

DOI: 10.15690/pf.v17i1.2077

О.П. Ковтун, В.В. Базарный, О.В. Корякина, А.Н. Абдуллаев

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей.

Обзор литературы

Контактная информация:

Корякина Оксана Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 620028, Свердловская обл., Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: +7 (343) 214-86-52, e-mail: koryakina09@mail.ru

Статья поступила: 24.01.2020 г., принята к печати: 28.02.2020 г.

В статье представлен обзор литературы по проблеме нейротоксических осложнений химиотерапии у детей, проведен поиск по базам данных PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и др. В современной литературе много работ посвящено изучению распространения, структуры и клинической картины химиоиндуцированных неврологических расстройств. В целом анализ литературных источников показал, что частота встречаемости нейротоксических осложнений широко варьирует в зависимости от проводимых методов исследований и используемых химиотерапевтических препаратов. Проявления химиоиндуцированных неврологических расстройств достаточно разнообразны и сопровождаются поражением центральной и периферической нервной системы. Однако, показано, что препараты платины оказывают преимущественно ототоксическое действие с поражением слухового нерва. При лечении алкалоидами барвинка достаточно часто формируется периферическая полинейропатия. На фоне приема метотрексата и ифосфамида развивается метаболическая энцефалопатия. К основным проявлениям нейротоксичности препарата цитарабина относят поражение мозжечка. Присоединение неврологических симптомов снижает качество жизни пациентов, усугубляет течение основного заболевания и влияет на прогноз. В некоторых исследованиях представлены результаты изучения причин и патогенетических механизмов нейротоксических реакций, выявлены изменения генома, связанные с риском развития специфических токсических эффектов. Несмотря на то, что многие патогенетические механизмы химиоиндуцированных нейротоксических осложнений расшифрованы, значение лабораторных предикторов для прогнозирования и ранней оценки этих осложнений не установлено, что определяет направление дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова: химиотерапия, токсическая энцефалопатия, периферическая полинейропатия; литературный обзор.

(Для цитирования: Ковтун О.П., Базарный В.В., Корякина О.В., Абдуллаев А.Н. Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей. Обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (1): 12–17. doi: 10.15690/pf.v17i1.2077)

Olga P. Kovtun, Vladimir V. Bazarny, Oksana V. Koryakina, Alexandr N. Abdullaev

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Neurotoxic Complications of Chemotherapy in Children. Literature Review

The article provides the review of literature on the issue of neurotoxic complications of chemotherapy in children. The data search was carried out in the PubMed, CyberLeninka, RSCI databases and others. There are many works devoted to studying the distribution, structure, and clinical features of chemo-induced neurological disorders in modern literature. In general, analysis of literature has shown that the incidence of neurotoxic complications varies widely depending on the research methods and used chemotherapeutic drugs. Manifestations of chemotherapy-induced neurological disorders are quite diverse and accompanied by the central and peripheral nervous system damage. However, it has been shown that the platinum-based drugs have effective ototoxic effect with the damage of the auditory nerve. The Vincristine often causes peripheral polyneuropathy. Methotrexate and Ifosfamide cause metabolic encephalopathy. Cytarabine's neurotoxicity is the damage of the cerebellum. The addition of neurological symptoms leads to decrease in the quality of life of patients. Some studies present the results of study of the causes and pathogenetic manifestations of neurotoxic reactions, changes in the genome associated with the development of specific toxic effects are identified. Despite the fact that many pathogenetic mechanisms of chemotherapy-induced neurotoxic complications have been revealed, the significance of laboratory predictors for prognosing and early assessment of these complications has not been essentially established yet, thus, there is the need for further study of this topic.

Key words: chemotherapy protocols, toxic encephalopathy, peripheral neuropathy, review.

(For citation: Kovtun Olga P., Bazarny Vladimir V., Koryakina Oksana V., Abdullaev Alexandr N. Neurotoxic Complications of Chemotherapy in Children. Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020; 17 (1): 12–17. doi: 10.15690/pf.v17i1.2077)

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных методов лечения онкологических заболеваний у детей является химиотерапия. Высокая чувствительность большинства опухолей в детском возрасте к лекарственным препаратам обусловлена морфологическими особенностями, в частности низкой дифференцировкой опухолей, высокой пролиферативной активностью с общей и местной агрессивностью опухолевого процесса, быстрым ростом и метастазированием. В педиатрической практике, как правило, используется сочетание нескольких препаратов, которые в той или иной степени активны при данной опухоли. Препараты для полихимиотерапии подбирают таким образом, чтобы они имели различные механизмы действия, а их побочные действия не суммировались. Однако применение химиотерапевтических препаратов определяется высокой частотой побочных эффектов, в том числе связанных с нейротоксичностью. Присоединение неврологической симптоматики к основной клинической картине онкологического заболевания существенно усугубляет тяжесть состояния больных и влияет на прогноз.

Цель — оценить состояние проблемы, связанной с формированием нейротоксических осложнений химиотерапии у детей, по результатам анализа зарубежной и отечественной литературы. Нами проведен поиск по базам данных PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и другим источникам литературы, посвященным изучению патогенетических механизмов и клинических особенностей химиоиндуцированных неврологических расстройств. Проанализировано 47 источников литературы за последние 10 лет, включая современные издания периода 2015–2020 гг.

НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ: ИЗУЧЕНИЕ ПРИЧИН И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Общие сведения о вариабельности нейротоксичных свойств химиопрепаратов

Вариабельность манифестации нейротоксичности химиопрепаратов достаточно широка. Нейротоксические эффекты могут быть острыми, подострыми или отдаленными по времени возникновения, обратимыми или необратимыми (или же частично обратимыми) по типу их регресса. При лечении опухолей центральной нервной системы нейротоксичность усугубляется действием самой опухоли на нервную систему, дополнительными методами терапии и собственно нейротоксичностью препарата [1, 2]. Для детского возраста характерно развитие комплекса когнитивных нарушений на фоне химиотерапии [3–5]. В исследовании РОНЦ им. Н.Н. Блохина были выявлены достоверные признаки нейротоксичности химиотерапии, которые определялись с помощью ЭЭГ-мониторирования. Отмечено, что увеличение значений волн дельта- и тета-диапазона, снижение альфа- и повышение бета1- и бета2-активности проявлялось повышением уровня тревожности и выбором стратегии поведения пациентов [6]. Влияние химиотерапии на снижение когнитивных и интеллектуальных функций оценивали С. Mohrtaup и соавт. [7]. Исследование когнитивных навыков проводилось с помощью нейрофизиологических тестов, интеллектуальная эффективность изучалась по анализу школьной успеваемости и анкетированию детей. Выявлено, что 1/3 пациентов имелись сложности как минимум по одной дисциплине в школе, в 89% случаев наблюдались различные отклонения при

прохождении нейрофизиологического теста [7]. В работе P. Duffner и соавт. [8] было отмечено достоверное снижение IQ у детей, получивших химиотерапию, в сравнении с контрольной группой.

В исследовании, проведенном на базе НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, получены данные о распространенности нервно-мышечных осложнений у детей и подростков с гемобластомами, систематизирована клиническая картина; предложена классификация химиоиндуцированной полинейропатии по степени тяжести при острых лейкозах и лимфомах, установлена ее электрофизиологическая характеристика. По результатам исследования показано, что химиоиндуцированная полинейропатия была выявлена в 76% случаев при терапии острого миелобластного лейкоза. Преобладала полинейропатия 1–2-й степени тяжести (88,5%), реже развивалась полинейропатия 3–4-й степени тяжести (11,5%). У пациентов с острым миелобластным лейкозом химиоиндуцированная полинейропатия развивалась чаще и имела более тяжелую форму при рефрактерном и рецидивирующем течении заболевания. При проведении электронейромиографического исследования у больных выявлен аксональный тип повреждения периферических нервов [9].

Нейротоксичность химиопрепаратов определяется различными патогенетическими механизмами. Наиболее чувствительными клетками центральной нервной системы являются нервные клетки-предшественники и олигодендроциты [8]. Среди основных механизмов патогенеза поражения нервной системы выделяют прямую нейротоксичность, иммуноопосредованный ответ и повреждение ДНК [3]. Так, был выявлен рост уровня провоспалительных цитокинов при нарушениях демиелинизирующего характера на фоне курсов химиотерапии [10]. Метотрексат и 5-фторурацил обладают способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать прямое нейротоксическое действие [11]. В одной из работ показано, что метотрексат и циклофосфамид могут стимулировать функцию микроглии [12]. Многие химиотерапевтические препараты оказывают высокое токсическое действие как на пролиферирующие, так и на статичные клетки, особенно при лечении первичных опухолей центральной нервной системы [13, 14].

Одним из наиболее вероятных патогенетических механизмов поражения периферической нервной системы при использовании препаратов платины — формирование каскада апоптоза нейронов. Усиление апоптоза связано со структурным повреждением ДНК в результате образования аддуктов платины и ДНК (Pt-DNA). Так, в исследовании F. Yap и соавт. [15] концентрация аддуктов платины и ДНК имела прямую корреляцию с уровнем апоптоза и обратную — с транскрипционной активностью клетки (за счет увеличения экспрессии ДНК-полимеразы каппа). Вторым апоптозактивирующим фактором является окислительное повреждение ДНК, вызванное активными формами кислорода, образующимися во время лечения. Окислительный стресс обусловлен повреждением митохондрий вследствие аддукции платины и мт-ДНК, которая не имеет большого количества репаративных и защитных систем и поражается ранее ядерной ДНК [16]. Усиление нейротоксичности связывают и со способностью препаратов платины влиять на регуляцию клеточного цикла. Так, цисплатин вызывает изменения в экспрессии факторов регуляции клеточного цикла клеток спинальных ганглиев, таких

как циклин D1, p21, и опосредует гиперфосфорилирование продукта гена ретинобластомы. Дисрегуляция клеточного цикла может привести к попытке повторного вступления в клеточный цикл с большим количеством неотрепарированной ДНК, вызывая, таким образом, апоптоз [17].

Примеры нейротоксического действия некоторых химиотерапевтических препаратов, применяемых в детской онкологической практике

Цисплатин — препарат платины, одной из особенностей которого является способность проникать через гематоэнцефалический барьер. В онкологической практике препарат используют для лечения нейро- и нефробластом, опухолей из эмбриональных клеток и первичных опухолей центральной нервной системы у детей и подростков [18].

При системном применении препарат способен проникать в центральную нервную систему, при этом происходит поражение гиппокампальных синапсов и клеток-предшественников. Для цисплатина, как и для других аналогов платины, наиболее характерно ототоксическое действие, которое является основной проблемой в детской онкологической практике [13, 19]. В исследованиях, посвященных изучению потери слуха или снижению его остроты у детей, показано, что частота встречаемости ототоксических проявлений после приема цисплатина варьировала от 20 до 67 % [20, 21]. Такой широкий диапазон группа авторов связала с тем, что в ряде случаев не учитывались факторы и условия, которые могли усиливать ототоксический эффект цисплатина, в частности комбинация с другими химиотерапевтическими агентами. Так, например, комбинация цисплатина и карбоплатина, который в монотерапии обладает меньшим ототоксическим эффектом, определяла синергическое действие на функцию слухового нерва с более высоким риском ототоксичности у детей [22]. Также пациенты, получающие химиотерапию цисплатином, имеют риск возникновения таких нейротоксических осложнений, как когнитивный дефицит [23], периферическая нейропатия.

Винкристин — алкалоид барвинка; оказывает действие на субъединицу β -тубулина микротрубочек, которые являются важным компонентом аксонов нервных волокон. Производные барвинка вызывают периферическую полинейропатию с прогрессирующим поражением сенсорных и моторных волокон [24, 25]. Частота встречаемости химиоиндуцированных полинейропатий составляет от 20 до 100 % [25]. Основные клинические проявления заболевания характеризуются изолированными расстройствами или сочетанием двигательных, сенсорных и вегетативных нарушений. Моторная нейропатия проявляется мышечной слабостью, атрофией мышц, снижением или потерей периферических глубоких сухожильных рефлексов [24]. При тяжелом течении болезни снижение диапазона движений ограничивает самообслуживание в повседневной жизни, приводит к нарушению походки, неспособности выполнять двигательные функции. У детей раннего возраста могут быть существенно отсрочены основные этапы развития моторики [26]. В верхних конечностях слабость проявляется нарушениями захвата мелких предметов, трудностями при действиях по самообслуживанию. Чувствительные расстройства обычно начинаются с дистальных отделов конечностей, симметрично по типу «перчаток» или «носков», распространяясь на проксимальные отделы. Нередко возникают парестезии по типу чувства жжения,

покалывания или боли, могут быть ощущения онемения, что приводит к затруднению использования пораженных конечностей [25, 26]. Вегетативная дисфункция, вызванная воздействием химиотерапии, проявляется ортостатической гипотензией и желудочно-кишечными расстройствами.

В ретроспективном исследовании Британского общества гематологии и группы по изучению детских случаев злокачественных новообразований и лейкемии Соединенного королевства в период с 2008 по 2014 г. проводилась оценка нейротоксического действия винкристина. Показано, что у 71 % детей, получавших лечение винкристином, зарегистрировано хотя бы одно проявление нейротоксичности препарата [26]. Авторы ранжировали нейротоксические эффекты по классам в зависимости от степени их клинической выраженности: класс 1 — субъективные ощущения слабости, умеренная парестезия или снижение сухожильных рефлексов; класс 2 — умеренно выраженная слабость, объективные признаки потери чувствительности; класс 3 — объективная слабость со снижением моторной функции, значительная степень чувствительных нарушений; класс 4 — паралич; класс 5 — летальный исход. При анализе винкристиновых полинейропатий отмечено, что моторные и вегетативные нарушения встречались заметно чаще, чем чувствительные, и составили 27, 24 и 14 % случаев соответственно. Нарушение моторной функции соответствовало преимущественно 2-му и 3-му классу, для вегетативной функции преобладающим был 1-й класс симптомов нейротоксичности винкристина [26].

В некоторых работах показано, что нейротоксичность препарата является расозависимой [27]. Так, среди детей европейской расы наблюдаются более высокие показатели нейротоксичности после приема винкристина по сравнению с негроидной расой (34,8 и 4,8 % соответственно). Данную зависимость исследователи объяснили активностью экспрессии гена *CYP3A5* и более эффективным метаболизмом винкристина. Такой путь метаболизма наиболее часто встречается у негроидов. Кроме того, у европейцев чаще выявляется генотип *CYP3A5*3*, который также повышает вероятность нейротоксических эффектов винкристина; у детей с таким генотипом снижена скорость метаболизма химиопрепарата из-за низкой степени активности ферментных систем [28, 29].

Относительно редким, но трагичным побочным эффектом при использовании винкристина является развитие корковой слепоты. Выявлено, что корковая слепота проявляется полной потерей зрения и достаточно часто сочетается с опухолью Вильмса [30]. Нарушение зрения на фоне приема винкристина может быть обусловлено и атрофией зрительного нерва [29, 30].

Метотрексат представляет собой антиметаболит, относящийся к группе аналогов фолиевой кислоты. Это один из основных препаратов, который применяется в различных протоколах лечения онкогематологических заболеваний. При остром лимфобластном лейкозе его применяют в высоких дозах — 1 г/м^2 , что приводит к нейротоксическим осложнениям [31].

В исследовании Е. Вильевской [32] были проанализированы результаты терапии 69 детей с острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 6 до 15 лет. Метотрексат вводили в дозе 1 г/м^2 на одно введение совместно с 6-меркаптопурином из расчета 25 мг/м^2 . На фоне лечения самыми частыми побочными реакциями были нарушения со стороны нервной системы (у 25

детей; 36,5 %). Ухудшалось общее состояние — возникали головные боли, тошнота, реже многократная рвота. У 14 детей (20,3 %) были обнаружены проявления токсической полинейропатии, а у 8 (11,6 %) — гипертензионный синдром. При проведении спектрального анализа ЭЭГ было отмечено нарастание медленных волн и достоверное снижение альфа-ритма [32].

В исследовании D. Vhojwani и соавт. [33] из детской исследовательской больницы Св. Иуды (Мемфис, США) оценили клинические, фармакокинетические и генетические факторы риска клинической нейротоксичности, связанной с метотрексатом, у детей с острым лимфобластным лейкозом. Результаты показали, что клиническая нейротоксичность при использовании метотрексата является временной, и большинство пациентов в дальнейшем могут повторно получать препарат. Выявлены полиморфизмы в генах, связанные с нейрогенезом, которые определяют восприимчивость к нейротоксичности. В ходе исследования с участием 369 детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших метотрексат в высоких дозах, в том числе интратекально, у 73% пациентов была выявлена лейкоэнцефалопатия [33]. Также нейротоксичность проявлялась такими симптомами, как головная боль, судороги, речевые нарушения по типу афазии, двигательные расстройства в виде гемипареза, изменения психического статуса. Использование метотрексата приводило к обратимым изменениям белого вещества головного мозга [34, 35].

Ифосфамид — алкилирующий цитостатик из группы азотистого иприта. Частота возникновения нейротоксических осложнений при его использовании варьирует от 5 до 30 % в общей популяции, до 10 % у детей, по данным разных исследований [36, 37]. Токсическое действие препарата определяется развитием метаболической энцефалопатии различной степени тяжести. Проявления энцефалопатии, ассоциированной с применением ифосфамида, характеризуется нарушением сознания в виде угнетения или психомоторного возбуждения. В ряде случаев отмечаются афазия, атаксия, судороги, недержание мочи. Симптомы чаще всего регистрируются при применении препарата в высоких дозах, нейротоксические нарушения обычно обратимые и регрессируют в период между 48 и 72 ч после отмены ифосфамида, хотя имеются данные о фатальных осложнениях [38]. В исследовании, проведенном итальянскими онкогематологами региона Катания, показано, что у 2 % детей, получавших терапию ифосфамидом в высоких дозах (дозы от 800 мг до 3000 мг), наблюдались нейротоксические эффекты. Наиболее часто регистрировались судороги с преобладанием фокальных приступов. У всех детей отмечались слабость, головокружение, сонливость, у одного ребенка выявлены признаки психической дезориентации. Все симптомы были обратимыми [36].

Цитарабин — пиримидиновый аналог, препарат, который широко используется в онкогематологии, в частности в схемах hupеr-CVAD [39] при лечении острого лимфобластного лейкоза и HiDAC при остром миелобластном лейкозе [40]. Нейротоксическое действие препарата разнообразно: оно может проявляться корковыми нарушениями (расстройство сознания, когнитивный дефицит), периферической нейропатией. Однако поражение мозжечка является одним из наиболее частых проявлений нейротоксичности препарата [41]. В исследованиях показано, что острое поражение мозжечка является дозозависимым и регистрируется при повышении суммарной дозы цитарабина до 36 г/м² [42]. Также в литературе опи-

саны случаи cerebellита при назначении низких (менее 15 г/м²) доз препарата [39]. Отмечено, что дозозависимость нейротоксического действия цитарабина коррелирует с его нефротоксическим действием: у большинства пациентов с острым повреждением мозжечка отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации [43]. Патогенетический механизм нейротоксичности цитарабина до сих пор не уточнен. При патоморфологическом исследовании мозжечка пациентов отмечаются потеря клеток Пуркинью и реактивная пролиферация глиальных клеток, потеря вещества в молекулярных и зернистых слоях, редко наблюдается поражение глубоких ядер мозжечка [44]. Нейротоксичность цитарабина может быть как обратимым побочным эффектом, так и фатальным осложнением. Острый мозжечковый синдром обычно начинается с общемозговых симптомов (сонливость, спутанность сознания, дезориентация, потеря памяти, когнитивная дисфункция), затем присоединяются симптомы мозжечковой недостаточности — атаксия, нарушение соразмерности и чередования движений, расстройство речи [41, 45]. Специфической терапии опосредованного цитарабином поражения мозжечка не существует. В литературе отмечается положительная динамика при использовании плазмафереза или глюкокортикостероидов (метилпреднизолон, дексаметазон) [40, 46].

В целом в настоящее время не определены прогностические параметры нейротоксических реакций указанных препаратов и остаются нерешенными вопросы стандартизации ведения пациентов с химиоиндуцированными неврологическими расстройствами [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная химиотерапия существенно улучшила прогноз при многих онкологических заболеваниях у детей. Оценка успеха медикаментозного лечения во многом зависит от характера и степени тяжести токсических осложнений химиотерапевтических препаратов. Нейротоксичность является одной из важных и, к сожалению, наиболее частых проблем, которые возникают при проведении химиотерапии. Большинство исследований работ направлены на изучение частоты, структуры, клинической характеристики химиоиндуцированных неврологических расстройств. Несмотря на активное изучение медикаментозных неврологических осложнений, наблюдается неуклонный рост токсических эффектов химиопрепаратов. В настоящее время не определены прогностические параметры нейротоксических реакций, остаются нерешенными вопросы стандартизации ведения таких пациентов.

На основании международных стандартов возникает необходимость создания исследовательских групп по изучению причин развития и патогенетических механизмов нейротоксичности химиопрепаратов, определению предикторов неврологических осложнений. Важными аспектами являются разработка новых методов диагностики, направленных на выявление в ранние сроки токсических реакций, групп высокого риска по формированию неврологических расстройств на фоне используемой химиотерапии, а также стандартизация ведения этих пациентов, основанная на внедрении эффективных способов профилактики нейротоксических осложнений, алгоритмов лечения и реабилитации пациентов с химиоиндуцированным поражением нервной системы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

The authors of the article confirmed the absence of a conflict of interest, which must be reported.

ORCID

О.П. Ковтун

<https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

В.В. Базарный

<https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

О.В. Корякина

<https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

А.Н. Абдуллаев

<https://orcid.org/0000-0003-0069-9512>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lemiere J, Vercruyssen T, Jacobs S, et al. Follow-up study of intellectual functioning in children treated for a brain tumor. *Pediatric Blood Cancer*. 2014;61(S2):S282–S282.
2. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63(5):761–767. doi: 10.1007/s00280-008-0876-6.
3. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):192–201.
4. Lofstad GE, Reinfjell T, Hestad K, Diseth TH. Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. *Acta Paediatr*. 2009; 98(1):180–186. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01055.x.
5. Stouten-Kemperman MM, de Ruyter MB, Caan MW, et al. Lower cognitive performance and white matter changes in testicular cancer survivors 10 years after chemotherapy. *Hum Brain Mapp*. 2015;36:4638–4647. doi: 10.1002/hbm.22942.
6. Кузнецова Е.И. Нейротоксическое влияние химиотерапии на функции ЦНС у детей с лимфоидными опухолями // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2014. — Т.58. — №4. — С. 71–77. [Kuznetsova EI. Neurotoxic effects of chemotherapy on the function of the central nervous system in children with lymphoid tumors. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2014;58(4):71–77. (In Russ).] doi: 10.25557/0031-2991.2014.04.71-77.
7. Mohrmann C, Henry J, Hauff M, Hayashi RJ. Neurocognitive outcomes and school performance in solid tumor cancer survivors lacking therapy to the central nervous system. *J Pers Med*. 2015;5(2):83–90. doi: 10.3390/jpm5020083.
8. Duffner PK. The long term effects of chemotherapy on the central nervous system. *J Biol*. 2006;5(7):21. doi: 10.1186/jbiol51.
9. Политова Е.А., Румянцев А.Г., Заваденко Н.Н., и др. Нервно-мышечные осложнения при терапии острого миелобластного лейкоза // Вопросы практической педиатрии. — 2015. — Т.10. — №4. — С. 15–19. [Politova EA, Romyantsev AG, Zavadenko NN, et al. Neuromuscular complications in the treatment of acute myeloid leukemia. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2015;10(4):15–19. (In Russ).]
10. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2003;17(1):S112–118. doi: 10.1016/s0889-1591(02)00077-6.
11. Yang M, Kim JS, Kim J, et al. Neurotoxicity of methotrexate to hippocampal cells in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol*. 2011;82(1):72–80. doi: 10.1016/j.bcp.2011.03.020.
12. Christie LA, Acharya MM, Parihar VK, et al. Impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2012;18(7):1954–1965. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2000.
13. Rzeski W, Pruskil S, Macke A, et al. Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo. *Ann Neurol*. 2004;56(3):351–360. doi: 10.1002/ana.20185.
14. Wefel JS, Witgert ME, Meyers CA. Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *Neuropsychol Rev*. 2008;18(2):121–131. doi: 10.1007/s11065-008-9058-x.
15. Yan F, Liu JJ, Ip V, et al. Role of platinum DNA damage-induced transcriptional inhibition in chemotherapy-induced neuronal atrophy and peripheral neurotoxicity. *J Neurochem*. 2015;135(6):1099–1112. doi: 10.1111/jnc.13355.
16. Kim HS, Guo C, Thompson EL, et al. APE1, the DNA base excision repair protein, regulates the removal of platinum adducts in sensory neuronal cultures by NER. *Mutat Res*. 2015;779:96–104. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.06.010.
17. Calls A, Carozzi V, Navarro X, et al. Pathogenesis of platinum-induced peripheral neurotoxicity: insights from preclinical studies. *Exp Neurol*. 2020;325:113141. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113141.
18. Adamson P, Blaney S, Helman L, et al. *Principles and practice of pediatric oncology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
19. Granowetter L, Rosenstock JG, Packer RJ. Enhanced cisplatin neurotoxicity in pediatric patients with brain tumors. *J Neurooncol*. 1983;1(4):293–297. doi: 10.1007/BF00165711.
20. Van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD010181. doi: 10.1002/14651858.CD010181.pub2.
21. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(10):649–655.
22. Dean JB, Hayashi SS, Albert CM, et al. Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(2):130–134. doi: 10.1097/MPH.0b013e31815d1d83.
23. Hodgson KD, Hutchinson AD, Wilson CJ, Nettelbeck T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(3):297–304.
24. Gomber S, Dewan P, Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *Indian J Pediatr*. 2010;77(1):97–100. doi: 10.1007/s12098-009-0254-3.
25. Arzaniyan MT, Mehdizadeh M, Zamani GR. Vincristine induced neurotoxicity: study of 75 cases. *Iran J Child Neur*. 2009;3(2):39–44.
26. Guram S, Richards E, Messahel B. G21(P) Investigating vincristine neurotoxicity in paediatric haematology/oncology patients: a role for genotyping. *Arch Dis Child*. 2016;101:A15. doi: 10.1136/archdischild-2016-310863.21.
27. Renbarger JL, McCammack KC, Rouse CE, Hall SD. Effect of race on vincristine-associated neurotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:769–771. doi: 10.1002/pbc.21435.
28. Sims RP. The effect of race on the CYP3A-mediated metabolism of vincristine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(1):76–81. doi: 10.1177/1078155214553143.
29. Adhikari S, Dongol RM, Hewett Y, Shah BK. Vincristine-induced blindness: a case report and review of literature. *Anticancer Res*. 2014;(11):6731–6733.
30. Totadri S, Trehan A. Vincristine induced cortical blindness: an alarming but reversible side effect. *Pediatr Hematol Oncol J*. 2016;1(3):61–62. doi: 10.1016/j.phoj.2016.11.001.
31. Рошчик А.С., Колесникова О.И. Высокие дозы метотрексата и система гемостаза у детей с острым лимфобластным лейкозом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — №1-2. — С. 287–287. [Roshchik AS, Kolesnikova OI. Vysokie dozy metotretksata i sistema gemostaza u detei s ostrym limfoblastnym leikozom. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014;(1-2):287–287. (In Russ).]

32. Вильчевская Е.В. Токсическое действие средних доз метотрексата при лечении детей, больных острым лимфобластным лейкозом // Онкология. — 2002. — №4. — С. 212–214. [Vil'chevskaya EV. Toksicheskoe deistvie srednikh doz metotreksata pri lechenii detei, bol'nykh ostrym limfoblastnym leukozom. *Onkologiya*. 2002;(4):212–214. (In Russ).]

33. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):949–959. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0808.

34. Youssef AA, Raafat TA, Madney Y. Child with acute methotrexate related neurotoxicity: Can diffusion weighted MRI help? *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2015;46(4):1149–1153. doi: 10.1016/j.ejnm.2015.07.015.

35. Fisher MJ, Khademian ZP, Simon EM, et al. Diffusion-weighted mr imaging of early methotrexate-related neurotoxicity in children. *Am J Neur*. 2005;26(7):1686–1689.

36. Di Cataldo A, Astuto M, Rizzo G, et al. Neurotoxicity during ifosfamide treatment in children. *Med Sci Monit*. 2009;15(1):CS22–25.

37. Lane S, Wilson S. *Ifosfamide — induced encephalopathy (guide)*. TVCN Principal Treatment Centre Children's Hospital Oxford; 2015. Available from: <http://tvscn.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/09/Cancer-Children-Haematology-Emergencies-Ifosfamide-Induced-Encephalopathy-v3.0-Dec-2015.pdf>.

38. Nicolao P, Giometto B. Neurological toxicity of ifosfamide. *Oncology*. 2003;65(Suppl 2):11–16.

39. Tran PN, Kong XT. Cytarabine induced acute cerebellar syndrome during hyper-CVAD treatment for B-cell acute lympho-

blastic leukemia. *Case Rep Neurol*. 2017;9(1):114–120. doi: 10.1159/000468921.

40. Dotson JL, Jamil MO. Successful treatment of cytarabine-related neurotoxicity with corticosteroids, a case series. *Int J Hematol*. 2018;108(5):554–557. doi: 10.1007/s12185-018-2485-4.

41. Stone JB, De Angelis LM. Cancer treatment-induced neurotoxicity: a focus on newer treatments. *Nature Rev Clin Oncol*. 2016;13(2):92–105. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.152.

42. Sainz de la Maza Cantero S, Jiménez Martín A, de Felipe Mimblera A, Corral Corral Í. Cerebellar toxicity due to cytarabine: a series of 4 cases. *Neurologia*. 2016;31(7):491–492. doi: 10.1016/j.nrl.2014.12.017.

43. Varghese DR, Joseph D, Prabhu R, Anila KN. High dose cytarabine associated cerebellar toxicity: a case report. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2018;8(1):142–143.

44. Pellier I, Leboucher B, Rachieru P, et al. Flushing out of cerebrospinal fluid as a therapy for acute cerebellar dysfunction caused by high dose of cytosine arabinoside: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(12):837–839. doi: 10.1097/MPH.0b013e31802d3e2d.

45. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(1):26–28. doi: 10.1182/blood-2012-07-444851.

46. Malhotra P, Mahi S, Lal V, et al. Cytarabine-induced neurotoxicity responding to methyl prednisolone. *Am J Hematol*. 2004;77(4):416. doi: 10.1002/ajh.20171.

47. Ibrahim EY, Ehrlich BE. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145:102831. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102831.

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ. Методические рекомендации

Авторы: А.А.Баранов, Л.С. Намазова-Баранова,
В.К. Таточенко и др.

2-е издание, переработанное и дополненное

Методические рекомендации освещают вопросы иммунопрофилактики менингококковой инфекции у детей. Менингококковая инфекция, обусловленная *Neisseria meningitidis*, остается одной из важнейших причин инвалидности и смертности пациентов всех возрастов от вакциноуправляемых болезней. В настоящем издании представлена ключевая информация о возбудителе, способах его распространения, основных клинических проявлениях заболеваний, вызванных *N. meningitidis*, полностью раскрыты особенности и схемы наиболее эффективного метода профилактики менингококковой инфекции — иммунизации. В рекомендациях подробно представлена характеристика вакцин, зарегистрированных на территории Российской Федерации, рассмотрены общие принципы вакцинации детей, включая пациентов с хронической патологией. Подробно разъяснен алгоритм действий при проведении активной иммунопрофилактики менингококковой инфекции как среди здоровых, так и пациентов с сопутствующими нозологиями. Методические рекомендации предназначены практикующим педиатрам, аллергологам-иммунологам, инфекционистам, врачам общей практики, а также студентам медицинских вузов.

