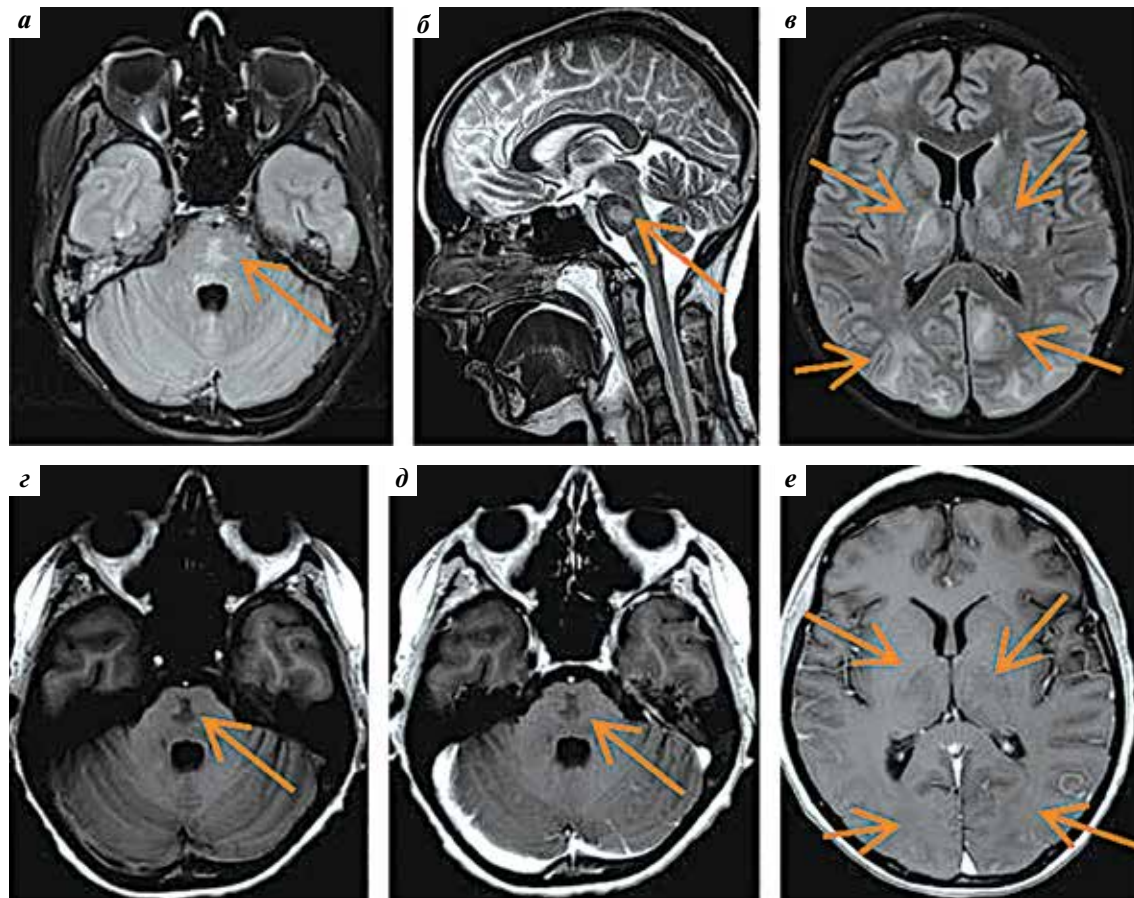


Рис. 6. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — режим FLAIR, аксиальная проекция, участок изменения магнитно-резонансного сигнала неправильной формы в мосте (стрелка); б — T2-взвешенное изображение в сагиттальной проекции, тот же участок (стрелка); в — режим FLAIR, аксиальная проекция, изменения в базальных ядрах, белом веществе и коре полушарий по типу отека (стрелки); г, д — T1-взвешенные изображения в аксиальной проекции до и после внутривенного контрастирования, без признаков накопления контрастного препарата измененным участком в мосте (стрелки); е — T1-взвешенное изображение в аксиальной проекции после внутривенного контрастирования, без признаков накопления контрастного препарата в измененных участках в базальных ядрах, белом веществе и коре полушарий головного мозга (стрелки)

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the brain: а — axial FLAIR image, an irregularly shaped area of altered signal intensity in the pons (arrow); б — sagittal T2-weighted image, the same irregularly shaped area of altered signal intensity in the pons (arrow); в — axial FLAIR image, changes in the basal ganglia, white matter, and cerebral cortex consistent with edema (arrows); г, д — axial T1-weighted image pre- and post-contrast with no evidence of contrast enhancement in the pontine lesion (arrows); е — axial T1-weighted image post-contrast with no evidence of contrast enhancement within the identified changes in the basal ganglia, white matter, and cerebral cortex (arrows)

Таблица 3. Результаты исследования полиморфизмов в генах метаболизма метотрексата у пациентки И.

Table 3. Polymorphism screening results for genes involved in methotrexate metabolism, patient I.

Полиморфизм Polymorphism	Генотип пациентки Patient's genotype
MTHFR rs1801133 G>A	G/G
MTHFR rs1801131 T>G	T/T
MTR rs1805087 A>G	A/A
MTRR rs1801394 A>G	A/G
SLC19A1 rs2838958 G>A	A/A
SLC19A1 rs1051266 C>T	C/C
SLCO1B1 rs4149056 T>C	T/T

30–40 с на фоне спазма периферических сосудов, снижения сатурации до 90 %. Эпизод купирован введением сибазона, дексаметазона. По данным МРТ головного мозга с ВВК в режиме FLAIR определялись участки изменения МР-сигнала, преимущественно в субкортикальных отделах, за счет умеренно выраженного отека в обеих теменных долях и задних отделах левой лобной доли. В режиме DWI ограничения диффузии в выявленных изменениях не отмечалось. При ВВК явные участки патологического накопления контрастного препарата в веществе и оболочках головного мозга не определялись (рис. 8).

Проводились противоотечная терапия, коррекция электролитных нарушений, сопроводительная терапия в соответствии с рекомендациями по ведению больных в постхимиотерапевтическом периоде. Состояние стабилизировалось. Лечение было продолжено. Доза МТХ

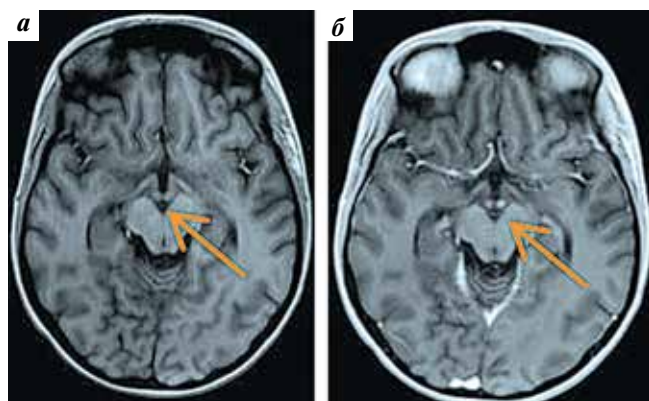


Рис. 7. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а – T1-взвешенное изображение в аксиальной проекции до внутривенного контрастирования, патология не выявляется (стрелка); б – T1-взвешенное изображение после внутривенного контрастирования, двустороннее асимметричное накопление контрастного препарата в сосцевидных телах (D<S) (стрелка)

Fig. 7. Magnetic resonance imaging of the brain: a – axial T1-weighted image pre-contrast with no abnormalities detected (arrow); б – T1-weighted image post-contrast with bilateral asymmetric enhancement in the mastoid air cells (D<S) (arrow)

в последующих блоках не корректировалась, интратекальные введения MTX проводились в соответствии с протоколом лечения. Рецидива судорожного синдрома не отмечено.

У пациентки своевременно элиминирован MTX. Для изучения возможных предрасполагающих генетических факторов развития клинически значимой нейротоксичности исследованы полиморфизмы в генах метаболизма MTX (табл. 4).

Выявлен гетерозиготный генотип G/A *MTHFR* rs1801133. В гене *SLC19A1* выявлен гетерозиготный генотип G/A rs2838958. Остальные исследуемые полиморфизмы представлены генотипами дикого типа.

Генетическое тестирование

У всех 4 пациенток исследованы полиморфизмы в генах метаболизма MTX (табл. 5).

Таблица 4. Результаты исследования полиморфизмов в генах метаболизма метотрексата у пациентки Б.

Table 4. Polymorphism screening results for genes involved in methotrexate metabolism, patient B.

Полиморфизм Polymorphism	Генотип пациентки Patient's genotype
<i>MTHFR</i> rs1801133 G>A	G/A
<i>MTHFR</i> rs1801131 T>G	T/T
<i>MTR</i> rs1805087 A>G	A/G
<i>MTRR</i> rs1801394 A>G	G/G
<i>SLC19A1</i> rs2838958 G>A	G/A
<i>SLC19A1</i> rs1051266 C>T	C/T
<i>SLCO1B1</i> rs4149056 T>C	C/C

При исследовании полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* у 3 пациенток выявлен гетерозиготный генотип G/A. У 1 из 4 пациенток выявлен гетерозиготный генотип T/G *MTHFR* rs1801131, а в другом случае – гетерозиготный генотип A/G *MTR* rs1805087. В гене *MTRR* rs1801394 у 2 пациенток выявлен гетерозиготный генотип A/G, в 1 случае – гомозиготный генотип G/G. В гене *SLC19A1* для полиморфизма rs2838958 у 3 пациенток выявлен гетерозиготный генотип G/A, а для полиморфизма rs1051266 у 3 пациенток выявлен гетерозиготный вариант C/T. В гене *SLCO1B1* rs4149056 выявлен 1 гетерозиготный генотип T/C и 1 гомозиготный генотип C/C.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения ярко демонстрируют, что неврологические осложнения могут носить полиэтиологический характер, развиваться как после 1-го, так и после 5-го введения MTX в высоких дозах. Отмечено отсутствие закономерности

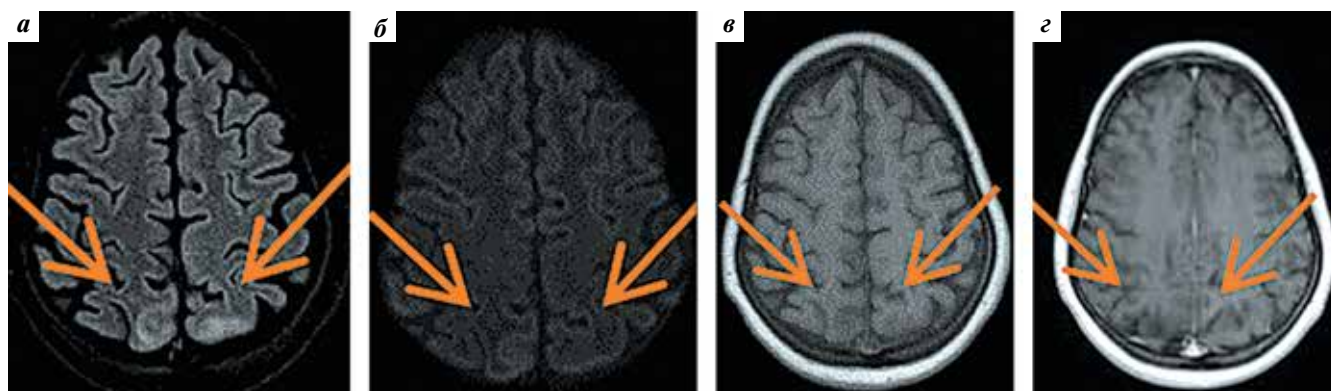


Рис. 8. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а – режим FLAIR, зоны отека вещества обеих теменных долей (стрелки); б – режим DWI, без признаков ограничения диффузии в выявленных участках (стрелки); в, г – T1-взвешенные изображения до и после внутривенного контрастирования, без патологического накопления контрастного препарата (стрелки)

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of the brain: а – FLAIR, areas of edema in both parietal lobes (arrows); б – DWI, no signs of diffusion restriction in the identified areas (arrows); в, г – T1-WI pre- and post-contrast with no pathological contrast enhancement (arrows)

Таблица 5. Результаты исследования полиморфизмов в генах метаболизма метотрексата

Table 5. Polymorphism screening results for genes involved in methotrexate metabolism

Полиморфизм Polymorphism	ЧАА AAF	Генотип пациентки Patient's genotype			
		Т. T.	Ш. Sh.	И. I.	Б. B.
<i>MTHFR</i> rs1801133 G>A	0,3	G/A	G/A	G/G	G/A
<i>MTHFR</i> rs1801131 T>G	0,33	T/G	T/T	T/T	T/T
<i>MTR</i> rs1805087 A>G	0,22	A/A	A/A	A/A	A/G
<i>MTRR</i> rs1801394 A>G	0,55	A/G	A/A	A/G	G/G
<i>SLC19A1</i> rs2838958 G>A	0,56	G/A	G/A	A/A	G/A
<i>SLC19A1</i> rs1051266 C>T	0,43	C/T	C/T	C/C	C/T
<i>SLCO1B1</i> rs4149056 T>C	0,21	T/T	T/C	T/T	C/C

Примечание. ЧАА — частота альтернативного аллеля по базам данных dbSNP или RUSeq [25].

Note. AAF — alternative allele frequency according to the dbSNP or RUSeq databases [25].

во взаимосвязи нейротоксичности и времени элиминации МТХ. Подобные состояния требуют расширенного обследования пациента, включая инструментальные методы: МРТ, компьютерную томографию, электроэнцефалографию, клинические, биохимические, микробиологические, иммуносерологические и ПЦР-исследования. Высока значимость мультидисциплинарного подхода в ведении таких пациентов.

На сегодняшний день по результатам фармакогенетических исследований в области эффективности и токсичности высоких доз МТХ выявлены генетические варианты с уровнем доказательности 2А, что означает наличие некоторых свидетельств в пользу комбинации вариант — лекарство, пока не имеющих определенного клинического применения [26]. К таким вариантам уровня 2А относится rs1801133 в гене *MTHFR*. Отмечен гетерозиготный генотип G/A *MTHFR* rs1801133 (с.677C>T) у 3 пациенток с выраженной токсичностью МТХ, однако небольшая группа пациентов не позволяет делать окончательные выводы. Сочетание гетерозиготных генотипов по 2 полиморфизмам гена *MTHFR*, rs1801131 и rs1801133, у одного из пациентов может усугублять тяжесть побочных реакций МТХ. В одном из клинических случаев авторы провели скрининг 21 SNP в 11 соответствующих генах у 5-летней пациентки с ОЛЛ и проявлениями нейротоксичности МТХ. Установлено, что пациентка была гомозиготна по полиморфизму С677Т в гене *MTHFR*, который присутствует у 10–20 % жителей Китая [27].

В нашем исследовании аллель G rs1801394 в гене *MTRR* выявлен у 3 пациенток, в 1 случае в гомозиготном состоянии. Ранее было показано, что аллель G ассоциирован с большей вероятностью развития токсических эффектов при лечении МТХ детей с ювенильным идиопатическим артритом [28]. В другом исследовании показано, что генотипы AG + GG ассоциированы с замедленной элиминацией МТХ у взрослых пациентов с ОЛЛ по сравнению с генотипом AA [29].

Также следует отметить сочетание гетерозиготного генотипа G/A *SLC19A1* rs2838958 и гетерозиготного генотипа C/T *SLC19A1* rs1051266 у 3 из 4 пациенток с признаками тяжелой нейротоксичности. Ранее для аллеля A rs2838958 в гене *SLC19A1* была показана поддержка элиминации высокодозного МТХ [30, 31]. В нашем исследовании у пациентки И. с генотипом A/A rs2838958 в гене *SLC19A1* наблюдали замедленную элиминацию МТХ.

Полиморфизм rs4149056 T>C в гене *SLCO1B1* также активно исследуется в плане влияния на скорость элиминации МТХ, однако данные противоречивы. Показано, что аллель С ассоциирован с замедленной элиминацией МТХ у детей с ОЛЛ [32]. В нашем исследовании выявлены 1 гетерозиготный T/C и 1 гомозиготный C/C генотипа rs4149056, причем в обоих случаях у пациенток наблюдали своевременную элиминацию МТХ. Это может быть связано с малым числом наблюдений, а также наличием более сложных взаимосвязей между полиморфизмом генов и фармакокинетикой МТХ.

Заключение

Метотрексат, используемый в высоких дозах, представляет собой неотъемлемый компонент успешной терапии НХЛ у детей. Одними из грозных осложнений терапии являются неврологические поражения, которые могут проявляться в виде судорог, инсультоподобных симптомов, афазии и других нарушений. Риск

возникновения данных побочных эффектов обусловлен особенностями фармакокинетики и фармакодинамики МТХ, который нарушает гомеостаз фолиевой кислоты в ЦНС и вызывает прямое повреждение нейронов. Согласно данным литературы, важную роль играют полиморфизмы генов, связанных с метаболизмом фолатов и транспортом МТХ, таких как *SLC19A1*, *MTHFR*, *ADORA2A* и др. Мутации и полиморфизмы в этих генах могут изменять эффективность транспор-

та и метаболизма МТХ, что увеличивает риск нейротоксичности.

Единые клинические рекомендации, позволяющие полностью предотвратить или минимизировать нейротоксические осложнения, не разработаны. Поэтому важным направлением является прогнозирование вероятности развития нейротоксичности. Данные о генетических полиморфизмах могут стать одним из эффективных инструментов решения этой задачи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tamaru J.I. [2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms]. Rinsho Ketsueki 2017;58(10):2188–93. (In Japanese). DOI: 10.11406/rinketsu.58.2188
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. Feinsilber D., Leoni R.J., Siripala D. et al. Evaluation, identification, and management of acute methotrexate toxicity in high-dose methotrexate administration in hematologic malignancies. Cureus 2018;10(1):e2040. DOI: 10.7759/cureus.2040
4. Howard S.C., McCormick J., Pui C.H. et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. Oncologist 2016;21(12):1471–82. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0164
5. Sun Q., Xie Y., Zhao W.H. et al. [Adverse effects of high-dose methotrexate therapy]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2017;19(7):781–5. (In Japanese). DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.07.010
6. Mateos M.K., Marshall G.M., Barbaro P.M. et al. Methotrexate-related central neurotoxicity: clinical characteristics, risk factors and genome-wide association study in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2022;107(3):635–43. DOI: 10.3324/haematol.2020.268565
7. Widemann B.C., Adamson P.C. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncologist 2006;11(6):694–703. DOI: 10.1634/theoncologist.11-6-694
8. DrugBank. Methotrexate. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563> (accessed 29.07.2024).
9. Śliwa-Tytka P., Kaczmarek A., Lejman M., Zawitkowska J. Neurotoxicity associated with treatment of acute lymphoblastic leukemia chemotherapy and immunotherapy. Int J Mol Sci 2022;23(10):5515. DOI: 10.3390/ijms23105515
10. Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D. et al. 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
11. Cole P.D., Kamen B.A. Delayed neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2006;12(3):174–83. DOI: 10.1002/mrdd.20113
12. Cordelli D.M., Masetti R., Zama D. et al. Central nervous system complications in children receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. Front Pediatr 2017;5:105. DOI: 10.3389/fped.2017.00105
13. Vora A.J., Goulden N., Mitchell C.D. et al. UKALL 2003, a randomised trial investigating treatment intensification for children and young adults with minimal residual disease defined high risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 2012;120(21):136. DOI: 10.1182/blood.V120.21.136.136
14. Li W., Mo J., Yang Z. et al. Risk factors associated with high-dose methotrexate induced toxicities. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2024;20(4):263–74. DOI: 10.1080/17425255.2024.2332366
15. Vezmar S., Becker A., Bode U. et al. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. Chemotherapy 2003; 49(1-2):92–104. DOI: 10.1159/000069773
16. Bond J., Hough R., Moppett J. et al. “Stroke-like syndrome” caused by intrathecal methotrexate in patients treated during the UKALL 2003 trial. Leukemia 2013;27(4):954–6. DOI: 10.1038/leu.2012.328
17. Forster V.J., van Delft F.W., Baird S.F. et al. Drug interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients. Cancer Chemother Pharmacol 2016;78(5):1093–6. DOI: 10.1007/s00280-016-3153-0
18. Škorić B., Kuzmanović M., Jovanović M. et al. Methotrexate concentrations and associated variability factors in high dose therapy of children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Pediatr Hematol Oncol 2023;40(5):446–57. DOI: 10.1080/08880018.2023.2168809
19. Chen Y., Shen Z. Gene polymorphisms in the folate metabolism and their association with MTX-related adverse events in the treatment of ALL. Tumor Biol 2015;36(7):4913–21. DOI: 10.1007/s13277-015-3602-0
20. Tsujimoto S.I., Yanagimachi M., Tanoshima R. et al. Influence of *ADORA2A* gene polymorphism on leukoencephalopathy risk in MTX-treated pediatric patients affected by hematological malignancies. Pediatr Blood Cancer 2016;63(11):1983–9. DOI: 10.1002/pbc.26090
21. Ramalingam R., Kaur H., Scott J.X. et al. Evaluation of cytogenetic and molecular markers with MTX-mediated toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Cancer Chemother Pharmacol 2022;89(3):393–400. DOI: 10.1007/s00280-022-04405-7
22. Cohen I.J. Neurotoxicity after high-dose methotrexate (MTX) is adequately explained by insufficient folinic acid rescue. Cancer Chemother Pharmacol 2017;79(6):1057–65. DOI: 10.1007/s00280-017-3304-y
23. Afshar M., Birnbaum D., Golden C. Review of dextromethorphan administration in 18 patients with subacute methotrexate central nervous system toxicity. Pediatr Neurol 2014;50(6):625–9. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.048
24. Ikonnikova A.Y., Filippova M.A., Surzhikov S.A. et al. Biochip-based approach for comprehensive pharmacogenetic testing. Drug Metab Pers Ther 2020. DOI: 10.1515/dmpt-2020-0155
25. База данных RUSeq. Доступно по: <http://ruseq.ru>
RUSeq data base. Available at: <http://ruseq.ru>. (In Russ.).
26. PharmGKB. Available at: <https://www.pharmgkb.org>
27. Vagace J.M., Caceres-Marzal C., Jimenez M. et al. Methotrexate-induced subacute neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia carrying genetic polymorphisms related to folate homeostasis. Am J Hematol 2011;86(1):98–101. DOI: 10.1002/ajh.21897

28. Chen Y., Zou K., Sun J. et al. Associations between gene polymorphisms and treatment outcomes of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pharmacogenomics* 2018;19(6):529–38. DOI: 10.2217/pgs-2017-0208
29. Hao Q., Song Y., Fang Q. et al. Effects of genetic polymorphisms on methotrexate levels and toxicity in Chinese patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Sci* 2022;5(1):32–8. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000142
30. Zhan M., Chen Z., Ding C. et al. Risk prediction for delayed clearance of high-dose methotrexate in pediatric hematological malignancies by machine learning. *Int J Hematol* 2021;114(4):483–93. DOI: 10.1007/s12185-021-03184-w
31. Zobeck M., Bernhardt M.B., Kamdar K.Y. et al. Novel and replicated clinical and genetic risk factors for toxicity from high-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacotherapy* 2023;43(3):205–14. DOI: 10.1002/phar.2779
32. Ramsey L.B., Panetta J.C., Smith C. et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLCO1B1. *Blood* 2013;121(6):898–904. DOI: 10.1182/blood-2012-08-452839

Вклад авторов

З.К. Симавонян, Т.Т. Валиев, А.Л. Кашанина, В.В. Семенова, А.Р. Железняк, Л. Сердан Рамос, А.Ю. Иконникова, Т.В. Наседкина: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных литературы, сбор и анализ собственных данных, написание и окончательное одобрение текста статьи.

Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Authors' contributions

Z.K. Simavonyan, T.T. Valiev, A.L. Kashanina, V.V. Semenova, A.R. Zheleznyak, L. Serdan Ramos, A.Yu. Ikonnikova, T.V. Nasedkina: concept and design development, review of publications, data collection and analysis, article writing, final article approval.

All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.К. Симавонян / Z.K. Simavonyan: <https://orcid.org/0009-0008-1361-0082>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

В.В. Семенова / V.V. Semenova: <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

А.Р. Железняк / A.R. Zheleznyak: <https://orcid.org/0009-0000-0075-9840>

Л. Сердан Рамос / L. Serdan Ramos: <https://orcid.org/0009-0002-3663-0920>

А.Ю. Иконникова / A.Yu. Ikonnikova: <https://orcid.org/0000-0002-8434-5916>

Т.В. Наседкина / T.V. Nasedkina: <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.