

Е.В. Вильчевская*Институт неотложной
и восстановительной хирургии
АМН Украины**Детский онкогематологический
центр, Донецк, Украина*

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СРЕДНИХ ДОЗ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз у детей, метотрексат, химиотерапия, побочные реакции.

Резюме. Системное применение метотрексата в сочетании с его интратекальным введением у детей с острым лимфобластным лейкозом приводит к развитию побочных реакций со стороны различных органов и систем, особенно нервной системы. Нейротоксичность подтверждается результатами исследования биоэлектрической активности головного мозга в период применения метотрексата в дозе 1 г/м² внутривенно в сочетании с его интратекальным введением.

Лечение острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) условно можно разделить на фазу интенсивной терапии и фазу поддерживающей терапии. В фазу интенсивного лечения всем больным назначают химиотерапию, включая метотрексат (МТ) в высоких дозах внутривенно, а также интратекальное введение МТ.

Известно, что ряд химиопрепаратов обладает нейротоксическим действием. МТ представляет собой антиметаболит, относящийся к группе аналогов фолиевой кислоты. Он является S-фазовоспецифическим препаратом. Активность его обусловлена ингибированием синтеза ДНК, РНК, тимидина и белка в результате относительно необратимого связывания с дигидрофолатредуктазой, что препятствует восстановлению дигидрофолата в активный тетрагидрофолат. МТ, применяемый в высоких дозах, проникает через гематоэнцефалический барьер в значительных количествах. Препарат подвергается биотрансформации в печени, время достижения максимальной концентрации наступает через 1–2 ч, а период полувыведения составляет 8–15 ч. При нормальной функции почек МТ выводится в течение 2 сут в неизменном виде (до 80–90%) и с желчью (до 10%). Однако при повторных введениях отмечается некоторое накопление полиглутаматов в тканях. Известно, что МТ обладает достаточно широким спектром побочных эффектов: изъязвления слизистой оболочки и желудочно-кишечные кровотечения, энтерит или перфорация кишечника, возможно, со смертельным исходом, лейкопения, тромбоцитопения, язвенный стоматит, гингивит, фарингит, почечная недостаточность, кожный васкулит, гепатотоксическое действие.

Обследованы 69 детей (38 мальчиков и 31 девочка) с ОЛЛ в возрасте от 6 до 15 лет (в среднем — 10,5 ± 1,1 года). Все дети находились в стадии клинико-гематологической ремиссии и чувствовали себя хорошо. Отмечены анемия (95 ± 25 Г/л) у 32 детей, тромбоцитопения (35 ± 11%) — у 12 и лейкопения (1,0 ± 0,5 Г/л) — у 18. По окончании М-протокола

программы ALL-BFM-90 (m) детей консультировал невропатолог, изучали биоэлектрическую активность коры головного мозга путем исследования электроэнцефалограммы (ЭЭГ), а также линейной скорости кровотока в артериях основания мозга. М-протокол проводили через 79–96 дней после начала лечения (в среднем — 87,5 дня). На протяжении 8 нед каждому ребенку 4 раза в день внутривенно вводили МТ в дозе 1 г/м² на одно введение совместно с 6-меркаптопурином в дозе 25 мг/м².

Методика введения МТ была следующей. Препарат вводили внутривенно в течение 24 ч (¹/₁₀ общей дозы в первые 30 мин, а остальные ⁹/₁₀ дозы — в последующие 23,5 ч). Перед и во время инфузии осуществляли адекватную гидратацию организма (3000 мл/м²) и алкализацию мочи. Инфузию МТ начинали только тогда, когда рН мочи превышал 7,5. Затем через 48 и 52 ч после начала применения МТ вводили фолиевую кислоту в дозе 15 мг/м². МТ использовали каждые 2 нед.

Помимо внутривенного всем больным вводили МТ по 4 раза эндолюмбально в разовой дозе 10–12 мг в зависимости от возраста пациентов (2–3 года — 10 мг; старше 3 лет — 12 мг). Интервалы между введениями препарата составляли 14 дней у 58 (84%) больных, только у 11 (16%) детей интервалы между введениями составляли 17–24 дня. Удлинение интервалов у 5 больных было обусловлено значительным снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов, у 6 — присоединением инфекции: ОРВИ — у 2, пневмонии — у 2, ветряной оспы — у 1, лакунарной ангины — у 1. Таким образом, продолжительность 4 введений составила 56 ± 0,7 сут, минимальная суммарная доза МТ, вводимого внутривенно, для каждого из 69 обследованных — 2400 мг, максимальная — 5200 мг (в среднем — 3300 ± 1300 мг), эндолюмбально — 40 и 48 мг (в среднем — 42 ± 2,4 мг соответственно).

Несмотря на то, что у большинства больных отмечена удовлетворительная переносимость инфу-

зии МТ, в процессе лечения возникли побочные реакции (табл. 1).

Таблица 1
Побочные реакции у детей с ОЛЛ в период проведения М-протокола программы ALL-BFM-90 (n)

Симптом	Количество больных	
	Абс. число	%
Со стороны нервной системы:		
головная боль	10	14,5
тошнота	8	11,6
рвота	5	7,25
нарушение мозгового кровообращения	2	2,9
Со стороны кожи и слизистых оболочек:		
мукозит	11	15,95
дерматит специфический	6	8,7
Гепатопатия	14	20,3
Миелосупрессия	12	17,4

Таким образом, при внутривенном введении МТ у большинства больных отмечены различные побочные реакции, причем наиболее часто — со стороны нервной системы — у 25 (36,5%) детей. Ухудшалось общее состояние — возникали головная боль, тошнота, реже многократная рвота и даже такое тяжелое осложнение, как нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Следующее по частоте место занимали поражения слизистых оболочек и кожи (21,75%). Наиболее часто у больных диагностировали мукозит, который проявлялся воспалительными изменениями слизистой оболочки ротовой полости и глотки, 5 детей жаловались на осиплость голоса, у 6 — выявлено язвенное поражение слизистой оболочки ротовой полости. У 6 больных обнаружен специфический дерматит, причем у большинства из них — с очаговыми нарушениями (чаще в области шеи, заушной области), а также изолированный перианальный дерматит. Лишь у 1 больного было отмечено генерализованное поражение кожи с отеком и гиперемией. У 14 больных была зарегистрирована гепатопатия, которая проявлялась увеличением печени, редко гипербилирубинемией (до 52 ммоль/л) за счет прямой фракции (у 3 больных) и повышением уровня трансаминаз (2,1–5,1 ммоль/л). В комплексе лечения таких больных включали гепатопротекторы, но, несмотря на это, уровень билирубина и трансаминаз снижался только через 1–3 сут по завершении инфузии МТ. У 12 больных была зарегистрирована супрессия костномозгового кроветворения. Проявлением миелосупрессии была тромбоцитопения (20%) в сочетании с лейкопенией (1,5 Г/л). Почти у всех больных выраженная миелосупрессия наблюдалась после третьего или четвертого введения МТ и только у 2 — после первого. В таких случаях интервал до следующего введения приходилось увеличивать от 3 до 8 сут. При этом мы не применяли колониестимулирующие факторы, и уровень тромбоцитов и лейкоцитов восстанавливался самопроизвольно. Эти данные свидетельствовали о достаточно высокой токсичности МТ для нервной системы. При этом у детей более старшего возраста (10–15 лет) осложнения возникали чаще и протекали тяжелее. Возможно, это связано с особенностями фармакокинетики МТ у детей старшего возраста (скорость

выведения препарата из крови детей старшего возраста меньше, чем у младших детей).

Всех 69 больных по завершении М-протокола консультировал невропатолог (табл. 2).

Таблица 2
Клинические проявления поражения ЦНС у детей с ОЛЛ по завершении М-протокола программы ALL-BFM-90-M

Основной синдром	Количество больных	
	Абс. число	%
Астеноневротический (церебрастенический)	4	5,8
Гипертензивный (сосудисто-ликворная дисциркуляция)	8	11,6
Токсическая полинейропатия (гиперестезия стоп и кистей)	14	20,3
Итого	26	37,7

Из 69 обследованных у 14 (20,3%) были обнаружены проявления токсической полинейропатии, а у 8 (11,6%) — гипертензивный синдром. Эти синдромы отсутствовали у них в момент диагностики ОЛЛ и появились только после терапии МТ в высоких дозах.

По завершении М-протокола программы ALL-BFM-90-M у всех 69 больных и здоровых детей контрольной группы исследовали биоэлектрическую активность коры головного мозга с помощью ЭЭГ.

Как видно из данных, приведенных на рисунке, в этот период результаты ЭЭГ существенно ухудшились по сравнению с данными, полученными после проведения I протокола. Число детей с выраженными изменениями ЭЭГ увеличилось до 44,9% по сравнению с 27,5% после I протокола. Число больных с умеренными изменениями ЭЭГ уменьшилось с 42,5% после I протокола до 33,4% после М-протокола.

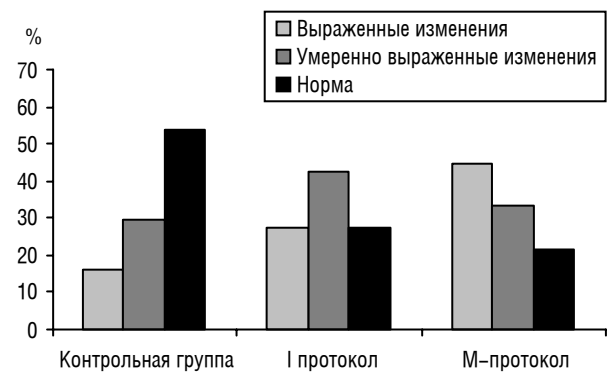


Рисунок. Структура изменений, обнаруженных на ЭЭГ, у детей с ОЛЛ, получивших лечение по М-протоколу

Важным дополнением к визуальной оценке явился спектральный анализ ЭЭГ, показатели которого в динамике представлены в табл. 3.

При проведении спектрального анализа было установлено, что в среднем в группе после М-протокола отмечено нарастание медленных волн, а альфа-ритм был достоверно снижен ($p < 0,05$). Это свидетельствовало об ухудшении ЭЭГ по сравнению с аналогичными показателями после проведения I протокола и о нейротоксическом действии МТ.

Таким образом, анализируя побочные реакции у детей после проведения М-протокола, установлено, что наибольшее количество осложнений (36,25%) отмечено со стороны нервной системы, несколько меньше (21,75%) — со сторо-

Динамика показателей спектрального анализа ЭЭГ больных с ОЛЛ после I протокола, M-протокола программы ALL-BFM-90-M и у детей контрольной группы

Период исследования (сут)	Спектр ЭЭГ				
	Дельта-ритм (0,5–3 к/с) (%)	Тета-ритм (4–7 к/с) (%)	Альфа-ритм (8–13 к/с) (%)	Бета ₁ -ритм (14–20 к/с) (%)	Бета ₂ -ритм (21–32 к/с) (%)
После I протокола (n = 113) (8,45 ± 0,58)	33,7 ± 10,51	32,14 ± 9,37	23,86 ± 5,58	7,87 ± 1,76	2,43 ± 1,11
После M-протокола (n = 69) (8,67 ± 1,0)	47,4 ± 8,08	28,0 ± 6,59	10,89 ± 4,31*	11,22 ± 8,17	2,45 ± 0,85
Контрольная группа (n = 67) (10,2 ± 0,59)	32,3	26,8	24,6	15,4	0,9

* Показатели статистически значимы, различия $p < 0,05$.

ны кожи и слизистых оболочек, примерно с одинаковой частотой возникали гепатопатия (20,3%) и миелосупрессия (17,3%). Наиболее часто (у 20,3% больных) по завершении M-протокола диагностировали синдром токсической полинейропатии, реже (у 11,6%) — синдром сосудисто-ликворной дисциркуляции и церебрастенический синдром (у 5,8%). Общая структура ЭЭГ ухудшилась за счет увеличения количества ЭЭГ с выраженными изменениями, а при спектральном анализе ЭЭГ выявлено достоверное снижение альфаритма и нарастание частоты медленных волн. Обнаруженные нами изменения свидетельствуют о том, что системное применение МТ в высоких дозах в сочетании с интратекальным его введением оказывает токсическое действие на различные органы и системы организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гнездицкий ВВ. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: ТРТУ, 1997. 512 с.
2. Жирмунская ЕА. Клиническая электроэнцефалография (цифры, гистограммы, иллюстрации). Москва: Вега-Поинт, 1993. 33 с.
3. Bleyer WA. Chemoradiotherapy interactions in the CNS. *Med Pediatr Oncol* 1998; **1**: 10–6.
4. Bleyer WA, Coccia PP, Sather HN, *et al.* Reduction in central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. *J Clin Oncol* 1983; **1**: 317–25.
5. Bleyer WA, Nelson A, Kamen BA. Accumulation of methotrexate in systemic tissue after intrathecal administration. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; **19**: 530–2.
6. Butler RW, Hill JM, Steinherz PG, *et al.* Neuropsychologic effects of cranial irradiation, intrathecal methotrexate and systemic methotrexate in childhood cancer. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 2612–29.
7. Chessells JM, Cox T, Kendall B, *et al.* Neurotoxicity in lymphoblastic leukemia: Comparison of oral and intramuscular methotrexate and two doses of radiation. *Arch Dis Child* 1990; **65**: 416–22.
8. Conter V, Arico M, Valsecchi MG, *et al.* Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin—Frankfurt—Munster-based intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 2497–502.
9. Dibenedetto SP, Ragusa R, Vaccaro A, *et al.* Effects of age on neurocognitive function after administration of high-dose of methotrexate for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1997; **4**: 385–91.
10. Kubo M, Azuma E, Arai S, *et al.* Transient encephalopathy following a single dose of high-dose methotrexate in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; **9**: 157–65.
11. Mahoney DH, Shuster JJ, Nitschke R, *et al.* Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: An association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal

triple therapy. A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1712–22.

12. Ochs J, Mulhern RK, Rairclough U, *et al.* Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: a prospective study. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 145–51.

13. Pui CH, Mahmoud NH, Rivera GK, *et al.* Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; **92**: 411–5.

14. Von der Weid NX, de Crousaz H, Eck D, *et al.* Acute fatal myeloencephalopathy after combined intrathecal chemotherapy in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1991; **19**: 192–8.

15. Yim YS, Mahoney DH, Oshman DG. Hemiparesis and ischemic changes of the white matter after intrathecal therapy for children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1991; **67**: 2058–61.

TOXIC EFFECT OF MEDIUM DOSES OF METHOTREXATE IN TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA

E. V. Vilchevskaya

Summary. Intravenous administration of methotrexate in combination with its intrathecal administration in children with acute lymphoblastic leukaemia leads to indirect effect of various organs and systems, especially, the nervous system. The fact of neurotoxic effect was proved by investigation of bioelectric activity of the encephalon at the time of intravenous administration of methotrexate in a dose of 1 g/m² in combination with its intrathecal administration.

Key Words: acute lymphoblastic leukaemia in children, methotrexate, chemotherapy, concurrent reactions.

Адрес для переписки:

Вильчевская Е. В.
83045, Донецк, Ленинский просп., 47
Детский онкогематологический центр
E-mail: vilchevskaya@yandex.ru